

ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

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

REDIGIERT VON

M. v. PFAUNDLER
MÜNCHEN

A. SCHITTENHELM
MÜNCHEN

ACHTUNDFÜNFZIGSTER BAND

MIT 122 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1940

ISBN-13:978-3-642-88829-8 e-ISBN-13:978-3-642-90684-8
DOI: 10.1007/978-3-642-90684-8

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

COPYRIGHT 1940 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1940

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. BÜTTNER, Professor Dr. H. E. Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen. Mit 11 Abbildungen	1
II. MALAGUZZI-VALERI, Dr. CL. Über den CUSHINGSchen Symptomenkomplex. Mit 6 Abbildungen	29
III. MOHR, Dr. med. habil. W. Die Herz- und Gefäßstörungen bei den verschiedenen Malariaformen, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde. Mit 37 Abbildungen . .	73
IV. GOTTA, Dr. H. Das Herz und der Kreislauf bei den Hyperthyreotikern. Mit 8 Abbildungen	153
V. v. BORMANN, Dozent Dr. med. habil. F. Hepatitis epidemica. Mit 14 Abbildungen	201
VI. SCHWARTZER, Dr. K. Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter. Mit 20 Abbildungen	285
VII. GÜNTHER, Professor Dr. H. Die kryptogenen Myopathien	331
VIII. WEHRLIN, Dr. H. Die Schweinehüter-Krankheit (Meningitis serosa porcinarum, Maladie des porchers). Mit 12 Abbildungen	392
IX. HORVAI, Dr. L. Probleme der experimentellen und klinischen Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. Kritische Übersicht für Theorie und Praxis. Mit 1 Abbildung	417
X. SEGGEI, Dr. med. habil. K. A. Fluoreszenzphänomen und Porphyrin-gehalt der Erythrocyten. Mit 13 Abbildungen	582
Namenverzeichnis	655
Sachverzeichnis	681
Inhalt der Bände 51—58	695

Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich in Band 25 und für die Bände 26—50 in Band 50.

I. Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen¹.

Von

H. E. BÜTTNER-Görlitz.

Mit 11 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		1
I. Unsere bisherigen Kenntnisse der Manganschäden (Manganismus)		3
II. Übersicht über die Manganindustrie (mit besonderer Berücksichtigung Deutschlands)		8
III. Statistik der Häufung von Lungenentzündungen in Manganbetrieben		11
IV. Klinik und pathologische Anatomie der Manganpneumonien		16
V. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Manganpneumonie		18
VI. Ätiologie der Manganpneumonien und ihre Verhütung		20
VII. Versicherungsfragen		25
VIII. Schlußbetrachtung		27

Literatur.

1. Handbücher usw.

- BAUER, ENGEL, KOELSCH, KROHN, LAUTERBACH: Dritte Verordnung über Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten vom 16. Dezember 1936. Leipzig 1937.
KOELSCH: Handbuch der gesamten Unfallheilkunde. Stuttgart: Ferdinand Enke 1933.
— Handbuch der Berufskrankheiten. Jena 1935.
SCHWARZ: Erkrankungen der Verbindung des Mangans. Ärztliche Merkblätter über berufliche Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1930.

2. Einzelarbeiten.

- ASHIZAWA: Über einen Sektionsfall von chronischer Manganvergiftung. Jap. J. med. Sci. **1927**.
BAADER: Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.ztg **1937**, Nr 6.
— Weiteres zur Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.ztg **1939**, Nr 19.
— Gewerbemedizinische Erfahrungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1933**.
— L'intoxication par le manganèse. Arch. Malad. Profess. A **1938**, No 2 (Mai/Juni).
— Manganverbindungen in Elementefabriken. Arch. f. Gewerbe-Path. u. Hyg. **4**, 101 (1932).
— Manganstaubschädigung. Med. Welt **1939**, 476.
— Manganismus eines Trimmers. Zbl. Gewerbehyg. **1932**, H. 1.
— Gewerbekrankheiten. Berlin und Wien 1932.

¹ Aus der Medizinischen und Neurologischen Klinik des Stadtkrankenhauses Görlitz. (Leiter: Professor Dr. med. H. E. BÜTTNER).

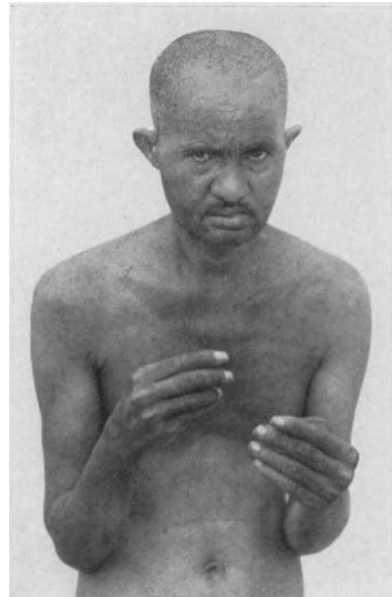
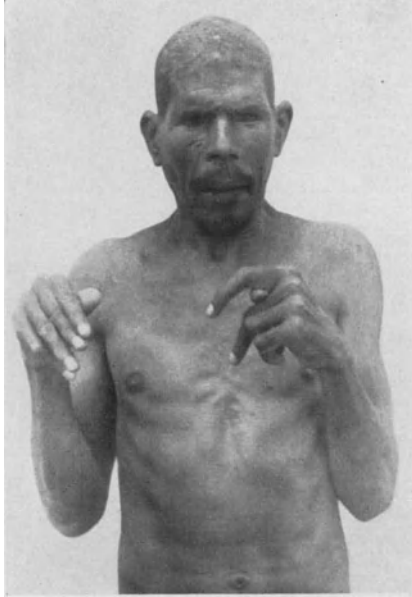
- BAADER: Eine Reisetudie über schweren Manganismus bei ägyptischen Mangarubenarbeitern. Arch. f. Gewerbe-Path. u. Hyg. **9**, 477 (1939).
- BAKRADSF: Manganconiose. Gig. Truda (russ.) **1923**, Nr 10/11.
- BATTA, FIRKET, LECLERC: Les Problèmes de Pollution de l'Atmosphère. Liège: Georges Thone 1933.
- BAUER, H. H.: Erkrankungen von Brauneitarbeitern an Lungenentzündung. Diss. Berlin 1938.
- BEINTKER: Manganschädigungen beim Elektroschweißen. Zbl. Gewerbehyg. **1932**, H. 9.
- BICKERT: Studien über Manganvergiftung. Arch. f. Gewerbe-Path. u. Hyg. **4**, 674 u. 689 (1933).
- BOEMKE: Die Histologie seltener Pneumokoniosen. Ber. VIII. internat. Kongr. Unfall- u. Berufskrhk., S. 1038. Leipzig 1939.
- BREZINA: Internationale Übersicht über Gewerbekrankheiten. Berlin-Wien: Julius Springer 1921.
- BUBAREV: Über die bei der Verladung des Mangans auf Schiffe auftretenden Schädigungen. Gig. Truda (russ.) **1931**, Nr 6.
- BÜTTNER: Die Manganpneumonie als Berufskrankheit. Ärztl. Sachverst.ztg **1939**, Nr 20.
— Die Manganpneumonie. Ber. VIII. internat. Kongr. Unfall- u. Berufskrhk., S. 1022. Leipzig 1939.
- u. LENZ: Über die Möglichkeit von Manganschäden im Brauneisenerzbergwerk. Arch. f. Gewerbe-Path u. Hyg. **7**, 672 (1937); Slg v. Verg.-Fällen **8** (1937).
- CANAVAN, COBB, DRINKER: Manganese Toxicity case with Antopsie. Arch. of Neur. **1934**, 32.
- CASAMAJOR: Gewerbliche Manganvergiftung. Zbl. Gewerbehyg. **1913** (Ref.).
- CHARLES: Manganese Poison. J. of Neur. **1922**, 3.
- COUPER: J. Chim. med. et Pharm. et Toxicol. **1837**, 3.
- DANTIN, GALEGO: Zit. nach BAADER. Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.ztg **1937**, Nr 6.
- DODEL u. MAINO: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1619 (1933).
- EHRISMANN: Über die Aufnahme von Brauneisenerzstaub. Z. Hyg. **117**, 662 (1935).
— Neuere Fragen aus dem Gebiete der Arbeitshygiene. Dtsch. med. Wschr. **1939 II**, 1281.
- ELSTAD: Beobachtungen über Manganpneumonien. Ber. VIII. internat. Kongr. Unfall- u. Berufskrhk., S. 1014. Leipzig 1939.
- EMBDEN: Manganvergiftung und Manganstottern bei einem Brauneisenerzmüller. Dtsch. med. Wschr. **1922**.
— Zur Kenntnis der metallischen Nervengifte. Dtsch. med. Wschr. **1901 I**, 795. — Münch. med. Wschr. **1901 II**, 1852.
- FREISE, F. W.: Berufskrankheiten von Manganerzbergleuten und Verladern. Arch. f. Gewerbe-Path. u. Hyg. **4** (1933).
- GRÜNSTEIN u. POPOWA: Experimentelle Manganvergiftung. Arch. f. Psychiatr. **87** (1929).
- GUNDEL u. FISCHER: Untersuchungen über die Ätiologie und Epidemiologie sowie zur Bekämpfung der Lungenentzündungen bei Arbeitern in Thomasschlackenmühlen. Z. f. Hyg. **120**, 66 (1937).
— u. HEINE: Untersuchungen über die Ursachen und zur Bekämpfung gehäufte Pneumonieerkrankungen in einem Industrierwerk. Arch. f. Gewerbe-Path. u. Hyg. **9**, 248 (1938).
- HANDOVSKY, SCHULZ u. STAEMMLER: Über akute und chronische Schwermetallvergiftung. I. Manganverbindungen. Arch. exper. Pharm. u. Ther. **110** (1926).
- JAKSCH, v.: Über Manganantoxikose und Manganphobie. Münch. med. Wschr. **1907**. — Wien. klin. Rdsch. **1901**.
- JÖTTEN: Die Lungenschädigungen durch Mangan- und Thomasschlackenstaub. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 409.
— u. POPPINGA: Hygienische und experimentelle Studien über den Einfluß der Thomasschlackenstaubinhalation auf das Zustandekommen der Lungenentzündung. Arch. f. Hyg. **115**, 61 (1935).
— u. REPLOH: Experimentelles zur Thomasschlacken- und Manganpneumonie. Ber. VIII. internat. Kongr. Unfall- u. Berufskrhk., S. 1082. Leipzig 1939.
— — Studio sperimentali sulla polmonite da polvere di scoril Thomas e da Manganese. Rassegna di Med. Appl. Lav. indust. Anno **9**, No 5—6, 395 (1938).

- JÖTTEN, REPLOH u. HEGEMANN: Experimentelle Untersuchung über die Manganpneumonie und ihre Beziehungen zur Thomasschlackenpneumonie. Arch. f. Gewerbe-Path. u. Hyg. **9**, 314 (1939).
- LANGECKER: Mangan. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, S. 2. 1934.
- LENZ, A.: Erkrankungen der tieferen Luftwege und der Lunge durch Thomasschlacke. Slg Arbeitsmed. **1936**, H. 2.
- LEVIN: Lehrbuch der Toxikologie, 1929.
- LEWY u. TIEFENBACH: Z. Neur. **1921**, 71.
- MELLA: Trans. amer. neur. Assoc. **1923**.
- MOSHEIM: Manganvergiftung bei Arbeitern aus der manganverarbeitenden Industrie. Klin. Wschr. **1932 II**, 1989.
- SCHOPPER: Über Lungenentzündungen bei Brauneisensteinbergarbeiten. Arch. f. Hyg. **104**, 166.
- SCHÜTZ, OTTO: Gesundheitliche Schäden durch gewerblichen Staub. Die Gasmaske, Jg. 11, H. 3 (1939).
- SCHWARZ u. PAGELS: Versuche zur Diagnose der gewerblichen Manganvergiftung. Arch. f. Hyg. **92**, 77 (1923).
- SEELERT: Ein Fall chronischer Manganvergiftung. Mschr. Psychiatr. **34** (1913).
- STADLER: Zur Histopathologie des Gehirns bei Manganvergiftung. Z. Neur. **154**, 62 (1935).
- THIES, EVENSEN: Zit. nach BAADER, Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.ztg **1937**, Nr 6.
- VIGLIANI: Zit. nach BAADER, Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.ztg **1937**, Nr 6.
- WÄTJEN, v. WOLFF u. JÄGER: Arch. f. Gewerbe-Path. u. Hyg. **2** (1931).
- WENIG: Über tödliche Lungenentzündungen bei Erzarbeitern. Diss. Bonn 1938.

I. Unsere bisherigen Kenntnisse von den Manganschäden (Manganismus).

Das Mangan, ein dem Eisen verwandtes Metall, wird seit undenklicher Zeit verwendet. Man hat es immer für einen dem Menschen unschädlichen Stoff gehalten, bis COUPER 1837 als erster die Vermutung aussprach, daß das Mangan imstande sei, eine der Paralysis agitans ähnliche Erkrankung hervorzurufen. Diese Beobachtung geriet in Vergessenheit, bis JAKSCH gleiche Beobachtungen mitteilte. Im gleichen Jahre äußerte sich EMBDEN in ähnlicher Weise. SEELERT und MOSHEIM erweiterten die Kasuistik. Alles in allem wurden nur wenige Fälle bekannt, und von einer wirklichen Erkenntnis der Erkrankungen durch Mangan konnte keine Rede sein. Lag doch bis zum Kriege nur eine einzige von CASAMAJOR ausgeführte mikroskopische Untersuchung des Hirnes eines an „Manganismus“ verstorbenen Arbeiters vor. Immerhin war das bei Manganarbeitern gelegentlich auftretende Bild eines pallidostriären Symptomkomplexes so eindrucksvoll, daß man den „Manganismus“ als spezifische Berufsschädigung erkannte. Aber erst in der 2. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten vom 11. 2. 29 wurde der „Manganismus“ als Berufskrankheit unter Ziffer 5 anerkannt. Zahlenmäßig spielt er keine große Rolle. In den Jahren 1926—1935 wurden im ganzen 42 Fälle von „Manganismus“ als Berufskrankheit entschädigt, d. h. es kamen in Deutschland im Jahre 5 Fälle vor (dagegen 300 Bleivergiftungen oder 700 schwere Staublungen). Im ganzen sind in der Weltliteratur etwa 200 Fälle bekanntgeworden. Nach dem Inkrafttreten der 2. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten vervollständigten BAADER und STADLER unsere Kenntnisse von der Einwirkung des Mangans auf das Zentralnervensystem. Im Jahre 1936 wurde der „Manganismus“ als Berufskrankheit erneut unter Ziffer 5 der 3. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die

Berufskrankheiten vom 16. 12. 36 anerkannt. Es trat sofort insofern nur eine Änderung ein, als nicht nur wie früher die „Verbindungen des Mangans“ sondern „Mangan und seine Verbindungen“ erfaßt wurden.



a

Abb. 1 a und b. (Sammlung BAADER.)

b

Der klassische Manganismus ist wie gesagt eine pallidosträre Erkrankung. Zur Erkrankung gehört zweifellos eine gewisse Disposition. Der Disponierte

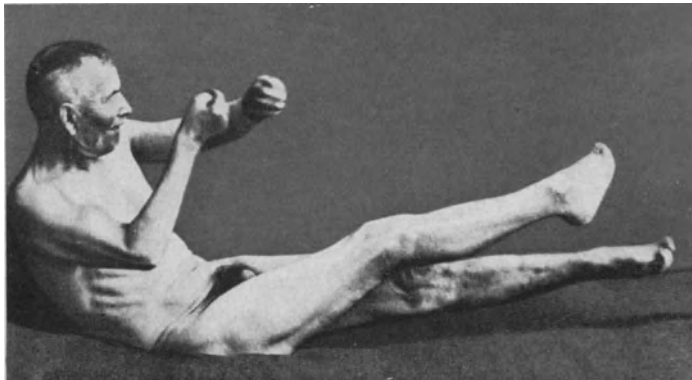


Abb. 2. (Sammlung BAADER.)

erkrankt in der Regel innerhalb der ersten 2 Jahre. Spätere Erkrankungen sind aber auch beobachtet worden. Die Erkrankung pflegt mit Unsicherheit in den Beinen zu beginnen. Auch klagen die Kranken über große Müdigkeit. Das voll entwickelte Krankheitsbild ist nicht immer leicht vom Spätstadium der

Encephalitis zu unterscheiden. Man findet demnach Masken- und Salbengesicht, Rigor, der sich bis zu krankhaften Zwangshaltungen steigern kann

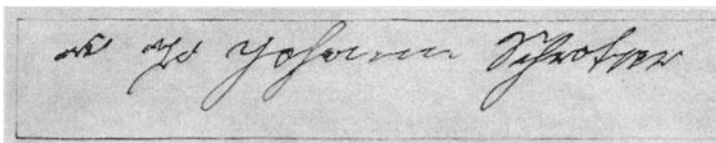


Abb. 3. (Sammlung BAADER.)

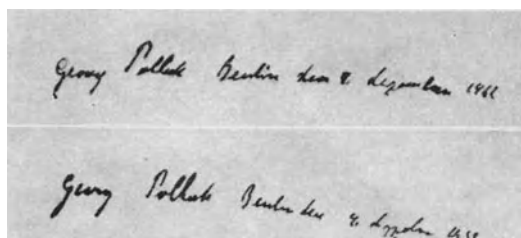


Abb. 4. (Sammlung BAADER.)

(s. Abb. 1 und 2), ungleiche Schrift, Mikrographie (s. Abb. 3 und 4), Zwangslachen und Weinen (s. Abb. 5). Auffällig ist ferner der Stelzengang und das Auftreten

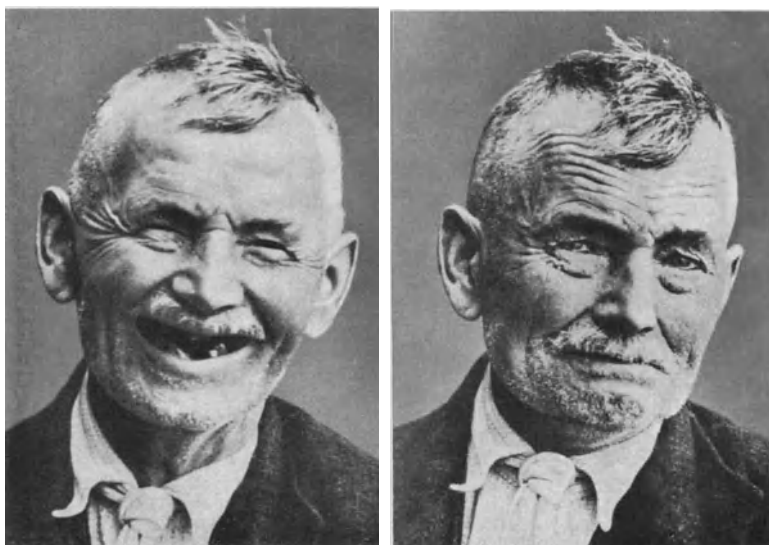


Abb. 5 a und b. (Sammlung BAADER.)

auf der äußeren Fußkante (s. Abb. 6 und 7). Ein Unterschied zwischen post-encephalitischem Zustand und Manganismus besteht aber darin, daß der Mangan-krankte manchmal einen Intentionstremor hat (der von anderen wieder bestritten wird). Sprachstörungen finden sich oft. Sie sind recht vielseitig. Die Stimme ist monoton, die Sprache oft „bulbär“, stotternd (Manganstottern nach EMBDEN).

Plötzliches Steckenbleiben ist beobachtet worden („Psellismus manganalis“). Ein eigentliches „Skandieren“ kommt nicht vor. (Diff. gegen multiple Sklerose.) Störungen von seiten der Augen fehlen wohl immer (kein Nystagmus, keine Opticusschädigung, Pupillenspiel in Ordnung, Augenmuskeln o. B.). Auch starke Muskelabmagerungen, erhebliche Gliederschmerzen kennzeichnen den Manganismus als besonderes Krankheitsbild, so daß nach BAADER nicht nur Pallidum und Corpus striatum erkranken können. Die Schmerzen deutet BAADER als Thalamusschmerzen. Schlafstörungen, Impotenz bei erhaltener Blasen-Mastdarmfunktion und ein gelegentlich beobachteter „zentraler Basedow“ sprechen nach BAADER



Abb. 6. (Sammlung v. JAKSCH.)

für Zwischenhirnstörungen. BÜTTNER und LENZ sahen auch leichte Pyramidenstörungen, so daß sie im Anfang eines Manganismus die Differentialdiagnose zwischen multipler Sklerose und Manganismus für schwierig halten. Im Gegensatz zum Status postencephaliticus sind gewisse geistige Störungen nicht selten. Eine Abnahme der Intelligenz und des Gedächtnisses kommt vor. Gelegentlich ist Desorientiertheit beobachtet worden. BÜTTNER u. a. sahen recht hochgradige *allgemeine* Verblödungen.

Pathologisch-anatomische Befunde liegen auch heute nur vereinzelt vor. In den letzten Jahren haben ASHIZAWA 1927, CANAVON 1934 und STADLER 1935 Hirnsektionen bei Manganismus ausgeführt. Nach unserem bisherigen Wissen sind entsprechend dem klinischen Bild Striatum und Pallidum besonders befallen. Von einer strikten Elektivität dieser Organe kann man aber nicht reden, denn in der Hirnrinde, an verschiedenen Stellen im Thalamus, Hypothalamus,

im Kleinhirn, Vierhügel, Nucleus caudatus, selbst im Rückenmark sind Veränderungen beobachtet worden. Dieses entspricht ja auch dem oben kurz geschilderten klinischen Bild, nach dem die Ausfälle nicht immer nur dem Striatum und Pallidum entsprechen. Man wird also damit rechnen können, daß mit größerer klinischer Erfahrung sich das Bild des Manganismus durch seine größere Vielseitigkeit immer mehr vom Bild des Status postencephaliticus unterscheiden wird. Die krankhaften Veränderungen sind augenscheinlich durchweg perivasculär angeordnet. Es handelt sich um Verödungszonen, wobei die ausgefallenen Ganglienzellen durch meist mäßige Gliawucherungen ersetzt werden. Diese Beobachtungen lassen nach STADLER vermuten, daß das Mangan vorwiegend über die Gefäße wirkt. Vom Mangan ist aber bekannt, daß es die Gefäßendothelien schädigt (LEWIN). Von Wichtigkeit ist die Angabe STADLERs, daß er in einem Gehirn eines an Manganismus gestorbenen Kranken trotz schwerster Veränderungen kein Mangan nachweisen konnte. Ein negativer Manganbefund berechtigt also nicht zu dem Schluß, daß eine Manganschädigung nicht vorliegen könne. Im gleichen Sinne ist die Beobachtung BÜTTNERs zu werten, der bei einem Kranken mit schwerem Manganismus Mangan in der Lunge nicht nachweisen konnte. Die mit der Braunsteinbergerarbeit aber gleich-

zeitig aufgenommene Kieselsäure, Eisen und Aluminium (aus dem Tonabraum) waren aber noch in großer Menge nachweisbar. (Das Erz, das der Pat. förderte, enthielt etwa 17% Mangan, 20% Eisen, 20% SiO_2 . Der Abraum war reiner Ton.) Auch hier wurde also bewiesen, daß das Mangan den Körper wieder verlassen kann.

Mehrfach wurde darauf hingewiesen, daß das klassische Bild des Manganismus selten sei. BÜTTNER und LENZ bestätigen dieses nach ihren Untersuchungen,

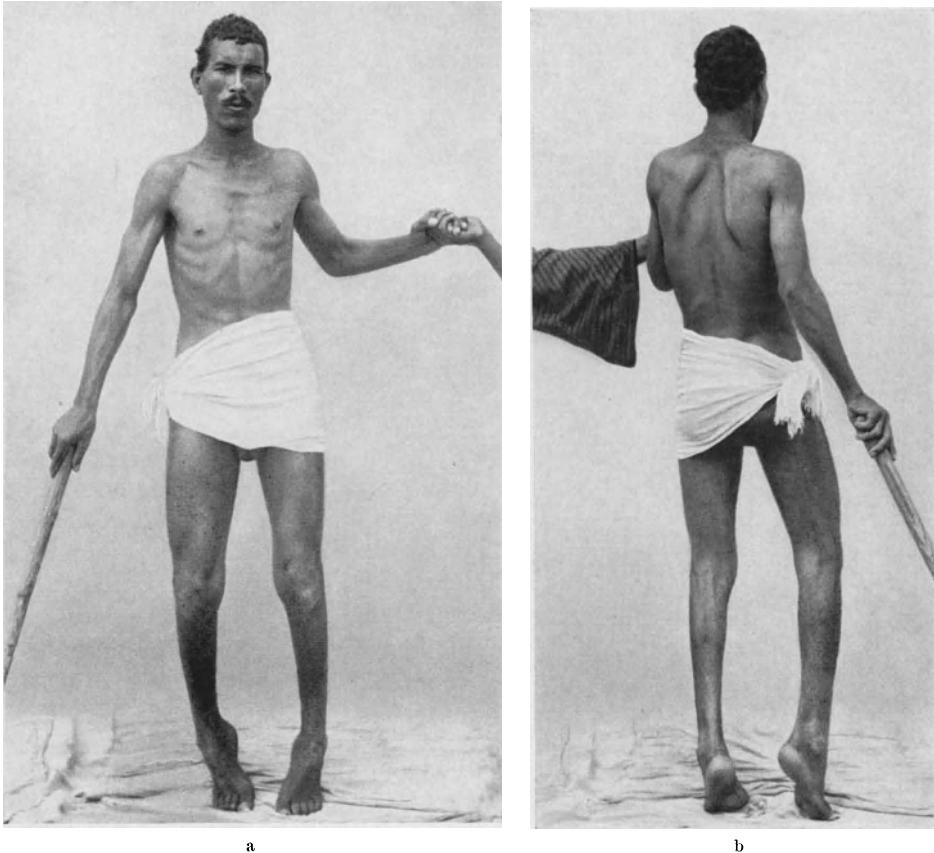


Abb. 7. (Sammlung BAADER.)

weisen aber darauf hin, daß Anzeichen einer leichten Striatumschädigung nicht allzu selten seien. Aus dem Gesagten ergeben sich ohne weiteres die differentialdiagnostischen Überlegungen. Es kommen Status postencephaliticus, Paralysis agitans, multiple Sklerose, vielleicht auch spastische Spinalparalyse in Frage. Gelegentlich wird Abgrenzung von der WILSONSchen Erkrankung nötig sein (s. unten). Ernsthere Schwierigkeiten dürfte die Differentialdiagnose nicht machen, wenn man eine wirklich vollständige Berufsvorgeschichte erhebt; leider geschieht dies immer noch nicht genügend¹. Man muß natürlich wissen, wann man überhaupt mit Manganeinwirkungen zu rechnen hat. Darüber wird

¹ Siehe BÜTTNER: Gedanken über ärztliche Berufskunde. Dtsch. med. Wschr. 1937, 781.

später noch die Rede sein. Die Prognose des Leidens ist nicht gut. Sehr frühes Erkennen und frühes Herausnehmen aus der Arbeit kann vielleicht das Leiden aufhalten. Da die Heilbehandlung erfolglos ist, ist die gewerbehygienische Vorbeugung vordringliche Aufgabe.

Außer den geschilderten Veränderungen des Gehirns durch Mangan sind noch eine Reihe von Störungen durch Manganarbeit beschrieben worden. BAADER und BÜTTNER beobachteten Neigung zu Polyglobulie. BAADER hält sie für zentral bedingt. BÜTTNER und LENZ sahen bei Manganbergarbeitern auffällig häufig Sinusbradykardien und verlängerte Überleitungszeiten im Elektrokardiogramm. Sie wiesen darauf hin, daß auch im Tierversuch nach Mangansalzgaben Verlängerungen der Überleitungszeit beobachtet wurden. BAADER u. a. fanden ferner Leberstörungen, so daß unter Umständen ein der WILSONSchen Erkrankung ähnliches Bild entstehen kann. BÜTTNER und FREISE fanden schließlich, daß bei Manganarbeitern häufig sehr schlecht heilende Schrunden zu beobachten seien.

Zu den Beobachtungen über schädigende Wirkungen des Mangans auf Zentralnervensystem, Herz, Leber usw. kamen in den letzten 10 Jahren neue Beobachtungen. Aus allen Ländern der Erde kamen Berichte, die behaupteten, daß Manganarbeit zu Lungenentzündungen disponiere, und daß die Lungenentzündungen besonders bösartig seien. Es fehlte nicht an Stimmen, die eine spezifische Manganschädigung der Lungen ablehnten. Mittlerweile darf diese Frage als einigermaßen geklärt gelten und deshalb ist es angebracht, alles, was wir über Häufung von Lungenentzündungen in Manganbetrieben wissen, zusammenzustellen. Diese Zusammenstellung ist aus versicherungsrechtlichen Gründen nötig. In der 3. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten vom 16. 12. 36 sind unter Nr. 6 „Erkrankungen durch Verbindungen des Mangans“ genannt. Wenn also neben dem bekannten „Manganismus“ andere Manganschäden beobachtet werden, dann haben sie ohne weiteres als Berufskrankheiten zu gelten. Eine solche Feststellung ist aber für die Versicherten, Versicherungsträger und nicht zuletzt den Gutachter von einschneidender Wichtigkeit¹.

II. Übersicht über die Manganindustrie (mit besonderer Berücksichtigung Deutschlands).

Das Mangan und seine Oxyde findet eine vielfältige Verwendung in allen möglichen Industriezweigen. Unser gewerbehygienisches Interesse beginnt beim Abbau. Die wichtigsten Erze sind folgende:

1. Braunstein oder Pyrolusit (MnO_2).
2. Braunit (Mn_2O_3) oder mit H_2O als Manganit.
3. Hausmannit (Mn_3O_4).
4. Manganspat (Mangancarbonat $MnCO_3$).
5. Manganblende (Mangansulfid MnS).

Die Manganerze finden sich in der ganzen Welt zerstreut, doch sind die Vorkommen sehr wechselnd in der Bedeutung. Die größten Vorkommen finden

¹ Der sog. Manganismus ist soviel beschrieben worden, daß ein Eingehen auf Einzelheiten sich erübrigt. Die Darstellung wurde deshalb mit Absicht kurz gehalten. Sie ist nur als Einleitung zu der weniger bekannten Frage der Lungenentzündungen bei Manganarbeitern gedacht.

sich im Kaukasus im Chiaturibeizirk. Die dortigen Vorkommen werden nach OPPENHEIMER auf 200 Millionen Tonnen geschätzt. Große Vorkommen finden sich ferner in Spanien, Java, Brasilien, Indien und Südafrika. Der Verbrauch an Manganerzen ist viel höher als allgemein angenommen wird. Er schwankt nach Wirtschaftskonjunktur und Rüstungsbedarf erheblich. Deswegen sei als Beispiel nur erwähnt, daß der Weltjahresverbrauch 1925 2,7 Millionen Tonnen Erz betrug.

In *Deutschland* ist der Manganerzabbau bisher nicht sehr erheblich gewesen. Ursache dürfte weniger die absolute Armut an Erzen in Deutschland sein, als die Tatsache, daß die Lager in Deutschland sehr zerstreut liegen und im einzelnen nicht groß sind. Auch ist der Mangangehalt der Erze in Deutschland niedriger als in anderen Ländern und damit die Verhüttung teurer. In den Zeiten des sog. „freien“ Welthandels waren kommerzielle Gründe maßgebend, die deutschen Manganvorkommen nur im geringen Maße abzubauen. Die verbesserte Hütten-technik und die Notwendigkeit, daß wir möglichst auf eigenen Füßen stehen, hat dazu geführt, daß in Deutschland der Manganerzabbau in den letzten Jahren erheblich gesteigert wurde. Es ist deshalb schwer, absolute Zahlen anzugeben. BÜTTNER hat hierüber 1938 einige Angaben gemacht. Unsere qualitativ und quantitativ besten Vorkommen finden sich bei Gießen (Lahn) und bei Bingen (Rhein). Das Lahnerz enthält etwa 16% Mangan (als MnO_2), 20% Eisen und 14—20% Kieselsäure. Das Rheinerz hat einen etwas höheren Mangangehalt. Daneben waren nach BÜTTNER im Jahre 1938 12 kleinere Gruben im Betrieb und einige neue Bohrungen im Gange. Die Gruben finden sich im Rheinland, im Harz, in Thüringen und im sächsischen Erzgebirge. Eine ganze Reihe in Deutschland geförderter Eisenerze enthält ebenfalls Mangan in kleineren Mengen. Als Beispiel sei der Spateisenstein des Siegerlandes und des Westerwaldes genannt. Der Mangangehalt beträgt etwa 6—8%. Die Lahneisenerze enthalten nur 2—3% Mn, das Ilseder Erz etwa 1,5%.

Da das Mangan und seine Oxyde in allen möglichen Industrien teils rein, teils mit anderen Metallen gemischt, verbraucht wird, ist es nicht ganz leicht, eine kurze schematische Übersicht zu geben. Ein genaues Wissen wäre für den Arzt natürlich wertvoll, damit er weiß, wann er überhaupt mit Manganschäden rechnen muß, und mit welcher Häufigkeit solche zu erwarten sind.

Die größte Schwierigkeit liegt darin, daß diejenige Industrie, die am meisten Mangan verbraucht, unübersehbar ist. Es handelt sich um die Hüttenindustrie. Man rechnet im allgemeinen damit, daß etwa 90% aller Manganerze in der Eisenindustrie, und zwar hauptsächlich zur Stahlerzeugung, verbraucht wird. Es ist natürlich unmöglich zu sagen, ein wie großer Teil der Riesengefolgschaft der Eisenindustrie nun wirklich mit Mangan in Berührung kommt. Die gewerbehygienische Bedeutung gerade dieses größten Manganverbrauchers, der Eisenindustrie ist aber deshalb verhältnismäßig gering, weil dort das Mangan nur als mehr oder weniger großer Zusatz verwendet wird. Gewerbehygienisch bedeutsamer und zahlenmäßig faßbar sind die Betriebe, die Manganlegierungen im elektrischen Ofen zusammenschmelzen. Von dem norwegischen Schmelzwerk in Sauda wird im nächsten Kapitel noch vielfach die Rede sein, und auch ein deutsches Elektrowerk, welches unter anderem Ferromangan zusammenschmilzt, wird noch erörtert werden müssen. Diese Arbeit des Elektroschweißens ist nicht ungefährlich. Hierbei besteht nach BEINTKER die Möglichkeit eines

Manganschadens. Wir haben hier den einzigen Fall, wo nicht ein Oxyd des Mangans, sondern das Mangan eine Rolle spielt. Dieses Vorkommen war die Veranlassung, daß man, wie schon bemerkt, die Fassung der 3. Verordnung vom Dezember 1936 (Nr. 5) dahin geändert hat, daß man Mangan und seine Verbindungen nannte, während in der 2. Verordnung vom Februar 1929 nur von Manganverbindungen die Rede war.

Ein weiterer Verbraucher des Mangans ist die chemische Industrie, die weitgehend vom Mangan als Oxydationsmittel Gebrauch macht. Braunstein und Kaliumpermanganat dürften die größten Rolle spielen. Auch hier ist der Verbrauch so verteilt, daß man nicht angeben kann, wieviel Arbeiter in der chemischen Industrie mit den Oxyden des Mangans zu tun haben. Auch hier ist es nicht unbedingt nötig, die Frage zu beantworten, weil der Verbrauch sich in der chemischen Industrie im allgemeinen (von einzelnen Ausnahmen abgesehen) in einer solchen Form vollzieht, daß Manganschäden hier zu den größten Seltenheiten zählen dürften. Zahlenmäßig geringer, aber gewerbehygienisch von größter Bedeutung sind die noch übrig bleibenden Manganindustrien, nämlich die Trockenelementefabriken, die viel Braunstein verbrauchen, Braunsteinmühlen und Manganerzverladerei.

Für die Manganschäden spielen die Manganerzgruben, die Trockenelementefabriken und die Braunsteinmüllereien die größte Rolle. Es ist deshalb wohl von Interesse, hier einige Zahlen zu bringen. BÜTTNER hat mit Hilfe der DAF., der deutschen Knappschaft, der Zentralstelle für den Vierjahresplan bei der DAF., der Reichsbetriebsgemeinschaft Bergbau u. a. 1938 eine Umfrage veranstaltet. Zu dieser Zeit waren in Deutschland 14 Manganerzgruben in Betrieb, davon hatten 2 Gruben eine Belegschaft von 300—400 Mann. Im ganzen arbeiteten 1235 Mann in Manganbergwerken. An Braunsteinmühlen waren 6 im Betrieb. Sie hatten 98 Gefolgschaftsmitglieder. Die Zahlen für die Belegschaften der Trockenelementefabriken konnte BÜTTNER nur für 1936 geben. Nach Angaben des statistischen Reichsamtes gab es 55 Betriebe mit etwa 3700 Arbeitern. Die Zahlen der bei der Manganerzverladerei beschäftigten Arbeiter waren naturgemäß nicht zu erhalten. BÜTTNER schätzte, daß alles in allem in der reinen Manganindustrie (ohne chemische Fabriken und die Eisenindustrie) 5000 bis 6000 Arbeiter 1938 tätig waren. (Der Kreis, der möglicherweise Gefährdeten muß nach dem oben Gesagten natürlich um ein Vielfaches höher sein.)

Man könnte der Auffassung sein, daß es sich nicht lohne, sich eingehend mit den Berufsschäden bei einer so kleinen Arbeitsgruppe zu beschäftigen. Dem ist entgegenzuhalten, daß diese Gruppe immer weiter wächst, und daß wir bisher den wahren Umfang der Schadenmöglichkeiten bei weitem nicht übersehen haben. Wenn die Manganberufsschäden in der 2. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten an der 17. von 22 Stellen gestanden hat (Zusammenzählung aus den Jahren 1926—1935), so sagt das nicht, daß diese „Rangfolge“ den wirklichen Verhältnissen entspricht. Darüber wird weiter unten noch zu reden sein.

An einem Beispiel sei noch erläutert, daß die Größe der Berufsgruppe bei der Feststellung der Gefährlichkeit für den Gesetzgeber kein Maßstab sein kann. Jeder kennt die Thomasschlackenpneumonie, aber wie wenig Ärzte sehen je einmal eine. Die Zahl der in dieser Industrie Beschäftigten beträgt nämlich nur einige hundert im Reich.

III. Statistik der Manganpneumonien.

Wie in der Einleitung gesagt wurde, liegen die meisten Berichte über die Häufung von Lungenentzündungen in Manganbetrieben kaum ein Jahrzehnt zurück. Meines Wissens stammt die erste Zusammenstellung von BREZINA.

Tabelle 1. Allgemeine Sterblichkeit und Sterblichkeit an croupöser Pneumonie der Manganerzarbeiter des Chiaturibezirkes (1906—1912).

	I. Allgemeine Sterblichkeit %	II. Sterblichkeit an Pneumonie %		I. Allgemeine Sterblichkeit %	II. Sterblichkeit an Pneumonie %
1906	8,83	21,54	1910	7,11	23,53
1907	13,36	35,0	1911	5,06	30,70
1908	10,64	31,61	1912	5,26	36,63
1909	8,72	39,52			

Er berichtet von einer Braunsteinmühle, daß er bei einer durchschnittlichen Belegzahl von 10 Arbeitern in 27 Monaten 5 tödliche croupöse Pneumonien gesehen habe. BAKRADSE veröffentlichte 1923 eine größere Statistik aus den Jahren 1905—1914. Sie bezog sich auf den oben erwähnten Chiaturibezirk im Kaukasus. Er stellte allgemeine Sterblichkeit und Sterblichkeit an Pneumonie gegenüber. Das Ergebnis zeigt Tabelle 1. Hierbei fällt die Höhe der allgemeinen Sterblichkeit auf. Sie ist zum Teil durch die ungewöhnlich hohen Zahlen der Pneumonietodesfälle erklärt, zum Teil mögen andere Faktoren eine Rolle gespielt haben. Über die von BAKRADSE erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde wird weiter unten berichtet werden. F. W. FREISE berichtete 1932 über seine Tätigkeit als Arzt von Manganbergwerken im brasilianischen Staat Minas Geraes und bei den Manganerzverladern im Hafen Rio de Janeiro. Er beobachtete 442 Arbeiter durch 4 Jahre hindurch und stellte fest, daß 61% eine croupöse Lungenentzündung durchgemacht hatten. Er verglich dann ferner die Erkrankungen der Atmungsorgane ganz allgemein unter den Bergarbeitern des Staates Minas Geraes und stellte fest:

Tabelle 2. Aufstellung über die Sterbeursachen, an denen Belegschaftsmitglieder eines Braunsteinbergwerkes gestorben sind. (Nach BÜTTNER.)

Es starben im Jahre	Ins-gesamt	An Lungen- bzw. Rippenfellentzündung	An Unfall-ursachen	An sonstigen Krank-heiten
1926	5	3	—	2
1927	7	3	3	1
1928	11	6	3	2
1929	5	3	—	2
1930	3	2	1	—
1931	1	1	—	—
1932	—	—	—	—
1933	—	—	—	—
1934	3	1	2	—
1935	2	2	—	—
1936	3	2	—	1
(bis einschließ-lich 20,8)				
	40	23 57,5%	9 22,5%	8 20%

1920—1931 Manganbergwerke: Erkrankungen der Atemwege 24,5% aller Erkrankungen
 1925—1930 anderer Bergbau „ „ „ 11,3% „ „
 1910—1926 Gesamtindustrie „ „ „ 3,85% „ „

In den nächsten Jahren wurden kleinere bzw. unvollständige Statistiken von BAADER (Bou Arfa i. d. Sahara), DANTIN GALLEGO (Spanien), VIGLIANI (Italien), THIS EYENSEN (Norwegen) bekannt. Die erste größere Zusammenstellung aus Deutschland stammt von BÜTTNER und LENZ aus dem Jahre 1937.

Tabelle 3. Sterbefälle an Lungenentzündung bei Bergarbeitern der Ruhrknappschaft. (Nach BÜTTNER.)

<i>a) Arbeiter-Krankenkasse:</i>				
1931 =	91	Todesfälle oder	9,0%	der Gesamttodesfälle
1932 =	58	„ „	7,7%	„ „
1933 =	140	„ „	16,7%	„ „
1934 =	89	„ „	11,0%	„ „
1935 =	102	„ „	11,8%	„ „
	480		11,2%	
<i>b) Angestellten-Krankenkasse:</i>				
1931 =	14	Todesfälle oder	16,3%	der Gesamttodesfälle
1932 =	5	„ „	6,1%	„ „
1933 =	5	„ „	8,6%	„ „
1934 =	5	„ „	6,6%	„ „
1935 =	10	„ „	11,4%	„ „
	39		9,8%	

Sie verfolgten das Schicksal der Bergarbeiter der zweitgrößten Braunsteingrube in Deutschland (Lahngebiet). Ein Vergleich der Sterblichkeit der Bergarbeiter

Tabelle 4. Sterbefälle der Belegschaftsmitglieder von Eisenerzgruben. (Nach BÜTTNER.)

Es starben im Jahre	Ins-gesamt	An Lungen- bzw. Rippenfellentzündung	An Unfall-ursachen	An sonstigen Krank-heiten
1926	10	2	5	3
1927	20	5	8	7
1928	27	5	10	12
1929	17	1	8	8
1930	15	3	6	6
1931	6	2	3	1
1932	1	—	1	—
1933	6	2	1	3
1934	6	2	3	1
1935	15	4	7	4
1936	14	1	5	8
(bis einschließlich August)	137	17 19,7%	57 41,6%	53 38,7%

an Lungenentzündung und anderen Erkrankungen zeigt Tabelle 2. Man sieht, daß von 100 Todesfällen 57,5% auf Lungen- bzw. Rippenfellentzündung entfallen. Um diese Zahlen anschaulicher zu machen, stellten sie die Sterbeziffern an Lungenentzündung bei Bergarbeitern der Ruhrknappschaft gegenüber (Tabelle 3). Sie betrug noch nicht den 5. Teil. Die Bergwerksarbeit als solche schied als Ursache also aus. Um schließlich noch einen Vergleich in derselben Gegend bei anderen Bergbaubetrieben zu haben, gaben sie eine Zusammenstellung des Todesursachen von Bergarbeitern der Eisenerzgruben des Lahn-Dillgebietes (s. Tabelle 4). Auch hier war die Sterblichkeit an Lungen-

entzündungen nur $\frac{1}{3}$ gegen die Sterblichkeit im Braunsteinbergwerk. Die Eisenerzgruben hielten BÜTTNER und LENZ nicht nur deswegen für geeignet zum Vergleich, weil Art des Abbaus und Zusammensetzung der Bevölkerung die gleichen waren wie beim Manganbergbau. Sie glaubten auch damit die Rolle des Eisens

im Manganbergbau klären zu können, da das betreffende Eisenerz viel Eisen enthielt (20%). Trotzdem die Eisenerzgrubenarbeiter eine doppelt so hohe Sterblichkeit an Pneumonie aufwiesen wie die Ruhrbergarbeiter, glaubten sie, das Eisen als Ursache ausschließen zu können. (Ein Gedanke wurde damals nicht erwogen. Das Eisenerz des Lahn-Dillgebietes enthält viel Mangan [bis 6%]. Es könnte also vielleicht die höhere Sterblichkeit der Eisenerzgrubenarbeiter an Pneumonie mit dem Mangangehalt zusammenhängen. Eine sichere Entscheidung darüber dürfte kaum möglich sein, da eine Durchführung der Statistik nach genauen Elementaranalysen der einzelnen Eisenerze nicht möglich war.) BÜTTNER veröffentlichte im Jahre 1938 eine weitere Statistik aus dem größten Manganbergwerk Deutschlands (s. Tabelle 5). Er fand, daß 1,78% der

Tabelle 5. Übersicht über Erkrankungen und Sterbefälle an Lungenentzündungen in einem rheinischen Braunsteinbergwerk. (Nach BÜTTNER.)

Jahr	Durchschnittliche Belegschaftsstärke	Erkrankungen an Pneumonie		Todesfälle an Pneumonie		
		Zahl	Prozent der Belegschaftsstärke	Zahl	Prozent der Belegschaftsstärke	Prozent der Erkrankungen
1934	225	2	0,89	1	0,45	
1935	269	4	1,50	0	0,0	
1936	306	6	1,59	1	0,3	
1937	321	8	2,50	5	1,56	
	1121	20	1,78	7	0,63	35

Belegschaft in den Jahren 1934/37 an Pneumonie erkrankte, und daß 0,63% an Pneumonie starben. Diesen Zahlen stellte er die Sterblichkeit der an Lungenentzündung gestorbenen Bergarbeiter im Ruhrgebiet entgegen. Sie betrug 0,07—0,1%. Bei den männlichen Mitgliedern der Allgemeinen Ortskrankenkasse Leipzig betrug sie 0,054%. Die Sterbeziffer an Pneumonie war bei den Manganbergarbeitern also etwa 18mal höher als bei den Bergarbeitern im Ruhrgebiet und etwa 30mal höher als bei den männlichen Mitgliedern der Leipziger O. K. K. BÜTTNER wählte diese Vergleichsform aus einem bestimmten Grunde. GUNDEL hatte nämlich vorher die Thomasschlackenpneumonie und ihre Mortalität in gleicher Weise verglichen und die Thomasschlackenpneumonie erschien BÜTTNER als besonders geeignet zum Vergleich. Einmal ist ja die Thomasschlackenpneumonie als Berufskrankheit anerkannt, dann aber wiesen BÜTTNER, BAADER und JÖTTEN vielfach darauf hin, daß die Thomasschlacke immer viel Mangan enthalte, daß also die Thomasschlackenpneumonie mit der Manganpneumonie zu vergleichen sei. Darüber wird weiter unten noch zu reden sein. Von besonderer Bedeutung sind die Untersuchungen ELSTAD's. ELSTAD berichtete von dem Schicksal der Stadt Sauda in Norwegen. Diese Stadt mit 4500 Einwohnern wurde bis zum Jahre 1923 wegen seiner Naturschönheit von zahlreichen Touristen ausgesucht. Seit diesem Jahr ist die Stadt aber immer mehr in Verruf gekommen wegen seiner hohen Erkrankungs- und Sterbezahl an croupöser Pneumonie. Im Oktober 1923 wurde eine Fabrik errichtet, in der Ferromangan elektrisch geschmolzen wurde, und seit dieser Zeit liegt oft ein brauner Rauch über dem Tal, in dem Sauda liegt. Schon im November-Dezember dieses Jahres starben 6 Menschen an Pneumonie. Von Jahr zu Jahr nahm

die Mortalität zu. ELSTAD stellte die Erkrankungs- und Sterbeziffern an Pneumonie den Zahlen von ganz Norwegen gegenüber. Um dem Einwand zu begegnen, daß die Landschaft und das Klima um Sauda herum schuld sei, ermittelte er

Tabelle 6. Sterbe- und Erkrankungsziffer an Lungenentzündung in Sauda (Norwegen). (Nach ELSTAD.)

<i>Mortalitätsstatistik.</i>			
	Beobachtete	Insgesamt gestorben	An croupöser Pneumonie gestorben
Ganz Norwegen 1924—1935	33 773 518	362 152 = 0,010 72	14 221 = 0,000 421
Sauda 1924—1937	54 443	551 = 0,010 10	178 = 0,003 26
Rogaland 1924—1935	1 156 312	12 421 = 0,010 74	437 = 0,000 378

<i>Morbiditätsstatistik.</i>		
	Beobachtete	Zahl der croupösen Pneumonie
Ganz Norwegen 1927—1935	25 487 340	51 549 = 0,002 023
Sauda 1927—1937	45 543	382 = 0,008 388
Rogaland 1927—1935	868 046	1 195 = 0,001 370

auch die Zahlen für das Land um Sauda herum (Rogaland). Die Ergebnisse zeigen Tabelle 6 und Abb. 8. Die Sterbeziffer an Lungenentzündung ist also seit der Eröffnung der Manganschmelze 8mal so hoch wie im übrigen Norwegen gewesen, oder anders ausgedrückt, waren in ganz Norwegen 3,65% aller Todes-

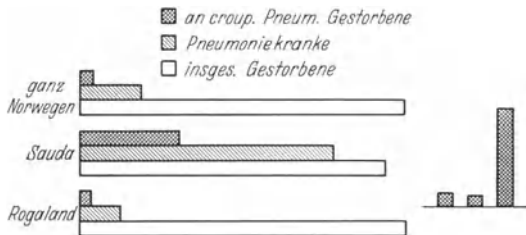


Abb. 8. Mortalität der croupösen Pneumonie, Morbidität der croupösen Pneumonie und Gesamtmortalität je 1000 Lebende (ELSTAD).

fälle Pneumonieerkrankte, in Sauda aber 32,3%. In ganz Norwegen erkrankten in dem Zeitraum von 1927—1935 etwa 2 auf 1000 Lebende an Pneumonie, in Sauda waren es dagegen 8,4. Von den Pneumonieerkrankten starben in Norwegen 20,3%, in Sauda aber 35,6%. Die Pneumonien waren in Sauda also nicht nur häufiger sondern auch bösartiger. Die Pneumonieerkrankungsziffer in der Umgegend von Sauda (Rogaland) war etwas niedriger als in Norwegen. Die Mortalität betrug 24%. Die klimatischen Verhältnisse konnten also nicht die Ursache der seit 1923 immer häufiger auftretenden Pneumonien sein. ELSTAD vermutete, daß die 1923 errichtete Manganschmelze eine Rolle spiele, zumal sehr häufig ein dicker brauner Rauch über dem Talkessel von Sauda zu beobachten war. Er untersuchte deshalb die rauchuntermengte Luft und fand, daß die Luft im Umkreise der Fabrik auf 1 g Trockensubstanz 54,08% Kieselsäure und 2,56% Manganoxyde enthielt. Die Teilchen waren sehr klein (unter 5μ). Die Untersuchung wurde nicht an einem besonders windstillen Tage ausgeführt und auch nicht an einem Tage mit besonders dickem Rauch. Zum weiteren Beweis eines Zusammenhanges zwischen Mangangehalt der Luft und Pneumoniehäufung verglich ELSTAD die Produktion von Manganlegierungen mit der Morbidität und Mortalität an Pneumonie. Das Ergebnis zeigt Tabelle 7. Man sieht daraus,

daß mit steigender Produktion von Manganlegierungen die Pneumonieerkrankungs- und Sterbeziffer auch stieg. Die Beobachtungen von Sauda sind deswegen so besonders wichtig, weil hier unfreiwillig ein Experiment im großen unter fast idealen Bedingungen gemacht wurde. Ein kleines, in einem Talkessel abgeschlossenes freundliches Städtchen, welches wegen seines guten Klimas und der „gesunden“ Luft als Erholungsort besucht wurde, ändert seinen Charakter von dem Augenblick an, wo eine Manganschmelze in Betrieb genommen wurde.

(Das unfreiwillige Experiment von Sauda erweckt Erinnerungen an die sog. Maasnebelkatastrophe aus dem Jahre 1930 [BATTA, FIRKET, LECLERC]. In dem engen Flußtal zwischen Lüttich und Namur starben

bei starkem Nebel plötzlich zahlreiche Einwohner unter den Anzeichen eines „Asthmas“. Die Untersuchung ergab folgendes: Sehr dichte Nebel bei geringer Luftbewegung standen mehrere Tage im Maastal. Zahlreiche Hochöfen gaben hier große Mengen von SO_2 ab. Durch den Nebel verdichteten sie sich zu solchen Säurekonzentrationen, daß regelrechte Säurevergiftungen möglich wurden. Das Zusammentreffen mehrerer Faktoren ermöglichte hier plötzlich eine Katastrophe. SO_2 wurde hier dauernd von den Hüttenbetrieben abgegeben. Auch die Enge des Maastals war ein Dauerfaktor. Tagelanger dichter Nebel und entsprechende Windverhältnisse schufen erst die Möglichkeit zu dem Unglück. Ein Zusammentreffen aller dieser Faktoren ist bis heute im Maastal nicht wieder erlebt worden. Auch in Sauda kam zu dem gegebenen Faktor der eingekesselten Lage der Faktor des manganangereicherten Rauches. Man muß daraus gewisse Schlüsse ziehen. Wenn irgendwo Mangan in die Luft abgegeben wird, und es treten keine gehäuften Pneumonien auf, dann sagt das nicht ohne weiteres etwas gegen die Gefährlichkeit des Manganrauches. Es muß eben die Möglichkeit zur *Anreicherung* gegeben sein. Verallgemeinern ist also bei gewerbe-medicinischen Untersuchungen gefährlich. Nur die Analyse aller Faktoren eines Einzelfalles kann Aufklärung bringen. Auch bei der Maasnebelkatastrophe sind meines Erachtens noch nicht alle Faktoren genügend gewürdigt. Man fand in der Luft nicht nur SO_2 sondern auch SO_3 , also die biologisch höchst wirksame Schwefelsäure. Außerdem enthielt die Luft viel *Eisen, Mangan* und *Zink*. Diese Metalle aber sind imstande [und BATTA hat es bewiesen] bei der Umwandlung von SO_2 in SO_3 katalysatorisch zu wirken. Vielleicht sind also auch bei der Maasnebelkatastrophe die Metalle [und auch das Mangan] integrierende Faktoren für das Zustandekommen des Unglücks.)

Eine weitere Untersuchung von Häufung von Pneumonien in der Mangan verarbeitenden Industrie stammt von GUNDEL und HEINE. In einem Industrierwerk, welches viel Ferromangan (aus Sauda!), aber auch Titan, Molybdän usw. im Elektroofen schmolz, traten gehäuft Pneumoniefälle auf, von denen ein besonders großer Teil tödlich endete. GUNDEL und HEINE kamen zu dem Schluß, daß weder Mangan noch eines der anderen Metalle Schuld haben könne, da die Erkrankungen auch im Lager und sogar im Büro aufgetreten seien. Auch seien die entsprechenden Metalle nicht in der Lunge gefunden worden. Diese Autoren nehmen an, daß Erkältung (Motorradfahren) und Pneumokokkeninfektionen Schuld seien. Über diese Faktoren wird später noch zu reden sein. Hier sei nur bemerkt, daß GUNDEL und HEINE die Verhältnisse insofern nicht vollständig schilderten, als sie nicht angeben, daß die Fabrikschornsteine sehr

Tabelle 7. Produktion von Manganlegierungen und Sterbeziffer an Pneumonie in Sauda. (Nach ERSTAD.)

Jahr	Produktion von Manganlegierungen Je Jahr t	Morbidität der croupösen Pneumonie auf 1000 Lebende	Mortalität der croupösen Pneumonie auf 1000 Lebende
1930	67 000	15,7	4,30
1931	61 500	10,0	3,51
1932	48 700	5,7	1,83
1933	37 400	2,7	0,24
1934	32 300	4,5	0,48
1935	35 600	5,1	3,03
1936	54 100	12,3	2,52
1937	69 000	11,2	4,50

große Mengen von SO_2 abgeben, und daß darüber hinaus ein Kraftwerk sich in unmittelbarer Nachbarschaft befindet, welches täglich viele Tonnen schweflige Säure in die Luft jagt. Wir haben also hier die oben erwähnte Kombination von SO_2 + Metallen und damit wahrscheinlich auch SO_3 in der Luft. Die Verhältnisse liegen also ähnlich wie im Maastal, nur daß die Enge des Tales hier fehlt. Mit Rücksicht auf diese ungeklärten Dinge wird man die Statistik von GUNDEL und HEINE vorläufig nur bedingt verwerten können.

Eine kurze Angabe aus dem Jahre 1939 stammt von SCHULZ, der sagt, daß er in einem Braunsteinverarbeitenden Betriebe eine 5%ige Sterblichkeit der gesamten Gefolgschaft an Lungenentzündung im Verlaufe eines Winters beobachtet habe. Die neueste Zusammenstellung stammt von BAADER, der in den Mangangruben Ägyptens eine erhebliche Pneumoniemorbidität und Mortalität feststellte. Schließlich untersuchte H. H. BAUER die Häufung von Pneumonien in 13 Trockenelementefabriken und in 3 Braunsteinmühlen. Er fand, daß bei 104 Arbeitern Gesamtbelegschaft 14 sichere Pneumonien beobachtet wurden, davon verliefen 11 tödlich.

Die erwähnten zahlreichen Beobachtungen aus aller Welt zeigen also eindeutig: *Dort wo mit Mangan gearbeitet wird, häufen sich die Pneumoniefälle, und die Pneumoniefälle enden besonders oft tödlich.*

IV. Klinik und pathologische Anatomie der Manganpneumonien.

Wenn man die Angaben der Untersucher durchliest, dann möchte man zuerst glauben, daß die Schilderung der Klinik der bei Manganarbeitern beobachteten Lungenentzündungen einfach sei. Im allgemeinen heißt es nämlich, es habe sich um „typische“ Pneumonien gehandelt. Die genaue Analyse ergibt aber doch gewisse Abweichungen von der „Norm“ (soweit man bei der Pneumonie überhaupt davon sprechen kann). In einem Punkt herrscht Übereinstimmung, daß nämlich die Pneumonie plötzlich, fast immer mit Schüttelfrost beginnt. Die Temperaturen pflegen über 40° hinaufzugehen. Bei der Aufnahme der Berufsgeschichte wird sehr oft gefunden, daß der Kranke schon einmal eine Pneumonie oder einen hartnäckigen Bronchialkatarrh gehabt habe. Dem entspricht die Beobachtung von BÜTTNER und LENZ, daß sie bei 44 Braunsteinbergarbeitern in 52% der Fälle Zwerchfellverwachsungen fanden. Auch FREISE gibt an, daß bei Manganpneumoniekranken mehrfache Bronchialkatarrhe häufig in der Vorgeschichte angegeben würden. Immer wieder findet man die Angabe, daß der Gesamtzustand im Verhältnis zur Ausdehnung des pneumonischen Prozesses sehr schwer sei. Auch die frühzeitige schwere Capillarschädigung weist besonders BÜTTNER hin. So kann man gelegentlich beobachten, daß die pneumonische Infiltration so gering ist, daß sie übersehen werden kann, und die schwere periphere Kreislaufschädigung beherrscht das Bild. Als Beispiel gilt folgende Krankengeschichte, die BÜTTNER mitteilt:

„H. M., 28 Jahre alt, seit 3 Jahren im Braunsteinbergwerk tätig, klagt seit dieser Zeit über Husten und Magenbeschwerden. Am 29. 5. 36 akut mit Schüttelfrost und Fieber bis 40° erkrankt. Nach 10 Tagen Abfieberung und wenige Tage später ein neuer Schub. Nach 8 Tagen erneute Abfieberung. Am 8. 6. wieder Schüttelfrost, deshalb Krankenhausaufnahme. Befund: Temperatur $40,2$, Leukocyten 9600, Blutsenkung 38 mm. Gesicht blaurötlich. Über der Lunge kein krankhafter Befund. Zuerst wurde ein Paratyphusverdacht geäußert. Mit Rücksicht auf den Beruf wurde ein Röntgenbild gemacht. Es fand

sich links unten (s. Abb. 9) ein wenig dichte Infiltration. 2 Tage später treten links unten einige Rasselgeräusche auf. Langsamer Fieberabfall in 7 Tagen.“

Außer dem beachtlichen Unterschied zwischen Schwere des Krankheitsbildes und der geringen Infiltration fällt bei dieser Krankengeschichte auf, daß die Pneumonie rezidierte. Dieser Tatsache wird man besondere Beachtung schenken müssen. Allzu viele genaue Krankengeschichten sind noch nicht veröffentlicht. Unter diesen findet man aber sehr häufig die Angabe, daß die Lungenentzündung bei Manganmarbeitern wandert (ein Fall von BAADER, 2 Fälle von H. H. BAUER). Eine wandernde Pneumonie fand sich auch in einem Fall, dessen versicherungsrechtliche Seite BÜTTNER auf dem VIII. internationalen Kongreß für Unfall- und Berufskrankheiten vortrug. Auch in einem mir von der Medizinischen und Nervenkl. der Universität Gießen kürzlich mitgeteilten Fall wanderte die Pneumonie im Laufe mehrerer Wochen von einem Lappen zum anderen. Dieses häufiger beobachtete wochenlange Sichhinziehen hat schon mehrfach den Verdacht aufkommen lassen, daß eine Tuberkulose im Spiele sei.

Es ist natürlich schwer zu



Abb. 9. Pneumonische Infiltration bei einem Manganbergarbeiter im linken Lungenunterlappen. (Man beachte die geringe Schattendichte.) (Sammlung BÜTTNER.)

sagen, warum die Pneumonie bei Manganmarbeitern eine Neigung zur Wanderung hat. Soweit man überhaupt schon Sicheres sagen kann, kann man nur das eine feststellen, daß bei den Fällen von Wanderpneumonie von BÜTTNER, BAADER u. a. immer gleichzeitig mehr oder weniger erhebliche Veränderungen der Lunge im Röntgenbild nachzuweisen waren, die nach einer Staublungung aussahen. Die Frage, ob es überhaupt eine Manganstaublunge gibt, wird weiter unten erörtert werden. Hier sei jetzt nur gesagt, daß die Fälle von BÜTTNER gleichzeitig sicher echte Silicosen (wenn auch leichter Art) hatten. Das Bergwerk, aus dem die Kranken kamen, förderte nämlich ein Braunsteinerz, das auch 20% SiO_2 enthielt. BÜTTNER fand auch bei der Untersuchung der Lungen gestorbener Manganmarbeiter reichlich Kieselsäure. Ob gleichzeitige Kieselsäureeinlagerung einen Einfluß auf die Ablaufform der Pneumonie hat, ist nicht sicher. Man kann nur sagen, daß die Kieselsäure *neben* dem Mangan eine Rolle spielen kann. *Keine* leichte Silicosen sind nämlich nach den zahlreichen Untersuchungen, die vorliegen, nicht besonders pneumoniegefährdet.

Über die Frage des Erregers liegen erst wenige Untersuchungen vor. BÜTTNER fand Pneumokokken II und Mischtyp (x). ELSTAD spricht nur von Pneumo-

kokken. Ob es sich immer um Pneumokokkenpneumonien handelt, ist nicht sicher, aber sehr wahrscheinlich. (Bei der Thomasschlackenpneumonie fanden GUNDEL und FISCHER immer Pneumokokken!)

Über die Prognose der Pneumonien bei Manganarbeitern ist im vorigen Kapitel das Nötige gesagt worden.

Über die *pathologische Anatomie* ist mehrfach gearbeitet worden. SCHOPPER fand zwei Fälle Pneumonien, die sich mikroskopisch in nichts von den üblichen unterschieden. Daneben fand er aber große Mengen schwärzlichen Staubes,

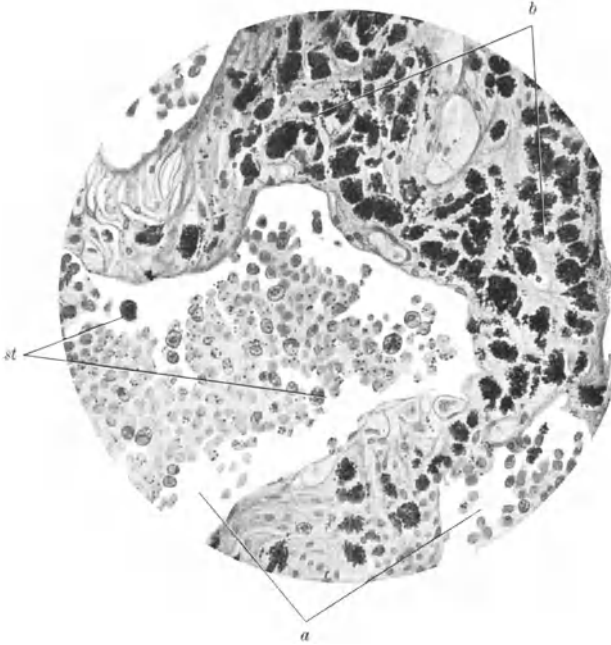


Abb. 10. Schnitt des Lungengewebes (ohne längere Formolfixierung), (Hämatoxylin-Eosinfärbung.) Vergr. Okul. 8; Objektiv: Oel. immers. $\frac{1}{4}$; Leitz). *a* Erweiterte Alveolen mit pneumonischem Exsudat; darin *st* mehrere Brauneisenstein enthaltende große Zellen (sog. Staubzellen, ferner verstreut kleine Brauneisensteinkörnchen. *b* Stark bindegewebig ve. dicktes interstitielles Gewebe mit sehr reichlichen meist intrazellulären Brauneisensteinablagerungen. *st* Staubzellen. (Nach SCHOPPER.)

der sich bei der Untersuchung als Manganstaub erwies (s. Abb. 10). SCHOPPER maß diesem Befund große Wichtigkeit bei. Er nahm an, daß die besondere Bösartigkeit der Manganpneumonien sich durch die Stauung des Lymphabflusses erklären lasse. Auch BUBAREW fand eine hochgradige Staubinduration der Lungen von an Pneumonie gestorbenen Manganarbeitern und erklärte mit diesem Befund die Bösartigkeit der Manganpneumonie. Einen weiteren Obduktionsbefund bringt BAADER. Auch er fand neben der typischen Pneumonie schwärzliche Einlagerungen, die nach der Analyse Mangan waren. H. H. BAUER erwähnt nichts von Einlagerungen. BOEMKE fand bei einem an Pneumonie gestorbenen Manganbergarbeiter

eine chronisch-lobäre Pneumonie links und eine eitrig-brochnopneumonie rechts. Bei der mikroskopischen Untersuchung sah er neben pneumonischen Veränderungen besonders um kleinere und mittlere Arterien und Bronchien eine Ablagerung ziemlich feinkörnigen braunschwarzen Pigments. In den Alveolen waren feine Körnchen, aber auch größere länglich-spießige Einlagerungen von glänzend brauner Farbe nachzuweisen. BOEMKE stellte fest, daß seine Befunde den Befunden von SCHOPPER gleichen.

V. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Manganpneumonie.

Die zahlreichen Beobachtungen über die Mangankerkrankungen als solche, besonders aber die Häufungen von Manganpneumonien haben mehrfach Veranlassung gegeben, im Tierexperiment zu versuchen, Manganschäden hervorzurufen.

Zunächst beschränken sich die Versuche darauf, das Bild des Manganismus zu rekonstruieren. LEWY und TIEFENBACH sahen nach Manganfütterung bei ihren Tieren extrapyramidale Symptome auftreten. Histologisch ergaben sich degenerative und entzündliche Veränderungen. SCHWARZ und PAGELS sahen bei Katzen eine Lähmung der Hinterbeine und eine Erhöhung der Erythrocyten- und Blutfarbstoffwerte. MELLA gab Affen 1½ Jahre lang Manganchlorid und sah daraufhin typischen Parkinsonismus. Er fand das Striatum besonders verändert und beobachtete eine mehr oder weniger deutliche Gliose in der Linsenkernschlinge. Er fand auch Leberveränderungen. Gehirn und Leber waren an Mangan besonders angereichert. GRÜNSTEIN und POPOWNA fütterten lange Zeit Kaninchen mit Mangan. Sie fanden degenerative und entzündliche Veränderungen fast in allen grauen Teilen. Corpus striatum war besonders geschädigt. Auch die PURKINJE-Zellen des Kleinhirns erwiesen sich als ziemlich Manganempfindlich. Auf die Wirkung des Mangans auf die Capillaren des Frosches wurde in Kapitel I schon hingewiesen (LEWIN, DODEL, MAINO). Alle diese Tierexperimente bestätigen im großen und ganzen das, was im 1. Kapitel gesagt wurde. Die Aufzählung ist nicht vollständig. Eine solche würde den Rahmen einer klinischen Betrachtung überschreiten. Eine vollständige Zusammenstellung findet sich bei LANGECKER.

Als sich die Stimmen mehrten, daß in Manganbetrieben häufig Pneumonien auftreten, hat man versucht, auch diese durch Manganverabreichung an Tieren zu erzeugen. EHRISMANN setzte Kaninchen und Katzen einer mangandioxydhaltigen Luft aus. Er gab 10—20 mg pulverisierten Braunstein pro Kubikmeter Luft 4 Stunden lang. Dabei stellte er fest, daß hierbei keine Pneumonien beobachtet wurden. (Diese Konzentration von MnO_2 ist viel niedriger als diejenige, der die meisten Manganarbeiter ausgesetzt sind.) In größerem Maßstabe arbeiteten JÖTTEN und seine Mitarbeiter. In vielfachen Versuchsreihen stellten sie fest, daß Braunstein (MnO_2) durchaus imstande ist, pneumonische Veränderungen beim Tier hervorzurufen. Vom klinischen und gewerbehygienischen Standpunkt aus sind diejenigen Versuchsreihen am wichtigsten, bei denen mit möglichst geringen Braunsteinkonzentrationen gearbeitet wurde. Deswegen seien nur dicke Versuche genauer geschildert. JÖTTEN, REPLOH und HEGEMANN gingen nicht nur davon aus, die Beobachtungen von gehäuften Pneumonien in Manganbetrieben experimentell zu untermauern. Sie wollten auch die Beziehungen zwischen Manganpneumonie und Thomasschlackenpneumonie auf experimentellem Wege klären. BAADER, BÜTTNER und GUNDEL hatten schon früher darauf hingewiesen, daß Beziehungen zwischen Mangan- und Thomasschlackenpneumonie bestehen könnten. Das Thomasmehl enthält nämlich, wie schon erwähnt, immer ziemlich große Mengen von Mangan. (JÖTTEN untersuchte schon früher 10 Sorten von Thomasmehl und fand einen Mangangehalt von 2,5—5%.) Da das Thomasmehl im wesentlichen aus CaO [genauer aus $Ca_3(PO_4)_2CaO$] besteht, benutzten JÖTTEN und Mitarbeiter eine Mischung von Kalksteinstaub (50% CaO) und Pyrosulfit (MnO_2). Von diesem Kalksteinstaub wußten JÖTTEN und Mitarbeiter aus Vorversuchen, daß er allein trotz monatelanger Bestäubung nur in einzelnen Fällen imstande war, pneumonische Veränderungen hervorzurufen. In der uns interessierenden Versuchsreihe wurden 23 Kaninchen mit einem Staub aus 90% Kalkstein und 10% Braunstein täglich 1 Stunde lang bestaubt. Nach 16 Tagen Bestäubung starben 6 Tiere, von

denen 4 zum Teil erhebliche herdförmige pneumonische Lungenveränderungen aufwiesen. Von den 17 überlebenden Tieren wurden 4 täglich 3 Wochen weiterbestaubt. Eines davon erlag einer schweren Bronchopneumonie. 6 Tiere wurden weiterbestaubt, aber mit Pneumokokken Typ I und II durch Einträufeln in die Nase infiziert. 2 von diesen starben an ausgedehnter Pneumonie. 7 Kaninchen wurden täglich weiterbestaubt, mit Pneumokokken infiziert und täglich $\frac{1}{4}$ Stunde bewindet. Von diesen Tieren starb eines an einer schweren Bronchopneumonie. Im Kontrollversuch wurden 23 Kaninchen mit reinem Kalksteinstaub bestaubt. Von diesen 23 Tieren blieben bei alleiniger Bestäubung 6 gesund. 3 starben ohne krankhaften Lungenbefund. Von 7 Tieren, die bestaubt und mit Pneumokokken infiziert waren, starb 1 Tier an schwerer Bronchopneumonie. 4 Tiere blieben gesund, 2 starben ohne Lungenveränderungen. 7 Kaninchen wurden bestaubt, mit Pneumokokken infiziert und bewindet. Von diesen 7 Tieren starb 1 Kaninchen mit geringem Lungenbefund. In der ersten Versuchsreihe starben also von 23 Tieren 8 an Pneumonien, in der zweiten Versuchsreihe (ohne Mangan) nur 2. Bei höherem (uns hier weniger interessierenden) Mangangehalt des Staubes starben noch mehr Tiere. Das Ergebnis dieser Tierversuche ist also, daß Brausteinstaub Lungenentzündungen hervorrufen kann. Mit steigender Konzentration steigt die Gefährdung. Gleichzeitige Pneumokokkeninfektion steigert die Gefährdung, Bewindung vermag sie noch weiter in die Höhe zu treiben. Gleichzeitig geht aus diesen Versuchen hervor, daß man annehmen darf, daß dem Mangananteil im Thomasmehl eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Thomasschlackenpneumonie zukommt.

Auf die Bedeutung dieser Versuche wird im nächsten Kapitel eingegangen werden.

VI. Ätiologie der Manganpneumonien und ihre Verhütung.

In Kapitel 5 wurde gezeigt, daß es gelingt, im Tierexperiment durch Bestäubung mit Kalkstein und 10% Brausteinstaub Pneumonien zu erzeugen. Abkühlung und Pneumokokkeninfektion steigern die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Pneumonie. Wir haben es also mit 3 Faktoren zu tun. Wesentlich ist, daß Abkühlung und Infektion nicht unbedingt nötig sind, um eine Pneumonie hervorzurufen. BÜTTNER fand die Manganpneumonie vergesellschaftet mit leichten silicotischen Veränderungen und mißt dieser Tatsache eine gewisse Bedeutung bei. Auch BAADER sah beides miteinander vergesellschaftet. ELSTAD fand nur Pneumokokken. SCHOPPER, FREISE, BUBAREW, BOEMKE und andere fanden so massive Einlagerungen von Braunstein in der Lunge, daß sie an eine mechanische Wirkung durch Behinderung des Lymphabflusses denken. BÜTTNER glaubt, daß bei gleichzeitiger Einatmung von SO_2 und Mangan (und solches kommt in der Industrie häufig vor), daß Mangan als Katalysator zur Umwandlung von SO_2 in SO_3 diene, und daß die Schwefelsäure die Schleimhaut irritiert und so den Boden für den Infekt bereitet. Er erwägt auch, ob die capillartoxische Wirkung des Mangans von Bedeutung sei. Alle diese Autoren gehen davon aus, den Mechanismus der Manganwirkung zu finden, weil er sich finden lassen müsse. Sie glauben, daß man die immer wieder beobachtete Häufung von Pneumonien in Manganbetrieben an den Ausgangspunkt jeder Betrachtung stellen müsse. Andere Autoren gehen andere Wege. EHRISMANN glaubt z. B. die Statistiken ganz übersehen zu dürfen. Er

schließt aus einigen negativen Tierversuchen, daß es das Problem „Manganpneumonie“ nicht gäbe. WENIG untersuchte den Mangan der Lungen von Arbeitern, die im Manganbetrieb tätig gewesen und dort an Pneumonie erkrankt waren. Er fand den Mangangehalt meistens hoch. Er fand ihn aber auch bei Manganarbeitern hoch, die nicht an Pneumonie starben. Also — so argumentiert er — kann das Mangan nichts ausmachen.

Alles in allem sehen wir eine Vielzahl von Erklärungen für das Zustandekommen der Manganpneumonie, oder wir sehen gelegentlich auch Ablehnungen. Es ist deshalb zweckmäßig, die wichtigsten Punkte einzeln auf ihre Bedeutung hin zu untersuchen und man muß dann versuchen, unter Berücksichtigung aller bekannten Faktoren, ein möglichst abgerundetes Bild über das Zustandekommen der Manganpneumonie zu geben.

Ein Teil der Autoren mißt dem Mangangehalt der Lungen eine besonders große Bedeutung bei und deshalb sei diese Frage zuerst besprochen. Die Beantwortung ist deswegen nicht ganz leicht, weil die „Normalzahlen“ des Mangangehaltes der Lungen noch nicht festliegen bzw. das Ausgangsmaterial nicht ganz einheitlich ist. LANGECKER gibt eine ausführliche Zusammenstellung. Hier finden sich auch alle die Zitate, die von verschiedenen Autoren für und die wider die Manganpneumonie angeführt werden. WÄTJEN und seine Mitarbeiter fanden in einer Lunge von 1500 g Rohgewicht 44 mg MnO. Es hat sich um eine Staublung eines im Mansfelder Kupferschieferreviers verstorbenen Bergarbeiters gehandelt. WÄTJEN gibt diesen Wert an, ohne auf die Manganpneumonie Bezug zu nehmen. WENIG zitiert diesen Wert, um zu beweisen, daß sehr hohe Manganwerte „normalerweise“ vorkommen. Diese Methode ist nicht ohne Bedenken. Man müßte zuerst einmal wissen, wie hoch, neben dem allgemein bekannten Gehalt an Kupfer usw. der Mangangehalt Mansfelder Erze ist, ferner müßte eine genaue Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik der Pneumonien im Mansfelder Kupferschieferrevier vorliegen. Ohne diese Daten darf man den wirklich extrem hohen Wert von WÄTJEN wirklich nicht als Normalwert annehmen. REIMANN und MINOT geben wesentlich geringere Werte an. Sie fanden 0,14—0,22 mg in der Lunge oder 0,02 mg-%. Die maximalen und minimalen Werte schwanken zwischen 0,047 und 0,004 mg-%. RICHARDS findet etwa 0,02—0,04 mg-%. Man darf jedenfalls annehmen, daß der wirkliche Normalgehalt der Lungen an Mangan unter 1 mg liegt oder unter 1 mg-%. Bei den an Manganpneumonie gestorbenen Kranken wurden fast immer höhere Werte gefunden. BAADER fand etwa 0,15 mg-%. BÜTTNER 0,16 mg-%. WENIG fand bei 5 Pneumonie-toten 1,5, 1,5, 3,6, 2,3, 2,5 mg, also auch immer erhöhte Werte. BAUER fand 0,13 mg-%. BAUER erwähnt aber auch einen Fall von Vigliani, bei dem keine „erhöhten“ Werte gefunden worden seien. Als extreme Werte seien diejenigen von FREISE genannt. Er fand bei Lungengewebe (bei 105^o getrocknet) 35 mit 128 mg-%! Mäßige Erhöhungen der Manganwerte in der Lunge der an Manganpneumonie gestorbenen darf man nach unserem bisherigen Wissen als die Regel annehmen. Dabei ist selbstverständlich zu beachten, daß erhöhter Mangangehalt in der Lunge nicht zur Pneumonie führen braucht.

Es wurde ja immer wieder darauf hingewiesen, daß zur Manganeinwirkung erst sekundäre Faktoren kommen müssen. Die Frage, ob das Fehlen einer Manganvermehrung in der Lunge unbedingt *gegen* eine Manganeinwirkung spricht, ist noch nicht entschieden. Wir wissen nur von der als Vergleichsobjekt

geeigneten Thomasschlackenpneumonie, daß HALBERKAM (nach LENZ) bei einem an Thomasschlackenpneumonie verstorbenen Arbeiter die Bestandteile des Thomasmehles in der Lunge nicht vermehrt fand, LENZ erwähnte noch mehrere Befunde dieser Art. Wir wissen ferner von BÜTTNER, daß das Mangan im Gegensatz zur Kieselsäure die Lunge wieder verlassen kann. Über das Tempo der Ausscheidung weiß man allerdings noch nichts. Es muß wohl überhaupt auf den jeweiligen Mangangehalt gar nicht so sehr ankommen. Viele Autoren haben ja in der Lunge große Mengen Braunstein fest eingelagert gefunden. Also muß eine lange Zeit vergangen sein, ehe es zu der beschriebenen Anreicherung kam. Die Pneumonie ist aber erst aufgetreten, als die Lunge schon stark manganangereichert war. Wir müssen also auch hieraus schließen, daß der Mangangehalt *allein* nicht maßgebend ist. Zur Erklärung ist man also immer wieder auf die oft erwähnten Hilfsfaktoren angewiesen. Wir können nach unseren heutigen Erfahrungen also nur sagen, daß erhöhter Mangangehalt der Lungen für eine „Manganpneumonie“ spricht, daß aber niedriger Mangangehalt eine solche nicht sicher ausschließt. Der Mangangehalt anderer Organe ist für unsere Frage nicht so sehr bedeutsam. Nur der Leber wird man in Zukunft größere Beachtung schenken müssen. Die Leber scheint in besonderer Weise das Mangan zu speichern. So fanden LUND, SHAW und DRINKER (nach BAUER), daß injiziertes Mangan sich auf Lunge und Leber gleichmäßig verteilt. Schon nach 12 Stunden hatte ein Abtransport des Mangans von der Lunge in die Leber stattgefunden. Die KUPFFERSchen Sternzellen sind anscheinend ziemlich empfindlich gegen Mangan. Dafür sprechen die Beobachtungen zahlreicher Autoren (HANDOVSKY, SCHULZ und STAEMMLER u. a.). Es sind aber auch Parenchymschädigungen gesehen worden. Einige Autoren (CHARLES u. a.) glauben, daß die Leberschädigung das primäre sei, und daß das Hirn erst später erkrankte (auf die Parallele zwischen WILSONScher Erkrankung und Manganismus wurde schon hingewiesen).

Alle diese Feststellungen in bezug auf die Leber haben mit der „Manganpneumonie“ nur indirekt etwas zu tun. Wir müssen nur vorläufig den Schluß ziehen, daß die Leber ein Mangan„depot“ sein kann, und daß man bei Manganpneumonien aus einem erhöhten Mangangehalt der Leber insofern Schlüsse ziehen kann, als damit bewiesen wird, daß eine stärkere Manganaufnahme stattgefunden hat. Nach BAADER ist es zweckmäßig, auch den Mangangehalt des Stuhles zu prüfen. Es soll noch lange nach Aufhören der Manganarbeit Mangan im Stuhl ausgeschieden werden (in einem Fall wurde 16 Monate nach Beendigung der Arbeit bei einem Braunsteintrimmer noch 3,93 mg.-% Mangan im Stuhl gefunden). Durch Stuhluntersuchung kann deshalb vielleicht bei einem fraglichen Fall die Diagnose gesichert werden.

Die erwähnten silicotischen Veränderungen als Hilfsursache bei der Entstehung der Manganpneumonie kann man in aller Kürze besprechen. Gleichzeitige Kieselsäureeinlagerungen findet man hauptsächlich bei Manganbergarbeitern. Darüber haben BÜTTNER und LENZ (s. Kapitel 6) eingehend berichtet. Als Beispiel einer Silicose bei einem Manganbergarbeiter diene Abb. 11. Bei der Art des Abbaus der Manganerze in Deutschland wird man mit stärkeren Begleitsilicosen nicht rechnen brauchen. Es wurde auch schon gesagt, daß so extrem starke Braunsteineinlagerungen, wie sie etwa FREISE und BUBAREW sahen, in Deutschland kaum auftreten können. Das Bild einer „Manganokoniose“ wird man deshalb nicht zu sehen bekommen. Es besteht aber durchaus die Wahr-

scheinlichkeit, daß eine solche unter besonderen Bedingungen entstehen kann. Daß extrem starke Manganeinlagerungen eine Pneumonie begünstigen können, erscheint möglich. Es muß aber immer wieder darauf hingewiesen werden, daß dies eine Ausnahme, aber nicht die Regel bedeutet. BÜTTNER glaubt, wie gesagt, daß bei der Manganpneumonie die Gefäßschädigung durch Mangan eine besondere Rolle spielt. Er stützt seine Ansicht mit der nachgewiesenen erheblichen Vasoaffinität des Mangans. Diese ist durch viele Untersuchungen erwiesen. Mangan lähmt die Capillaren und verlangsamt die Durchströmungsgeschwindigkeit (LEWIN, DODEL und MAINO). Die übrigen für die Klärung der Ätiologie herangezogenen Faktoren sind an anderen Stellen genügend besprochen, so daß sich hier ein Eingehen erübrigt.

Bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse können wir die Frage der Ätiologie der Manganpneumonie nach dem Gesagten also folgendermaßen zusammenfassen:

Die Einatmung von Manganoxyden bringt die Lunge in einen Zustand, der sie gegen Infekte widerstandslos macht. Äußere Umstände (Erkältung usw.) steigern die Widerstandslosigkeit. Als Infektionserreger kommt hauptsächlich der Pneumococcus in Betracht. Welches der

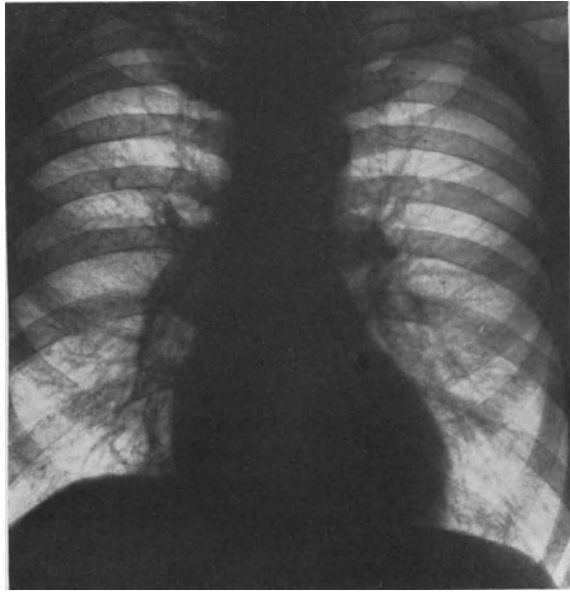


Abb. 11. K. Sch., 57 Jahre alt. 23 Jahre Tätigkeit vor Braunstein. (Staublunge 1. Grades.) (Sammlung BÜTTNER.)

Manganoxyde das schädlichste ist, ist nicht ohne weiteres zu sagen. Wichtig ist, daß das MnO_2 , der Braunstein, d. h. die am meisten gebrauchte Manganverbindung *allein* imstande ist, einer Pneumonie den Weg zu bereiten. Die mechanische Verlegung der Lymphwege durch Manganoxyde ist als Hauptursache abzulehnen, weil die nicht allzu häufig beobachtet wird. Auch die mehrfach gesehenen silicotischen Einlagerungen, die natürlich auch den Lymphabfluß hemmen, können nur als Hilfsursache angesehen werden. Die mechanische Irritation der Luftwege durch Manganoxyde kann gelegentlich eine Rolle spielen, wenn der Manganstaub besonders dicht ist (Manganbronchitis). Wirksam für das Zustandekommen der Manganpneumonie ist nur die *Einatmung* von Manganverbindungen. Selbst große Mengen von Mangan, die durch den Mund aufgenommen werden, verlassen den Darm, ohne in die Lunge zu gelangen. Besonders wichtig erscheint die Wirkung des Mangans auf die Gefäßendothelien zu sein. Im Gehirn findet man die Manganschädigungen durchweg perivascularär auftreten und deshalb dürften auch die Gefäßschädigungen durch Mangan in der Lunge eine große Rolle spielen. Im Gehirn findet man trotz größter fortschreitender Schädigungen oft kein

Mangan mehr. Daraus ist zu schließen, daß der Mangangehalt der Lungen bei der Obduktion Pneumoniekranker nicht allzu wesentlich ist. Eine Gefäßschädigung kann die Manganwirkung überdauern. Es braucht nicht immer zur Pneumonie zu kommen. Erst sekundäre Faktoren (virulente Pneumokokken, Abkühlung) lösen die Katastrophe aus. Umgekehrt braucht Manganeinlagerung nicht zur Pneumonie zu führen, wenn die erwähnten Faktoren nicht hinzukommen (oder wenn der Betreffende gegen Infekte besonders resistent ist).

Das Mangan ist also die „Conditio sine qua non“ (wahrscheinlich auf dem Wege der Gefäßschädigung, vielleicht auch infolge der Änderung des Zellstoffwechsels durch Mangan).

Lymphstauung durch Verlegung der Lymphwege entweder durch das Mangan selbst, oder durch begleitende silicotische Einlagerungen können als latente mitwirkende Faktoren angesehen werden. Den endgültigen Ausschlag gibt dann der Infekt, der wiederum durch physikalische Vorgänge (Abkühlung) unterstützt werden kann.

So etwa müssen wir uns nach dem heutigen Stande unseres Wissens die „Manganpneumonie“ erklären.

Die *Verhütung* der Manganpneumonie ergibt sich ohne weiteres aus dem, was bisher über die Statistik und die Ätiologie gesagt wurde.

Es seien zunächst die Hilfsursachen besprochen. Die Manganpneumonie ist ja eine Pneumonie, die in den meisten Fällen durch Pneumokokken hervorgerufen wird. Unvernünftige Lebensweise, Unterernährung, kurzum eine allgemeine Mißachtung selbstverständlicher hygienischer Vorschriften wirkt unterstützend. Eine gut genährte, abgehärtete Gefolgschaft ist zunächst einmal Voraussetzung. An der Erreichung dieses Zieles wird heutzutage von so vielen Seiten her gearbeitet, daß es unnötig ist, darüber noch Worte zu verlieren. Immerhin ist es empfehlenswert, daß Betriebsführer und Gefolgschaftsmitglieder in allen Manganbetrieben wissen, daß gerade in solchen Betrieben hygienische Maßnahmen besonders nötig sind. Zu schneller Temperaturwechsel sollte vermieden werden. Naßgeschwitzte Arbeiter sollten es nicht nötig haben, über zugige Höfe zu gehen. Man sollte ferner streng darauf achten, daß nicht Gefolgschaftsmitglieder mit nasser Kleidung, womöglich eben aus dem Schacht oder vom Elektroofen kommend, mit Fahr- oder gar Motorrädern davonfahren. Bei besonders starker Pneumoniehäufung wird man einen Hygieniker zu Rate ziehen, der nach dem Erreger bzw. Erregerstamm fahndet. So glaubt ELSTAD z. B., daß er in Sauda durch Pneumokokkenimpfung auf dem Wege war, die Manganpneumonie einzuschränken. (GUNDEL und seine Mitarbeiter sind der Ansicht, daß man auch die Thomasschlackenpneumonie, die ja mit der Manganpneumonie vieles gemeinsam hat, durch Pneumokokkenschutzimpfung zu beseitigen sei.) Die Erfahrungen mit Pneumokokkenschutzimpfung sind noch nicht groß, doch wird man jedenfalls verlangen müssen, daß diese Frage durch die dazu Berufenen in allen Manganbetrieben geprüft wird.

Wichtiger noch als die Bekämpfung der Hilfsfaktoren ist es natürlich, die Manganeinwirkung als solche herabzusetzen. In einem Teil der Betriebe wird es ohne weiteres gelingen. Man braucht nur den betreffenden Betrieb zu entstauben. Bei Braunsteinmüllereien, beim Braunsteinverladen und in Elementefabriken wird es möglich sein, die Staubgefahr durch Exhaustoren, Abdichtung

der Mühlen, Maskentragen usw. die Manganexposition zu verringern. Die praktische Durchführbarkeit wird hier, wie bei jeder Staubbekämpfung, oft technische Schwierigkeiten machen, zumal der *sichtbare* Staub ja der ungefährlichere ist. Die Teilchengröße der gefährlichen Manganpartikel ist etwa $1\ \mu$ (Einzelheiten s. bei JÖTTEN). Ohne wirklich genaue Staubanaysen wird man einen Betrieb kaum sanieren können. Auch das Maskentragen ist ein Kapitel für sich. An Masken muß man gewöhnt sein und die Gefolgschaftsmitglieder sind nur zu oft geneigt, die Maske nicht zu gebrauchen, wenn nicht gerade der Meister oder der Fabrikarzt in der Nähe ist. Immer wieder klagen ja Arbeiter darüber, daß Maskentragen die Akkordleistung herabsetzt. Eine Ablehnung einer Staubmaske aus diesen Gründen wird jeder unvernünftig halten, wenn man über die Frage spricht. Leider sieht es in der Praxis oft anders aus und der Werkarzt und der Betriebsobmann wird oft große Mühe haben, hier durch Erziehung Wandel zu schaffen. Am besten ist es noch (dieser Satz gilt natürlich für alle Staubbetriebe), nur solche Masken zu verwenden, die bis zu kleinsten Teilen herunterfiltern, aber trotzdem keinen zu großen Atemwiderstand haben. Ventilatmung ist die erste Voraussetzung und zweitens muß das Schwebstofffilter so profiliert sein, daß auch die Einatmung möglichst leicht wird (anders ausgedrückt, muß das Gesamtporenvolumen des Schwebstofffilters möglichst groß sein).

Bei Beachtung der kurz angedeuteten Verhütungsmaßnahmen mußte es eigentlich möglich sein, die Manganpneumonie zum Verschwinden zu bringen.

VII. Versicherungsfragen.

Da die Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen nach Ziffer 5 der 3. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten als Berufskrankheiten anerkannt worden sind, ist die versicherungsrechtliche Seite der sog. Manganpneumonien im wesentlichen geklärt. Sie sind ebenso Berufskrankheiten wie der sog. Manganismus. Dabei ist es für die Rechtsprechung unwesentlich, daß noch nicht alle Einzelheiten beim Zustandekommen der Häufung von Pneumonien bei Manganarbeitern geklärt sind. Die Statistiken beweisen eindeutig den *richtgebenden* Einfluß des Mangans. Kontrollstatistiken aus ähnlich aufgebauten, aber manganfreien Betrieben liegen vor, die als Experimentum crucis zu werten sind. Es könnte der Einwand gemacht werden, daß ja die Manganpneumonie eine Pneumokokkenerkrankung sei und die Pneumokokken seien doch nicht berufsspezifisch. Dem muß entgegengehalten werden, daß Pneumokokken beherbergen durchaus nicht gleichzusetzen ist mit Pneumoniekranksein. Der zwar in seiner Stärke unterschiedliche, aber immerhin ubiquitäre Pneumococcus wird durch das Mangan erst zum gefährlichen Feind. Deshalb liegt auch eine gewisse Berechtigung darin, daß man von einer „Manganpneumonie“ spricht, trotzdem zum Faktor Mangan noch ein Faktor Bacillen kommen muß. Die Bezeichnung „Manganpneumonie“ ist versicherungsrechtlich nicht ohne Parallele. Die Thomasschlackenpneumonie ist auch eine Pneumonie, wo zum Faktor Thomasschlacke als integrierendem Faktor der Pneumococcus gehört. Es wurde schon mehrfach darauf hingewiesen, daß das Mangan in der Thomasschlacke vielleicht die entscheidende Rolle spielt. Auch die Silicotuberkulose lockt zum Vergleich. Der Tuberkelbacillus ist bestimmt kein berufsspezifisches Etwas. Trotzdem hat man ihm bei der Silicotuberkulose einen

berufsspezifischen Einfluß zuerkannt, weil die Erfahrung lehrte, daß die durch Berufseinflüsse entstandene Silicose dem Tuberkelbacillus die Wege bereitet. Daß das Wie und Warum durchaus noch nicht ganz geklärt ist, ist dabei mit Recht nicht berücksichtigt worden.

Die Frage, ob die Manganpneumonie eine Berufserkrankung sei, hat nach BÜTTNER zuerst im Jahre 1929 das Hessische Oberversicherungsamt beschäftigt. Sie kamen auf Grund der vorliegenden Gutachten zu einer Ablehnung. Der eine der beiden Gutachter schriebe zum Schluß:

„Mir wird von Ärzten, die ihre Praxis im Bereiche der Braunsteinbergwerke haben, wiederholt versichert, daß nach ihren langjährigen Erfahrungen Bergleute, die eine Pneumonie bekommen haben, in der Regel sterben. Ob dabei nicht etwa doch noch chemische Wirkungen, evtl. leichteste Ätzwirkungen eine Rolle spielen, könnte erst aus statistischen Untersuchungen bei Häufung von gleichartigen Fällen erschlossen werden. Auf Grund der mir bekannt gewordenen beiden, vom Institut aus seziierten Fälle kann ich zu einem derartigen Schluß noch nicht kommen.“

Diese Ablehnung war also keine absolute. Sie gründete sich darauf, daß damals noch keine entsprechenden Statistiken vorlagen. Das Urteil des Oberversicherungsamtes Darmstadt darf als überholt gelten. Ein weiteres Gutachten gab BAADER 1937 ab. Er kam auf Grund seiner Untersuchungen und unter Berücksichtigung der damals vorliegenden Statistiken aus aller Welt zu dem Schluß, daß die „Manganpneumonie“ eine Berufserkrankung sei. Im gleichen Jahre beschäftigte sich das Hessische Knappschaftsoberversicherungsamt mit der Frage (Pr. L. K. H. 57/37). In der ersten Instanz war eine Manganpneumonie als Berufskrankheit abgelehnt worden. Das Oberversicherungsamt schloß sich in der zweiten Instanz der Auffassung des Gutachters (BÜTTNER) an, daß die Manganpneumonie eine Berufserkrankung sei. Ein weiteres Gutachten, das die Manganpneumonie als Berufskrankheit anerkennt, hat BAADER für die Knappschafts-Berufsgenossenschaft Sektion I unter U 76866/B. I erstattet. Auch die Medizinische und Nervenklinik Gießen hat für die gleiche Berufsgenossenschaft im Jahre 1939 unter Nr. 82612 den gleichen Standpunkt eingenommen. Eine Zusammenfassung der versicherungsrechtlichen Lage gab BÜTTNER 1938 und BÜTTNER 1939.

Wenn auch aus dem Gesagten hervorgeht, daß die „Manganpneumonie“ grundsätzlich als Berufskrankheit anzuerkennen ist, so erwachsen doch dem Gutachter nicht geringe Schwierigkeiten. Zuerst ist die Feststellung der Manganexposition nicht immer einfach. Solange man es mit Braunsteingruben, Braunsteinmüllereien, Trockenelementefabriken und Manganerzverladern zu tun hat, ist die Frage der Exposition bei einiger Betriebskenntnis leicht. In Elektroschmelzereien ist die Frage der Exposition schon schwieriger und bei Hochöfenbetrieben kann eine sichere Unterscheidung unmöglich werden. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß bei den letztgenannten Werken der manganhaltige Rauch u. a. einen treffen kann, der nicht in unmittelbarer Nähe der Manganverarbeitung tätig ist. Der Gutachter wird in solchen Fällen statistische Erhebungen anstellen müssen. Diese sind sehr zeitraubend und erfordern besondere Erfahrung. *Alle Betriebe, die mit Mangan irgendwie zu tun haben, sollten deshalb von vornherein sehr genaue Statistiken führen!* Der Einfluß des Mangans auf Entstehung und Verlauf von Pneumonien muß deshalb Betriebsführern, Werkärzten und allen anderen Gutachtern, die auf dem Gebiet der Arbeitshygiene tätig sind, geläufig sein.

Sollte ein Todesfall zu begutachten sein, dann hat der Obduzent ein gewichtiges Wort mitzureden. Jeder pathologische Anatom muß deshalb wissen, daß das histologische Bild der „Manganpneumonie“ allein nicht viel sagt. Die Pneumonien sind ja im allgemeinen von den üblichen Pneumonien nicht zu unterscheiden, es sei denn, daß starke Braunsteineinlagerungen *neben* dem Bild der typischen Pneumonie zu finden sind. In solchem Fall ist die Entscheidung einfach. Die immer vorzunehmende *quantitative* Analyse auf Mangan in Lunge, Leber und Stuhl (s. Kap. 6) ist natürlich unentbehrlich. *Hoher* Mangangehalt ist auf jeden Fall im Sinne eines Vorliegens einer Manganpneumonie zu werten. Bei niedrigem Mangangehalt wird Zurückhaltung am Platze sein. In einem solchen Falle muß die Anerkennung einer Manganpneumonie durch statistische Untersuchungen ergänzt werden. Niedriger Mangangehalt *allein* reicht nicht aus, das Vorliegen einer Manganpneumonie abzulehnen (s. S. 22).

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Begutachtung von Manganpneumonien nicht einfach ist. Sie setzt eine bis ins einzelne gehende Betriebskenntnis voraus. Sie setzt ferner voraus, daß man die Statistiken aus aller Welt kennt. Sie bedarf der Ergänzung durch chemische Untersuchungen und durch histologische Analysen. Der pathologische Anatom darf allerdings aus der Feststellung des Vorliegens einer „normalen“ Pneumonie wie gesagt, nicht schließen, daß eine Manganpneumonie nicht vorliegt. Einfache histologische Feststellungen genügen nur selten als Fundament einer Anerkennung oder Ablehnung.

VIII. Schlußbetrachtung.

Die verschiedenen Oxydationsstufen des Mangans, aber auch dieses selbst sind bei ihrer Verarbeitung instande, den Menschen zu schädigen. Am bekanntesten ist der „Manganismus“, d. h. eine chronische Erkrankung des Gehirns, die gewöhnlich mit dem Status postencephaliticus verglichen wird. Der Vergleich ist nicht unberechtigt, da striäre Symptome im Vordergrund stehen. Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß auch Zwischenhirnstörungen, Linsenkernaussfälle, ja auch Pyramidenstörungen das Krankheitsbild sehr vielseitig machen können, so daß die Differentialdiagnose nicht nur Parkinsonismus, Paralysis agitans und Status postencephalitis, auch die multiple Sklerose berücksichtigen muß. Da ferner Leberstörungen nicht selten sind, kann es unter Umständen nötig sein, den chronischen Manganismus gegen die WILSONSche Erkrankung abzugrenzen. Neben dem „Manganismus“ sind neuerdings Störungen der Erythropoese und Störungen der Reizleitung des Herzens gesehen worden. Bedeutsamer sind aber die Beobachtungen aus aller Welt, die eindeutig beweisen, daß der Manganmarbeiter in wesentlich höherem Maße als andere Menschen von einer croupösen Pneumonie bedroht wird und daß diese Pneumonien besonders bösartig sind. Sie erinnern sehr an die bekannten Thomasschlackenpneumonien. (Diese letzteren verlocken zum Vergleich, weil die Thomasschlacke *immer* Mangan in mehr oder weniger großer Menge enthält.) Mit den sich häufenden Statistiken hat die Aufklärung des „Warum“ nicht Schritt gehalten. Im Tierexperiment konnte zwar bewiesen werden, daß auch niedrig prozentiger Braunsteinstaub Pneumonie zu erzeugen vermag, doch sind einige Punkte noch ungeklärt. Insbesondere haben Untersuchungen des Mangangehaltes der Lungen an Pneumonie Verstorbenen noch keine eindeutigen Ergebnisse gehabt.

Zwar findet man meistens das Mangan vermehrt, manchmal sogar erheblich, aber auch Lungen von nicht an Pneumonie gestorbenen Manganmarbeitern können gelegentlich hohe Manganwerte zeigen. Ungeklärt ist dabei, in wie kurzer Zeit Mangan die Lunge verlassen kann. Als sicher kann gelten, daß die Lungenentzündungen bei Manganmarbeitern im wesentlichen Pneumokokkenpneumonien sind. Man darf ferner annehmen, daß sekundäre Faktoren, wie Erkältungen eine Rolle spielen. Mitwirkend können auch wohl gelegentlich Kieselsäureeinlagerungen wirken. Die *ungewöhnliche* Häufung bei Manganmarbeitern (zumal die übrigen Faktoren, wie Anwesenheit von Pneumokokken, Erkältung usw. vielen Berufen eigen ist, ohne daß Häufungen an Pneumonien beobachtet werden) zwingt zu dem Schluß, daß das Mangan eine *wesentliche* und *ursächliche* Rolle spielt. Vorläufig werden wir uns vorstellen müssen, daß die Manganeinwirkung das Primäre ist. Die erwähnten Faktoren bringen dann die Krankheit zum Ausbruch. Manganexposition *allein* macht also keine Pneumonie. Die toxikologische Wirkung des Mangans ist noch nicht geklärt. Wahrscheinlich ist die Capillarschädigung Wirkung das Primäre. Rein mechanische Verhältnisse durch Verlegung der Lymphbahnen durch Braunstein dürften nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Gefährdet sind Mangan(Braunstein)grubenarbeiter, Arbeiter in Elementefabriken, Braunsteinmüller und Verloader. Elektroschmelzer und gelegentlich Arbeiter der manganverarbeitenden Eisenindustrie. Die Anhäufung von manganhaltigem Rauch kann dazu führen, daß auch nicht direkt beteiligte durch Pneumonien bedroht werden. In diesem Falle ist die Erkennung besonders schwierig.

Trotz einiger ungeklärter Teilfragen müssen wir heute annehmen, daß die Pneumonie bei Manganmarbeitern eine berufsspezifische Erkrankung ist, die uns berechtigt, von einer *Manganpneumonie* zu sprechen, ebenso wie man von einer Thomasschlackenpneumonie spricht.

In der 3. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten vom 16. 12. 36 Ziffer 5 werden die Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen als Berufskrankheiten anerkannt. Neben dem Manganismus ist die Pneumonie bei Manganmarbeitern eine spezifische Berufschädigung. *Die Manganpneumonie ist also eine Berufskrankheit.*

II. Über den CUSHINGSchen Symptomenkomplex¹.

Von

CLAUDIO MALAGUZZI-VALERI-Bari.

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	29
Beschreibung der Symptome und des Krankheitsverlaufs	37
Laboratoriumsuntersuchungen	41
Pathogenese	45
Pathologische Anatomie.	59
Schlußfolgerungen	61

Literatur.

- AHLSTRÖM, C. G.: Das Vorkommen basophiler Zellinfiltration in der Neurohypophyse bei hypertonen Zuständen. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1456.
- ANDERSON, E. and W. HAYMAKER: Adrenal cortical hormone (cortin) in blood and urine of patients with CUSHING's disease. *Kongreßzbl. inn. Med.* **98**, 43 (1939).
- ANITSCHOW, N.: Über Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr. path. Anat.* **56**, 379 (1913).
- ANSELMINO, K. J., L. HEROLD u. FR. HOFFMANN: Über eine weitere adrenaltrope Wirkung des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1724.
- u. FR. HOFFMANN (1): Nachweis der antidiuretischen Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons und einer blutdrucksteigernden Substanz im Blute bei Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1438.
- — (2): Hypophysenvorderlappenextraktwirkung auf den Blutkalkspiegel. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 44.
- — (3): Über einen hypophysären Regulationsmechanismus im Kohlehydratstoffwechsel und seine Störung beim Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1048.
- — (4): Über die getrennte Beeinflussbarkeit von Leberglykogen und Blutketonkörpern durch das Kohlehydratstoffwechselhormon und das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1052.
- — u. L. HEROLD (1): Parathyreotrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1944.
- — — (2): Adrenaltrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1944.
- — — (3): Parathyreotrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 45.
- APFELBAUM, E.: Über die CUSHINGSche Krankheit und die Diagnose der hypophysären Syndrome. *Kongreßzbl. inn. Med.* **88**, 125 (1937).
- ASSMANN: (1) Demonstration einiger klinischer Fälle: 3: 37jähriger Patient mit Nebennierenrindentumor mit dem typischen Symptomenbild des Interrenalismus. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1663.

¹ Aus dem Institut für spezielle medizinische Pathologie der Universität Bari. Direktor: Professor Dr. VIRGILIO CHINI.

- ASSMANN (2): Demonstrationen. CUSHINGScher Symptomenkomplex. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 622.
- BAUER, TH. u. H. WASSING: Zur Frage der Adipositas hypophysarea. (Basophiles Adenom der Hypophyse.) *Wien. klin. Wschr.* **1913 II**, 1236.
- BAUER, J. (1): Überfunktion des gesamten Nebennierensystems ohne anatomischen Befund. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 582.
- (2): Funktionsstörungen der Hypophyse. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1553.
- (3): Zum heutigen Stand des Nebennierenproblems. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 565.
- (4): Der Einfluß der Nebennieren und Hypophyse auf die Blutdruckregulation und Umstimmung der Geschlechtscharaktere beim Menschen. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 361.
- (5): Ein Fall von CUSHINGScher Krankheit. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 809.
- (6): Was ist CUSHINGSche Krankheit? *Schweiz. med. Wschr.* **1936 II**, 938.
- u. C. V. MEDVEI: Über Interrenalismus und die geschlechtsumstimmende Wirkung der Nebennierenrinde. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1594, 1636.
- BAUMGARTNER: Zit. nach KESSEL.
- BELLOTTE, A.: La sindrome di CUSHING. *Minerva Med.* **1937 II**, 458.
- BERBLINGER, W.: (1) Die Korrelationen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1329.
- (2): Die Hypophysenkrankheiten. Ein Beitrag zur Lehre von der Hypophysenfunktion. *Med. Klin.* **1933 I**, 831.
- (3): Die Basophilen in Adenohypophyse und Neurohypophyse bei essentieller Hypertonie und bei Eklampsie. *Endokrinol.* **16**, 19 (1935).
- (4): Zur Kenntnis der CUSHINGSchen Krankheit. *Med. Klin.* **1936 II**, 889, 923, 964.
- BERBLINGER, W. u. HÖPPLI: Zit. nach KRAUS (5).
- BERGFELD, W.: Klinische und biologische Untersuchungen zum Problem Hypophyse und Hochdruck. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 363.
- BERGSTRAND, H.: Luteinisierung der Ovarien bei einem Fall von basophilem Hypophysenadenom mit CUSHINGS Symptomenkomplex. *Kongreßzbl. inn. Med.* **80**, 43 (1935).
- BETTONI, I.: Distrofia adiposo-genitale con sindrome di virilismo e di diabete mellito. *Arch. Pat. e Clin. med.* **12**, 50 (1932).
- BIGGART, J. H. and N. M. DOTT: Pituitary tumors, their classification and treatment. *Brit. med. J.* **1936 II**, 1153, 1206.
- BORRUSO, G.: Einwirkung von Hypophysenextrakten auf Blutfett und Blutketonkörper Fettsüchtiger. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1746.
- BRAUER, E. W.: Zur Kenntnis des Morbus Cushing. *Kongreßzbl. inn. Med.* **92**, 465 (1937).
- BRAUN, L.: Experimentelle Untersuchungen über Blutdruck und Niere. *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 225.
- u. B. SAMET: Experimentelle Untersuchungen über Blutdruck und Niere. II. *Wien. klin. Wschr.* **1934 I**, 65, 134.
- BROMLEY, J. F.: Basophilic hyperpituitarism. *Kongreßzbl. inn. Med.* **90**, 109 (1937).
- BROOKE and GOLDSTEIN: Pituitary basophilism. *Surg. etc.* **65**, 644 (1937).
- BROSTER: Zit. nach BAUER (4).
- BROWN: Zit. nach LEYTON.
- VAN BUCHEM, F. S. P.: Das Krankheitsbild des basophilen Zellenadenoms nach CUSHING. *Kongreßzbl. inn. Med.* **78**, 444 (1935).
- BUERGER, M. u. H. HABS: Die alimentäre Hypercholesterinämie beim stoffwechselgesunden Menschen. *Z. exper. Med.* **56**, 640 (1927).
- CANNAVO', L.: Contributo allo studio delle sindromi ipotalamo-ipofisarie. *Clin. med. ital.* **68**, 23 (1937).
- CAPANI, L.: Contributo allo studio clinico e radiologico della Sindrome di Cushing. *Clin. med. ital.* **69**, No 5—6 (1938).
- CLOSE, H. G. (1): The incidence of adenoma of the pituitary body in some types of new growth. *Lancet* **1934 I**, 732.
- (2): Basophil adenoma of the pituitary gland with renal changes. *Brit. med. J.* **1935 I**, 356.
- COHEN, H. and J. H. DIBLE: Pituitary basophilism associated with a basophil carcinoma of the anteriore lobe of the pituitary gland. *Brain* **59**, 395 (1936).
- COLLIP, J. B., E. M. ANDERSON and D. L. THOMPSON: The adrenotropic hormone of the anterior pituitary lobe. *Lancet* **1933 II**, 347.

- CRAIG, J. and B. CRAN: Basophil adenoma of the pituitary gland. Kongreßzbl. inn. Med. **74**, 358 (1934).
- CRILE: Zit. nach KRAUS (5).
- CROUZON, MARQUEZY u. a.: Syndrome de Cushing? Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **52**, 760 (1936).
- CUCCO, G. P.: Morbo di Cushing (iperpituitarismo basofilo) con epatosplenomegalia e nefrolitiasi. Caso clinico. Giorn. Batter. **16**, 319 (1936).
- CURSCHMANN, H.: Blutdruck und endokrines System. Kongreßzbl. inn. Med. **98**, 419 (1939).
- CUSHING, H. (1): The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull. Hopkins Hosp. **50**, 137 (1932).
- (2): Further notes on pituitary basophilism. J. amer. med. Assoc. **99**, 281 (1932).
- (3): „Dispituitarism“: Twenty years later. With special consideration of the pituitary adenomas. Arch. int. Med. **51**, 487 (1933).
- (4): Zit. nach AHLSTRÖM.
- (5): Zit. nach KESSEL.
- (6): Zit. nach BERBLINGER (4).
- and DAVIDOFF: Studies on acromegaly. Arch. int. Med. **39**, 751 (1927).
- DATTNER, B.: Zwei Fälle von CUSHINGSchen Adenom. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 809.
- DE CANDIA, S.: (1) Contributo clinico allo studio del Morbo di Cushing. Riforma med. **50**, 1335 (1934).
- (2): Ulteriore contributo allo studio del Morbo di Cushing. Policlinico, sez. pratica **44**, 1108 (1937).
- DECOURT, J.: Maladie de Basedow avec troubles ovariens et lypodistrophie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **53**, 1460 (1937).
- DE GAETANI, F. e G. LANZA: Arteriosclerosi e arteriolosclerosi delle arterie polmonari in Sindrome di Cushing. Boll. Soc. med.-chir. Catania **4**, 281 (1936).
- DE YONGH: Zit. nach KESSEL.
- ECKER, A. D.: The hyaline change in the basophil cells of the pituitary body not associated with basophilism. Kongreßzbl. inn. Med. **98**, 608 (1939).
- ELIZALDE: CUSHINGSche Krankheit in einem 7jährigen Kind. Arch. argent. Pediatr. **7**, 513 (1936).
- ESSEN: CUSHINGSches Syndrom. Klin. Wschr. **1937 II**, 1661.
- EVANS, H. M., K. KORPI u. a.: On the separation and properties of the antagonist, a pituitary substance inhibiting ovarian responses to gonadotropic hormones. Kongreßzbl. inn. Med. **90**, 687 (1937).
- FAHRIG, C. u. L. WACKER: Lipoidkomplex des Blutserums bei essentieller Hypertension, Muskelarbeit, Hunger, Schwangerschaft und Nahrungsaufnahme. Klin. Wschr. **1932 I**, 886.
- FERRANNINI, L.: Sindrome di Cushing. Minerva Med. **1937 I**, 599.
- FEVOLD u. HISAW: Zit. nach RIVOIRE (2).
- FLAKS, J., I. HIMMEL et A. ZLOTNIK: Sur l'existence d'une hormone hémopoïétique dans l'hypophyse. Presse méd. **1937**, 1261.
- FORCONI, A.: Morbo di CUSHING. Arch. ital. Anat. Istol. Pat. **6**, 169 (1935).
- FREYBERG, R. H., P. S. BARKER u. a.: Pituitary basophilism (CUSHING's syndrome). Report of a verified case, with a discussion of the differential diagnosis and treatment. Arch. int. Med. **58**, 187, 213, 229 (1936).
- FROMMELT, E.: Diencephalon und extrainsuläre Hyperglykämie. Klin. Wschr. **1938 I**, 404.
- FULLER, C. J. and D. S. RUSSEL: Chromophobe adenoma of the pituitary associated with CUSHING's syndrome. Lancet **1936 II**, 181.
- FÜRST jr., V.: CUSHING's Syndrom. Kongreßzbl. inn. Med. **95**, 397 (1938).
- GAMNA, C.: Morbo di Cushing. Minerva Med. **1934 II**, 553, 593.
- ed A. FORCONI: Sulla patogenesi della distrofia adiposo-genitale osteoporotica (Morbo di Cushing). Min. Med. **1936 II**, 201.
- GERSTEL, G. u. W. NAGEL: Zur Pathologie und Klinik der bösartigen Nebennierenrindengeschwülste. Endokrinol. **16**, 41 (1935).
- GILL, A. M.: Treatment of CUSHING's syndrome with large doses of oestrin. Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 545 (1937).
- GIRAUD, G., J. MARGAROT et P. RIMBAUD: Maladie de Cushing avec paraplégie spasmodique. Presse méd. **43**, 841 (1935).

- GOTTLIEB: Zit. nach KUP.
- GOULEY, B. A.: Basophilic adenoma of the pituitary; report of a case of «pituitary hypertension», terminating in cerebral apoplexy. Kongreßzbl. inn. Med. **81**, 186 (1935).
- GRAEF: Zur Frage der Basophileneinwanderung in dem Hypophysenhinterlappen bei Hypertonie. Kongreßzbl. inn. Med. **96**, 461 (1938).
- GRAEF, I., J. BUNIN and A. ROTTINO: Hirsutism, hypertension and obesity associated with carcinoma of the adrenal cortex. Indeterminate pituitary adenoma and selective changes in the beta cells (basophils) of the hypophysis. Arch. int. Med. **57**, 1085 (1936).
- GRASSO, R.: Asportazione di adenoma paratiroideo in RECKLINGHAUSEN. Pol. Sez. Chir. **44**, 304, 372 etc. (1937).
- GRATTON, A.: Maladie de Cushing. À propos d'un cas personnel vérifié par l'examen histologique de l'hypophyse. Kongreßzbl. inn. Med. **94**, 44 (1938).
- GREPPI, E. (1): Ipofisi e surrene negli stati di pletora ipertonica. Rass. med. **14**, 75, 151 (1934).
— (2): Comunicaz. al 42° Congr. di Med. Int. Roma 1935.
— (3): Obesità ed ipertonica con frequente iperglicemia come complesso metabolico-funzionale a significato unitario. (Grande e piccolo Cushing.) Arch. p. lo studio della fisiopatol. e Cl. del ricambio **4**, 415 (1936).
— e P. REDAELLI: Rilievi clinico-anatomici sopra un caso di obesità a base ipofisario-surrenale (Sindrome di CUSHING.) Boll. Soc. med.-chir. Catania **2**, 500 (1934).
- GUIZZETTI, P.: Sulle cellule basofile dell'hypophysis cerebri dell'uomo. Pathologica (Genova) **1933 I**.
- GÜNTHER, H.: Über „cerebrale Polyglobulie“. Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 41 (1929).
- HAMBURGER, CHR.: Prolan im Harn alter Frauen. Klin. Wschr. **1933 I**, 934.
- HANSEN, P.: CUSHING syndrome. Report of a case treated with X-ray. Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 517 (1936).
- HARE, D. C., Y. M. ROSS and A. C. CROOKE: Cortical carcinoma of suprarenal, with CUSHING's basophil pituitary syndrome. Lancet **1935 II**, 118.
- HELLER, H.: Reizempfänglichkeit der Blutdruckzentren und Erzeugung zentral bedingten Hochdrucks. Klin. Wschr. **1934 I**, 241.
- HERMAN, E. ed I. J. MERENLENDER: La description anatomo-clinique d'un cas de la maladie de CUSHING. Kongreßzbl. inn. Med. **94**, 45 (1938).
- HILDEBRAND, K. H.: Zum basophilen Hypophysenadenom CUSHINGS. Klin. Wschr. **1935 I**, 951.
- HOFF, F. (1): Klinische Beiträge zur Frage der zentralnervösen Regulation des Blutes. Klin. Wschr. **1932 II**, 1751.
— (2): Zit. nach BAUER (5).
- HOFF, H., K. KOCH-MOLNAR u. H. URBAN: Das Vorkommen von Inkreten im Suboccipital-liquor. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 584.
- HOFMANN, A.: Ein Fall von Morbus Cushing mit Genitalblutungen. Klin. Wschr. **1935 II**, 1582.
- HOLST, E. H.: Three cases of chromaffin cell tumors of the suprarenal glands. Acta med. scand. (Stockh.) **94**, 511 (1938).
- HOMMES, M.: Das CUSHINGSche Syndrom. Kongreßzbl. inn. Med. **88**, 606 (1937).
- HORA: Zit. nach BROOKE u. GOLDSTEIN.
- HOERING, F. O.: Beitrag zur Frage des Zusammenhangs von Hypophyse und Infektionsresistenz (Fall von Morbus Cushing). Z. klin. Med. **129**, 627 (1936).
- HORNECK, K.: (1) Die Klinik und Diagnostik des Morbus Cushing. Klin. Wschr. **1936 I**, 806.
— (2): Über das Auftreten und Entstehen der Striae cutaneae distensae. Med. Welt **1936**, 1071.
- HOUSSAY, B. A.: Diabeteserregende Wirkung des Hypophysenvorderlappenextraktes. Klin. Wschr. **1933 I**, 773.
- HOWARD, J. E. and M. R. WHITEHILL: Virilism. A case report and discussion. Kongreßzbl. inn. Med. **96**, 350 (1938).
- HUBER, J. et J. A. LIÈVRE: Un cas probable de basophilisme hypophysaire. Ann. de Méd. **38**, 357 (1935).
- HUNTER: Zit. nach FREYBERG.
- INTRONA, F.: Morbo di Cushing traumatico. Policlinico Sez. Med. **45**, 165 (1938).
- JAMIN, F.: Die hypophysäre Plethora (CUSHINGSche Krankheit; Pituitary basophilism). Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1045, 1085.

- JONÁŠ, V.: Morbus Cushing. Kongreßzbl. inn. Med. **86**, 454 (1936).
- JONES, E. I.: A new syndrome apparently due to overactivity of the posterior pituitary. *Lancet* **1938 I**, 11.
- JORES, A. (1): Über Hormonuntersuchungen bei Morbus Cushing. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1348.
- (2): Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung des Hochdruckes, insbesondere der essentiellen Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 841.
- (3): Hypophyse und Krankheiten der Niere. *Med. Welt* **1937**, 1391.
- JOSEPHSON, B.: The adrenal cortical syndrom in a case with tumor from an accessory adrenal gland. *Acta med. scand. (Stockh.)* **90**, 385 (1936).
- JOSEPHSON, A. u. H. BERGSTRAND: Basophiles Hypophysenadenom mit CUSHINGS Syndrom. Kongreßzbl. inn. Med. **76**, 556 (1935).
- KALBFLEISCH, H. H.: Über die pathologisch-anatomische Grundlage der CUSHINGSchen Krankheit. Kongreßzbl. inn. Med. **86**, 455 (1936).
- KEPLER (1): Zit. nach FREYBERG.
- (2): Zit. nach LEYTON.
- (3): Zit. nach BROOKE und GOLDSTEIN.
- KESSEL, F. K.: Morbus Cushing. Ein Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenadenoms. *Erg. inn. Med.* **50**, 620 (1936).
- KLEIN: Zit. nach BROOKE.
- KONSCHEGG, Th.: (1) Zur Frage des Mechanismus des normalen und des erhöhten Blutdruckes. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1452.
- (2): Über die CUSHINGSche Krankheit. Kongreßzbl. inn. Med. **84**, 273 (1936).
- KRAUS, E. J.: (1) Zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. *Med. Klin.* **1924 II**, 1290, 1328.
- (2): Über Beziehungen der chromophilen Zellen der Hypophyse zum Kohlehydrat-, Fett- und Cholesterinstoffwechsel (nebst kritischen Bemerkungen zu CUSHINGS „pituitary basophilism“. *Med. Klin.* **1933**, 449.
- (3): Morbus Cushing, konstitutionelle Fettsucht und interrenaler Virilismus. Nebst Bemerkungen über den „Diabète des femmes à barbe“. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 487.
- (4): Über die pathogenetische Bedeutung der Basophilie der Hypophyse, insbesondere für die Eklampsie. *Med. Klin.* **1935 II**, 1641.
- (5): Morbus Cushing und basophiles Adenom. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 533.
- (6): Wie läßt sich die Annahme eines corticotropen Hypophysitismus beim Menschen morphologisch stützen? *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1528.
- (7): Über Leberverfettung bei zerstörenden Prozessen im Hypophysenzwischenhirnsystem und bei Morbus Cushing. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 320.
- KRAUS u. TRAUBE: Zit. nach KRAUS (5).
- KRÖNKE, E. u. G. W. PARADE: Morbus Cushing bei Ovarialalteratom. Kongreßzbl. inn. Med. **98**, 422 (1939).
- KUP, J. V.: Ein Beitrag zur Funktion der Zirbel bei CUSHINGScher Krankheit, in einem Falle von basophilem Adenom der Hypophyse. *Münch. med. Wschr.* **1937 II**, 1542.
- KYLIN, E.: (1) Die Ätiologie der essentiellen Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 470.
- (2): Hypophysentransplantationen. Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Ergebnisse. *Acta med. scand. (Stockh.)* **91**, 428 (1937).
- u. A. KORANYI: Blutdruck- und Blutzuckerstudien am hypophysentransplantierten Kaninchen. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 668.
- LANCET: Leading article **1935 II**, 775.
- LAQUEUR, E. u. Th. DEELEN: Die therapeutische Wirkung von Menformon bei der CUSHINGSchen Krankheit. Kongreßzbl. inn. Med. **86**, 186 (1936).
- LAWRENCE, C. H.: Adrenal cortical tumor; a report of four cases. Kongreßzbl. inn. Med. **94**, 243 (1938).
- LAWRENCE, J. H. and H. M. ZIMMERMANN: Pituitary basophilism. Report of a case. *Arch. int. Med.* **55**, 745 (1935).
- LEARY, D. C. and H. M. ZIMMERMANN: Basophil infiltration in the neurohypophysis. Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 107 (1937).
- LENDVAI, J.: Ein Fall von CUSHINGSchem Syndrom, symptomfrei nach Parathyroidea-behandlung. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 749.

- LESCHER: Zit. nach BAUER (4).
- LEVI, M.: Adenoma corticosurrenale con sindrome di CUSHING. *Minerva Med.* **1938 I**, 556.
- LEVI, P.: Considerazioni cliniche sul Morbo di Cushing. *Pol. Sez. Med.* **45**, 270 (1938).
- LEYTON, O.: Multiglandular disease. *Lancet* **1934 I**, 1221.
- LISSER: Zit. nach BROOKE.
- LUCKE, H.: Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon. *Erg. inn. Med.* **46**, 94 (1934).
- u. R. WERNER: Untersuchungen über die Ausschüttungsbedingungen des kontrainsulären Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen. *Z. exper. Med.* **102**, 242, 248 (1938).
- LUCKENS, F. O. W., F. F. HARRISON and F. M. THIGPEN: Adrenal cortical adenoma with absence of the opposite adrenal. Report of a case with operation and autopsy. *Kongreßzbl. inn. Med.* **92**, 239 (1937).
- MACCALLUM: Zit. nach BROOKE.
- MACMAHON, H. E., H. G. CLOSE and G. HASS: Cardiovascular renal changes associated with basophil adenoma of the anterior lobe of the pituitary (CUSHING's syndrome). *Kongreßzbl. inn. Med.* **76**, 418 (1934).
- MALAGUZZI-VALERI, O.: Ricerche sulla lipemia normale dell'infanzia. *Riunione Soc. Ital. Ped. Bologna*, Ottobre 1935.
- MANDL, F.: Die Funktionserkrankungen der Epithelkörper. Die Epithelkörperkrankheit (Epithelkörpersyndrom). *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 67, 106.
- MARANON, G., CH. RICHET, M. SOURDEL et H. NETTER: Les troubles pigmentaires d'origine hypophysaire en clinique humaine. *Presse méd.* **1937 II**, 1883.
- MARBURG, O.: Über das basophile Adenom der Hypophyse, die cerebrale Fettsucht und die Pseudohypertrophie der Muskeln. *Kongreßzbl. inn. Med.* **74**, 525 (1934).
- MARCANO, A. G.: Der Hypophysenhinterlappen bei Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1525.
- MARCOLONGO, F.: Sull'ipertensione essenziale gravidica e sulla sua questione patogenetica. *Il Baglivi* **1937**, 366, 438.
- MARINESCU, G.: *Endokrinol.* **20**, 203 (1938).
- MEDVEI, C. V.: Blutcholesterin bei arteriellem Hochdruck. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 414.
- u. P. WERMER: Zur Differentialdiagnose des basophilen Adenoms der Hypophyse. *Med. Klin.* **1934 I**, 992.
- MENZEL, W.: Zur Pathogenese der CUSHINGSchen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1622.
- METZGER, H., G. HOERNER et CH. MAURER: Un cas de syndrome de CUSHING avec symptomatologie fruste et vérification anatomique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **52**, 1316 (1936).
- MEYER, O. O., G. E. STEWART u. a.: The hypophysis and hematopoiesis. *Folia haematol.* **57**, 99 (1937).
- MEYTHALER, F. u. G. SCHROFF: Die Wirkungsintensität des Insulins beim gesunden und kranken Menschen. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 893.
- MINCIOTTI, G.: Correlazioni endocrine della preipofisi e Morbo di Cushing. *Fisiol. e Med.* **6**, 685 (1935).
- MOEHLIG, R. C.: Basophilic adenoma of the pituitary (pituitary basophilism — CUSHING syndrome). *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1498 (1932).
- u. G. S. BATES: Influence of the pituitary gland on erythrocyte formation. *Arch. int. Med.* **51**, 207 (1933).
- NATHAN, M.: Erithrémies protopathiques et diencéphale. *Presse méd.* **1931 I**, 403.
- OESTERREICHER, W.: (1) Bestimmung von Sexualhormonen bei Gesunden und Geisteskranken. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 538.
- (2): Hypophysenvorderlappenhormone und ausgefallene Keimdrüsenfunktion. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 896.
- OPPENHEIMER, B. S. and A. M. FISHBERG: The association of hypertension with suprarenal tumors. *Arch. int. Med.* **34**, 631 (1924).
- PAGE, A. P. M., L. V. ROBERTS and J. H. BIGGART: CUSHING's syndrome in a Mulatto. *Lancet* **1937 II**, 625.
- PARDEE, J. H. (1): Basophilic syndrome of the pituitary. Pituitary basophilism (CUSHING). *Arch. of Neur.* **31**, 1007 (1934).
- (2): Pituitary basophilism of CUSHING, syndrome of the basophilic Adenoma. *Kongreßzbl. inn. Med.* **94**, 44 (1938).

- PARHON, C. J., ST. M. MILCOU and EP. TOMORUG: Étude anatomoclinique d'un cas de syndrome de CUSHING. *Rev. franç. Endocrin.* **15**, 273 (1937).
- PATRASSI, G.: Il nanismo ipofisario iperstenico, forma infantile del Morbo di Cushing. *Riv. Clin. med.* **38**, 409 (1937).
- PENDE, N. (1): Un problema fondamentale dell'endocrinologia: glandole endocrine e sistema nervoso. *Rass. Med.* **15**, 7 (1935).
— (2): *Endocrinologia Vallardi* 1934.
- PERO, C.: Morbo di Cushing e Morbo di Recklinghausen. *Riv. Pat. nerv.* **47**, 183 (1936).
- PESCHKE: CUSHINGSche Krankheit. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 37.
- PESERICO, E.: Sindrome di Cushing. *Atti Soc. Med.-chir. Padova* **12**, 139 (1934).
- PETRESCO, M., A. SUTIANU et Z. OLARU: Syndrome de Cushing. Considérations sur sa pathogénie. *Kongreßzbl. inn. Med.* **94**, 45 (1938).
- PLANTEYDT, J. M.: Einige Betrachtungen auf Grund einer Krankheit mit dem CUSHINGSchen Syndrom. *Kongreßzbl. inn. Med.* **92**, 175 (1938).
- RAAB, W. (1): Die Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Hypophysenstoffe. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 281.
— (2): Zur Symptomatologie des Morbus Cushing (basophile Vorderlappenadenom). *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1034.
— (3): Blutfettstudien zur Pathogenese der Fettsucht (Lipoitrin-Resistenz). *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1284.
— (4): Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes. *Erg. inn. Med.* **46**, 452 (1934).
— (5): Analogien zwischen gewissen Alterserscheinungen und der CUSHINGSchen Krankheit. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 112.
- RASMUSSEN, A. T.: The relation of the basophilic cells of the human hypophysis to blood pressure. *Kongreßzbl. inn. Med.* **88**, 477 (1937).
- RATNER, J.: Morbus Cushing und Interrenalismus. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1817.
- REINHERTZ, K. u. B. SCHULER: Beitrag zur Kasuistik des CUSHING-Syndroms. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 849.
- REISS, M., H. EPSTEIN u. J. GOTHE: Hypophysenvorderlappen, Nebennierenrinde und Fettstoffwechsel. *Kongreßzbl. inn. Med.* **92**, 103 (1937).
- RISCHEL, A.: Zwei Fälle von Hirsutismus, davon einer mit basophilem Hypophysentumor? (CUSHINGSche Krankheit). *Kongreßzbl. inn. Med.* **81**, 187 (1935).
- ITTER, W.: Histologische Untersuchung des Hypothalamus gewöhnlicher Fettsucht, MORGAGNISCHEM und GÜNTHERSCHEM Syndrom, sowie bei Morbus Cushing. *Kongreßzbl. inn. Med.* **97**, 26 (1939).
- RIVOIRE, R.: (1) Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Paris: Masson & Co. 1937.
— (2): L'hormon gonadotrope est-elle simple ou double? *Presse méd.* **1939 I**, 380.
— et G. MAZET: Maladie de CUSHING juvenile. *Kongreßzbl. inn. Med.* **96**, 682 (1938).
- ROCH, M.: Adénome basophile de l'hypophyse. *Presse méd.* **1934 I**, 987.
- ROGER, H., J. ALLIEZ et A. JOUVE: Syndrome d'adiposité du tronc et de la tête (à type d'adénome basophile hypophysaire de CUSHING) avec métastases néoplasiques pulmonaires et rachidiennes. *Revue neur.* **63**, 969 (1935).
- RUBINSTEIN: *Zit. nach KESSEL.*
- RUSSEL, D. S., H. EVANS and A. C. CROOKE: Two cases of basophil adenoma of the pituitary gland. *Lancet* **1934 II**, 240.
- RUTISHAUSER, E.: Osteoporotische Fettsucht (Pituitary basophilism). *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 640 (1933).
- SAETHRE, H.: Quantitative Bestimmungen der Ausscheidung von Prolan bei geschlechtsreifen und greisen Männern. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 376.
- SALUS, F. (1): Zur Kenntnis der malignen Hypophysadenome. *Z. Neur.* **148**, 574 (1933).
— (2): Umwandlung einer postencephalitischen Fettsucht mit Narkolepsie und Diabetes insipidus in Magersucht. (Ein Beitrag zur Frage der hypophysär-diencephalen Syndrome.) *Med. Klin.* **1934 II**, 1161.
- SANSONE, L.: Sindromi tipo Cushing. *Arch. Soc. méd.* **64**, 681 (1937).
- SAPHIR, W. u. M. L. PARKER: Adrenal virilism. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 1286 (1936).
- SCHERECHESKI, N.: Questions de corrélation dans la clinique des maladies endocrines. *Rev. franç. Endocrin.* **16**, 29 (1938).

- SCHILLING, V.: Striae distensae als hypophysäres Symptom bei basophilem Vorderlappenadenom (CUSHINGSchem Syndrom) und bei Arachnodaktylie (MARFANSchem Symptomenkomplex) mit Hypophysentumor. *Med. Welt* **1936**, 183, 219, 259.
- u. K. SCHMITZ: Ein weiterer typischer Fall von CUSHING-Syndrom (basophiles Adenoma des Hypophysenvorderlappens). *Med. Welt* **1936**, 1067.
- SCHIMMELPFENG, F. W.: Über das oligosymptomatische CUSHING-Syndrom. *Med. Klin.* **1937 II**, 1506.
- SCHMIDT, C.: Beitrag zum CUSHINGSchen Syndrom. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1437.
- SCHMORL u. MOLINEUS: Osteitis deformans. *Münch. med. Wschr.* **1912 II**, 2891.
- SCHOEN, R.: Basophiles Adenom der Hypophyse (CUSHINGSche Krankheit). *Münch. med. Wschr.* **1935**, 440.
- SCHOUB, I. and J. M. ROGOFF: The influence of the adrenal glands on calcium metabolism. *Kongreßzbl. inn. Med.* **86**, 377 (1936).
- SCHULTZE, K. W.: Zur Histologie des Hypophysenvorderlappens bei Kastrationsfettsucht. *Arch. Gynäk.* **158**, 555 (1934).
- SCRIBA: Die basophilen Zellen des Hypophysenhinterlappens und ihre Beziehung zum Hochdruck und zur Eklampsie. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1589.
- SEVERI, L.: L'inversione cromatica delle cellule basofile dell'ipofisi e delle cellule principali delle paratiroidi. *Riv. Pat. nerv.* **49**, 333 (1937).
- SIMMONDS: Zur Entstehung der hypophysären Kachexie. *Dtsch. med. Wschr.* **1916**, 190.
- SMITH, EVANS: Zit. nach RIVOIRE (1).
- SOKOLOV: Zit. nach KESSEL.
- SPANIERMANN, F.: CUSHINGSches Syndrom und Hypertonie. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 210.
- SPENCE, A. W.: The adreno-genital syndrome and tumors of the suprarenals. *Brit. med. J.* **1937 I**, 338.
- SPITZ, A.: Das klinische Syndrom: Narkolepsie mit Fettsucht und Polyglobulie in seinen Beziehungen zum Morbus Cushing. *Kongreßzbl. inn. Med.* **94**, 637 (1938).
- STEFANUTTI, P.: Osservazioni sopra un caso di sindrome di CUSHING. *Fol. med. (Napoli)* **22**, 7 (1936).
- STODTMEISTER, R.: Hypophyse und Blutbildung. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 2010.
- STROEBE: CUSHINGSche Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1177.
- SWAN, W. G. A. and G. E. STEPHENSON: Basophil adenoma of the pituitary body. Report of a case. *Lancet* **1935 I**, 372.
- TEACHENOR: Zit. nach KESSEL.
- TESSERAUX: Über Morbus Cushing. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1118.
- TURNER: Zit. nach LEYTON.
- URBAN, H.: Ein Fall von „Basophilismus“ (Morbus Cushing). *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1122.
- VOSS: Über den Morbus Cushing. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 695.
- WALTERS, WILDER u. KÉPLER: Zit. nach FREYBERG.
- WEBER, F. P.: „Idiopathic“ striae atropicae of puberty. *Lancet* **1935 II**, 1347.
- WEISSMANN-NETTER, R. u. M. CHAROUSSET: Maladie de CUSHING avec compression progressive de nerfs optiques. *Kongreßzbl. inn. Med.* **86**, 584 (1936).
- WERMER, P.: Basophiles Hypophysenvorderlappenadenom. *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**, 1405.
- WILDER: (Diskussion mit DATTNER.) *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 810.
- WOHL, M. G., J. R. MOORE u. B. R. YOUNG: Basophilic adenoma (pituitary basophilism). Report of a case with clinical improvement of systemic manifestations after irradiation of the pituitary. *Kongreßzbl. inn. Med.* **81**, 328 (1935).
- WRIGHT (1): Zit. nach BROOKE.
- (2): Zit. nach FREYBERG.
- YOUNG, F. G.: Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections. *Lancet* **1937 II**, 372.
- ZEYNECK: Zit. nach KRAUS (3).
- ZONDEK, B. (1): Ausscheidung von Prolan im Harn alter Frauen. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1839.
- (2): Prolan in der Hypophyse. I. Prolan in den Hypophysenlappen und im Stiel bei Mensch und Rind. II. Produktion des Prolans in den basophilen Zellen. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 22.
- ZUCKER, E.: Maligner Nebennierenrindentumor mit Virilismus und Polycythämie. *Wien. klin. Wschr.* **1929 II**, 1045.

Nachdem CUSHING (1) 1932 auf Grund von 10 in der Literatur unter verschiedener Diagnose veröffentlichten Fällen sowie 2 persönlichen Beobachtungen unter dem Namen „hypophysärer Basophilismus“ die nach ihm benannte Krankheitsform beschrieb, stellte sich heraus, daß dieser Symptomenkomplex nicht gerade sehr selten ist, denn die veröffentlichten Fälle sind jetzt schon recht zahlreich, und ich selbst konnte in der Literatur deren 167 finden (s. Tabelle 2, S. 62). Man muß allerdings hinzufügen, daß im Verlauf dieser Jahre Fälle als CUSHINGScher Symptomenkomplex (C. S.) beschrieben wurden, bei denen man einwandfrei ein Nebennierensyndrom vor sich hatte.

Beschreibung der Symptome und des Krankheitsverlaufs.

Alter und Geschlecht. Es handelt sich um eine Krankheit, von der vorwiegend Personen weiblichen Geschlechts befallen werden (ungefähr 70% aller Fälle), *meist* in jugendlichem Alter *zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr*. Ein einziger Fall (RUTISHAUSER) mit Krankheitsbeginn vor dem 10. Lebensjahr wird in der Literatur angeführt (außer dem von ELIZALDE beschriebenen), dessen Arbeit ich nicht einsehen konnte), 40 zwischen dem 10. und 20., 56 zwischen dem 20. und 30., 26 zwischen dem 30. und 40., 12 zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und 4 in vorgeschrittenerem Alter. Nach Ansicht einiger Autoren [RAAB (5)] kann man im Alter sogar überhaupt nicht von C. S. sprechen. Tatsächlich ist eines der Hauptsymptome des C. S., nämlich die Veränderung der Geschlechtsfunktion, im vorgeschrittenen Alter physiologisch, und nach RAAB kann man allgemein sagen, daß die Symptomatologie des C. S. die gleiche wie die des Alters ist, nur in verstärktem Maß.

Geschlechtsapparat. Die *Krankheit beginnt* im allgemeinen *mit Störungen in der Sexualsphäre*; sie bestehen beim bereits entwickelten Weib in unregelmäßigen und geringen Menstruationen und nach einiger Zeit in vollständiger Amenorrhöe, beim erwachsenen Manne in Impotenz, bei Knaben im Pubertätsalter in Unterentwicklung. Im allgemeinen geht auch die Libido verloren.

Dieses Anzeichen ist außerordentlich häufig. In der Literatur habe ich das Fehlen von Störungen in der Sexualsphäre nur bei 4 Frauen [PARDEE (1), ASSMANN (2), RUSSEL, EVANS, CROOKE, WALTERS u. a.] und bei 4 Männern (WEISSMANN, RATNER, 2 Fälle von SCHIMMELPFENG, die allerdings oligo-symptomatischer Natur waren) erwähnt gefunden. Manchmal können bei Frauen an Stelle von Amenorrhöe genitale Hämorrhagien eintreten, die mitunter zur Hysterektomie zwingen (HOFMANN, BROWN). Gleichzeitig mit diesen Funktionsveränderungen der Geschlechtsorgane treten auch anatomische Veränderungen auf. Bei Frauen kommt es nie zu Veränderungen der äußeren Genitalien (nur in dem von SOKOLOW berichteten Falle wird eine leichte Hypertrophie der Klitoris erwähnt); bei der Untersuchung wird gewöhnlich ein Uterus unter normaler Größe gefunden. Bei Männern tritt gewöhnlich Hodenatrophie ein und nur in Ausnahmefällen nimmt auch das Volumen des Penis ab.

Ernährungszustand. Meist gleichzeitig mit diesen Störungen, manchmal aber auch als erstes Anzeichen der Krankheit oder auch viel später, trifft man eine *fortschreitende Korpulenz*, die in kurzer Zeit sehr ausgeprägt werden kann (151 kg bei einer 1,64 m großen Person im Falle PARHONS); gewöhnlich hält sie sich jedoch in engeren Grenzen und nimmt die *Merkmale einer Obesitas*

männlichen Typs an, d. h. sie beschränkt sich auf Rumpf, Hals und Gesicht, ohne die Gliedmaßen zu betreffen, die einem meist ihrer Schwächlichkeit im Vergleich zum Rumpf wegen auffallen. Oft sind die Extremitäten nicht nur relativ, sondern auch absolut mager, so daß das größere Gewicht des Rumpfes ausgeglichen wird, auf welche Weise die Patienten den Eindruck Fettleibiger hinterlassen, deren Gewicht etwas über dem normalen liegt. Hierzu trägt sicherlich auch das charakteristische Aussehen des runden, kongestiven Gesichtes, des sog. Vollmondgesichtes, bei. Die Adipositas braucht auch die typische Anlage nicht aufzuweisen, wenngleich solche Fälle selten sind. In der Literatur konnte ich sie nur in 10 Fällen finden; bei 3 davon handelte es sich nicht um typische Fälle (BETTONI, BRAUER, PATRASSI), bei 4 um Personen über 40 Jahren (CROUZON, PARHON, GREPPI und REDAELLI, BROWN) und in 2 Fällen (RUTISHAUSER 2. Fall, KUP) um junge Menschen; bei dem einen hatte die Adipositas mit 2 Jahren, bei dem anderen mit 6 Monaten eingesetzt. Was die beiden letzteren Fälle betrifft, möchte ich erwähnen, daß GOTTLIEB der Ansicht ist, daß bei Kindern der C. S. das äußere Aussehen einer adipös-genitalen Dystrophie annehmen kann.

In der gesamten Literatur wird nur ein einziger Fall erwähnt, bei dem die Fettsucht vollkommen fehlte, nämlich bei dem von BERBLINGER (1) geschilderten.

Sekundäre sexuelle Merkmale. Zu der Fettsucht kommen gewöhnlich — auch als Krankheitsbeginn — noch zwei andere charakteristische Symptome hinzu: *Hautröte* und *Hypertrichosis*. *Letztere* tritt jedoch *nur beim weiblichen Geschlecht* regelmäßig auf, während man beim männlichen sogar sagen kann, daß sie nur ausnahmsweise zu beobachten ist. Die Hypertrichosis des C. S. besteht im Schnurrbart- und Bartwuchs, dem Auftreten von Haaren auf der Linea alba, auf dem Rücken und auf den Brüsten. Zuweilen kommt es zur Anordnung der Haare an der Pubes wie beim Manne; aber selten ist die Hypertrichosis so stark, daß man von struppigem Haarwuchs sprechen könnte, wie er dagegen so oft bei den genito-surrenalen Syndromen oder bei Ovarientumoren vorkommt. Ziemlich häufig tritt mit dem Wachsen von Haaren an anormalen Stellen Ausfall der Kopfhaare auf. Bei weiblichen Personen fehlte dieses Symptom in 9 Fällen, wobei es sich in 5 Fällen (PERO, RUTISHAUSER 2. Fall, WRIGHT 2. Fall (1), KUP, PESERICO) um Mädchen handelte, bei denen die Krankheit vor dem 15. Lebensjahr begann. Manchmal kommt bei Männern eine Anordnung der Haare wie beim Weibe vor (SCHILLING, HORNECK 2. Fall (1), VOSS, HÖRING, RATNER, SCHIMMELPFENG 1. Fall).

Ziemlich oft ändert sich auch die *Stimme*; bei Frauen wird sie tiefer, ähnlich der des Mannes und bei Männern höher. Im ganzen kommt es also zu Veränderungen, die dahingehen, bei dem einen Geschlecht die Merkmale des anderen auftreten zu lassen. Diese Tendenz ist jedoch nie so ausgesprochen wie bei Nebennierenneoplasien.

Subjektive Symptome. Die subjektiven Symptome in der ersten Krankheitsperiode sind im allgemeinen: Asthenie, Kopfschmerz, bei Frauen Hitzewallungen, die wahrscheinlich auch in der Pathogenese denen des Klimakteriums ähneln. Von diesen drei Symptomen ist die Asthenie am häufigsten, so daß sie als eines der charakteristischen Merkmale des C. S. angesehen werden kann. Die Asthenie kann so ausgeprägt sein, daß sie die Patienten ins Bett zwingt. In dem von

HUBER und LIÈVRE beschriebenen Fall war sie so ausgesprochen, daß der Patient kaum die Finger bewegen konnte und unfähig war, allein zu essen oder zu trinken. Im Gegensatz zu solch ausgeprägter Asthenie steht das blühende kräftige Aussehen dieser Pat.

Normalerweise entstehen diese Symptome schleichend und brauchen Monate bis Jahre, bis sie zu erkennen sind. Manchmal tritt die Krankheit jedoch rasch und brüsk auf. In dem von RAAB-KRAUS (1) beschriebenen Fall kam es innerhalb von 14 Tagen zu einer Gewichtszunahme von 10 kg; der Patient von HUBER und LIÈVRE wurde nach einer Blinddarmoperation asthenisch; dadurch lag er länger zu Bett, und als er nach 14 Tagen aufstand, hatte er 15 kg zugenommen.

Kreislauf. Während dieser Krankheitsperiode macht sich meist schon eine *Hypertonie* bemerkbar, die gewöhnlich zwischen 160 und 200 mm Hg liegt, aber bis zu 250 mm steigen kann. Ab und zu weist sie Schwankungen auf, aber es kommt nie zu hypertensorischen Krisen. Sie führt meist zu einer Vergrößerung hauptsächlich des linken Herzens; Ekg. links mehr ausgesprochen, ferner bestehen Anzeichen von Herzinsuffizienz: Ödeme an den Gliedmaßen, Dyspnoe, Herzklopfen. Bei diesen hypertensiven, fettleibigen Kranken mit kongestivem Gesicht formt sich so das Bild der roten Hypertension nach VOLHARD, oder besser der floriden Hypertonie nach GREPPI. Es ist ein Krankheitsbild, das dem des GAISBOECKSchen Syndroms ähnelt, um so mehr, als mit einer gewissen Häufigkeit zu den anderen Anzeichen noch eine Hyperglobulie hinzukommt. Das Krankheitsbild gleicht noch mehr dem 1929 von GÜNTHER beschriebenen Syndrom; sein Fall kann sogar schon als C. S. bezeichnet werden. Diese Beeinträchtigung des Kreislaufs durch die Krankheit fehlt selten; manchmal ist sie so ausgeprägt, daß sie klinisch das Grundelement des Syndroms bildet. In dem von RUSSEL, EVANS und CROOKE beschriebenen Fall lautete die klinische Diagnose auf essentielle Hypertonie; in dem von DE GAETANI und LANZA erwähnten Fall, der den Eindruck eines „schwarzen Herzkranken“ bot (und bei dem tatsächlich eine pulmonäre Arteriosklerose vorhanden war), lautete die klinische Diagnose Hypertension, Herzinsuffizienz, akutes Lungenödem.

Langsam, nach Zeiten des Stillstandes und solchen rascher Weiterentwicklung, bildet sich so im Laufe von wenigen Monaten bis zu 20 Jahren das Syndrom in seiner Gesamtheit aus.

Haut. Die Haut wird trocken, unelastisch, schuppig und weist manchmal lokalisierte Zonen von Ichthyosis auf; dystrophische Veränderungen können auch an den Nägeln auftreten; sehr häufig findet man außerdem Akrocyanosis und Cutis marmorata an den Gliedmaßen. Die wichtigsten Hauterscheinungen des C. S. sind nach der Häufigkeit die Striae distensae, die Empfindlichkeit gegenüber Infektionen und die Blutungen.

Die *Striae distensae* erscheinen als Streifen verschiedener Größe (wenige Millimeter bis 1 cm breit und 10—12 cm lang) und ähneln völlig den Streifen der Schwangeren, bis auf die Farbe, die rotviolett ist. Man findet sie gewöhnlich am Bauch und an den Seiten, sehr häufig aber auch an den Innenflächen der Schenkel, den Brüsten und um die Achselhöhle herum. Ihre Lokalisation hängt durchaus nicht von der Fettverteilung ab, waren sie doch auch im Falle BERBLINGERS (1) zu beobachten, bei dem, wie ich schon bemerkte, keine Fettleibigkeit vorlag. Die Striae sind sehr häufig und in etwa 85% der Fälle vorhanden.

Sehr häufig haben die an C. S. leidenden Kranken außerdem Erysipel und manchmal rezidivierende, pustelartige Eruptionen. Oft gehen diese Formen in eine Septicämie über, die zum Exitus führt. Ziemlich häufig treten infolge kleiner Traumen Ekchymosen mit positivem Schlingenzeichen auf, ohne daß gleichzeitig Veränderungen in der Blutungs- und Koagulationszeit zu bemerken wären. Manchmal ist, auch unabhängig vom Vorhandensein von Nierensteinen, Hämaturie zu beobachten.

Skelet. Ein anderes Hauptsymptom der Krankheit ist die in etwa 75% der Fälle vorhandene *Osteoporose*; sie macht sich subjektiv durch Knochenschmerzen, besonders in der Lendengegend, objektiv außer durch röntgenologische Anzeichen durch eine cervico-dorsale Kyphose bemerkbar. Die Kyphose ist das 5. der Hauptsymptome, die recht häufig eine Diagnose schon bei bloßer objektiver Untersuchung ermöglichen. (Die anderen Hauptsymptome sind die charakteristische Fettleibigkeit, das kongestionierte Vollmondgesicht, die Hypertrichosis und die Streifen auf der Haut). Infolge der Kyphose wird die Statur kleiner, manchmal sogar um 10 cm. Die Osteoporose betrifft fast ausschließlich die Rumpfknochen, besonders Rückenwirbel und Rippen; oftmals kann es zu Spontanfrakturen kommen. In vielen Fällen, bei denen Anzeichen von Osteoporose nicht zu bemerken waren, konnte diese durch röntgenologische Untersuchungen nachgewiesen werden. An der Wirbelsäule bemerkt man im allgemeinen eine Verflachung eines oder zweier Glieder; im Falle FREYBERGS waren die Wirbel in der Mitte außerordentlich dünn und die Zwischenwirbelscheiben kugelförmig. Die Knochenveränderungen nehmen osteomalacisches Aussehen an, d. h. es liegt Entkalkung der Knochen ohne Veränderung ihrer Struktur vor. Nur in 2 Fällen war der Knochenbefund verschieden, und zwar in den Fällen SCHMORLS und PEBOS. Im 1. Fall lagen braune Knochengeschwülste vor, im 2. Fall ein röntgenologischer Befund, der eine genaue Differenzierung zwischen PAGETScher und RECKLINGHAUSENScher Krankheit nicht ermöglichte. Im 2. Fall wurde später von GRASSO ein Adenom der Beischilddrüse gefunden, während im Falle SCHMORLS eine adenomatöse Hyperplasie der Beischilddrüse bestand. In einigen Fällen wurde Zahncaries bemerkt. Die Kreuz- und Brustschmerzen können besonders bei vorhandenen Frakturen sehr heftig sein. Nicht immer sind die Knochenschmerzen jedoch als Symptome von Frakturen auszulegen; manchmal können heftige Gliederschmerzen die Pat. ins Bett zwingen, ohne daß diesen subjektiven Empfindungen ein objektiver Befund entspräche.

Psyche. Fast immer besteht außer physischer auch *psychische Asthenie*, mangelndes Interesse an der Umwelt und Gedächtnisschwäche. Es sind dies Erscheinungen, die mit dem torpiden Verlauf aller organischen Funktionen dieser Pat. zusammenhängen. In einigen Fällen, z. B. im 1. Fall von PARDEE (1), bestand der Eindruck von Mixödem, mit dieser Krankheit entsprechenden psychischen Fähigkeiten. Eine sehr häufige Erscheinung ist außerdem die psychische Depression mit Melancholie und Apathie, was erklärlich ist, wenn junge Frauen sehen, wie ihr körperliches Aussehen sich rasch verändert, oder wenn Männer bemerken, daß sie die Asthenie an der Ausübung der gewohnten Tätigkeit hindert. Ziemlich oft treten jedoch Störungen auf, die nicht zu diesen beiden Arten gehören und die in die zwei Kategorien Psychose und Somnolenz eingeteilt werden können. Die *Somnolenz* ist ein zwar ziemlich, aber nicht allzu

häufiges Symptom. Sie ist im allgemeinen von mäßigem Grad, kann sich aber zu einer wirklichen Hypersomnie mit Torpor entwickeln (PARHON). Die Psychosen sind gewöhnlich depressiver Art, können aber verschiedene Formen annehmen. 2 Fälle von DATNER hatten Zwangsvorstellungen; die Pat. von CROUZON sprach nicht, wenn sie auch zu erkennen gab, daß sie verstand, und machte ständig Strickarbeiten. Die Pat. SCHMIDTs litt an einem Verwirrungs-zustand mit schwankender Stimmung; in einem von MENZEL geschilderten Fall bestand Neigung zu lügenhaften Phantasien. Außerdem lassen sehr häufig während der Krankheit die geistigen Fähigkeiten, besonders das Gedächtnis und die Aufmerksamkeit, nach; manchmal haben die psychischen Störungen des C. S. eine gewisse Ähnlichkeit mit denen der Schizophrenie (Voss).

Laboratoriumsuntersuchungen.

Urin. Beim Urin wird, abgesehen von den Abweichungen infolge veränderten Stoffwechsels, sehr häufig *Albuminurie* gefunden. Diese Erscheinung tritt manchmal für sich allein, d. h. nicht von anderen Anzeichen einer Nierenläsion begleitet, auf, steht aber sehr häufig mit einer Nierensklerose in Zusammenhang. Die Nierensklerose ist ein ziemlich häufiger Sektionsbefund; hingegen kommt es sehr selten vor, daß die Pat. ein ausgesprochenes Bild von Niereninsuffizienz mit Hyperazotämie, Zylindrurie und Isostenurie aufweisen (2 Fälle von MACMAHON, CLOSE, HASS). Auf alle Fälle ist die Nierensklerose kein Symptom, dessen Vorhandensein oder Nichtvorhandensein uns die Diagnose der Krankheit erleichtern könnte.

Blut. Das im Blut am häufigsten zu findende Anzeichen ist die *Hyperglobulie*. Aus der frühesten Literatur konnte man den Eindruck gewinnen, daß eine Erhöhung der Zahl der Hämatien beim C. S. fast stets vorläge; mit dem Zunehmen der beobachteten Fälle wurde jedoch festgestellt, daß dies nicht der Fall ist. Hyperglobulie findet sich in etwa 30% der Fälle. Bei vielen Pat. ist das Blutbild nicht verändert, bei anderen besteht eine mehr oder weniger ausgesprochene Anämie. Das kongestierte Aussehen der Pat. macht im allgemeinen den Eindruck, als ob man ein Individuum mit Hyperglobulie vor sich habe, doch ist dies oft nur auf eine Veränderung der Ansae der Hautcapillaren zurückzuführen. HILDEBRANDT, GAMNA, MINCIOTTI und PESERICO haben eine genaue capillaroskopische Untersuchung ihrer Pat. durchgeführt: bei allen fanden sich Capillaren mit Dilatationen und unregelmäßiger, bald rascher, bald langsamer Durchströmung.

Das gleiche gilt wie für die Hyperglobulie für die *Leukocytose* und für die *Neutrophilie*, die auch ziemlich häufig sind.

Diese Erscheinungen, die naturgemäß eine *Erhöhung der Blutviscosität* zur Folge hat, gehören zum bereits erwähnten Komplex der hypertonischen Plethora. Eine Blutveränderung, die hingegen eine Sonderstellung verdient, ist das *Vorhandensein unreifer Formen weißer Blutkörperchen* im Kreislauf; gewöhnlich findet man fast reife Elemente: Metamyelocyten oder Myelocyten. Im 2. Fall ASSMANNs (2) fanden sich jedoch 0,5% Promyelocyten. Unreife Elemente der roten Blutkörperchen gelangen sehr selten in den Kreislauf. Ich fand einen solchen Fall nur von ASSMANN und von STEFANUTTI erwähnt. Von einigen Verff. wurde das Vorhandensein unreifer Zellen im Blut mit der Osteoporose in Zusammenhang

gebracht und in seiner Bedeutung mit der bei der Osteomalacie verglichen. In einigen Fällen von C. S. fanden sich jedoch im Kreislauf junge Formen, ohne daß Osteoporose vorlag, z. B. in den Fällen URBANS, GRAEFS, BUNINS und ROTTINOS.

Stoffwechsel. Es gibt außerdem eine andere große Kategorie von Symptomen für dieses komplexe Zustandsbild, nämlich die Symptome, die auf die tiefgreifenden Stoffwechselanomalien der Pat. deuten. Man kann sagen, daß auf allen Gebieten des Stoffwechsels Veränderungen vorliegen: bei Grundumsatz, Zucker-, Lipoid-, Proteidstoffwechsel, beim Wasser- und Salzhaushalt.

Der *Grundumsatz* ist gewöhnlich verringert, doch sind auch die Fälle nicht selten, bei denen er normal ist, ebensowenig die mit stark erhöhtem Grundumsatz (+51% bei STEFANUTTI; +71% bei TEACHENOR, aber häufig um +30% herum). Dieses *verschiedene Verhalten des Grundumsatzes* hängt mit dem verschiedenen funktionellen Zustand der Schilddrüse zusammen. Gewöhnlich besteht bei C. S. Hypothyreoidismus, manchmal ist eine Schilddrüse normal, während die andere zu stark funktioniert, wie man an den Fällen feststellen konnte, die zur Sektion kamen. Bemerkenswert ist, daß selbst in Fällen mit erhöhtem Stoffwechsel (worunter einige mit Tremor und Tachykardie: WEISSMANN-NETTER und CHAROUSSET) der Fettansatz am Rumpf und Gesicht nicht fehlte. Die Fettablagerung findet also an gewissen Stellen unabhängig von dem allgemeinen katabolischen Verhalten des Organismus statt. Ein in dieser Beziehung sprechender Fall wurde von DECOURT veröffentlicht. Es handelte sich um eine typische Basedowkranke, bei der die obere Körperhälfte mager war, während die untere Hälfte dem Körper einer beleibten Frau nach dem Klimakterium glich. Das Fett schmerzte bei der Palpation leicht. Es bestand also eine Verbindung von BASEDOWscher Krankheit und Lipodystrophie hypophysärer Natur.

Die *dynamisch-spezifische Wirkung der Proteine* ist meist gering (im Falle von SALUS fehlte sie ganz), manchmal stark oder sehr stark und im allgemeinen eher verlängert. Im Fall STEFANUTTIS stieg der Stoffwechsel von +51% auf +151%; die Verstärkung der dynamisch-spezifischen Wirkung kann durch die Erhöhung des Grundumsatzes dissoziiert werden. So war im Fall HLDEBRANDS nach Proteinmahlzeit ein Ansteigen des Stoffwechsels von -16% auf +66% zu beobachten.

Was den *Wasserhaushalt* anbetrifft, so sind Polydypsie und Polyurie recht häufig; manchmal sind sie nur Anzeichen für einen gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus, in anderen Fällen jedoch gehen sie nicht mit deutlichen Veränderungen des Zuckerstoffwechsels einher, wie bei SCHILLING, FULLER und RUSSEL sowie im 1. Fall DATNERS; in diesen Fällen handelte es sich offenbar um eine Polyurie wie beim Diabetes insipidus, die wahrscheinlich hypophysären Ursprungs war. Mit dem Fortschreiten der Krankheit lassen die Symptome gewöhnlich nach. Es tritt hingegen Neigung zur Wasserretention auf, wahrscheinlich durch die vereinte Wirkung der fortschreitenden Herzinsuffizienz und der Nierensklerose, die bei C. S. so oft hinzukommt. Es treten dann (in etwa 30% der Fälle) Ödeme auf, gewöhnlich in der Art der Stauungsödeme und unternormale Werte bei der Diluierungsprobe.

Beim *Mineralstoffwechsel* ist *am häufigsten der Kalk- und Phosphorstoffwechsel verändert*, was leicht zu erklären ist, wenn man an die außerordentliche

Häufigkeit der Osteoporose denkt. Da bei der Osteoporose im allgemeinen Zeiten des Stillstandes und Zeiten raschen Fortschrittes zu verzeichnen sind, so sind die Veränderungen beim Kalk- und Phosphorstoffwechsel je nach dem Stadium der Krankheit, in dem sie beobachtet wird, verschieden. Deshalb ist die Auswertung der Literaturangaben hierüber äußerst schwer und unsicher. Verwertbar sind nur die Angaben über die Calcämie und Phosphorämie, von denen bekannt ist, daß sie sich auf eine Periode des Stillstandes oder der Entwicklung der Osteoporose beziehen. Bei der Schilderung neuer Fälle wäre es deshalb wünschenswert, wenn diese Angaben nicht fehlen würden. Das wäre sehr interessant, damit die Art dieser Osteopathie mit Sicherheit eingeordnet werden könnte. Die bis jetzt vorhandenen Angaben sind zu spärlich, als daß man endgültige Folgerungen daraus ziehen könnte; auf alle Fälle scheint es mir aber, daß man einige Richtlinien aufstellen kann: Während den Perioden des Stillstandes der Osteoporose sind Calcämie und Phosphorämie im allgemeinen normal; ist die Osteoporose in der Entwicklung, so liegt gewöhnlich Hypercalcämie mit Hyperphosphorämie vor. Die Calcämie kann sehr hohe Werte erreichen (17,85 mg-% im Falle GIRAUDs), bewegt sich aber meist zwischen 12 und 14 mg-%, während subnormale Werte selten vorkommen.

Der mineralische Phosphor im Blut erreicht oft Werte zwischen 4 und 6 mg-%. Manchmal ist er sehr hoch; im Falle HILDEBRANDs betrug er das 10fache des normalen (39,1 mg-%) und sank später auf subnormale Werte (2,87 mg-%). Diese Einzelheiten beweisen, wie stark unterschiedliche Werte ein und derselbe Versuch zu verschiedenen Zeiten beim gleichen Pat. ergeben kann.

Soweit ich der Literatur entnahm, wurde in 3 Fällen eine wirkliche Kalk- und Phosphorbilanz aufgestellt. In den Fällen CUSHINGs [Alice D. (3)] und GAMNAs war die Kalkbilanz negativ und die Phosphorbilanz positiv. Im Falle FREYBERGs kam Verf. zu keiner klaren Schlußfolgerung; er glaubte indessen annehmen zu dürfen, daß eine mangelnde Assimilation der beiden Elemente vorlag. Im ganzen genommen macht es also nicht den Eindruck, als ob man einen Hyperparathyreoidismus vor sich habe, einige Fälle ausgenommen. So bemerkte z. B. PERO eine Calcämie zwischen 12 und 14 mg-% mit einer Phosphorämie zwischen 2 und 3 mg-%, aber in diesem Fall machten auch die Knochenläsionen röntgenologisch den Eindruck RECKLINGHAUSENScher Krankheit. Wie ich bereits schrieb, wurde später ein Adenom der Beischilddrüse gefunden.

Wahrscheinlich stehen die Veränderungen des Kalk- und Phosphorstoffwechsels mit der Häufigkeit von Nierensteinen bei den an C. S. erkrankten Pat. im Zusammenhang. Tatsächlich begann die Erkrankung in einigen Fällen mit einer Nierenkolik. Im Falle GAMNAs bestanden die Nierensteine aus Calciumoxalat, im Falle ASSMANNs (2) aus Calciumcarbonat und -phosphat.

Der *Proteinstoffwechsel* ist *gewöhnlich unverändert*; nur in einem von CUSHING geschilderten Fall war die Stickstoffbilanz negativ.

Stark verändert ist dagegen, wie dies bei bloßer Besichtigung der Pat. zutage tritt, der *Lipoidstoffwechsel*. Die Adipositas des Rumpfes bei Individuen mit atrophischen Muskelmassen und schlechtem Ernährungszustand ist bestimmt ein Zeichen für eine Umwälzung der hormonalen Wechselbeziehungen, die den harmonischen Ablauf der Stoffwechselvorgänge regeln. Diese Umwälzung kann durch Laboratoriumsuntersuchungen nachgewiesen werden. Vor allem besteht bei C. S. fast immer eine Hypercholesterinämie, die sehr hohe Werte erreichen

kann (741 mg-% im Falle GAMNAS), sich aber in den meisten Fällen um 180 bis 300 mg-% bewegt. Bei der Auswertung dieser Resultate muß man auch das Alter der Pat. berücksichtigen; bei jungen Leuten (MALAGUZZI-VALERI) ist die Cholesterinämie niedriger und nimmt im allgemeinen mit dem Alter zu. Eine Cholesterinämie von 180 mg-%, die bei einem älteren Pat. als normal betrachtet werden kann, ist bei einem jüngeren Pat. im Alter von 15—20 Jahren schon pathologisch.

Die *Hypercholesterinämie* ist nur das bekannteste Anzeichen für den veränderten Fettstoffwechsel, und zwar wegen der Einfachheit, mit der sie festzustellen ist. In fast allen Fällen jedoch, bei denen die Lipoidfraktionen des Blutes vollkommen studiert wurden, fand man auch eine Erhöhung der anderen Lipide. In den Fällen GAMNAS und SCHMIDTS wurde eine starke Erhöhung der Phosphatide und der Fettsäuren und neutralen Fette festgestellt und eine Totallipämie gefunden, die das 3—4fache des Normalen betrug. SCHMIDT untersuchte das Verhalten der Lipämie nach Fettbelastung; während beim Normalen nach 4 Stunden eine stark Erhöhung aller Lipoidfraktionen zu finden ist (BÜRGER und HABS), erlitt bei der Pat. SCHMIDTS die Lipämie nur geringe Schwankungen, was in geringerem Grad bei allen Fettleibigen zu beobachten ist (RAAB (3), BORRUSO).

Von allen Gebieten des Stoffwechsels ist das der *Kohlehydrate* beim C. S. sicherlich am meisten verändert. Es sind zwei Möglichkeiten zu unterscheiden. *Meist* liegt *Hyperglykämie* (oder eine normale Glykämie mit hoher und verlängerter Belastungskurve) vor, die *nicht immer mit* einer *Glykosurie* einhergeht. Beide sind wenig insulinempfindlich und weisen von der Ernährung unabhängige oder fast unabhängige spontane Veränderungen auf. Es handelt sich mit einem Wort um jene Formen von Glykosurie, die auch bei der Akromegalie auftreten und die Bezeichnung *hypophysärer Diabetes tragen* (LUCKE, CUSHING und DAVIDOFF). Häufig besteht Hyperglykämie mit erhöhter Schwelle ohne Glykosurie. Es sind jedoch die Fälle nicht selten, bei denen die Störungen im Kohlehydratstoffwechsel den Charakter eines *echten Diabetes insularis* annehmen. Hierzu gehört der Fall HILDEBRANDS; auch MEYTHALER und SCHROFF beobachteten in 2 Fällen von C. S. eine verlängerte Insulinwirkung, wie bei SIMMONDS- und bei ADDISONscher Krankheit. Im Falle SCHMIDTS wurden zwischen beiden Formen liegende Merkmale beobachtet, d. h. Unabhängigkeit von der Diät, Verlauf mit abwechselnder Besserung und Verschlimmerung sowie Insulinempfindlichkeit. Auf alle Fälle sind die Pat. sehr selten, bei denen Glykämie und Kohlehydratbelastungskurve normal sind.

Schädel. Von den röntgenologischen Veränderungen des Skelets habe ich zum Teil schon gesprochen, so daß an dieser Stelle nur noch die Veränderungen des Schädels zu erwähnen sind. Es ist zu bemerken, daß die *Veränderungen der Sella verhältnismäßig selten* sind. Sie waren auch in vielen Fällen nicht festzustellen, bei denen später ein Adenom der Hypophyse gefunden wurde. Liegen Veränderungen vor, so bestehen sie gewöhnlich in einer einfachen Erweiterung der Sella, manchmal mit Verdünnung der hinteren klinoiden Apophysen. Natürlich ist die Sella zerfressen oder verschwunden, wenn eine bösartige Hypophysengeschwulst vorliegt.

Auch die *Läsionen des Augenhintergrundes* sind *selten* und bestehen meist in einer leichten Stauungspapille. Im Fall WEISSMANN-NETTERS und CHAROUSSETS

lag eine Kompression der Augennerven vor. Manchmal wurden Hämorrhagien des Augenhintergrundes (GAMNA, URBAN) oder Veränderungen diabetischer Art (LEVI P.) beschrieben.

Dauer und Ausgang der Krankheit. Die Dauer der Krankheit beträgt einige Monate bis 20 Jahre, im Durchschnitt jedoch 4—5 Jahre. Sie verläuft meist fortschreitend, und die Fälle von Spontanremission sind sehr selten. Im 2. Fall SANSONES wurde auf Grund der Anamnese ein C. S. rekonstruiert, das einige Jahre anhielt und etwa 20 Jahre früher überstanden war. Im Falle CROUZONS trat nach 7jähriger Amenorrhöe die Menstruation wieder spontan ein, und die Krankheit entwickelte sich nicht weiter.

Die häufigsten Todesursachen sind *interkurrente Erkrankungen oder Herzinsuffizienz*. Die Kranken haben eine außergewöhnlich geringe Widerstandskraft gegen Infektionen; es genügt eine Angina oder ein kleiner Erysipelfleck, um in wenigen Tagen den Tod herbeizuführen. Sehr oft tritt entweder spontan oder nach einem Eingriff (meist nach Entfernung einer Nebenniere) eine Bronchopneumonie auf, der der Pat. erliegt; manchmal handelt es sich um eine Lungentuberkulose. Sehr häufig endet schließlich das Krankheitsbild mit einem akuten Lungenödem. In manchen Fällen kommt es zum Tod infolge Gehirnblutungen [RUTISHAUSER 1. Fall, GOULEY, MENZEL 2. Fall, RUSSEL, EVANS, CROOKE, CUSHING (5)].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich beim C. S. um eine Krankheit des jugendlichen Alters handelt, die vorwiegend das weibliche Geschlecht befällt und deren Grundsymptome bestehen in: Fettleibigkeit, Hypertrichosis, sexuellen Störungen, Osteoporose, Striae distensae und Hypertonie mit Neigung zu Hyperglobulie, Störungen des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels. Natürlich treten nicht immer alle Symptome zusammen auf; einige Fälle haben eine unvollständige, andere eine undeutliche Symptomatologie, was leicht zu verstehen ist, wenn man bedenkt, daß selbst bei den vollständigen Fällen die Symptome nicht alle auf einmal, sondern manchmal im Abstand von Jahren auftreten und es infolge interkurrenter Erkrankungen in jedwedem Stadium der Krankheit zum Exitus kommen kann.

Pathogenese.

Der Syndrom wurde von CUSHING einem basophilen Hyperpituitarismus zugeschrieben, von KRAUS einer primären Stoffwechselveränderung, von anderen Autoren einem Hypercorticosurrealismus, von wieder anderen einer Polyendokrinopathie. Da also die pathogenetische Eingliederung der Krankheit noch in der Entwicklung begriffen ist und jeder weitere Fall neue Einzelheiten bringen kann, halte ich es für von Interesse, wenn ich hiermit 2 von mir beobachtete Fälle veröffentliche.

Fall 1. Mafalda, C. 28jährige Frau. Familienanamnese o. B.; erste Lebensäußerungen normal; die Menstruation trat mit 14 Jahren ein und war immer regelmäßig. Pat. verheiratete sich mit 18 Jahren und hatte 3 normale Schwangerschaften, darunter eine Zwillingsgeburt; ihre Lebensgewohnheiten waren regelmäßig. Pathologische Anamnese für die früheren Jahre o. B. Im Alter von 25 Jahren, im Juni 1933, bemerkte Pat. das Auftreten von Schmerz Anfällen am Nasenrücken, die manchmal von Tränenfluß und von Übelkeitsgefühl, aber nie von Erbrechen begleitet waren. Im September 1933 trat auf den Wangen Haarwuchs auf, der sich später auf das Kinn und die Oberlippe ausdehnte und gleichzeitig dichter und härter wurde; zur selben Zeit wurde Haarwuchs an den Warzenhöfen,

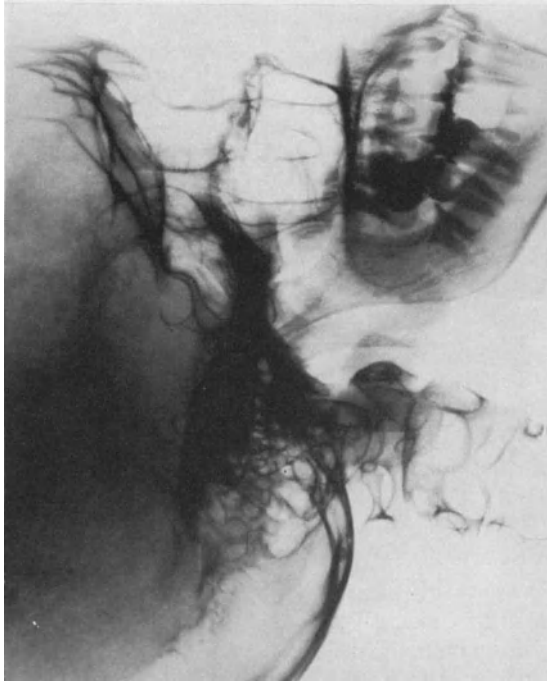


Abb. 1. Fall 1. Starke Entkalkung der Lamina quadrilatera und des hinteren unteren Winkels des Pavimentum.

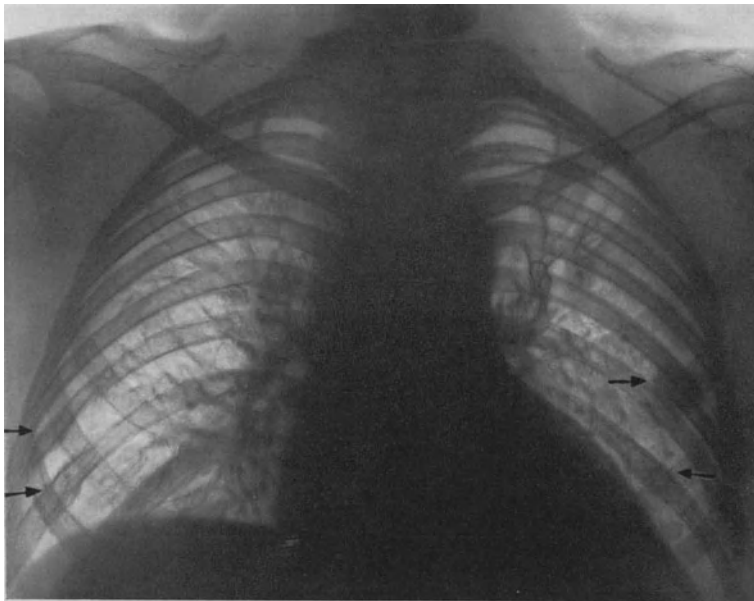


Abb. 2. Fall 1. Callus an den Rippen.

in der Brustbeingegend und auf der Linea alba bemerkt. Um diese Zeit begann auch eine zunehmende Fettentwicklung an Bauch, Brustkorb und Gesicht, das eine starke rote Farbe annahm; die Gewichtszunahme betrug etwa 20 kg. Im November 1934 wurde Pat. amenorrhöisch; im Januar 1935 mußte sie sich 3 Zähne wegen Caries ziehen lassen; im Februar erschienen bläuliche Streifen auf der Innenfläche der Schenkel und an den Hüften; gleichzeitig schollen die Beine stark an. Vom Beginn der Krankheit an hatte Pat. Schweißausbrüche und Polyurie; ab Februar 1935 war die Polyurie chronisch und es trat auch Nikturie auf; außerdem entwickelte sich nach und nach eine Dyspnoe infolge Anstrengung sowie eine ständig zunehmende Asthenie.

In letzter Zeit wurde der Umfang der Beine durch das Bettliegen wieder normal. Da Asthenie und Amenorrhöe fortbestanden, verlangte Pat. die Aufnahme in unsere Klinik (am 5. 10. 35).

Die objektive Untersuchung ergab: Pat. in ausgezeichnetem Allgemeinzustand, von brachytypischer Natur. Sensorium und Psyche normal; übermäßig entwickelter Bauch infolge Fettleibigkeit, die sich nach oben auf die Seitenwände des Brustkorbs, den Hals und das Gesicht ausdehnt und bis zum Ursprung der Gliedmaßen reicht. Das Fettgewebe ist frei von Knoten; am Unterleib wird bei Druck kaum Schmerz verspürt. Haut und sichtbare Schleimhäute rot, kongestiert und leicht cyanotisch. Haut trocken, im Gesicht dürr; am Unterleib, an den Seiten des Brustkorbs, an den Innenflächen der Schenkel, am Ursprung der oberen Gliedmaßen sind zahlreiche atrophische Streifen zu sehen; sie haben verschiedene Ausmaße und sind bis etwa 1 cm breit und 8—10 cm lang. Die Haut über ihnen ist dürr, ein wenig glänzend, von rotvioletter Farbe. Mäßige Cyanose an den Händen; an den Beinen keine Ödeme. Kopfhaar spärlich; Pat. hat einen typischen Bart, so daß sie sich jeden Tag rasiert; auch auf den Brüsten, dem Brustbein, der Linea alba und dem Rücken befinden sich harte, dicke Haare. Die Haare in der Schamgegend sind wie beim Weibe angeordnet; Muskulatur normal, trophisch und hypotonisch. Am Skelet ist eine Kyphose des oberen Teiles der Wirbelsäule festzustellen.

Gesicht vollmondartig, stark rot; kein Exophthalmus; leichte Anisokorie, linke Pupille weiter als rechte; Gebiß größtenteils zerstört. Hals infolge Fettentwicklung untersetzt. Atmungs- und Kreislaufapparat o. B., bis auf eine leichte Verstärkung des 2. Aortentones. Unterleib, Gliedmaßen und Nervensystem o. B. Äußere Genitalien wie bei Pluriparen üblich; hochgradige Uterushypoplasie. Okulo-kardialer Reflex — 16. Blutdruck 180—120. Puls rhythmisch, Frequenz normal.

Urin. Spuren von Eiweiß, sonst nichts Pathologisches; die Diluierungs- und Konzentrierungsproben liefern normale Ergebnisse; die Dichtigkeit schwankt zwischen 1002 und 1026.

Blut. Hämoglobin bei den verschiedenen Untersuchungen 56—64. Rote Blutkörperchen 3800000—4800000; weiße Blutkörperchen 11700; N. 70, E. 5, M. 13, L. 8, neutrophile Myelocyten 2, eosinophile Myelocyten 2.



Abb. 3. Fall 1. Verschmälerung des XII. Dorsal-, des I. und II. Lumbalwirbelkörpers (Seitenansicht).

W.R., M.T.R., K.R. negativ. Azotämie $0,33^{0/00}$; Chlorurämie $6,30^{0/00}$; Uricöämie $4,10$ mg-%, Calcämie $12,3$ mg-%, anorganischer Phosphor im Blut $2,30$ mg-%, Lipide im Serum (Methode von MONASTERIO): Neutrale Fette und Fettsäuren 249 mg-%, Phosphatide 209 mg-%, Cholesterin insgesamt 80 mg-%, freies Cholesterin 54 mg-%, Cholesterinester 43 mg-%, Lipide insgesamt 541 mg-%, Verhältnis der Cholesterinester zum freien Cholesterin = $0,76$. Nach einigen Monaten wurde für Cholesterin bei Bestimmung mit

der AUTHENRIETHSchen Methode ein Wert von 195% gefunden.

Der Blutzucker schwankte im nüchternen Zustand zwischen $1,06$ und $1,30^{0/00}$. Nach Verabreichung von $0,75$ g Traubenzucker pro Kilogramm wurden gefunden: nüchtern $1,05^{0/00}$, nach 30 Min. $1,64^{0/00}$, nach 90 Min. $1,88^{0/00}$, nach 150 Min. $1,86^{0/00}$, nach 210 Min. $1,22^{0/00}$; keine Glykosurie. Nach Injektion von $0,001$ g Adrenalin: nach 0 Min. Blutdruck $180-120$, Blutzucker $1,30^{0/00}$, nach 30 Min. Blutdruck $170-120$, Blutzucker $1,56^{0/00}$, nach 60 Min. Blutdruck $180-120$, nach 90 Min. Blutdruck $190-100$, Blutzucker $2,13^{0/00}$, nach 150 Min. Blutdruck $180-100$, Blutzucker $2,16^{0/00}$, nach 210 Min. Blutzucker $1,44^{0/00}$; keine Glykosurie.

Die Adrenalinämie wurde mit der Froschaugenmethode als normal befunden. Schlingezeichen negativ; Blutungszeit 3 Min. Retraktion des Koagulums normal.

Kapillaroskopische Untersuchung. Auf rosigem Grund sind zahlreiche Ansaen von dunkelroter Farbe festzustellen; einige sind leicht ektasisch, aber im allgemeinen von normaler Weite und stets sehr verschlungen.

Augenhintergrund und Gesichtsfeld normal.

Ekg. links verstärkt.

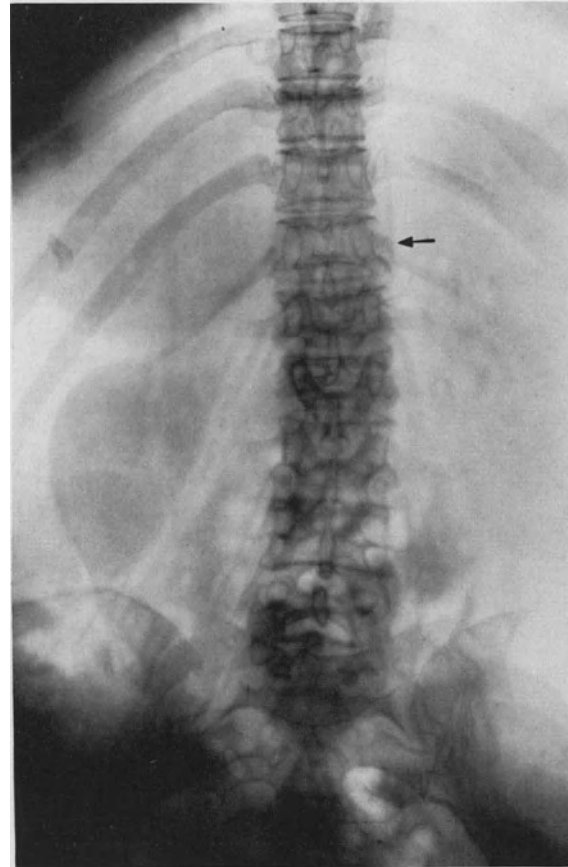


Abb. 4. Der gleiche Fall wie Abb. 3 in dorsaler Projektion.

Grundumsatz $+8\%$; dynamisch-spezifische Wirkung der Speisen: nüchtern $+22\%$; nach 1 Std. $+62$, nach 2 Std. $+62$, nach 3 Std. $+42$, nach 4 Std. $+65$, nach 5 Std. $+62$.

Röntgenologische Untersuchung. Schädel: Sellagegend morphologisch nicht normal, weil die Lamina quadrilatera und der hintere untere Winkel des Pavimentum stark entkalkt erscheinen (Abb. 1). Der Sinus sphenoidales, der Sinus ethmoidales und der Sinus maxillaris sind geräumig und gut hell, Sinus frontalis sehr klein. Brustkorb: Zahlreiche Knochencalli an den Rippen, Thymus nicht aufzufinden, trotz verschiedener Projektionen (Abb. 2). Wirbelsäule und Becken: XII D, I. und II. L leicht und einheitlich niedriger als normal mit Anzeichen osteophytischer Bildungen an den Rändern; an den Corpi Calcifizierungsunregelmäßigkeiten (besonders bei XII D) (Abb. 3 und 4). Die linke ischiopubische Gegend ist der Sitz einiger Balken größerer Dichte, die von der linken Hälfte des Pubes fächerförmig nach der Symphysis und dem inneren Teil des Ischium verlaufen.

Gliedmaßen o. B., *Nieren*: Mit der absteigenden Pyelographie werden sehr leichte undurchsichtige Stellen an den Nierenkelchen, die normale Form haben, festgestellt. Rechte Niere deutlich tiefer als die linke. Mit Pneumoren normale Nieren; rechte Nebenniere größer als linke, beide gut sichtbar (Abb. 5).

Verlauf. Während des Bettliegens hatte Pat. eine Zeitlang starke Knochenschmerzen mit fortschreitender Osteoporose. Sie wurde mit Vitamin D und Ovarienpräparaten behandelt. Am 13. 12. 35, als die Knochenschmerzen stark waren und sich die Osteoporose in der Entwicklung befand, betrug die Calcämie 10,8 mg.%, die Phosphorämie 4,7 mg.%. Es wurden später 10 Bestrahlungen der Hypophyse vorgenommen. Während des Bettliegens nahm die Hypertrichosis zu, und die atrophischen Streifen wurden deutlicher. Das Gewicht blieb stationär, der Allgemeinzustand, besonders die Asthenie, besserte sich leicht, so daß Pat. nach 5monatlichem Aufenthalt die Klinik verlassen wollte. Sie versprach, zur Fortsetzung der Röntgenbehandlung zurückzukommen, ließ sich aber im Ambulatorium nicht mehr sehen. Pat. starb zu Hause im Winter 1937/38.

Fall 2. Assunta, C. 22jährige Frau. Familienanamnese o. B. Erste Lebensäußerungen normal. Eintritt der Menstruation im Alter von 9 Jahren; die Menses blieb bis zum Alter von 18 Jahren regelmäßig. Mit 17 Jahren zog sich Pat. am rechten Bein eine Wunde zu, an der es zur Infektion kam. Seit der Zeit hatte sie am rechten Bein oft Schwellungen und Schmerzen mit Schüttelfrost, hohem Fieber und Hautröte. Im Alter von 18 Jahren litt Pat. an einer Pleuritis sicca, die in etwa 1 Monat heilte.

Die gegenwärtige Krankheit begann im Alter von 18 Jahren. Pat. wog damals 67 kg und wurde immer dicker, bis sie das heutige Gewicht (105 kg) erreichte. Infolge der Gewichtszunahme und der Asthenie, die sich seit einiger Zeit entwickelte, war sie zur Unbeweglichkeit verdammt. Mit 18 Jahren wurde Pat. amenorrhöisch. Zu dieser Zeit traten häufig Schwindelanfälle, begleitet von Herzklopfen und Hitzewallungen im Gesicht, auf. Außerdem stieg die tägliche Urinmenge, und es kam zu Nikturie.

Später bemerkte Pat. das Auftreten dunkelroter Streifen, zuerst an der linken Schulter, später am Unterleib und in der Lendengegend. Außerdem kam es nach unbedeutenden Verletzungen zu Ekchymosen, die sehr langsam resorbiert wurden.

Seit dem Alter von 21 Jahren bemerkte Pat. manchmal undeutliche Knochenschmerzen, die nicht sehr stark waren und nach einigen Tagen Ruhe verschwanden. 3 Monate vor der Einlieferung hatte Pat. einen Absceß ohne Fieber am rechten Fuß. Es wurde eine Incision vorgenommen, worauf sehr langsam Heilung erfolgte. 2 Monate vor der Einlieferung trat Dystrophie der Nägel am 3., 4. und 5. Finger der rechten Hand auf. Da sich die Asthenie immer mehr verschlimmerte, verlangte Pat. die Aufnahme in die Klinik.

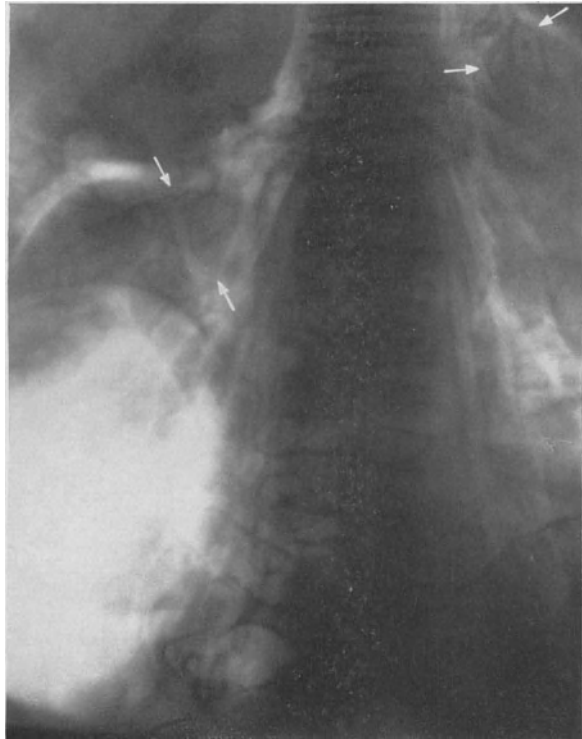


Abb. 5. Fall 1. Leichte Vergrößerung der linken Nebenniere.

Objektive Untersuchung. Fettleibige Pat.; Vollmondgesicht; Fettverteilung besonders am Unterleib und Rumpf sowie hauptsächlich am Nacken, wo sich ein dickes Fettpolster befindet. Deutliche dorsale Kyphosis; Pat. kann sich nicht auf den Beinen halten. Gesichtshaut von hochroter Farbe. Kein anormaler Haarwuchs weder im Gesicht noch an anderen Stellen.

Die Haut ist trocken und runzelig. An verschiedenen Stellen des Körpers sind zahlreiche Ekchymosen verschiedener Größe zu sehen. In der linken Schultergegend, in der rechten Lendengegend und an der rechten Brusthälfte sind zahlreiche kupferrote atrophische

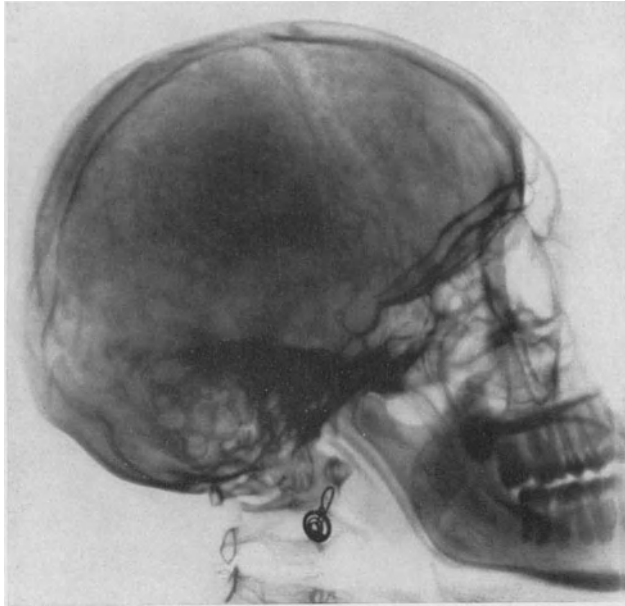


Abb. 6. Fall 2. Normaler Schädel.

Streifen zu sehen. Am linken Vorderarm, am rechten Oberarm und an der linken Brusthälfte Erythema circinnatus (Untersuchung der Schuppen auf Trichophyten positiv). Das am Rumpf sehr stark entwickelte Fettpolster hat eine sehr geringe Konsistenz.

Außer dem schon beschriebenen Aussehen Kopf o. B., ebenso Hals und Atmungsapparat. Am Kreislaufepurat leichte Verstärkung des 2. Aortentones. Puls rhythmisch, Frequenz normal. Blutdruck 230—155. Perkussion der Nierenbecken ergibt keine Druckveränderung. Organe des Hypochondrium o. B. Tendineusreflexe undeutlich. Am unteren Drittel des rechten Beines ist die Haut gerötet und glatt; es sind dort zahlreiche Narben zu sehen. Äußere Genitalien normal; Uterus atrophisch.

Untersuchung der Augen. Augenhintergrund und Gesichtsfeld normal; Konvergenz mangelhaft.

Urin. Spuren von Eiweiß, manchmal Zucker bis $9,52\text{‰}$, Sediment o. B.

Blut. Hämoglobin 80, rote Blutkörperchen 3900000—5000000; weiße Blutkörperchen 5000, N. 65, M. 5, L. 30.

W.R., M.T.R., K.R. negativ.

Kochsches Zeichen negativ. Schlingenzeichen negativ. Blutungszeit 1 Min. 30 Sek.: Koagulationszeit: Beginn 3 Min., Ende nach 11 Min. Retraktion des Koagulums normal. Blutplättchen 150000. Azotämie $0,40\text{‰}$, Calcämie 13,2 mg-%, Phosphorämie 3,45 mg-%, Cholesterinämie 184 mg-%. Lipoidformel des Serums: neutrale Fette und Fettsäuren 531 mg-%, Phosphatide 185 mg-%, Cholesterin insgesamt 191 mg-%, freies Cholesterin

109 mg-%, Cholesterinester 137 mg-%, Lipide insgesamt 962 mg-%, Verhältnis der Cholesterinester zum freien Cholesterin = 1,2.

Proteine im Serum: Eiweiß 3,95%, Globuline 3,17%, Proteine insgesamt 7,12%, Verhältnis Eiweiß : Globuline = 1,21.

Der Blutzucker schwankte nüchtern zwischen 1,08 und 1,30⁰/₀₀. Die Blutzuckerkurve ergab nach Verabreichung von 0,75 g Traubenzucker pro Kilogramm nüchtern 1,3⁰/₀₀, nach 30 Min. 2,32⁰/₀₀, nach 60 Min. 2,99⁰/₀₀, nach 90 Min. 3,14⁰/₀₀, nach 210 Min. 2,92⁰/₀₀, nach 150 Min. 2,42⁰/₀₀, nach 180 Min. 1,96⁰/₀₀, nach 210 Min. 1,54⁰/₀₀. Gleichzeitig wurden mit dem Urin 11 g Traubenzucker ausgeschieden. Die Injektion von 0,001 g Adrenalin rief keine Veränderungen des Blutzuckers hervor.

Grundumsatz —1%; dynamisch-spezifische Wirkung der Speisen: nüchtern —1%, nach 1 Std. +32, nach 2 Std. +35, nach 3 Std. +20, nach 4 Std. +15, nach 5 Std. +12.

Blutdruck der Pat. liegend 224—135, sitzend 204—158. Röntgenologische Untersuchung: Keine entkalkte Stellen an den Knochen, noch Sellaveränderungen (Abb. 6).

Verlauf. Während des Klinikaufenthaltes hatte Pat. heftige Schmerzen am Brustkorb, nach denen an den hinteren Teilen des Thorax Ekchymosen auftraten, die röntgenologisch auf während des Klinikaufenthaltes aufgetretene Knochenbrüche zurückgeführt wurden. Röntgenologisch wurde außerdem eine leichte Quetschung an XII D festgestellt. Um diese Zeit fanden wir folgende Werte: Anorganischer Phosphor im Blut 3,19 mg-%, Kalk im Blut 9,6 mg-%. Es ist zu bemerken, daß Pat. niemals aufgelanden war.

Gegen Ende des Klinikaufenthaltes trat eine mäßige Albuminurie, zwischen 1 und 2%, ohne pathologischen Befund im Sediment auf. In den ersten Tagen nach der Einlieferung bestand Erysipel am rechten Bein. Pat. wurde mit Bestrahlungen der Hypophysengegend, Hypophysen- und Ovarienextrakten behandelt, jedoch ohne Erfolg. Die Asthenie verschlimmerte sich und ging schließlich in Adynamie über. 4 Monate nach der Aufnahme wollte Pat. nach Hause, wo sie einige Tage später plötzlich bei einer Bewegung starb.

Im 1. Fall handelte es sich also um ein C. S. mit vollständigem Symptomenbild, im 2. fehlte die Hypertrichosis und die Adipositas war auch, wenngleich in geringerem Grad als am Brustkorb, an den Gliedmaßen zu beobachten. Die Differentialdiagnose des C. S. wird mit Genito-Surrealismus infolge Nebennierentumor und Virilismus infolge Ovarientumor aufgestellt. Wenn man schon manchmal zwischen C. S. und Ovarientumor im Zweifel sein kann, so war dies doch bei meinen Patientinnen nicht der Fall. Fall 1 hatte mit dem Symptomenbild eines Ovarientumors nur Amenorrhöe und Hypertrichosis gemeinsam, Fall 2 nicht einmal die Hypertrichosis, die bei Ovarientumoren im allgemeinen viel ausgesprochener als beim C. S. ist und männlichen Charakter hat. Zum Ovariensyndrom gehören weder Fettleibigkeit noch Streifen, Osteoporose oder Hypertonie. Schwieriger, manchmal sogar unmöglich, ist die Differentialdiagnose mit cortico-surrenalen Tumoren. In meinen Fällen glaube ich aber diese Möglichkeit mit Sicherheit ausschließen zu können. Die normalen äußeren Geschlechtsorgane, die vorhandenen Streifen und die Osteoporose, die Hautdystrophien, alles außergewöhnliche Symptome beim surrenalen Virilismus, lenkten die Diagnose sofort auf C. S. Außerdem schloß im 1. Fall das mit Pneumoren festgestellte Fehlen von Nebennierentumoren und im 2. Fall das Fehlen der Hypertrichosis, ein beim Surrealismus stets vorhandenes Symptom, aus, daß es sich um jene Fälle von C. S. handelte, bei denen eine Nebennierenneoplasie vorliegt. Im 1. Fall bestanden zudem röntgenologisch feststellbare Sellaveränderungen. Meine Kranken betrafen also 2 Fälle von C. S., bei denen mit aller Wahrscheinlichkeit kein Nebennierentumor vorlag.

Welches kann die Pathogenese einer so tiefgreifenden Veränderung aller organischen Funktionen der Pat. sein? Um diese Frage beantworten zu können, ist

es zweckmäßig, kurz zu untersuchen, wie man auf Grund der neuesten Forschungen die einzelnen Symptome der Krankheit auslegen kann.

Störungen der Sexualfunktion. Betrachten wir vor allem die Amenorrhöe. Es ist gewiß nicht leicht, dieses Symptom mehr der einen als der anderen endokrinen Drüse zuzuschreiben. Soviel ist gewiß, auch wenn dies mit unseren heutigen Kenntnissen nicht leicht zu erklären ist, daß die Nebennierentumoren bei der Frau Amenorrhöe mit Virilismus und beim Mann Impotenz, manchmal mit Feminismus, hervorrufen. Die meisten Autoren schreiben jedoch dieses Symptom unmittelbar einer *Dysfunktion der Hypophyse* zu. Nach BERBLINGER (4), ZONDEK (2), KRAUS (5), BAUER (2), stellt das gonadotrope Hormon das Sekret der basophilen Zellen dar. Man könnte sich den Hypogenitalismus des C. S. erklären, wenn man annimmt, daß die Substanz in zu großen Mengen erzeugt wird und eine Hemmung der Keimdrüsen mittels „hormonaler Sterilisierung“ im Sinne ZONDEKs hervorruft. Tatsächlich fand man in einigen Fällen von C. S. eine Erhöhung des gonadotropen Hormons im Blut und Urin (METZGER, URBAN, HILDEBRAND, SCHMIDT) oder auch im Liquor [CUSHING (3), HOFF u. a.]; in sehr vielen anderen Fällen konnte diese Erhöhung jedoch nicht nachgewiesen werden (BERGSTRAND, GAMNA, GRAEF, HANSEN, M. LEVI, P. LEVI, STEFANUTTI, BROOKE, FREYBERG, LENDVAI, SCHILLING und SCHMITZ). Andererseits ist auch zu bedenken, daß eine Erhöhung der Ausscheidung von gonadotropem Hormon im Urin bei fast allen Frauen im Klimakterium vorliegt [HAMBURGER, OESTERREICHER (1)], ohne daß man deshalb diese Erhöhung als Ursache des Klimakteriums selbst betrachten könnte. Dasselbe gilt für Individuen ohne Atrophie der Genitalien. So wurde Erhöhung der gonadotropen Substanz in Fällen von Urämie, intrakranieller Hypertonie, Gehirngeschwülsten und progressiver Paralyse gefunden. Neueren Anschauungen zufolge [RIVOIRE (2)] liegt bei diesen verschiedenen Fällen (Klimakterium, endokrine Erkrankungen usw.) die Sekretion und damit Exkretion im Urin nicht eines einzigen Hormons, sondern verschiedener Hormone ähnlicher chemischer Konstitution und biologischer Wirkung vor. Diese verschiedenen Stadien der Hypersekretion des „gonadotropen Hormons“ wären also nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar.

In einigen Fällen von C. S. stellte man bei der Sektion Luteinisierung der Ovarien fest (BERGSTRAND); im allgemeinen wird nur eine Ovarienatrophie gefunden, die gewiß nicht den Schluß zuläßt, daß eine Hypersekretion gonadotropen Hormons vorliegt.

Auf Grund dieser Betrachtungen kann aber der Einfluß der Hypophyse auf die sexuelle Hypofunktion nicht bezweifelt werden. Tatsächlich läßt sich bei allen Erkrankungen der Hypophyse, und zwar beim FRÖHLICHschen-Syndrom, bei SIMMONDSScher Krankheit und bei Akromegalie, eine sexuelle Insuffizienz feststellen. Diese Tatsache erleichtert zwar einerseits die Lokalisierung in der Hypophyse eines Faktors, der die normale Funktion der Keimdrüsen schädigt, macht aber andererseits die Frage nur noch unklarer, denn wenn so verschiedene Hypophysensyndrome mit so verschiedenen anatomischen Läsionen zum gleichen Ergebnis führen, dürfte es klar sein, daß man die Amenorrhöe nicht genau auf Veränderungen einer ganz bestimmten Zellart zurückführen kann. BERBLINGER versuchte die Tatsache zu erklären, indem er annahm, daß beim C. S. eine Insuffizienz der basophilen Zellen vorlag, die das gonadotrope Hormon absondern, mit anderen Worten, daß es sich um einen teilweisen Hypopituitarismus

handelt. APFELBAUM ist der Meinung, daß die proliferierenden basophilen Zellen ein anormales gonadotropes Hormon absondern, das die Tätigkeit der Keimdrüsen nicht mehr zu regeln vermag. Es ist auf alle Fälle sicher, daß Amenorrhöe und Impotenz beim C. S. sich mit unseren heutigen Kenntnissen noch nicht erklären lassen. DE CANDIA (2) hält es für wahrscheinlich, daß in der Hypophyse gonado-inhibierende Hormone vorhanden sind, die sich bilden würden, wenn die basophilen Zellen erhöht wären. Diese Hypothese soll durch die neueren Untersuchungen von EVANS und Mitarbeitern bestätigt werden; diese sollen aus dem Hypophysenunterlappen eine Substanz isoliert haben, die die Wirkung des gonadotropen Hormons hemmt. Man muß jedoch bedenken, daß es, wenigstens beim weiblichen Geschlecht, ungenau ist, von „gonadotropem Hormon“ zu sprechen, denn es wird nun nach den Untersuchungen von FEVOLD und HISAW allgemein angenommen, daß sich in der Hypophyse zwei gonadotrope Hormone befinden, ein follikelreifendes und ein luteinisierendes. Es hängt von der harmonischen Wechselwirkung dieser beiden Hormone und der beiden Ovarienhormone sowie von der regelmäßigen Abwechslung ihrer Sekretionsperioden ab, ob das Geschlechtsleben normal ist. Nach neueren Untersuchungen soll es, damit es zu einer Erregung der Ovarienfunktion kommt, nötig sein, daß sich die beiden gonadostimulierenden Hormone in einem Konzentrationsverhältnis befinden, das innerhalb gewisser Grenzen liegt und je nach der Tierart verschieden ist. Es genügen also geringfügige Veränderungen in Rhythmus und Stärke der Sekretion der gonadostimulierenden Hormone zur Erzielung beträchtlicher Veränderungen der Ovarienfunktion. Außerdem scheint es, daß man von der Wirkung einer Substanz auf Tierovarien nicht ohne weiteres darauf schließen kann, welchen Effekt sie auf die Ovarien der Frau ausübt; im besonderen würden Kaninchenovarien eine viel höhere Konzentration luteinisierenden Hormons benötigen als die Ovarien der Frau. Alles in allem ist es also wahrscheinlich, daß die sexuellen Störungen hypophysären Ursprungs sind.

Fettleibigkeit und Lipoidstoffwechsel. Die Korpulenz bestand bei beiden Kranken, wenn sie sich auch verschieden äußerte. Im 1. Fall hatte sie das typische Aussehen des C. S. mit dünnen Gliedmaßen und dickem Rumpf, Hals und Gesicht. Um die Genese zu erklären, könnte man daran denken, daß die Korpulenz zusammen mit der Amenorrhöe auftrat und sie von dieser herleiten. Verschiedene Gründe können jedoch gegen diese Auffassung angeführt werden. Vor allem findet man bei Überprüfung der Kasuistik, daß auch Pat., deren Sexualfunktionen normal waren, die charakteristische Fettleibigkeit aufwiesen. Außerdem tritt, wenngleich die beiden Erscheinungen gewöhnlich nebeneinander einhergehen, in manchen Fällen die sexuelle Hypofunktion später auf als die Fettleibigkeit. Schließlich hat die Adipositas eine charakteristische Lokalisation, die in weniger ausgesprochenem Maß auch bei der adipös-genitalen Dystrophie zu finden ist. Es handelt sich um eine Adipositas männlichen Einschlags. Daß die Keimdrüsen dabei eine gewisse Rolle spielen, ist nicht ausgeschlossen, sicher aber nicht als primäre Faktoren. Man könnte auch an den bei den meisten dieser Kranken vorhandenen Hypothyreoidismus denken. Bei diesem ist die Korpulenz aber diffus und, was noch wichtiger ist, auch beim C. S. mit erhöhtem Grundumsatz besteht Fettleibigkeit (STEFANUTTI). Zahlreiche Faktoren sprechen zugunsten von Beziehungen zwischen Hypophyse

und Fettstoffwechsel. Zwei typische hypophysäre Syndrome, FRÖHLICH-Syndrom und SIMMONDS-Krankheit, gehen mit pathologischer Fettleibigkeit das eine und mit pathologischer Abmagerung die andere einher. MARBURG veröffentlichte einen interessanten Fall, bei dem zu einem basophilen Adenom des Vorderlappens eine Lipomatosis des Gesichts und eine fortschreitende Muskeldystrophie mit Lypomatosis hinzukam. KRAUS (3), ZEYNECK, BERBLINGER (4), RITTER beobachteten eine gewisse Beziehung zwischen Basophilie des Vorderlappens und Fettleibigkeit. SCHULTZE bemerkte, daß nach Kastration einige Ratten fett wurden, andere nicht. Die Hypophysen der fetten Ratten enthielten einen viel höheren Prozentsatz basophiler Zellen als die Hypophysen der anderen Ratten.

Eine andere Reihe von klinischen Beobachtungen, wie die Gewichtszunahme vieler Pat. bei der Encephalitis lethargica, soll nicht so sehr direkt zur Hypophyse als vielmehr zum Tuber führen. RAAB nahm zuerst an, daß die Adipositas des C. S. einer Kompression des Tubers seitens des basophilen Adenoms zuzuschreiben sei. Das Adenom ist aber, auch wenn es wirklich vorhanden ist, von Ausnahmefällen abgesehen, so klein, daß es auf den Tuber keinen Druck ausüben kann. In neueren Untersuchungen soll RAAB (1, 3) nachgewiesen haben, daß in der Hypophyse ein Hormon des Fettstoffwechsels vorhanden ist, das er Lipoitrin nannte und zu dessen Wirkung die Unversehrtheit des Diencephalons nötig sei. Man soll so den Faktor gefunden haben, der die beiden Tatsachen in Übereinstimmung bringt. Die Fettleibigen sollen nach RAAB und BORRUSO auf diese die Lipämie herabsetzende Substanz nicht reagieren. Kürzlich beobachtete KRAUS (7) eine zentrale Verfettung der Leber in großen Tropfen, sei es bei Tumoren des Diencephalons als auch der Hypophyse, worunter sich auch 2 Fälle von C. S. befanden. Andererseits sollen interessante Untersuchungen von REISS, EPSTEIN, GÖTHE in dieses komplizierte Spiel auch noch die Nebennierenrinde bringen. Nach diesen Autoren würde das RAABSche Lipoitrin über die Nebennierenrinde wirken und wäre nichts anderes als das corticotrope Hormon.

Die meisten bis jetzt angeführten Einzelheiten deuten also auf eine *tuberös-hypophysäre Genese der Korpulenz beim C. S., vielleicht unter Mitwirkung der Nebennieren*, hin.

Um wieder zu unseren beiden Kranken zurückzukehren, bleibt zu erklären, warum im 2. Fall die Adipositas diffus und nicht lokalisiert war. Soll man vielleicht einige wesentliche Unterschiede zwischen den Formen der beiden Pat. annehmen? Mir scheint es nicht, denn *beim C. S.* handelt es sich höchstwahrscheinlich um eine *Polyendokrinopathie*, und es ist sehr wohl möglich, daß von einem zum anderen Fall Unterschiede im Grade der Beteiligung der verschiedenen Drüsen bestehen und daß dieser Unterschied wohl von dem Boden, auf dem sich die Krankheit entwickelt, abhängt. Wie ich schon bei der Behandlung der Symptome schrieb, kann das C. S. nach einigen Verff., wenn es sich bei jungen Pat. entwickelt, das Aussehen einer adipös-genitalen Dystrophie annehmen. In der Tat wies mein 2. Fall nicht einmal ein anderes charakteristisches Merkmal des C. S., die Hypertrichosis, auf.

Veränderungen der Haut und der Hautadnexe. Die Hypertrichosis ist ein höchstwahrscheinlich durch die Nebennieren hervorgerufenes Symptom, ist sie doch bei den Geschwülsten der Nebennierenrinde mit Virilismus stets vorhanden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß die primäre Ursache der Hypertrichosis die Ovarieninsuffizienz ist, die über die gonado-surrenalen Wechsel-

beziehungen wirkt. Die Ursache des Fehlens der Hypertrichosis ist wohl auch im jugendlichen Alter der Pat. zu suchen, denn das Symptom fehlte auch, wie ich bereits erwähnte, bei 3 anderen jungen Mädchen; bei einem derselben war trotzdem (RUTISHAUER, 2. Fall) eine Hypertrophie der Nebennieren vorhanden. Im 1. Fall kann man dagegen mit einer gewissen Sicherheit annehmen, daß die bestehende Hypertrichosis der Ausdruck eines Hypercortico-Surrenialismus war. Sie konnte bei dieser Frau keine Folge des Hypovarismus sein, weil die Hypertrichosis vor und nicht nach der Amenorrhöe auftrat.

Die bei meinen Pat. sehr deutlichen Streifen auf der Haut sind den neuesten Forschungen zufolge surrenalen Ursprungs. Die Hypothese der mechanischen Dehnung der Haut wurde aufgegeben, weil Striae bei einigen Infektionskrankheiten mit Kachexie beobachtet wurde, während sie in gewissen Fällen mit rascher Dehnung der Haut (Ascites, Ödeme) nie zu sehen waren. Ihr Ursprung wurde später einer Dysfunktion der Hypophyse zugeschrieben. Zugunsten dieser Hypothese sprechen die Veränderungen der Hypophyse in der Schwangerschaft, und CUSHING (3) hält den hypophysären Basophilismus auch für dieses Symptom für verantwortlich. WEBER beobachtete diese Striae während der Pubertät und schrieb sie einem vorübergehenden basophilen Hyperpituitarismus zu. SCHILLING veröffentlichte einen Fall von Arachnodaktylie mit Hypophysentumor und Striae der Haut. Die Striae distensae sind aber auch ein Syndrom bei Nebennierentumoren, und es gelang HORNECK bei Männern, mittels Cortininjektionen Striae zu erzielen. Dieser Verf. glaubt, daß die Striae für solche endokrinen Erkrankungen charakteristisch sind, bei denen die Nebennierenrinde beteiligt ist, welcher Meinung sich KRAUS und BAUER anschließen. Auch die Striae sind also höchstwahrscheinlich Zeichen für Hypercortico-Surrenialismus.

Veränderungen des Kreislaufapparates und des Blutes. Sehr umstritten ist die Frage der *Genese der Hypertonie* beim C. S. Es wurden 3 Möglichkeiten angegeben: Die Hypertonie beruht auf einer chronischen Nephritis, auf einem Hypercortico-Surrenialismus oder auf einer Läsion der Hypophyse. Die erste Hypothese fand wenig Anhänger (SPANIERMANN). Die *echte Nierensklerose* ist wirklich *selten* beim C. S., *wohingegen* die *Hypertonie sehr oft* vorkommt. Außerdem leiden die Pat. nicht an der blassen Hypertonie der Nephrosklerotiker, sondern erscheinen klinisch vielmehr als essentielle Hypertoniker, bei denen sich Gefäßläsionen der Nieren sekundär einstellen. Meine beiden Fälle wiesen keinerlei Anzeichen von chronischer Nephritis auf; lediglich im zweiten bestand eine leichte Albuminurie, doch war die Azotämie normal, und die Albuminurie wäre vielleicht mit den schlechten Kreislaufbedingungen zu erklären. CUSHING (4) untersuchte die Hypophyse von eklamptischen Frauen und nahm an, daß die Hypertonie auf einer basophilen Invasion des Hypophysenhinterlappens beruhe, wie er sie auch bei seinem Syndrom beobachtet hatte. Diese Ansicht konnte durch die Untersuchungen BERBLINGERS und HÖPPLIS bestätigt werden, die schon 1920 eine Zunahme basophiler Zellen bei verschiedenen Nierenerkrankungen bemerkt hatten. Auch die Untersuchungen ANSELMINOS und HOFFMANNs (1) über die Vermehrung eines hypertensiven Hypophysenhormons bei der Eklampsie brachten eine Bestätigung. Doch beobachteten KRAUS und TRAUBE später Basophilie bei verschiedenen nicht auf Hypertonie beruhenden Erkrankungen, und spätere Untersuchungen

verschiedener Autoren (MARCANO, LEARY und ZIMMERMANN, AHLSTRÖM, RASMUSSEN, SCRIBA, GRAEF), die in Reihen an insgesamt etwa 800 Hypophysen durchgeführt wurden, ergaben, daß, wenn es auch zutrifft, daß Hypertoniker im allgemeinen eine größere Anzahl basophiler Zellen in der Neurohypophyse aufweisen, doch keine quantitativen Beziehungen zwischen den beiden Tatsachen bestehen, ja, daß es im Gegenteil Fälle von ausgesprochener Hypertonie ohne Basophilie des Hinterlappens gibt. Neuerdings verließ auch CUSHING (6) diese Theorie, weil er bei weiteren Untersuchungen der Hypophyse eklamptischer Frauen keine Basophilie des Hinterlappens mehr feststellte.

Zugunsten der surrenalen Genese der Hypertonie sprechen viele Gründe. Der medulläre Teil der Nebenniere spielt jedoch keine Rolle [Medullärtumoren rufen tatsächlich akute Anfälle blasser Hypertonie hervor, in der Art der auf Adrenalininjektionen folgenden (HOLST)]. Viel eher kommt die Nebennierenrinde in Betracht. Bei Tumoren der Nebennierenrinde besteht fast immer Hypertonie, außerdem findet sie sich bei der ADDISONschen Krankheit, und auch Cortin bedingt Erhöhung des arteriellen Druckes. Es ist somit sicher, daß eine Hyperfunktion der Nebennieren Hypertonie hervorrufen kann. Ein *hypophysärer Ursprung* ist jedoch *nicht auszuschließen*. Es gibt zentrale Formen arterieller Hypertonie [RAAB (4)]; außerdem kann in der Schwangerschaft eine Hypertonie auftreten, die wahrscheinlich mit den hypophysären Veränderungen dieses physiologischen Zustandes in Zusammenhang zu bringen ist (MARCOLONGO). HELLER konnte Blutdruckerhöhungen durch Kolloidinjektion in den IV. Ventrikel hervorrufen, KYLIN und KORANYI durch Transplantation von Hypophysenvorderlappen bei Kaninchen, KYLIN (2) mit dem gleichen Verfahren bei den an SIMMONDSScher Krankheit leidenden Pat.

Es ist möglich, die beiden Theorien auf einen Nenner zu bringen, wenn man annimmt, daß die Hypertonie auf einem Hypercorticalismus infolge stärkerer Sekretion des corticotropen Hormons beruht; dieses wurde kürzlich von SMITH, EVANS, von COLLIP und Mitarbeitern, von ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD (1) im Vorderlappen nachgewiesen. In vielen Fällen von Hypertonie war es möglich, eine Erhöhung dieses Hormons im Blut festzustellen. Außerdem, worauf besonders hinzuweisen ist, hat die Nebennierenrinde bei Hypertonie und C. S. die charakteristische Hypertrophie der fasciculierten Zone, ähnlich der Hypertrophie, die nach Injektion von corticotropem Hormon zu sehen ist [BERGFELD, JORES (2)]. Es handelt sich also um eine Hypertonie infolge Hypercorticalismus, der sekundär auf Hyperpituitarismus beruht. Diese Ansicht hat die meisten Anhänger, u. a. bekannte Forscher wie JORES (2), KRAUS (4, 7), BAUER (4), BERBLINGER (4). Da ich bei meinen Kranken schon auf Grund der vorausgegangenen Betrachtungen eine Hyperplasie der Nebennieren für sehr wahrscheinlich hielt, ist wohl auch die Hypertonie auf Hypercortico-Surrenalismus zurückzuführen.

Die beim C. S. ziemlich häufige Nierensklerose soll auch durch Hypercorticalismus bedingt sein, welche Möglichkeit auch bekannte Forscher [JORES (1), KYLIN (1)] annehmen. OPPENHEIMER und FISHBERG schilderten einige Fälle von Kranken mit Hypertonie, Albuminurie und klinischem Syndrom der Nierensklerose, bei denen die Hypertonie nach Entfernung eines Hypernephroms verschwand. Andererseits lassen andere Versuche vermuten, daß die Hypertonie in diesen Fällen über die Nieren zustande kommt. So sahen BRAUN und BRAUN

und SAMET, die von den Untersuchungen HELLERS ausgehen, daß man durch Kaolininjektionen in die Zisterne von Hunden Hypertrophie der Nebennieren, aber keine Hypertonie erzielt, wenn zuvor die Nebennierenerven entfernt wurden.

Die bei meinen Pat. fehlende *Hyperglobulie* scheint *hypophysären Ursprungs* zu sein. Es wurde sowohl experimentell (MEYER und Mitarbeiter) als auch klinisch festgestellt, daß der Hypopituitarismus mit Anämie vergesellschaftet ist. MEYER und Mitarbeiter beobachteten auch, daß bei Ratten, bei denen die Hypophyse entfernt wurde, Hyperglobulie nach Aufenthalt im Gebirge fehlte. Dagegen erzielten FLAKS und Mitarbeiter bei Ratten Hyperglobulie durch Injektionen von Vorderlappenextrakten. Bei vielen Erkrankungen des Diencephalons und der Hypophyse (SPITZ, GÜNTHER, NATHAN) findet man Polyglobulie. Auch was dieses Symptom anbetrifft, ist jedoch wahrscheinlich, daß das diencephalo-hypophysäre System über die Nebennieren wirkt.

Osteoporose. Die Genese der Osteoporose beim C. S. ist sehr umstritten. CUSHING dachte an eine Aktivierung der Beischilddrüsen durch die Hypophyse. Gestützt wurde diese These durch die Entdeckung des parathyreotropen Hypophysenhormons durch ANSELMINO und HOFFMANN (2) und ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD (2, 3). Indessen stellen sich dieser Auffassung zwei grundsätzliche Bedenken entgegen, ein anatomisches und ein physiologisch-biochemisches. Anatomisch weisen die Beischilddrüsen beim C. S. gewöhnlich eine Lipomatosis auf, die durchaus nicht den Eindruck einer Hyperfunktion macht, sondern ihr Aussehen ist gerade das Gegenteil dessen, was man experimentell durch Injektion von parathyreotropem Hormon erzielt. Physiologisch führt die Hyperfunktion der Beischilddrüsen zur Osteitis fibrosa cystica VON RECKLINGHAUSENS, bei der außer Knochenerscheinungen auch Hypercalcämie und Hypophosphorämie auftreten. Diese doppelte biochemische Veränderung ist für den Hyperparathyreoidismus charakteristisch. Beim C. S. wurde in nur 2 Fällen das Bild der VON RECKLINGHAUSENSchen Osteitis beobachtet, und zwar von SCHMORL und PERO. Normalerweise kommt es zu einer Osteoporose osteomalacischen Typs mit dem Merkmal, daß sie fast ausschließlich auf den Rumpf beschränkt ist und die Gliedmaßen nicht befällt. Auch das hämatochemische Bild entspricht bestimmt dem der VON RECKLINGHAUSENSchen Osteitis. Man kann also die Osteoporose des C. S. nicht mit Sicherheit einer bestimmten Drüse zuschreiben. Kürzlich kam MANDL in einer kritischen Übersicht über die Beischilddrüsen syndrome zu dem Schluß, daß unsere Ansichten über den Hyperparathyreoidismus und die VON RECKLINGHAUSENSche Krankheit revidiert werden müssen. Veränderungen in der klassischen Auffassung über die Physiologie der Beischilddrüsen können eine klarere Deutung der Osteoporose bei C. S. ermöglichen.

Stoffwechseleränderungen. Bei meinen Kranken war der Grundumsatz normal, so daß die beim C. S. so häufige Schilddrüsenkomponente fehlte.

Beide Pat. hatten Hypercholesterinämie; im 2. Fall waren auch die Gesamtfette erhöht. Anscheinend ist Cholesterin von den anderen Lipoiden getrennt zu betrachten. Nach RAAB soll das Lipoitrin nicht auf das Cholesterin wirken. Es scheint vielmehr, daß die Hypercholesterinämie nicht getrennt von Hypertonie und Arteriosklerose betrachtet werden kann. Die Untersuchungen ANITSCHOWS über die Erzeugung von Atheromatosis durch Cholesterinverabreichung sind seit langem bekannt. FAHRING und WACKER fanden bei Hyper-

tonikern gewöhnlich Hypercholesterinämie. Die Hypertonie ist höchstwahrscheinlich corticosurrenalen Ursprungs. Es ist also nicht abzuleugnen, daß starke Gründe dafür sprechen, daß die Nebennierenrinde für die Genese der Hypercholesterinämie verantwortlich ist, um so mehr als Cortin eine Erhöhung des Cholesterins im Blut hervorrufft [RIVOIRE (1)].

Meine Pat. wiesen ziemlich hohe Blutzuckerwerte, geringe Toleranz für Kohlehydrate und eine erhöhte Schwelle beim Fall 1 auf. Es handelte sich also bestimmt nicht um Diabetes mellitus, sondern nur um eine Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels, wie sie auch bei Akromegalie vorliegen kann. Soviel ist sicher, daß Hypophyse und Zentralnervensystem auf den Kohlehydratstoffwechsel einen Einfluß ausüben. Ohne daß ich bis zu den Untersuchungen CLAUDE BERNARDs zurückgehen möchte, erinnere ich an die häufig Gehirnblutungen folgende Hyperglykämie. FROMMELT sah Fälle mit sehr hohem Blutzucker bei 2 Pat., die Veränderungen des paraventriculären Nucleus hatten. In den letzten Jahren wurde nach den genialen Untersuchungen HOUSSAYs und seiner Mitarbeiter eine ganze Reihe nachgewiesener Tatsachen aufgestellt, die für enge Beziehungen zwischen Hypophyse und Kohlehydratstoffwechsel sprechen. In der Hypophyse sollen mindestens 3 Substanzen vorhanden sein, die mit dem Kohlehydratstoffwechsel interferieren, das diabetogene Hormon HOUSSAYs, das kontrainsuläre Hormon LUCKEs und das glykogenolytische Hormon ANSELMINOs und HOFFMANNs (4). Die physiologische Bedeutung der letzten beiden steht noch nicht fest, die Wichtigkeit des ersten wurde jedoch durch die Untersuchungen der Schüler des argentinischen Physiologen klar gestellt. Wird dieses Hormon im Übermaß auch bei normaler Pankreastätigkeit erzeugt, so ruft es Hyperglykämie und Glykosurie hervor. Um einen echten Diabetes insularis handelt es sich aber nicht, weil die Nierenschwelle erhöht und die Insulinempfindlichkeit gering ist. Wir haben es mit der klinisch als hypophysär bezeichneten Form der Glykosurie zu tun (s. LUCKE). Kürzlich gelang es YOUNG, bei Hunden durch Injektion von Vorderlappenextrakten einen stabilen Diabetes zu erzeugen; die Tiere blieben auch ohne Insulin gesund und benötigten zur Aufrechterhaltung normaler Blutzuckerwerte beträchtlich höhere Insulindosen als Hunde gleichen Gewichts, bei denen der Pankreas entfernt worden war. Nach LUCKE ist eines der Hauptmerkmale dieses „Diabetes der Akromegalie“ die geringe Adrenalinempfindlichkeit. Diese beobachtete ich bei meinem 2. Fall. Ihr Fehlen im 1. Fall scheint mir nicht zu genügen, um eine Pankreashypofunktion anzunehmen, wofür auch alle andere Anzeichen fehlten.

Wir haben es *also* mit einem *Syndrom* zu tun, dessen *Symptome hauptsächlich durch Hypophyse, Nebennieren und Keimdrüsen verursacht* sind. *Welche dieser drei Drüsen spielt beim C. S. die Hauptrolle?*

Nach der Veröffentlichung CUSHINGs im Jahre 1932 und noch mehr nach seinem späteren Artikel im J. amer. med. Assoc. 1932, in dem berichtet wurde, daß in dem von BAUER beschriebenen Fall ein basophiles Adenom der Hypophyse gefunden wurde (es war aufbewahrt und nach der Veröffentlichung CUSHINGs histologisch untersucht worden), schien es, daß es als sicher gelten konnte, daß die ganze komplexe Symptomatologie des C. S. auf dem Vorhandensein eines basophilen Adenoms der Hypophyse oder mindestens auf der Erhöhung des Anteiles der basophilen Zellen dieser Drüse beruhte.

Mit der Zunahme der Beobachtungen geriet jedoch diese Sicherheit ins Wanken. Tatsächlich wurden zahlreiche Fälle mit klassischem Symptomenbild beschrieben, bei denen bei der Sektion keine Spuren von basophilem Adenom der Hypophyse, wohl aber verschiedene Läsionen anderer endokriner Drüsen gefunden wurden.

So stellte GAMNA bei seinem typischen, vollständig studierten Fall keine Veränderungen der Hypophyse, sondern nur ein Adenom der Nebennierenrinde fest. Auch die Fälle von HORNECK, von LUCKENS, von HERMANN, von PETRESCO, von M. LEVI wiesen Nebennierenadenome auf. Bei den Pat. von HARE, ROSS, CROOKE, von LESCHER, von GRAEF, BUNIN und ROTTINO, von WRIGHT (1) bestand ein Carcinom der Nebennierenrinde, bei den Fällen von KEPLER (2) und LEYTON ein Thymustumor. Schließlich beobachtete LENDVAI einen typischen Fall von C. S., bei dem eine vollständige Remission der Symptome nach Verabreichung von Beischilddrüse eintrat.

Pathologische Anatomie.

Ich halte es für zweckmäßig, an dieser Stelle die anatomischen Läsionen der bis jetzt zur Sektion gekommenen Fälle (s. Tabelle 1) zu besprechen. Bei 87 Fällen fand sich in nicht weniger als 49 ein basophiles Adenom der Hypophyse,

Tabelle 1.

	Anzahl der Fälle	Geschlecht		Amenorrhöe oder Impotenz		Hypertrichosis		Osteoporose	Adipositas		Striae	Hyperglobulie	Hypertonie	Klitorishypertrophie
		♂	♀	vollständ. Störungen	unvollständ. Störungen	♂	♀		typische	diffuse				
Basophile Adenome ohne Nebennierenhyperplasie	21	11	8	15	—	9	1	13	18	1	14	7	16	0
Basophile Adenome mit Nebennierenhyperplasie	28	21	7	21	1	18	3	18	23	4	22	5	23	0
Nicht näher bestimmte bzw. nicht-basophile Adenome ohne Nebennierenhyperplasie	6	5	1	4	—	3	1	3	4	—	3	1	4	1
Nicht näher bestimmte bzw. nicht-basophile Adenome mit Nebennierenhyperplasie	7	3	4	7	0	3	1	4	6	1	5	2	6	0
Maligne Hypophysentumore ohne Nebennierenhyperplasie	3	2	1	—	2	1	—	—	3	0	2	3	3	0
Maligne Hypophysentumore mit Nebennierenhyperplasie	5	5	—	3	1	5	—	4	5	3	3	1	3	0
Gebessert durch Röntgenbestrahlung der Hypophyse	19	15	4	10	3	13	—	12	18	—	13	4	13	0
Nebennierenhyperplasie oder -adenom ohne hypophysäre Basophilie	4	4	—	3	—	3	—	2	4	0	2	1	4	0
Maligne Nebennierentumoren bei normaler Hypophyse	5	5	—	4	—	3	—	4	4	0	4	1	5	2
Maligne Nebennierentumoren mit hypophysärer Basophilie	4	4	—	3	1	4	—	1	4	0	3	1	3	1
Thymus- oder Lungenkrebs	4	2	2	2	—	2	—	—	3	1	1	1	2	0

in weiteren 21 ein Hypophysenadenom oder -tumor. Nur 9 Fälle wiesen Veränderungen der Nebennieren ohne Veränderungen der Hypophyse auf, nämlich die Fälle von GAMNA, LUCKENS, HARE, ROSS und CROOKE, der 2. Fall von KEPLER und Mitarbeiter (1), der 2. Fall von WALTERS und Mitarbeiter, der 3. Fall von ASSMANN (1), der Fall HUNTERS, der 2. Fall WRIGHTS (2). Von diesen näherten sich jedoch die Fälle von HARE, ROSS und CROOKE, der 3. Fall von ASSMANN und der 2. Fall von LEPLER auch klinisch mehr dem Genito-Surrealismus als dem C. S. In den ersten beiden Fällen bestand auch eine Hypertrophie der Klitoris. Bei 3 Fällen war eine bösartige Geschwulst der Nebennierenrinde mit basophilem Adenom vergesellschaftet: die Fälle von LESCHER, GRAEF, GERSTEL und NAGEL und höchstwahrscheinlich auch der Fall M. LEVIs. Den Fall von REINHERTZ und SCHULER in diese Kategorie einzuschließen hielt ich nicht für zweckmäßig, weil durch das Vorhandensein einer Klitoris von der Größe eines kleinen Fingers dieser Fall auch klinisch eher als Syndrom des surrealen Virilismus zu klassifizieren ist. Die Fälle KEPLERS (2) und LEYTONS mit Thymuscarcinom müssen meines Erachtens gesondert betrachtet werden. In allen diesen Fällen fehlte die Osteoporose, eines der charakteristischsten Symptome des C. S., kommt es doch in 75% aller Fälle vor. (Wahrscheinlich wäre es, wie mein 1. Fall lehrt, in noch höherem Ausmaß zu finden, wenn man das Skelet dieser Kranken systematisch untersuchen würde.) Ich halte es deshalb für berechtigt, wenn man annimmt, daß bei diesen Kranken ein pathologischer Zustand besteht, der zwar dem des C. S. sehr nahe kommt, aber doch nicht identisch mit ihm ist.

Als Sonderfall ist außerdem der sehr interessante Fall von KRÖNKE und PARADE zu betrachten, bei dem bei der Sektion ein Ovarienteratom gefunden wurde, das größtenteils aus basophilen Hypophysenzellen bestand. Es ergibt sich also für die Fälle mit normaler Hypophyse die Möglichkeit, daß Hypophysengewebe auch an anderen Stellen gefunden wird. Die Fälle in der Art des von KRÖNKE geschilderten sind sicher Ausnahmefälle, jedoch braucht dies nicht für die Fälle von Adenomen der pharyngealen Hypophyse zuzutreffen, die nach meinen Feststellungen nicht systematisch untersucht wurden.

In der Tabelle hielt ich die basophilen Adenome von den nichtbasophilen getrennt, bemerke jedoch, daß es oft äußerst schwierig ist, die verschiedenen Zellen des Vorderlappens voneinander zu unterscheiden, um so mehr als sie bei den Adenomen häufig nicht typisch sind. Außerdem beobachtete GUIZZETTI, daß einige Fixatoren (Chromsalze) die basophilen Zellen als eosinophil erscheinen lassen. Im Falle GRAEFS, bei dem sich die Verff. über die Einreihung des Hypophysenadenoms, dessen Zellen infolge einiger Merkmale basophil erschienen, im Zweifel waren, war eben die Hypophyse in ZENKER-Lösung fixiert worden.

Faßt man die Angaben in der Tabelle zusammen, sieht man, daß in 30 Fällen Hypophysenläsionen mit normalen Nebennieren bestand, in 44 Hypophysen- und Nebennierenveränderungen zusammen, in 6 Fällen Nebennierenveränderungen allein.

Wenn also auch in den meisten Fällen von C. S. mit anatomischem Befund ein Hypophysenadenom gefunden wurde, so erschüttert die Feststellung einiger Fälle des Syndroms mit normaler Hypophyse sehr die pathogenetische Theorie CUSHINGS. Man könnte einwenden, daß der negative histologische Befund eine Hyperfunktion der Drüse nicht ausschließt. So fand z. B. BROSTER bei zahlreichen Frauen mit Nebennierensyndrom bei der Operation normale Neben-

nieren und entfernte die eine davon, wodurch Heilung der Syndroms erzielt wurde. Wenn schon dieser Einwand in einigen Fällen zutreffend sein mag, kann er doch nicht für die Pat. mit typischem vollständigem Syndrom gelten, bei denen eine bösartige Geschwulst der Nebennierenrinde, auch wenn sie mit basophilem Adenom einherging, gefunden wurde. Beim heutigen Stand der Wissenschaft kann man tatsächlich nicht behaupten, daß eine bösartige Geschwulst auf einen Hyperbasophilismus zurückzuführen sei. Es trifft zu, daß man nicht selten Hypophysenadenome bei Krebskrankheiten fand [CLOSE (1)] und daß die neueren Forschungen über die Beziehungen zwischen gewissen Hormonen und krebserregenden Stoffen neue Möglichkeiten auf dem Gebiet der Beziehungen zwischen Tumoren und endokrinen Drüsen eröffnen. Man muß aber annehmen, daß mindestens für diese Pat. die Hypothese, die KRAUS für alle Fälle von C. S. aufgestellt hat, stimmt, daß nämlich das basophile Adenom sekundär sei. Gegen die Theorie CUSHINGS wurde auch die Beobachtung basophiler Adenome ohne C. S. ins Feld geführt, so der Fall SIMMONDS mit SIMMONDSScher Krankheit, der schon genannte Fall MABBURGS und der Fall HOFFS mit v. RECKLINGHAUSENScher Krankheit. Es ist aber zu bemerken, daß niemand daran denkt, zu verneinen, daß die Akromegalie durch ein eosinophiles Adenom hervorgerufen wird, wenngleich es eosinophile Adenome ohne Akromegalie gibt, manchmal sogar [HORNECK (1)] mit C. S. Sehr instruktiv in dieser Beziehung ist der 3. Fall HORNECKs: Es handelte sich um einen Mann mit vollständigem genito-surrenalem Syndrom. Nach Entfernung einer bösartigen Nebennierengeschwulst trat Remission der Syndrome ein. Nach 2 Jahren kam es zu einem Rezidiv des Tumors, dieses Mal ohne Veränderungen der inneren Sekretion. Es ist also klar, daß ein und derselbe Tumor endokrinologisch aktiv oder nicht aktiv sein kann, ohne daß man sich die Ursache dieses verschiedenartigen Verhaltens erklären könnte.

CROOKE versuchte, das C. S. einer von ihm beobachteten besonderen hyalinen Veränderung der basophilen Zellen der Hypophysen bei den an C. S. Erkrankten zuzuschreiben. Verschiedene andere Verff. bestätigten diesen Befund [KRAUS (5), GRAEF, PAGE, RASMUSSEN in 3 Fällen], andere jedoch, darunter auch KRAUS, halten ihn nicht für wichtig. Vielleicht ist es verfrüht, ein endgültiges Urteil über diese Veränderung zu fällen, bevor nicht eine größere Anzahl von Fällen in dieser Beziehung untersucht wurde. Die kürzlichen Arbeiten ECKERS sind dazu angetan, dem Befund die spezifische Bedeutung für den C. S. zu nehmen.

Schlußfolgerungen.

Man kann also nicht jeden Fall von C. S. mit einem basophilen Adenom in Zusammenhang bringen; ebensowenig kann man jedoch annehmen, daß das Symptomenbild stets durch die Nebennierenrinde verursacht wird. In dieser Beziehung läßt sich das gleiche wie über die Hypophyse sagen, nur daß die Hypertrophie der Nebenniere noch unbeständiger als die der Hypophyse ist und daß es sehr viele Fälle von Nebennierentumoren ohne C. S. gibt.

Auch die anderen endokrinen Drüsen: Keimdrüsen, Schilddrüse und Beischilddrüse können nicht als Ursache betrachtet werden. Diese 3 Organe sind zwar beim C. S. im allgemeinen wohl verändert, jedoch weniger häufig als Hypophyse und Nebennieren, und nicht immer im gleichen Sinn. In einigen Fällen (STEFANUTTI, HILDEBRAND) war die erste Krankheitserscheinung ein Struma; man könnte annehmen, daß das Struma das erste Anzeichen für ein

Fälle	Geschlecht und Alter	Amnorrhöe oder Impotenz	Hypophyse der Geschlechtsorgane	Klitoris hypertrophie	Fettsucht	Vollmondsicht	Osteoporose	Kyphose	Hypertrichosis	Kopffhaarausfall	Striae cutis disten.	Haut- und Nägel-dystrophie	Hauterweiterung	Capillärveränderungen	Ektymosen und hämogenisches Zeichen	Acrocyanosis	Hypertension	Hyperglobulie	Unreife Formen weißer Serie	Herzvergrößerung	Ebg.-Veränderungen	Herzinsuffizienz	Ödeme
1 CUSHING N. 1 (SCHMORL)	♀ 20 = 48	+			+	+		+			-												
2 CUSHING N. 2 (ANDERSON)	♀ 21 = 26	+			+	+		+			+						+						
3 CUSHING N. 3 (REICHMANN)	♀ 15 ? = 36	+			+	+	+										+						
4 CUSHING N. 4 (ZONDECK)	♀ 19 = 24	+			+	+					+		+										
5 CUSHING N. 5 (RAAB-KR.)	♂ ? = 31	+	+		+	+	±	-			+												
6 CUSHING N. 6 (PARKER-W.)	♀ 23 = 28	+			-						+						+						
7 CUSHING N. 7 (BAUER)	♀ 34 = 36	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+					
8 CUSHING N. 8 (WIETH-PED.)	♂ 20 = 24	+			+				-		+						+						
9 CUSHING N. 9 (TEEL)	♀ 15 = 20				+				+														
10 CUSHING N. 11 (BISHOP)	♀ 15 = 22	+			+	+			+								+						
11 CUSHING N. 12 (BERBLINGER)	♀	(1)			-	+		+			+												
12 CUSHING N. 13 (Miss L.)	♀ 18 = 45	+			+	+	+	+	+	+	+						+	+	-				
13 CUSHING N. 10 (Miss P.)	♀ 20 = 23	±			+	+	+	+	+	+	+	+			-		+	+	-	+			+
14 CUSHING N. 14 (Alice D.)	♀ 15 = ?	+			±	±	±	±	±	±	±				-	+	+	+	-	+			-
15 ASSMANN 1	♀ 25 = ?	-			+	+	±	+									+						
16 ASSMANN 2	♂ 19 = 27				+	+	+	+			+						+	+	-	+			
17 BAUER 1913	♂ 16 = ?		+		+	+		-			+	+	+			-	+	+	-	+			-
18 BAUER 1935	♀ 25 = 28	+			+	+	+	+	+	+	+	+				+	+	+	+	+			
19 BAUMGARTNER	♂ 43 = ?				+	+	+				+						+	+	+				
20 BERBLINGER 1936	♀ ? = 37	±	-		+		+		+		+						-	+	+		+		-
21 BERGSTRAND u. JOSEFSON	♀ 42	±			+				+			+					+						+
22 BETTONI	♀ 22 = 27	+	+		+	+	-		+	+	+						+		-	+			
23 BRAUER	♀ 36				+	+																	
24 BROOKE und GOLDSTEIN	♀ 18 = ?	±	-	-	+	+	-	±	+	+	+	+			-		-	-	-	-			+
25 BROWN	♀ 45	(2)			+				+		-												
26 VAN BUCHEM	♂ 43				+	+	+				-						+					+	
27 CANNAVÒ	♀ 20	+			+		-		+		+					+		+	+				-
28 CAPANI	♂ 30	±	-		+	+			-	+	+						+	+	+				
29 COHEN u. DIBLE	♀ 45 = 50				+	+	+		+	+	+	+			+		-	+	+	-	+		
30 CRAIG u. CRAN	♀ 28	+			+	+	+		+	+	+	+				+	+	+				+	
31 CRILE	♀ 17	+	-		+	+	-		+		+					+	±	+					
32 CROUZON	♀ 32 = 44	±			+		-	+	+		+						+		-				
33 CUCCO	♀ 27 = 29	+	+	-	±	+		+	±	±	+						+	+		+			
34 CUSHING	♂ 25 = 30	+			+	+	-	+	-	+	+	+		+			+						+

He 2.

Kopfschmerz	Psychische Störungen	Fundusveränderungen	Sella turcica	Polydipsie	Polyurie	Albuminurie	Cylindrurie	Glykosurie	Hyperazotämie	Hyperglykämie	Hypercholesterinämie	Calcämie	Phosphorämie	Grundumsatz	Dynamisch-spezifische Wirkung	Nierensteine	Todesursache	Bemerkungen			
																	Meningitis	Gr. bas. Adenom; Gonadenatroph.; braun. Geschwülste d. Knochen	1		
																		Bas. Adenom; cortic. Hyperpl.; kl. Thyroid; Gonadenatrophie	2		
								+										Nachh. Eingriff	Hypoph. Adenom (Eos?); cortic. Hyperplasie; Gonadenatrophie	3	
								+										Erysipel	Kleines Adenom d. Hypophyse (Natur?)	4	
+																		Sepsis	Bas. Adenom mit eindringender Vergrößerung	5	
+														+20				Lungen- ödem	Bas. Adenom; cortical. Hyperplasie; Thymus vergrößert	6	
+		-	N		+	±	-	+	-	-	+			+28				Erysipel	Bas. Adenom; leichte Nebennieren; kleine ovarische Cyste	7	
								+						N					Hypoph. Adenom (Natur?); cortical. Hyperplasie	8	
														+33				Meningitis	Bas. Adenom; cortical. Hyperplasie; Thymusbeständigkeit	9	
								+										Lungen- ödem	Bas. Adenom	10	
								+											Bas. Adenom; cortical. Hyperplasie	11	
								+	±					-4				Nach Eingriff	Eindringliches bas. Adenom; cortical. Hyperplasie	12	
+			N	+	+	+		+	±		+	N	N	-40				Lungen- ödem	Bas. Adenom; cortical. Hyperplasie	13	
+	-		N	-	-	-	-	+	-		+	12	2,7	-22					Besonders Verbesserung nach RX-Therapie der Hypophyse	14	
+		-						+				9,8							Verbesserung nach RX-Therapie der Hypophyse	15	
+	+	-	N	+	+	±		+				9,9					+	Broncho- pneumonie	Bas. Adenom; keine Veränderung der Nebennieren	16	
+	+		N					-											Bas. Adenom	18	
+	+					+		-										Sepsis	Bas. Adenom (bösaartig?); cortic. Hyperplasie; skler. Ovarien	20	
								+											Bas. Adenom (eindringlicher); cortic. Hyperplasie; Ovar. Lutein.	21	
+	+	(4)	+	+	+			+	+	+	+							Lungen- embolie	Cromoph. Adenom; kl. Cortical-Adenom; Gonadenatrophie	22	
																			Mehrere basophile Adenome	23	
	+	(5)	+	+								11	2,8	+9					Verbesserung nach RX-Therapie der Hypophyse	24	
			N	+				+											Lungencarcinom; Nebenniere?	25	
												(14)							Thyr. u. Hypoph. Hyperplasie	26	
																			Herz- insuffizienz	27	
+	-	+	(5)	-	-	+	+	-	+	+	+	9,5	3,4	-8						28	
+	-	±	(6)	+	+	+	+	+	-	+	+	14		-9	+32	+				29	
+	+		N	+				-				10,5						Broncho- pneumonie	Verbesserung nach RX-Hypoph.; bas. Carcinom; cortic. Hyperpl.	29	
+	+	-	N	+				-				12		-7				Pneumonie	Bas. Adenom; cort. Hyperpl.	30	
																			Sepsis	Verbesserung nach Entnerv. der Nebenn.; cromoph. Ad.; cort. Hyperpl.	31
	+		(5)	+	+	+	+	+	±	±	+	9		-2						32	
		-	N	+	+	+	+	+	±	+	+			+31			+	Pneumonie	Keine Verbess. nach RX-Hypoph.; Nebennierengeschwulst?	33	
-		+	N	+	+	-	+	-	+	+	+	10		-10	+4				Gehirn- blutung	Besonders Verbess. nach RX-Therapie; gr. bas. Adenom	34

Tabelle 2.

Fälle	Geschlecht und Alter	Amenorrhöe oder Impotenz	Hypoplasie der Geschlechtsorgane	Klitorishypertrophie	Fettsucht	Vollmondgesicht	Osteoporose	Kyphose	Hypertrophie	Kopfschaarsausfall	Striae cutis disten.	Haut- und Nägel- dystrophie	Hauterübnungneigung	Capillärveränderungen	Ekchymosen und hämogenisches Zeichen	Acrocyanosis	Hypertension	Hyperglobulie	Unreife Formen weißer Serie	Herzvergrößerung	Ekg.-Veränderungen	Herzinsuffizienz	Ödeme
35 DATTNER 1	♀ 33 = 36	+			+	+	+		+				+			+							
36 DATTNER 2	♀ 20 = 22	+			+	+			+		+		+					+	+				
37 DE CANDIA 1	♀ 25 = 26	+			+	+	±	+	+		+												
38 DE CANDIA 2	♂ 39 = 42	+			+	+			+		+												
39 DE GAETANI u. LANZA	♂ 45				+	+			+			+								+		+	+
40 DE JONGH	♀ 35	±			+				+														
41 ESSEN	♀ ?	+			+	+	+		+														
42 FERRANNINI 1	♀ 22	+			+				+		+		+		+					+	+		+
43 FERRANNINI 2	♂ 30	+			+	+					+	+											
44 FREYBERG	♂ 17 = 19	+			+	+	+		±		+	+								+	+	+	+
45 FULLER u. RUSSEL	♂ 18 = 20	+	-		+	+			+		+												
46 FÜRST	♀ 23				+	+	+	+		+	+	+	+										
47 GAMNA	♀ 26 = 30	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						+	+	+	+
48 GERSTEL u. NAGEL	♀ 30	+			+	+						+	+										+
49 GIRAUD	♂ 18 = ?	±	+		+	+	+				+	+											+
50 GOULEY	♀ 37				+		+		+			±										+	
51 GRAEF, BUNIN u. R.	♀ 18 = 19	±			+				+		+	+			+								+
52 GRATTON	♀ 29	+			+	+			+		+												
53 GREPPI u. RE- DAELLI	♀ ? = 56	±			+	+			±		±	+								+		+	
54 GÜNTHER	♂ 26	±	+		+	+					+		+								+		
55 HANSEN	♂ 28 = ?	+			+	+					+										+		
56 HARE, ROSS, CROOKE	♀ 25 = 32	+		+	+	+		+	±	+	+									+	+		
57 HERMAN	♂ 23	+			+	+					+	+											
58 HILDEBRAND	♂ 53	+	+		+	+	+	+		+	+	+		+							+	+	+
59 HOFMANN	♀ 26 = ?	(2)	-		+	+					+	+			+	+							
60 HOMMES	♀ 16 = 22																					+	
61 HOBA	♀ 38	+			+		+		+		+												
62 HÖRING	♂ 20	+	+		+		+					+	+		+	+							
63 HORNECK 1	♀ 13	+			+				+		+												
64 HORNECK 2	♂ 22	+	+		+	+	+				+											+	
65 HUBER u. LIÈVRE	♂ 23 = 26	+	+		+	+	+	+	±	+	+	+	+								+	+	+
66 HUNTER	♀ 28 = 30	+			+		+		+		+												
67 INTRONA	♂ 35	+	-		+	+		+			+		+								+	+	+
68 JAMIN	♂ 10 = 12		+		+	+	+	+			+	+	+	+	+						+		

(Fortsetzung.)

Kopfschmerz	Psychische Störungen	Fundusveränderungen	Sella turcica	Polydypsie	Polyurie	Albuminurie	Cylindrurie	Glykосуrie	Hyperazotämie	Hyperglykämie	Hypercholesterinämie	Calcämie	Phosphorämie	Grundumsatz	Dynamisch-spezifische Wirkung	Nierensteine	Todesursache	Bemerkungen
+	+		N	+	+													Besonders Verbess. nach RX-Therapie d. Hypoph. u. Nebenn.
+	+																	35
+			(7)			-				±	+	11	3,1	-5				Besonders Verbess. nach RX-Therapie d. Hypoph. u. Nebenn.
-	±		(8)			±						9,8	4,7	+22	+29			36
+						+	+											Verbess. nach RX-Therapie der Hypoph., Antephisan, Follic.
																		37
																		38
																	+	Herzinsuffizienz
																		Basophilie d. Hypoph.; cortic. Hyperpl.; Lungenarteriosk.
																		39
																		Keine endokr. Veränderung
																		40
																		Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse
																		41
			N									8,5						42
			(5)															43
																		44
												11,2	2,0	-2				Sepsis
																		Kl. bas. Adenom; Gonadenatroph. keine Nebennierenveränder.
																		45
																		Cromoph. Adenom; CROOKESche Veränder.; normale Nebennieren
																		46
																		47
																		Angina Herzins.
																		48
																		Bronchopneumonie
																		bemerklich Basoph. Hypoph.
																		49
																		Gehirnblutung
																		50
																		Sepsis
																		Bas. Adenom; cortic. Hyperpl. sklerot. Ovarien
																		51
																		Nebennier. Carcinom; Hypophys. Adenom (bas. ?); CROOKESche Veränderung
																		52
																		Periton. Appendic.
																		Hyperplasie
																		53
																		Hochgradige Basophilie d. Hypophyse; cortic. Hyperplasie
																		54
																		55
																		Verbesserung nach RX-Therapie der Hypophyse
																		56
																		Nach Eingriff Sepsis
																		57
																		Bas. Adenom; Hyperpl. u. Adenom Nebennier.; Hodenatrophie
																		58
																		Bas. Adenom; kl. cromoph. u. bas. Adenom d. Neurohypoph.
																		59
																		Keine Verbess. nach RX-Therapie; Isterectomie; zyst. Ovar. S
																		60
																		Herzinsuffizienz
																		61
																		Bas. Adenom; kl. cortic. Adenom u. Hyperpl.; Gonadenatrophie
																		62
																		Leichte Verbesserung nach RX-Therapie der Hypophyse
																		63
																		Miliare
																		64
																		Erysipel
																		65
																		Nebennierengeschwulst mit Metastasen
																		66
																		67
																		Verbesserung nach RX-Therapie der Hypophyse
																		68

(Fortsetzung.)

Kopfschmerz	Psychische Störungen	Fundusveränderungen	Sella turcica	Polydipsie	Polyurie	Albuminurie	Zylindrurie	Glykosurie	Hyperazotämie	Hyperglykämie	Hypercholesterinämie	Calcämie	Phosphorämie	Grundumsatz	Dynamisch-spezifische Wirkung	Nierensteine	Todesursache	Bemerkungen	
+																		Bas. Adenom; Epithelkörperchen; Adenom; sklerot. Gonaden	69
+	+	-	X (11)			+	+					11	4,6	-3	+20		Nach Eingriff	Kl. bas. Adenom; Hyp.-Hinterlappen; Hypernephrom; access. Nebenniere	70
		+	X									(14)						Thymuscarcinom; Nebennierenhyperplasie	72
														+4				Pankreas u. Nebennier.-Carcinom; nichttypisches Syndrom	73
+														-12				Basoph. Adenom; keine Nebennierenveränderung	74
														-15				Nebennierenhyperplasie; keine Hypoph.-Veränderung	75
														+1				Cortic. Adenom (600 g); 6 Monate nach Entfernung w. gut	76
																		Cortic. Adenom; Verbesserung nach Entfernung	77
		+	(5)											+40			Sepsis	Basoph. Adenom; cortic. Hyperplasie	78
																	Sepsis	Kl. cromoph. Adenom; CROOKEsche Veränder.; cort. Hyperpl. Ovar. Therotom, auf basoph. Zellen überhaupt gebildet	79
			(5)	+	+	-	-												80
																		Verbesserung mit Menformon	82
														-20				Hypophysenvorderl.; Adenom (Natur?); cortic. Hyperpl.	83
														-40					84
+			X			+	-					9	8,1				Bronchopneumonie	Bas. Adenom; cortic. Hyperpl.; Myokardinfarkt	84
																		Vollständige Remission nach Parathormon	85
																		Adenocarcinom d. Nebennieren; Basophilie d. Vorderl. (Aden.?)	86
+			X									10	11				Herzinsuffizienz	Cortic. Adenom (350 g); Nebenn. fehlend; mehrere bas. Zellen	87
+			X			+	+	+				11		-3	+20		Herzinsuffizienz	Nebennieren kaum vergrößert; Hypoph.?	88
+						+												Thymuscarcinom mit Metastasen; Hyperpl. d. Nebennieren	89
																		Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	90
																	Sepsis	Thymuscarcinom mit Metastase; Nebennieren-Hyperpl.	91
																		Chromoph. atypisches Adenom; Verbesserung nach Entfernung	92
																	Nach Eingriff	Cortic. Adenom (R); aplastische I. Nebenniere	93
																		Hypophysenzwischenlappen; bas. Adenom	94
																		Basoph. Adenom; Nierensklerose	95
																		Basoph. Adenom; Nierensklerose	96
+			(12)	+	+	+	-					12	4,7	+8	+62			Leichte Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	97
-			X			+						13	3,5	-1	+35				98
																			99
																	Nach Eingriff	Bas. Adenom; cortic. Hyperpl.; kolloid. Struma	100

Tabelle 2.

Fälle	Geschlecht und Alter	Amnorrhö oder Impotenz	Hypoplasie der Geschlechtsorgane	Klitorishypertrophie	Fettsucht	Vollmondgesicht	Osteoporose	Kyphose	Hypertrichosis	Kopfhaarausfall	Striae cutis disten.	Haut- und Nägel- dystrophie	Hauterübnung	Capillärveränderungen	Eckchymosen und hämogenisches Zeichen	Acrocyanosis	Hypertension	Hyperglobulie	Unreife Formen weißer Serie	Herzvergrößerung	Ekg.-Veränderungen	Herzinsuffizienz	Stimmorgan	
101 MENZEL 1	♂ 24	+			+	+	+		-		+						+					+		
102 MENZEL 2	♀ 35	+			+	+	+		+		-				+		+						+	
103 METZGER	♀ 29 = 37	±			+	+					+						+	+						
104 MINCIOTTI	♀ 33 = 38	+	+		+	+	+	+	+		+	+		+	+	-	+	+		-	+		+	
105 MOEHLIG	♀ 40 = 43	(1)			+	+			+	-	-	+			+	+	+	+	+	-	+	-	+	+
106 PAGE, ROBERT, BIGGART	♀ 35	+			+	+	+	+	+		+				-		+	+	-		+	+	+	
107 PARDEE 1	♀ 16 = 31	-			+	+	+	+	+		+			+			±	+		-				
108 PARDEE 2	♀	+	+		+	+			+		+	+				+	-	-						
109 PARHON	♂ 42 = 47	+			+	+	+		+	+		+	+				+	+			+		+	
110 PATRASSI	♀ 19 = 24				+		±		-	-	(15)	+			+		+	+	-		+		+	
111 PERO	♀ 13 = ?	±			+		+		-		+					+	-	+	-					
112 PESCHKE	♂ 63 = 67	+			+	+	+		+	+	-	-					+	+			+			
113 PESERICO	♀ 10 = 14	+		+	+	+	+		-		-	-		+			+	+						
114 PETRESCO, SU- TIANU u. a.	♀ 39 = 41	+			+	+			+		+	+	+			+	+	-						
115 PLANTEYDT	♀	+			+		-		+	+	+	+					+	-						
116 RAAB 1934	♀ 44 = 46	+			+	+	+	+	+	+	-	-					-	-			+			
117 RATNER	♂ 15 = 20	-	-		+	+			-		+	+					+	+						
118 REINHERTZ u. SCHULER	♀ 26 = 28	+	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+		+	-		+		+	+	
119 RISCHER	♀ ? = 29	+			+	+			+		+				+		+	+			+			
120 RIVOIRE	♂ 18				+	+					+						+	+						
121 ROGER, OL- LIER u. J.	♂ 26 = ?	+			+	+	+	+	-		+	+			+	-	+	-	-					
122 RUBINSTEIN	♀ 20				+	+	-				+						+	+						
123 RUSSEL, EVANS, CR. 1	♂ ? = 31	+			+	+			-		+				+		+	+						
124 RUSSEL, EVANS, CR. 2	♀	-			+	+	-		+		+						+	+						
125 RUTISHAUSER 1	♀ 16 = 42	+			+	+	+		+	+							+	-		+		+	+	
126 RUTISHAUSER 2	♀ ? = 23	+			+	+	+		-						-		+	-		+		+	+	
127 SALUS	♀ 20 = 30	+			+	+	+		+	+	+						-	-						
128 SANSONE 1	♀ 15 = ?	+		-	+	+	-		+		-	+					+	+		-	-			
129 SANSONE 2	♂ 27 = ?	+			+	+			+		+	+	+				+	+			-			
130 SAPHIR u. PARKER	♀ 15	+		-	+	+	-		+		-	+					-	-						
131 SCHILLING	♂ 20	+			+	+	+	+	-		+					+	+	+	-	-		+	+	
132 SCHILLING u. SCHMITZ	♀ 36	+			+	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+	-	-	-	+	+	+	
133 SCHIMMEL- PFENG 1	♂ 27	-	-		+		-		-		+						+	-		-			+	+
134 SCHIMMEL- PFENG 2	♂ 27	-			+	+	-		-		+						-	-			+			
135 SCHMIDT	♀ 61	±			+	+	+	+	+		+	+			+		+	-	-	+	+	+	+	

(Fortsetzung.)

Kopfschmerz	Psychische Störungen	Fundusveränderungen	Sella tureica	Polydypsie	Polyurie	Albuminurie	Zwihndurie	Glykosurie	Hyperazotämie	Hyperglykämie	Hypercholesterinämie	Calcämie	Phosphorämie	Grundumsatz	Dynamisch-spezifische Wirkung	Nierensteine	Todesursache	Bemerkungen			
	+																Herzinsuffizienz	Basophiles Adenom	101		
			(11)		-									N		+	Gehirnblutung	KRAUSSches fetalzelliges Adenom	102		
	+	±			+	+	+	+	-	+		13	+15				Lungenembolie	Bösartige basoph. Hypophysenvorderlappengeschwulst	103		
	+	+	N	+	+	-	+	±	-	+		10	+31				Bronchopneumonie	Bas. Adenom; cortic. Hyperpl.; keine Ovarialfollikeln	104		
	+	+	(5)		+	+	+	+	+	+							Nach Eingriff	Bas. Adenom mit schneller VergröB.; bas. u. eos. Adenom	105		
	+	+																Lungenödem	Bas. Adenom mit CROOKESchen Veränder.; cortic. Hyperpl.	106	
																			Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	107	
																			Leichte Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	108	
			(5)	+	+	+	-		+	-		7						Lungenödem	Mehrere bas. u. eos. Adenome; cortic Adenome; Thyroid 100 g	109	
	+		(12)							±	+	14	+14						Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	110	
	+		(5)									12	2						Epithelkörperchen-Adenom	111	
			(12)									14	3							112	
	-	-	(11)	-	-	+		+	+	+		8,9						Sepsis	Bas. Adenom; mehrere cortic. Adenome; skler. Ovarien	113 114	
			N																Verbesserung nach Menformon	115	
	-		(5)	+															Basophiles Adenom; normale Nebennieren; mäßige Struma	116	
	+	+	N	+	+					±	+	12					+			117	
	+	+										9	+27	+63			+	Nach Eingriff	Bösart. cortic. Adenom; bas. u. eos. Zellenansammlungen	118	
																			Besonders Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	119	
			(11)	+	+	±		+	±	+	-								Besonders Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	120	
																			Metastasen in den Lungen und Wirbeln (Ursache?)	121	
	+																	Sepsis	Bas. Adenom	122	
	-																	Urämie	Bas. Adenom; norm. Nebennier. u. Gonaden; Nierensklerose	123	
																			Gehirnblutung	Basoph. Adenom; norm. Gonaden u. Nebennieren	124
																			Gehirnblutung	Bas Adenom; cortic. Hyperplasie; Epithelkörperchen-Lipomatose	125
												10	2,5						Lungenödem	Mehrere adenomatöse bas. Hyperplasten; cortic. Hyperpl.	126
	+		(13)	+	+														Gehirngeschwulst	Bösartige Hypophysengeschwulst; cortic. Hyperpl.; atroph. Ovar.	127
	+		(11)																Verbesserung nach Follikulin	128	
			N																Spontane Remission	129	
	+	-																	Norm. Nebennieren; Corticalzellengeschwulst in e. Ovar.	130	
	+	+	N		+	+	-	+	-	±	+	13,7							Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	131 132	
	+		N																	133	
																				134	
	+	-	(5)	+	+	-	-	+	-	+	+	9,3	2,7	+11						135	
												7,9	3	+22							

Tabelle 2.

Fälle	Geschlecht und Alter	Amenorrhöe oder Impotenz	Hypoplasie der Geschlechtsorgane	Klitorishypertrophie	Fettsucht	Vollmondgesicht	Osteoporose	Kypchose	Hypertrichosis	Kopfhaarausfall	Striae cutis disten.	Haut- und Nägel- dystrophie	Hautfeuertneigung	Capillärveränderungen	Eckhymosen und hämorrhagisches Zeichen	Acrocyanosis	Hypertension	Hyperglobulie	Unreife Formen weißer Serie	Herzvergrößerung	Ekg.-Veränderungen	Herzinsuffizienz	Ödeme
136 SCHOEN	♀ 25	+			+				+		+												
137 SOKOLOV	♀ 10		+	+		+																	
138 SPANIERMANN	♀ 25 = ?	+			+	+	+	+	+		+	+				+	+	+				+	+
139 STEFANUTTI	♀ 17 = ?	+			+	+	+	+	+		+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+
140 STRÖBE	♂				+		+		+		+												
141 SWAN u. STE- PHENSON	♀ 25 = 30	+	+		+	+			+		+	+								+	+	+	+
142 TEACHENOR	♀ 26	+			+	+			+		+											+	
143 TESSERAUX	♀ 32	+			+	+	+		+		+												
144 TURNER	♀ 25	+			+	+	+	+	+		+	+	+										
145 URBAN	♂ 36 = 38	+			+	+		—	—		+		+	—	+					—	—		—
146 VOSS	♂ 17				+	+			—	—		+											
147 WALTERS u. a. 1	♀ 38 = 39	+			+	+	—		+														
148 WALTERS u. a. 2	♀ 31 = 33	—			+	+			—														
149 WEISSMANN u. a.	♂	—			+		—				+					+	+	+					
150 WERMER	♀ 17 = 19	+	+		+	+	+	+	+		+						—						
151 WILDER	♀	—			+	+			+		+						+					+	
152 WOHL, MOORE, YOUNG	♀ ? = 23	—			+		+		+		+												
153 WRIGHT 1	♂ 11				+						+												
154 WRIGHT 2	♀ 10 = 12	+			+		—		—								+						
155 WRIGHT 3	♀ 22 = 24				+		+		+		+						—						

(1) Kastrierte. — (2) Hysterektomierte aus genitalen Hämorrhagien. — (3) Frühzeitige Entwicklung. —
(8) Wändehyperostosen. — (9) Tiefe mit abgetönten Umkreisen. — (10) Kleine, mit abgetönten Umkreisen. —

gestörtes organisches Gleichgewicht sei, das später beim eigentlichen Zustandsbild voll entwickelt ist.

Das *Syndrom* ist also sowohl klinisch als auch anatomisch *weder einem isolierten Hypercorticalismus, noch einem isolierten Hyperpituitarismus, noch irgendeiner anderen einzelnen Drüse zuzuschreiben*. Man muß *vielmehr annehmen, daß ein großer Teil des endokrinen Systems dabei eine Rolle spielt*. DE CANDIA (1) hält die Krankheit für eine *Polyendokrinosympathose*; STEFANUTTI stellt alle endokrinen Läsionen auf eine Stufe und glaubt, daß es sich um eine allgemeine Systemmeioprägie handelt. GAMNA spricht von einer „allgemeinen Dystrophie“. Daß wir es mit einer Polyendokrinoopathie zu tun haben, steht außer Zweifel; es handelt sich nur darum herauszufinden, welcher endokrine oder nichtendokrine Faktor den Anstoß zur Krankheit gibt. KRAUS (3) bringt das Syndrom mit einer primären Stoffwechselveränderung mit sekundären endokrinen Veränderungen in Zusammenhang; doch kann man das Auftreten bösartiger Geschwülste an endokrinen Drüsen nicht mit einer Stoffwechselveränderung erklären. Man müßte schon annehmen, daß es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handle, was indessen in Anbetracht der Häufigkeit des gemeinsamen Vorkommens

(Fortsetzung.)

Kopfschmerz	Psychische Störungen	Fundusveränderungen	Sella turcica	Polydypsie	Polyurie	Albuminurie	Cylindrurie	Glykosurie	Hyperazotämie	Hyperglykämie	Hypercholesterinämie	Calcämie	Phosphorämie	Grundumsatz	Dynamisch-spezifische Wirkung	Nierensteine	Todesursache	Bemerkungen	
			N															136	
			N	+	+	-												Eosinoph. Adenom; norm. Nebennieren	137
+	+	+	N	+	+	+						13,0							138
												9,6		+51					139
																			140
+		-														+		Bas. Adenom; cortic. Hyperpl.	141
			(5)			+	+											Erysipel	142
															+71			Gr. bas. Adenom; cortic. Hyperpl.; skler. Ovarien; Struma	143
																		Miliare	143
																		Bas. Adenom; kl. cortic. Adenom	144
																		Sepsis	144
																		Norm. Hypoph. (keine histologische Untersuch.); cort. Hyperpl.	145
-	±	+	N	±	+	-		±	-	+	-	3,3	+8	+10				Selbstmord	145
			(5)															Basophilie d. Hypophyse; keine CROOKESche Veränderung	146
																		Adenocarcinom d. l. Nebenniere; 147	147
																		verbess. 2 Mon. nach Entfernen.	148
																		Cortic. Hyperplasie	148
																		Hypophysengeschwulst (Natur?)	149
			(5)																150
			(5)															Verbesserung nach RX-Therapie d. Hypophyse	151
			N															Besonders Verbess. nach RX-Therapie d. Hypophyse	152
+																		Bas. Adenom; cortic. Hyperpl. u. Adenom	153
																		Größe bas. Adenom; Hoden verkleinert	154
														-18				Corticalearcinom	155
														+4					

(4) Kleine, mit Laminaentkalkung. — (5) Verbreitete. — (6) Unregelmäßige. — (7) Atrophisches Keilbein. — (11) Kleine. — (12) Entkalkte. — (13) Verschwunden. — (14) Niedrige. — (15) Weiße.

und der Seltenheit einiger dieser Geschwülste wie der basophilen Adenome der Hypophyse seltsam wäre.

Nach SCHERESCHEWSKI müssen alle sogenannten polyglandulären Erkrankungen als Erkrankungen der *Hypophyse* betrachtet werden; die Hormonwechselbeziehungen sind so kompliziert, daß ein reines monoglanduläres Syndrom fast nie vorkommt. BAUER (6) schlägt vor, ein CUSHINGSches Syndrom und einen Morbus *Cushing* zu unterscheiden; die beiden Formen ließen sich klinisch nicht auseinanderhalten. Das erste sei ein primärer Surrealismus, der zweite ein Surrealismus infolge Hyperpituitarismus. Vielleicht ist das eine zu einfache Auffassung, weil das C. S. nicht nur auf einen Hypercorticalismus zurückzuführen ist. Der Vorschlag hat jedoch den Vorteil, daß die Fälle, die als von der Hypophyse ausgehend betrachtet werden können, von den Fällen, bei denen die Hypophyse keine Rolle spielt, auseinandergehalten werden können. Ein anderer Faktor, der zugunsten der Hypothese spricht, daß der Hypophyse als pathogenetischem Element beim C. S. größte Bedeutung zukommt, sind die vorzüglichen therapeutischen Ergebnisse, die in vielen Fällen mit der Bestrahlung dieser Drüse erzielt wurden. Es handelt sich jedoch um kein entscheidendes

Argument, und STEFANUTTI bemerkt mit Recht, daß man bei Bestrahlung der Hypophyse möglicherweise nur die Stärke der Reize herabsetzt, die von ihr zu den anderen endokrinen Drüsen ausgehen, ohne daß ihre pathologische Übererregbarkeit verändert wurde. *Wenn man auch mit aller Wahrscheinlichkeit bei den meisten Fällen die Hypophyse als hauptsächlichstes Element des Syndroms betrachten muß, darf man sich doch nicht nur auf sie beschränken.*

Konstitutionelle Faktoren haben bestimmt eine *große Bedeutung*; bei einigen an C. S. erkrankten Pat. bestanden angeborene Anomalien der endokrinen Drüsen. In den Fällen von LUCKENS und M. LEVI wurden Adenom einer Nebenniere und Fehlen der anderen festgestellt. Im Fall PARHONS bestand außer einem Kryptorchismus eine völlige Mißbildung; im kleinen Becken befand sich eine weiße Masse, die die Stelle der Prostata und der Samenbläschen einnahm. Es ist ferner bemerkenswert, daß diese Pat. im allgemeinen brachytypischer Konstitution sind. GREPPI (3) kommt das Verdienst zu, die Beziehungen zwischen C. S. und Konstitution herausgestellt zu haben. Er unterschied ein „kleines CUSHINGSches Syndrom“ und ein „großes CUSHINGSches Syndrom“ und verstand unter ersterem eine Verstärkung bis zu den Grenzen des Pathologischen eines hypersurrenalen-hyperpituitären Konstitutionstyps. Es würde also alle Grade des Übergangs von dem noch physiologischen Zustand konstitutioneller hypertotonischer Plethora bis zum Krankheitszustand selbst umfassen.

Zusammenfassend möchte ich bemerken, daß man das C. S. als eine Erkrankung auffassen kann, die das ganze endokrine System, besonders aber die Hypophyse und die Nebennieren betrifft; da es sich aber um ein pluriglanduläres Syndrom handelt, bestehen natürlich alle Übergänge zu Syndromen, bei denen das Drüsensystem vorzugsweise oder fast ausschließlich betroffen ist. Im allgemeinen kommt die größte pathogenetische Bedeutung einer Dysfunktion der Hypophyse, gewöhnlich im Sinn eines Hyperbasophilismus, zu. Als ätiologischer Faktor muß man auch an ein Terrain mit einer Meiopragie des endokrinen Systems denken, die bewirkt, daß normalerweise harmlose Reize bei diesen Pat. eine Störung des hormonalen Gleichgewichtes hervorrufen, welcher der Organismus mit seinen Kräften allein nicht begegnen kann.

Von diesem Gesichtspunkt aus scheint die *Erklärung möglich, wie so verschiedene therapeutische Eingriffe eine Remission der Symptome hervorrufen können.* LENDVAI erzielte Heilung mit Parathormon, SANSONE und GILL mit Verabreichung von Follikulin, CRILE mit der Denervation der Nebennieren. Bei den meisten Fällen, bei denen die Hypophyse bestrahlt wurde, erhielt man eine Remission der Symptome [BROMLEY, DE CANDIA (1), CUSHING (3), SCHILLING und SCHMITZ, PARDEE (1), JAMIN]; noch bessere Ergebnisse erzielte man mit gleichzeitiger Bestrahlung der Nebennieren. In einigen Fällen, bei denen die Röntgentherapie unwirksam blieb, wäre wahrscheinlich etwas mehr erreicht worden, wenn man die Dosen geändert hätte. BROOKE und GOLDSTEIN erzielten bei ihren Pat. eine Besserung allein dadurch, daß sie die Anfangsdosen stark erhöhten und so in verschiedenen Serien monatelang fortfuhren. Außer in den Fällen, bei denen wegen einwandfreiem Vorhandensein einer bösartigen Geschwulst ein chirurgischer Eingriff angezeigt ist, ist es also wahrscheinlich, daß die Bestrahlung der Hypophyse und der Nebennieren die therapeutische Methode darstellt, die in Zukunft viele dieser Kranken dem Leben wiedergeben kann, während sie sich selbst überlassen unrettbar verloren wären.

III. Die Herz- und Gefäßstörungen bei den verschiedenen Malariaformen unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde^{1,2}.

Von

WERNER MOHR-Hamburg.

Mit 37 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
Literatur	73
Einleitung	79
Die Klinik der Störungen des Herzens und der Gefäße im Verlauf einer Malaria	80
a) Übersicht über die Literatur	80
b) Verhalten des Kreislaufes im Fieber	98
c) Bericht über die bei unseren Untersuchungen gefundenen Ergebnisse	101
1. Bei Malaria tertiana (<i>Plasmodium vivax</i>)	102
2. Bei Malaria tertiana (<i>Plasmodium ovale</i>)	109
3. Bei Malaria quartana (<i>Plasmodium malariae</i>)	113
4. Bei Malaria tropica (<i>Plasmodium falciparum</i>)	114
5. Bei Doppelinfektionen (<i>Tropica</i> und <i>Tertiana</i>)	130
d) Pathologisch-anatomische Grundlagen der Herzstörungen	131
e) Bedeutung der Herzstörungen bei Malaria für die Begutachtung	139
f) Die Wirkung der Malariaheilmittel auf den Kreislauf und das Herz	142
1. Chinin	143
2. Plasmochin	145
3. Atebrin	146
g) Therapeutische Beeinflussung der Herz- und Kreislaufstörungen bei Malaria	148
Zusammenfassung und Schlußbetrachtung	150

Literatur.

- ABRAMI et SÉNEVET: Pathologie de l'accès palustre. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1919**.
- ALAMARTINE, H.: Les gangrènes palustres des membres. Presse méd. **1919**, 459.
- ASCHENBRENNER, R.: Magenblutung und Anämie des Herzmuskels. Z. klin. Med. **127**, 160 (1935).
- Über das Digitalis-Elektrokardiogramm. Klin. Wschr. **1936 I**, 1039.
- Über optimale Digitalisbehandlung Herzkranker. Münch. med. Wschr. **1939 I**, 13.
- ASCHENBRENNER, R. u. Q. CODAS-THOMPSON: Über die Beeinflussung der Herzstromkurve und andere Nebenwirkungen bei der Chinin-Therapie. Klin. Wschr. **1937 II**, 1750.
- ASCOLI, V.: La Malaria. Turin: Unione Tipograph.-Editrice 1915.
- I disturbi cardio-vascolari nella Malaria. Rep. argent., Tercer. Congr. Nac. de Med. Actas y Trabajos **1**, 578 (1926).

¹ Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten. Direktor: Prof. Dr. P. MÜHLENS.

² Als Habilitationsschrift eingereicht am 20. Juni 1939.

- BÄRMANN, G. u. E. SMITS: Über Plasmochin. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **1927**, 151.
- BECHER: Über das Verhalten des Pulses im Malaria-Anfall. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **125**, 460 (1918).
- BENDA: Ref. über eine Malaria-Sektion. *Münch. med. Wschr.* **1917 I**, 359.
- BENHAMOU, ED.: Le coeur et l'aorte dans le paludisme. *Mem. pour le concours d'agrégation* **1926**.
- L'Aorte dans le Paludisme. *Ann. Méd.* **20**, 145 (1926).
- Le coeur dans le Paludisme. *Paris méd.* **61**, 25 (1926).
- BENHAMOU et MARCHIONI: *Arch. Mal. Coeur* **1927**. *Ref. Riv. Malariol.* **1928**, 537.
- BENTMANN, E.: Erfahrungen über die Folgen der Kriegsmalaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **33**, Beih. 110 (1929).
- Zur Begutachtung der im Gefolge der Kriegsmalaria beobachteten Erkrankungen des Nervensystems. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **36**, 163 (1932).
- BENVENUTI: Contributo all'anatomia delle perniciose. *Policlinico* **1896**, 390.
- BERLAND, A. S.: Zur Klinik des Herzgefäßsystems bei Malaria. *Z. klin. Med.* **103**, 593 (1926).
- LE BIHAN: Cardiectasie aigue dans les accès de paludisme. *Thèse de Lyon* **1895**.
- BOCK, E.: Zur Epidemiologie, Klinik und Parasitologie der durch das Plasmodium ovale Stephens 1922 hervorgerufenen Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **43**, 327 (1939).
- u. W. MOHR: Kurze Mitteilung über eine Malaria quartana unbekannter Herkunft. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **43**, 167 (1939).
- BODEN, E.: *Elektrokardiographie für die ärztliche Praxis*. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1938.
- BOETTNER: Kriegserfahrungen aus dem Chaco-Gebiet. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **40**, 123 (1936).
- BROSIOUS, O. T.: A report of a case of cardiac Malaria. *14. Ann. Rep. Med. Dept. United. Fruit Comp. Boston* 1925, p. 127.
- BRUMPT: *Précis de Parasitologie*. Paris: Masson & Cie. 1936.
- BUDELMANN, G.: Was muß der praktische Arzt von der Elektrokardiographie wissen? *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 752, 788, 824.
- BÜCHNER, F.: *Die Koronarinsuffizienz*. Dresden: Theodor Steinkopff 1939.
- BÜRGER, M.: Über Blutdruck im Malariaanfall. *Med. Klin.* **1919 II**, 1330.
- *Pathologische Physiologie*. Berlin: Julius Springer 1936.
- CANOVA: *Thèse du laboratoire de Parasitologie de la faculté de Médecin d'Alger* 1936, p. 68.
- CANTIERI, C.: Su probabile interessamento del fascio di conduzione atrio-ventricolare in alcune sindromi miocardiche da malaria. *Riforma med.* **39**, 196 (1923).
- CARUSO, M. L.: Un caso di stenocardia malarica. *Med. prat. Napoli* **6**, 299 (1921).
- CASTEX et J. J. BERETERVIDE: A proposito de las relaciones del paludismo y la aortitis. *Prensa méd. argent.*, 10. Aug. **1926**. *Ref. Riv. Malariol.* **1927**, 349.
- CAUSSADE et TRÉMOLIÈRES: Les complications cardiaques et aortiques du Paludisme. *Rev. Méd.* **1922**, 151.
- CELLI, A.: *La Malaria secondo le nuove ricerche*, 3. Edit. Rom 1899.
- CHOPRA, DAS GUPTA and SEN: The action of some synthetic antimalarial remedies on the uterus. *Indian med. Gaz.* **1933**, 558.
- CHOPRA, R. N. and R. N. CHAUDHURI: Some observations on the toxicity of synthetic antimalarial remedies. *Indian med. Gaz.* **1935**, 1.
- B. M. DAS GUPTA and B. SEN: Atebrin in the treatment of Indian strains of Malaria. *Indian med. Gaz.* **1933**, 425.
- COLIN: De l'aortite paludique. *Semaine méd.* **1899**, 229.
- CONDORELLI: *Zit. nach F. GIORDANO*.
- COTTIN et SALOZ: Endocarditis rhumatismale à évolution pseudo-septiques sous l'influence d'accès palustres. *Rev. Méd.* **1924**, 47.
- LE DANTEC: *Précis de pathologie exotique*. Paris: Gaston Doin 1924.
- DAVIES: Unusual or obscure case: benign tertian malaria associated with urticaria. *East African med. J.* **13**, 146 (1936).
- DAVILLÉ: *Arch. Méd. Paris*, Nov. **1894** (zit. nach LE DANTEC).
- DAVIS and C. CLARKE: Malaria. *Bristol med.-chir. J.* **1920**, 38.
- DEUSKAR: An unusual case of Malaria. *Indian med. Gaz.* **1927**, 122.

- DIMITRIU, C. C. et A. POPOVICI: Paludisme associé à l'urticaire et au syndrome douloureux abdominal aigu. Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest **1935**, 99.
- DRESSLER, W.: Atlas der klinischen Elektrokardiographie. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
- Klinische Elektrokardiographie. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1934.
- DUDGEON, L. S. and C. CLARKE: A contribution to the microscopical histology of malaria. Lancet **1917**, 153.
- DUMITRESCO-MANTE: Sur un cas d'urticaire palustre. Crise hémoclassique précédant l'accès fébrile urticarien. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1925**, 200.
- DUMOLARD: Ann. de Méd. **1926**.
- AUBRY et GRANGER: De l'aortite paludéenne. Rev. méd. d'Alger **1913**, 1.
- DUNIS u. KORTH: Die Beurteilung eines pathologisch-veränderten Zwischenstückes (ST-Intervall) im Elektrokardiogramm. Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1291.
- ECKHARDT, A. E.: Beitrag zur Verträglichkeit parenteraler Atebrin-Plasmochin-Behandlung bei Malaria. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1933**, 475.
- EDENS, E.: Digitalisfibel. Berlin: Julius Springer 1938.
- EICHHOLTZ, F.: Beitrag zur Pharmakologie des Plasmochins. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1927**, Beih., 89.
- Bemerkungen zur Arbeit von DE LANGEN und STORM. Klin. Wschr. **1935 I**, 716.
- ENGEL, P. v.: Seltener histologischer Befund bei Malaria perniciosa syncopalis. Zbl. Bakter. Orig. **96**, 340 (1925).
- EWING: Indian J. exper. Med. **6**, 119 (1902).
- FAIRLEY and DEW: The causes of death from malaria in Palestine — a study in cellular-pathologie. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **13**, 121 (1920).
- FISCHER, O. u. W. WEISE: Über Wirkungen und Nebenwirkungen des Plasmochins bei der Behandlung der menschlichen Malaria. Dtsch. med. Wschr. **1927 II**, 1380, 1421.
- FONTOYNONT: Les lésions vasculaires dans le paludisme. Congr. Santé publique et Prévoyance sociale, Marseille 1922. Comptes rendus, p. 221.
- FORLANINI: Della insufficienza miocardica. Congr. de med. internat. Roma, Okt. 1896.
- FORNABIO: Sur la dilatation aigue du coeur dans les fièvres malariques. Semaine méd. **1900**, 309.
- GAGE: Algid Malaria. Ther. Gaz. **50**, 77 (1926).
- GALLENZA: Tachicardia parossistica e dilatazione acuta di cuore da malaria. Policlinico Suppl. **1900**.
- I disturbi cardiaci nella malaria. Policlinico, sez. prat. **1901/02**, 875.
- GANGULI: Treatment of malaria with Atebrin with records of blood pressure and electrocardiogram. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1933**, 413.
- GARIN: Evolution du paludisme contracté en Orient chez des sujets de retour en France depuis l'armistice. Rev. Méd. trop. **1924**, 56.
- et PASQUER: Urticaria et Malaria. Lyon méd. **1917**, 499.
- GASKELL, J. F. et W. L. MILLAR: Studies on malignant malaria in Macedonia. Quart. J. Med. **1920**, 381.
- GIAUNI, G.: La dilatazione dell'aorta e osservazione di alcuni casi. Riv. Malariol. **1929**, 149.
- GIORDANO, F.: Cuore da malaria in operati rimpatriati dall'A.O.J. Incurabili **6**, 22 (1938). Ref. Riv. Malariol. **1938**, 45.
- GIORDANO, P.: La dilatazione cardiaca nei malarici. Giorn. ital. Clin. trop. **2**, 68 (1938). Ref. Riv. Malariol. **1938**, 44.
- GRANJUX: Le paludisme chronique. Rev. Méd. trop. **1921**, 100.
- GRIESINGER, W.: Malariakrankheiten in VIRCHOWS Handbuch. Erlangen 1864.
- HAMMOND, F. A. L.: Malarial gangrene. Indian med. Gaz. **1913**, 228.
- HECHT, G.: Experimentelle Untersuchung von Zirkulationsstörungen durch Plasmochin und Atebrin. Klin. Wschr. **1935 I**, 714.
- Verteilung des Atebrins im Organismus. Arch. f. exper. Path. **183**, 87 (1936).
- HEGLER: Infektionskrankheiten. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- u. E. G. NAUCK: Die Malaria. In BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1934.
- HESSE, W.: Malaria comatosa und Malaria-Meningitis bei Tertianafieber. Zbl. inn. Med. **1918**, 385.
- Chron. rezidivierende Malaria tertiana. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 915.

- HOCHREIN u. KELLER: Über die Wirkung des Adrenalins und adrenalin-verwandter Körper (Sympatol und Ephetonin) auf den Kreislauf. *Arch. f. exper. Path.* **156**, 37 (1930).
 — u. R. MATTHES: Anämie und Angina pectoris. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 1 (1935).
 HOLZMANN, M.: Klinische Erfahrungen mit elektrokardiographischen Brustwandableitungen. *Arch. Kreislaufforsch.* **1**, H. 1—6 (1937).
 HOOPS, A. L.: Review of published results obtained with atebtrin in treatment of malaria in Malaya, including record of one year's treatment of malaria with atebtrin on European owned estates served by Malacca Agricultural Medical Board. *Malayan med. J.* **8**, 215—235 (Dez. 1933).
 HUGHARD: *Malattie del cuore e dell'aorta*, Vol. II.
 HUPPENBAUER, C. B.: Unsere Erfahrungen mit der Malaria der Versorgungsberechtigten. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **1929**, Beih., 35.
 JAFFÉ u. STERNBERG: Kriegspathologische Erfahrungen. *Virchows Arch.* **231**, 378 (1921).
 JAMES, S. P., W. D. NICOL and P. G. SHUTE: A study of Induced Malignant Tertian Malaria. *Proc. roy. Soc. Med.* **25**, 1153 (1932).
 JAMES, W. M.: The localisation of malarial parasites in man. *Proc. internat. Conference on Health. Problems in Trop. America 1924*, Kingston p. 67.
 JEANSELME et DALMIER: La pression artérielle dans le paludisme secondaire. *Presse méd.* **1918**, 599.
 JOYEUX et SICÉ: *Précis de médecine coloniale*. Paris: Masson & Cie. 1937.
 KARVE, S. D.: Malarial Pneumonia. *Kenya med. J.* **1926**, 116.
 KASSIRSKY, BUROWA u. UMIDOWA: Beitrag zum Studium des Zirkulationssystems bei der Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **1934**, 66.
 KELSCH, A. et P. L. KIENER: *Maladies des pays chauds*. Paris: Baillière & Fils 1889.
 KOCH, E.: *Allgemeine Elektrokardiographie*. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1937.
 KORTH u. SPANG: Die Wirkung des Digitoxins auf Elektrokardiogramm und Herzmuskel der Katze I. *Arch. f. exper. Path.* **184**, 349 (1937).
 KRÖBER, F.: Erfahrungen mit Atebrin, per os zur Prophylaxe, per injectionem zur Behandlung der Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **40**, 119 (1936).
 KROETZ, CHR.: Formen der Coronarinsuffizienz. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **1936**, 48.
 LANCERAUX: De l'aortite en plaques d'origine palustre. *Semaine méd.* **1899**, 190.
 — De l'aortite paludique. *Semaine méd.* **1899**, 229.
 DE LANGEN u. C. J. STORM: Experimenteel onderzoek van circulatiestoornissen door plasmochine en atebtrine. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **74**, 1646 (1934).
 LAUBRY et WALSER: Les Myocardies, syndromes d'insuffisance cardiaque fonctionnelle. *Paris méd.*, Juli **1925**.
 LAVERAN: *Du Paludisme*. Paris 1891.
 — Des relations de l'aortite avec le paludisme. *Semaine méd.* **1899**, 246.
 LEGER, M. et P. RYCKEWAERT: Hématozoaire de la fièvre quarte et accès pernicieux mortel. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **1917**, 879.
 LEIPOLDT: A note on the Blood Pressure of malarious Children. *Med. J. S. Africa* **1917**, 94.
 LEONE, R.: Sulla perniciosa sincopale (contributo anatomo-clinico). *Riforma med.* **37**, 626 (1921).
 LINTWAREFF: Beiträge zum Studium der Malariopathogenese. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **1936**, 63.
 LOEWY: Beitrag zur Symptomatologie der Malaria. *Med. Klin.* **1918 I**, 287.
 LORANDO, N., N. CHANIOTIS et P. CHOREFTIS: Purpura et Paludisme. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **31**, 290 (1938).
 LOTZE, H.: Unspezifische Infekttherapie. *Med. Welt* **1936 I**, 631.
 LUNGWITZ, W.: Blutdruckverhältnisse und deren Beherrschung bei Fieberkurven. *Med. Welt* **1936 II**, 1809.
 MACFIE and INGRAM: Three cases of cardiac aneurysm in nativ boys of the gold coast. *Ann. trop. Med.* **14**, 147 (1920/21).
 MACKENZIE, S.: *Ref. Riv. Malariol.* **1928**, 538.
 MAGLIONE, R. e D. BOCCIA: *Ref. Riv. Malariol.* **1928**, 349 aus *Rev. sud-amer. Endocrinologia*, 15. Sept. **1926**.
 MANCA, S.: La pression arteriosa nella malaria. *Cuore*, ottobre **1932**.
 MANOHAR, K. D. and K. K. KHOSRAWY: Anginal Pain in a case of malaria. *Indian med. Gaz.* **1938**, 151.

- MANSON-BAHR: *Mansons Tropical diseases*. London: Cassell and Company 1935.
- MARAGLIANO: Das Verhalten der Blutgefäße im Fieber und bei Antipyrese. *Z. klin. Med.* **14**, 309; **17**, 291.
- MARCHIAFAVA: *La perniciosita nella Malaria*, p. 38. Roma: Ed. Pozzi 1928.
- e BIGNAMI: *La infezione malarica*. Milano: Vallardi 1902.
- MASELLI: Il sistema nervoso vegetativo nella infezione malarica. *Policlinico, sez. med.* **1927**, 441.
- MAYER, M.: Über intravenöse Atebrinbehandlung der Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **37**, 479 (1933).
- MELDOLESIG: Lo stato funzionale della circolazione nei malarici. *Cuore*, ottobre **1926**. *Ref. Riv. Malariol.* **1928**, 533.
- MELNOTTE, P.: Contribution à l'étude des atteintes rénales au cours du paludisme. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **1930**, 958.
- MENDIOROZ, J.: *Ref. Riv. Malariol.* **1928**, 538 aus *Terc. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. d. Norte. Buenos Aires* **1927**, 482.
- MENESES HOYOS, J. e I. L. PORTILLO: Estudio experimental de la acción farmacológica de los principales remedios antimaláricos sobre el corazón. *An. Inst. Biol. Mexico* **1937**, 353.
- MENK, W.: *Die chemotherapeutische Bekämpfung der Malaria*. *Habilschr. Hamburg* 1938.
- MICHELETTI e MARINA: Contributo allo studio delle localizzazione parassitaria nelle infezioni malariche perniciose. *Ann. Med. nav. e colon.* **35**, 162 (1929).
- MIKELADZE, SCH.: Zur Frage des Blutdruckes bei der Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **1926**, 87.
- Sur la relation entre les pressions artérielles et la viscosité sanguine chez les paludéens. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **1926**, 540.
- MOHR, W.: Herzstörungen bei Malaria tertiana. *Verh. 12. Jahrt. tagg dtsch. Ges. Kreislauforsch.* **1939**, 247.
- MONIER-VINARD: Le paludisme chronique. *Rev. Méd. trop.* **1921**, 100.
- et CAILLÉ: La tension artérielle dans le paludisme fébrile. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1917**, 449.
- MONTEL, TRAN VAN AU et DANG VAN CUANG: Tension artérielle et viscosité sanguine dans le paludisme chez les Annamites de Cochinchine. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **1924**, 799.
- MONTELEONE: Frequenza del polso come equivalente di accesso malarico. *Policlinico, sez. prat.* **1925**, 305.
- MONTELEONE, B.: Significato delle modificazioni della frequenza delle pulsazioni nella Malaria. *Riv. Malariol.* **1929**, 401.
- MOREAU, L.: Sur deux cas de gangrène du pied et de la jambe, ayant pour cause une artérite d'origine palustre. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **11**, 28 (1918).
- MORENAS et BRUNS: Accès perniciose de Paludisme observé à Lyon chez un sujet ayant quitté l'Algérie depuis un mois. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **1936**, 953.
- MOSTO, D. e BRACHETTO e D. BRIAN: Sobre la anatomia patologica del paludismo. *Semana méd.* **34**, 1105 (1927).
- MOTTA, G.: Il comportamento dell'elettrocardiogramma nel coniglio in seguito ad iniezioni intramuscolari di Atebrin. *Riv. Malariol.* **1937**, 1.
- MÜHLENS, P.: Behandlung akut bedrohlicher Zustände bei Tropenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1914 I**, 737.
- Über Malariagefahren und ihre Verhütung durch Chininprophylaxe und Chinintherapie. *Münch. med. Wschr.* **1916 II**, 1398.
- Die Plasmodiden, S. 1475. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1921.
- Die Behandlung der natürlichen menschlichen Malariainfektion mit Plasmochin. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **1926**, Beih. 325.
- Über Malariatodesfälle bei Seeleuten, insbesondere 2 Fälle von Malariaencephalitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 440.
- Über Plasmodium ovale (STEPHENS). *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **38**, 367 (1934).
- Über Kriegsmalaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **41**, 90 (1937).
- u. O. FISCHER: Die Behandlung der natürlichen menschlichen Malaria mit Plasmochin. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **1927**, Beih. 7.

- MÜHLENS, RUGE, ZUR VERTH: Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. Leipzig: Georg Thieme 1938.
- NAAMÉ: Pneumo-Paludisme. Cocchonidine et extract surréal ou Adrenalin. Ref. Rev. Méd. trop. **1922**, 57. Original: Rev. Tun. Sci. méd., März **1922**.
- NAUCK, E. G.: Über Malariatodesfälle bei Seeleuten. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 774.
— u. W. WEISE: Über einen bemerkenswerten Fall von Malaria comatosa. Festschr. Prof. GABBI.
- NOCHT, B. u. M. MAYER: Die Malaria. Berlin: Julius Springer 1936.
- NYLIN: Physiologische und pathologische Herz-Volumenschwankungen. Verh. 12. Jahrtag dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1939**, 369.
- OSLER: A case of multiple gangrène in Malaria fever. Bull. Hopkins Hosp. **1900**, 41.
- OTTONELLO: Ref. Riv. Malariol. **1928**, 537.
- PAISSEAU et LEMAIRE: De l'insuffisance surrénale dans le paludisme. Presse méd. **1916**, 545.
— — La cachexie aigue du paludisme primaire. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1916**, 2204.
— — Gangrène palustre. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **33**, 219 (1917).
- PIAZZA-MARTINI: Sull'angina pectoris d'origine malarica. Coltura med. moderna **1922**.
- PLEHN, A.: Macedonische Malaria oder Malaria der Chiningewöhnten. Dtsch. med. Wschr. **1918 II**, 1269, 1296.
— Zur Parasitologie, Klinik und Therapie der Malaria. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 146, 185.
— Zur Epidemiologie der Malaria. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1919**, 371.
- POTAIN: Sur une aortite aigue transitoire d'origine paludéenne. Semaine méd. **1899**, 253.
- PULAY, E.: Klinische Beobachtungen über pathologische Herzbefunde bei Malaria. Med. Klin. **1918 I**, 1120.
- QUADRI, G.: Sul compartamento della pressione arteriosa nella infezione malarica. Poli-clinico, sez. med. **1904**, 525.
- RAUZIER: De certaines localisations cardiaques de l'impaludisme aigue. Rev. Méd. **1890**, 486.
- REICHMANN: Über das Verhalten des arteriellen Blutdrucks im Fieber. Dtsch. med. Wschr. **1889 I**, 784.
- REINHART: Über die Eignung der Sphygmovolumetrie zur Bemessung der Systolengröße. Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 300 (1918).
- RIEBOLD, G.: Komplikationen der Malaria von seiten des Gefäßapparates. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 412.
- ROBERTS, ST. R.: The influence of malaria on the circulation. Amer. J. trop. Med. **2**, 463 (1922).
- RODRIGUEZ: Un caso de aortitis paludica. Rev. méd. cubana **20**, 262 (1912).
- SANTOU, RICHET fils et SCHULMANN: Etat clinique et pathogénique de certaines oedèmes palustres, l'oedème palustre inflammatoire. Ann. Méd., Febr. **1922**.
- SCHABASCHON, D.: Ref. Riv. Malariol. **1928**, aus Russk. Ž. trop. Med. **1925**, Nr 1.
- SHELLONG, F.: Elektrokardiographische Diagnostik der Herzmuskelerkrankungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1936**, 288.
— Funktionsprüfung des Kreislaufs als Untersuchungsmethode. Klin. Wschr. **1936 I**, 361.
— Ziele und Wege der E.K.G.-Forschung. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1537.
— u. STETZER: Das Digitaliselektrokardiogramm. Grundsätzliches über die Deutung des menschlichen Elektrokardiogramms. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1785.
- SCHERF: Lehrbuch der Elektrokardiographie. Wien: Julius Springer 1937.
- SCHILLING, C.: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von BERGMANN-STAEHELIN. 2. Aufl., Bd. 1, Teil 2. Berlin: Julius Springer 1925.
- SCHULEMANN, W.: Die Wirkung der synthetisch dargestellten gegen Malaria wirksamen Arzneistoffe. Conferenze sulla Malaria. Beih. Riv. Malariol. **1935**, 33.
- SCHULEMANN u. MEMMI: Plasmochin, ein synthetisches gegen die Malariainfektion wirksames Chinolinderivat. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. Beih. **1927**, 59.
- SCHUNTERMANN, C. E.: Zur Frage der Kreislaufwirkung des Sympatol. Klin. Wschr. **1931 II**, 1764.
- SCHWENKEBECHER: Malaria. In Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914—1918, herausgeg. von v. LOHJERNING, Bd. 3, S. 273. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1921.
- SCHWINGEL, E.: Die Bewertung der Anfangsschwankung des Elektrokardiogramms bei der Herzfunktionsprüfung. Z. exper. Med. **98**, 539 (1936).

- SERGEANT: Etude expérimentale du paludisme. Arch. Inst. Pasteur Afrique N. **1921**, 132.
- SEYFARTH, C.: Der Malariatod. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1924**, 289.
- Die Malaria. HENKE-LUBARSCHE' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I/1. Berlin: Julius Springer 1926.
- SHIROKOGOROV, Y.: Symmetrical gangrene of Lower Extremities in Malaria and its Pathogenesis. Ref. Trop. Dis. Bull. **1936**, 264.
- SIGNORELLI: Zit. nach ASCOLI.
- SIMEONS, A. T. W.: Follow-up of a mass treatment with injectable Atebrin. Indian med. Gaz. **1938**, 713.
- SINCKE: Vorläufige Mitteilung über elektrokardiographische Befunde an Kranken mit Malaria. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1332.
- SIOLI, F.: Prüfung des Plasmochins bei der Impfmalaria der Paralytiker. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1926**, Beih. 19.
- SLAUGHTER, W. H.: Symmetrical Gangrene of Malarial Origin. J. amer. med. Assoc. **86**, 1607 (1926).
- SPANG, K. u. C. KORTH: Die Wirkung des Digitoxins auf Elektrokardiogramm und Herzmuskel der Katze. II. Arch. f. exper. Path. **188**, 690 (1938).
- STANLEY DE SYLVA: Observations on some interesting cases occurring during the malaria epidemic in Ceylon. J. trop. Med. **1935**, 66.
- STAUSS, H.: Die klinischen Nebenwirkungen des Plasmochins und des Atebrins. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **43**, 19, 55 (1939).
- STRÜMPFEL: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Leipzig: F. C. W. Vogel 1934.
- TANON: Le Paludisme chronique. Rev. Méd. trop. **1921**, 100.
- TAUTE: Ärztliches aus dem Krieg in Ostafrika 1914—1918. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1919**, 523.
- TRIANAPHYLLOIDES: Zit. nach ZIEMANN.
- TSKIMANAURI, G.: Zur Pharmakologie des Plasmochins. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1931**, 89.
- TURNICEK: La distribution inégale des muscles artériels. Rev. Méd. **1924**, 537.
- UHLENBRUCK, P.: Die Herzkrankheiten im Röntgenbild und Elektrokardiogramm. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936.
- VITELLI: Bradicardia da malaria. Gazz. Osp. **1910**.
- WALSER: La myocardie, p. 64. Paris 1925.
- WEBER, A.: Die klinische Bedeutung der Veränderungen von S—T und T im Extremitäten-elektrokardiogramm. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 430.
- WEISS, A.: Über eine Elektrokardiogrammveränderung in Ableitung III. Zbl. inn. Med. **1939**, Nr 19.
- WEITZ, W. u. H. WARNECKE: Was kann aus Größenveränderungen der Zacken des Elektrokardiogramms, besonders der T-Zacke geschlossen werden? Nordwestdsch. Ges. inn. Med., 27. Tagg Greifswald 1938.
- WIENS, D.: Über den Einfluß der Malaria auf das sympathische Nervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **47**, 774 (1913).
- ZADEK: Die Messung des Blutdrucks am Menschen mittels des BASCHSchen Apparates. Z. klin. Med. **2**, 509 (1881).
- ZIEMANN: In MENSES Handbuch der Tropenkrankheiten, Bd. 3. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1924.
- Über Kriegsmalaria und Malariafolgen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1937**, 73.
- ZISCHINSKY: Über die Behandlung der diphtherischen Kreislaufstörungen. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1823.

Einleitung.

Die Fortschritte in der Chemotherapie und die Sanierung weiter Landstriche konnten der Malaria in den letzten Jahrzehnten vieles von ihrer Gefahr als Volksseuche nehmen. Trotzdem ist auch heute noch die Zahl der Todesfälle an dieser Krankheit, vorwiegend an Malaria tropica, verhältnismäßig hoch.

Dies trifft besonders für die Gebiete zu, in denen keine Prophylaxe getrieben wird oder eine frühzeitige Behandlung nicht stattfinden kann. Auch Fehldiagnosen und zu spät erkannte Malariaerkrankungen tragen immer noch in nicht unerheblichem Maße zur Erhöhung der Sterblichkeit bei.

Nach der Gruppierung von SEYFARTH sind es vorzüglich *drei Formen* des Krankheitsverlaufes bei der Malaria, die den *größten Prozentsatz der Todesfälle* stellen:

I. die septikämische Form, II. die cerebrale Form, III. die kardiale Form.

Während die ersten beiden Formen immer schon anerkannt waren, ist die kardiale Form häufig unterschätzt worden. Die Kreislaufstörungen und Herzmuskelschädigungen bei Malaria wurden lange Zeit hindurch wenig oder gar nicht beachtet und ihnen bei der Besprechung der Klinik dieser Krankheit eine nebensächliche Rolle zugeschrieben. Die Hauptaufmerksamkeit galt den Veränderungen an den blutbildenden Organen wie Leber und Milz, welche sicher in der Mehrzahl der Fälle in höherem Maße an dem Krankheitsprozeß beteiligt sind, als das Herzgefäßsystem. Doch spielt die Schädigung des Herzens bei Malaria, mag sie auch nur gering sein, eine weit größere Rolle, als man es lange Zeit hindurch annehmen zu müssen glaubte.

Die Klinik der Störungen des Herzens und der Gefäße im Verlauf einer Malaria.

a) Übersicht über die Literatur.

Unter der sehr ausgedehnten Malerialiteratur nehmen die Berichte über Störungen von seiten des Herzgefäßsystems einen verhältnismäßig kleinen Raum ein. Ehe wir auf unsere eigenen Untersuchungsergebnisse zu sprechen kommen, ist es von Wichtigkeit, einen Überblick über das vorliegende Schrifttum zu geben.

Eine der ersten ausführlichen Darstellungen perniziös-synkopaler Malariaformen stammt aus dem Jahre 1894 von DAVILLÉ, der 5 Fälle dieser Art beobachtete. Er wies besonders auf die heftigen Schmerzen in der Herzgegend und die gleichzeitig damit einsetzende Schwäche bis zur Bewußtlosigkeit hin. Doch waren diese Beobachtungen vereinzelt, denn noch 1899 sagt MANNABERG in der Darstellung der Malaria in NOTHNAGEL'S Handbuch: „Das Herz partizipiert an dem Malariaprozeß nur wenig“, und MARCHIAFAVA und BIGNAMI lehnen um die gleiche Zeit eine Herzbeteiligung bei Malaria ab. In demselben Jahr aber noch wurde erstmalig in der wissenschaftlichen Literatur die *Möglichkeit stärkerer Gefäßwandveränderungen* durch die Malariaerkrankung erörtert. LANCEREAUX stellte damals seine These von der malariebedingten *Aortitis* auf und glaubte, daß dieser Malariaaortitis ein spezifisch pathologisch-anatomisches Bild zukäme. Die Hauptveränderungen dieser Aortitisform sollten seiner Ansicht nach in der Tunica externa beginnen, von dort die Media komprimierend zu deren Atrophie führen und schließlich wabenartige Plaques an der Aortenintima hervorrufen. Er unterschied diese Aortitis „en plaques“ von der generalisierten Arteriitis und Aortitis bei Arteriosklerose und von der luischen Arteriitis, die seiner Ansicht nach mehr die peripheren Gefäße befallen sollte. Nicht den akuten frischen Malariafällen schrieb er dieses Bild zu, sondern erst den chronischen, über lange Jahre bestehenden Infektionen. Bei diesen sei die Prognose

dann ungünstig und könne schließlich zu Aneurysmen, ja selbst zu deren Ruptur führen.

LAVERAN und COLIN wandten sich energisch gegen diese Behauptung, noch ehe durch die Untersuchungen von HISS und anderen diese These von der Malaria-aortitis hinfällig wurde. Ersterer wies an Hand seiner großen Erfahrung darauf hin, daß es sich nicht um ätiologische Zusammenhänge bei dem Auftreten einer Aortitis oder eines Aneurysmas und einer Malaria bei dem gleichen Patienten handele, sondern daß hier ein zufälliges Nebeneinander vorliege, und daß man der Malaria für die Entstehung der Aortitis eine höchst sekundäre Rolle zuschreiben müsse. Diese könne lediglich darin bestehen, daß sie ebenso wie die Anämie den Organismus schwäche und durch Herabsetzung der Abwehrkräfte die Entstehung einer Gefäßerkrankung begünstige. Trotz der eindeutigen Widerlegungen LAVERANs hielt LANCEREAUX an seiner Behauptung fest, ohne allerdings neue Beweise für sie zu erbringen.

Im gleichen Jahr griff POTAIN diese These auf und berichtete über den Befund einer Aortenverbreiterung bei einem 25jährigen Malariakranken. Er sprach von malariabedingter Aortitis und glaubte annehmen zu müssen, daß „die Malaria wie andere Infektionskrankheiten zu einer Aortitis mit Erweiterung“ führen könnte. Diese Aortitis verschwand, wie er mitteilte, ebenso wie die Verbreiterung auf Chininmedikation.

1900 berichtete FORNARIO aus Kairo über Beobachtungen von *Veränderungen der Herzgröße* bei Malaria. Er fand unter 55 untersuchten Malariafällen 13mal Herzverbreiterung im Fieberanfall, die diesen manchmal um 8—10 Stunden überdauerten und sich dann langsam wieder zurückbildeten. 12mal handelte es sich um Kinder mit schweren täglichen Fieberanfällen. Die Verbreiterung des Herzens war allseitig und ging mit einer Verdoppelung des 2. Tones an der Basis einher. Auffälligerweise war die Verbreiterung der Herzdämpfung oft stärker als die Leber- und Milzvergrößerung und ging auch weniger schnell zurück. Nur 2mal fanden sich unter diesen 55 Kranken organische Herzleiden, einmal eine Myokarditis, zum anderen eine ulceröse Endokarditis, für beide lehnt der Verfasser aber den Malariaursprung ab.

Die folgenden Jahre brachten keinerlei weitere Beobachtungen. Lediglich RODRIQUEZ berichtete 1912 über einen Fall von Malariaaortitis, und 1913 griffen DUMOLARD, AUBRY und GRANGER die „aortite paludéenne“ LANCEREAUXs wieder auf und glaubten ihr nach ihren Untersuchungen in Algier ein eigenes histologisches Bild geben zu müssen. Im gleichen Jahre veröffentlichte WIENS seine Untersuchungen über das Verhalten des Blutdruckes bei Malariakranken und wies auf die starke Blutdrucksenkung im Malariatieberanfall hin. 1914 schilderte MÜHLENS die einzelnen Malariaformen und sagte von der kardialgischen, daß sie zwar nicht die allergefährlichste wäre, daß sie aber außerordentlich bedrohlich werden könnte, wenn sie in die algide Form überginge. Eine der wesentlichsten Ausführungen wurde von ASCOLI in der Monographie über die Malaria gemacht. Im folgenden soll die dort niedergelegte Beobachtung über Kreislaufstörungen und Herzscheidigungen bei Malaria etwas ausführlicher wiedergegeben werden, da sie grundlegende Feststellungen enthält.

Bei der Beobachtung des *Pulses* der Malariakranken machte er folgende Feststellungen:

Unter dem Fieberanfall kommt es zu typischen Pulsveränderungen, die Frequenz nimmt zu, die Schlagfolge kann im Anfang des Anfalles unregelmäßig werden. Die Pulsqualität ist im Schüttelfrost hart und klein, der anfangs monokrote Puls wird beim Schweißausbruch oder auch schon auf der Fieberhöhe dikrot. Puls und Temperatur gehen in den meisten Malariafieberanfällen parallel. Anfallsweise auftretende Pulsbeschleunigungen, die im Wechsel mit Fieberanfällen, als Äquivalente sozusagen, auftreten, beschrieb der Mitarbeiter ASCOLI^s SIGNORELLI. Pulsverspätungen gegenüber der Herzkontraktion wurden bei schweren Malariafällen gefunden, worauf früher schon FEDERICI und MARINO hinwiesen. Während der Anfälle konnten gelegentlich auch andere Rhythmusstörungen außer Tachykardien beobachtet werden. Nach sehr schweren Anfällen fanden frühere Autoren lang dauernde Bradykardien (HOCHÉ und VITELLI) von 40—50 Schlägen in der Minute. Meist kommt es aber zu mehr oder weniger ausgesprochenen Tachykardien und zur Puls labilität, worauf vor ASCOLI schon GALLENGA hinwies. Die Bradykardien können oft 5—8 Tage nach dem Anfall bestehen bleiben (RAUZIER). Sie werden nicht, wie ASCOLI feststellt, durch Atropin beeinflusst und haben ihren Ursprung in einer Myokardschädigung. Während des Fiebers wurden solche Bradykardien nicht gefunden.

Zur Frage der *Herzverbreiterung* bemerkt ASCOLI: Die Herzdämpfung kann, worauf 1858 DUCHEK und etwas später GRIESINGER schon hinwiesen, nach allen Richtungen verbreitert sein. Der Spitzenstoß ist meist deutlich tastbar. Die Rechtsverbreiterung, hier folgt ASCOLI den Ausführungen SIGNORELLI^s, überwiegt meist. In schweren Fällen kann die Dilatation des Herzens zu dem Bild einer richtigen Mitralinsuffizienz führen. Bei der allseitigen Vergrößerung des Herzens tritt ein Elastizitätsverlust ein; in diesen Fällen ist der erste Ton über der Spitze meist unrein, oft sogar kann es infolge dieser Mitralinsuffizienz zur Entwicklung eines wirklichen systolischen Geräusches kommen. Auch alle anderen Erscheinungen der beginnenden oder vollendeten Kreislaufdekompensation können auftreten. ASCOLI selber sah einen solchen Fall, er verweist aber auf RAUZIER, der in 11 Fällen diese Erscheinungen beobachtete. Der Beweis der malariogenen Ursache wurde in diesen wie auch in Fällen von GALLENGA dadurch erbracht, daß das ganze Erscheinungsbild der Dekompensation unter der Chininbehandlung verschwand.

Von Wichtigkeit ist auch der Hinweis ASCOLI^s, daß es infolge der Milzvergrößerung zu einer Querlagerung des Herzens bei Malaria kommen kann, und daß der Spitzenstoß sich dann nach außen und etwas nach oben verschiebt. Die fast regelmäßige Verstärkung des 2. Pulmonaltones wurde vorher schon von NAAMÉ zusammen mit einer Spaltung des 1. Tones als Zeichen der Mitralinsuffizienz und Kreislaufschwäche aufgefaßt. SIGNORELLI glaubt beim Abklingen des Anfalles das systolische Geräusch, das auch GRIESINGER schon feststellte, am lautesten über der Pulmonalis gehört zu haben, dieser Ansicht stimmt auch ASCOLI bei.

Einen sehr wesentlichen Abschnitt umfaßt die *Blutdruckveränderung bei Malaria*. Hier konnten ASCOLI und SIGNORELLI die ersten sorgfältigen Feststellungen machen und einige früher vertretene Ansichten, die widersprechende Angaben gemacht hatten, richtigstellen. Es hatte nämlich die Ansicht bestanden, daß der Blutdruck im Malariaanfall eine erhebliche Zunahme erführe, und daß ältere Menschen mit beginnender Arteriosklerose dadurch gefährdet würden.

FEDDERN fand eine leichte Erhöhung des Druckes, QUADRI eine Senkung im Fieberanfall. Demgegenüber konnten die obengenannten Verfasser feststellen:

1. Der Blutdruck der Malariakranken ist immer niedriger als beim normalen Menschen.

2. Die Malaria tropica führt im allgemeinen zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als die anderen Malariaformen.

3. Unmittelbar mit dem Beginn des Fiebers kommt es zu einer Blutdruck-erhöhung, der meist gleichzeitig mit dem Fieberhöhepunkt eine größere Senkung folgt. Diese ist um so stärker, je höher der Fiebergipfel ist. Nur selten zieht sich die Anfangssteigerung bis zum Gipfel des Fiebers hin. Bei Fieberabfall und Schweißausbruch sinkt der Blutdruck *immer* ab.

4. Bei rascher Aufeinanderfolge der Anfälle zeigt der Druck eine zunehmende Senkung.

5. Die Senkung des Blutdruckes nach dem Fieber bleibt noch einige Zeit bestehen.

6. Die Wiederherstellung des normalen Druckes steht in enger Wechsel- beziehung zum Allgemeinzustand des Menschen, besonders zum Blutbild und verzögert sich um so mehr, je schwerer das Krankheitsbild war.

7. Es bestehen Beziehungen zwischen Leukocytenwerten und Blutdruck, ebenso wie zum Puls. Die vorübergehende Drucksteigerung entspricht einer anfänglichen Leukocytose, der Druckabfall der folgenden relativen Leukopenie. Die Steigerung der Pulsfrequenz trifft zusammen mit der Blutdrucksteigerung und die Abnahme der Pulsbeschleunigung mit dem Blutdruckabfall.

8. Die Herzverbreiterung ist häufig proportional der Hypotonie, beide bleiben mehrere Tage auch bei Behandlung noch bestehen.

9. Bei schweren Anämien und Kachexie bleibt die Hypotonie sehr lange zurück.

Diese *Blutdrucksenkung*, die sehr erheblich sein und lange Zeit dauern kann, ist eine der *grundlegendsten Kreislaufveränderungen bei Malaria*. Sie kann für Gefäßkrisen von großer Wichtigkeit sein, besonders im Hinblick auf Zirkulationsstörungen in den großen Bauchdrüsen. Daneben aber spielt sie für die Durchblutung des Herzmuskels eine nicht unerhebliche Rolle. Hier führt sie nach Ansicht ASCOLI'S zusammen mit Störungen der Durchströmung der kleinsten Capillaren zu Herzmuskelschädigungen, besonders da die Coronararterien in gewissem Sinne auch funktionelle Endarterien sind. Mit dieser teilweisen Schädigung des Herzmuskels und des spezifischen Nervensystems werden Rhythmusstörungen erklärt; allerdings sind auch die toxischen, besonders aber die auf die Vasomotorenzentren wirkenden Momente dafür von Bedeutung. Die pathologisch-anatomischen Grundlagen für diese Ansicht sollen später noch besprochen werden.

Daß die Kreislaufstörungen von vielen Autoren wenig oder nicht beobachtet wurden, daß sogar behauptet werden konnte, die Malaria schädige das Herz wenig oder gar nicht, dürfte nach ASCOLI'S Ansicht zum Teil daran liegen, daß die Störungen häufig nicht direkt ins Auge fallen und auch unter Umständen schwer abgrenzbar sind. Der Hinweis auf die schwere kardialgische und synkopale Form genügt, um die Gefährlichkeit dieser Veränderungen zu beweisen. Die subjektiven Erscheinungen der leichten Atemnot, des Herzklopfens, des Druckgefühles in der Brust, sowie die Neigung zu Ödemen weisen eindeutig

auf Kreislaufdekompressionszeichen hin. Angina pectoris-artige Zustände wurden von einer ganzen Reihe Autoren gesehen (LAVERAN, KOUNDRIOUTZKOFF, M. SEGALÉA). Ob es sich hier um Neuritiden des Plexus cardiacus handelt oder ob Myokardveränderungen durch die Herzerweiterung eine ursächliche Rolle spielen, wird als noch fraglich bezeichnet. Das Vorkommen von Endokarditiden und Aortitiden lehnt ASCOLI ebenso ab, wie das Auftreten endarteriitischer Prozesse. Doch gibt er andererseits zu, daß es zur Quellung und Zerstörung der Capillarendothelien kommen kann. Abschließend glaubt der Verfasser, der Ansicht DUTROULAU's weitgehend beipflichten zu müssen, der allerdings auf mehr theoretischem Wege zu der Behauptung kam, daß die Kreislaufstörungen bei Malaria, wenn auch nicht an erster Stelle, so doch von großer Bedeutung seien.

PAISSEAU und LEMAIRE machten 1916 den Versuch, ein Nebennierensyndrom bei Malaria aufzustellen und als Haupterscheinung dieses Syndroms die Blutdrucksenkung zu bezeichnen. Auch in neuerer Zeit haben französische Autoren nochmals auf diese These zurückgegriffen. Doch begründen weder die einen noch die anderen ihre Ansicht durch ausgedehntere pathologisch-anatomische Untersuchungen oder durch Tierexperimente. Die 1917 von MONIER-VINARD und CAILLÉ mitgeteilten Blutdruckuntersuchungen bestätigen im wesentlichen die ASCOLISchen Befunde. Sie stellten ebenso während des Fieberanstieges eine Steigerung des Maximaldruckes und sodann auf Fieberhöhe eine Senkung des Druckes fest.

STRÜMPPELL hatte über vereinzelte Fälle von akuter Herzdilatation während und nach Malariaanfällen berichtet. Doch waren sonst in der deutschen Literatur bis zur Arbeit von PULAY und JAFFÉ ausführliche Mitteilungen über Myokardschädigungen verhältnismäßig spärlich. Der Erstgenannte beobachtete bei einer Reihe Malariakranker während des Krieges 1914—1918 Symptome, die auf eine funktionelle Herzmuskelschädigung hinwiesen, wie Arrhythmien, Geräusche und bei einer großen Anzahl der Kranken Herzdilatationen. In Fällen mit einem schon vorher bestehenden Herzleiden verschlimmerten sich vorher geringe Beschwerden erheblich. In seiner Schlußfolgerung überwertet der Verfasser allerdings die kardialen Symptome ganz erheblich, beeinflußt wohl durch die von JAFFÉ an 20 Malariatodesfällen erhobenen Befunde.

Die Feststellung eines auffallend niedrigen Blutdruckes veranlaßte PLEHN 1919, über seine Beobachtungen der blutdrucksenkenden Eigenschaft der Malaria zu berichten. Er ging sogar so weit, allein aus der Tatsache eines niedrigen Blutdruckes, bei sonst verdächtiger Anamnese, den Schluß auf eine latente Malaria zu ziehen. Diese Blutdrucksenkung erklärt er mit einem Nachlassen des Gefäßtonus und einem damit einsetzenden Abströmen des Blutes in das Splanchnicusgebiet. Hierdurch soll es einerseits auch zur Lebervergrößerung kommen, andererseits will PLEHN Kopfschmerzen und Erbrechen zu Beginn des Fiebers damit erklären. Schließlich betont er auch noch die Rolle anaphylaktischer Vorgänge.

Fast gleichzeitig mit diesen Untersuchungen hatten RIEBOLD und BÜRGER sich mit den Kreislauferscheinungen bei Malariakranken beschäftigt. Die Veränderungen des Pulses — er fand den Puls weich, leicht unterdrückbar und von geringer Füllung — bei Tropika stärker als bei den anderen beiden Malariaformen, haben nach RIEBOLD ihre Ursache in einer spezifischen Wirkung des

Malariatoxins auf die Vasomotoren. Diese Wirkung bedingt auch die noch längere Zeit, oft bis zu 4 Wochen nach der Infektion bleibende Pulsabilität. Einen direkt schädigenden Einfluß der Malariaparasiten auf das Endo- und Myokard lehnt der Verfasser ab. In den Fällen, in denen aber ernstere Herzmuskelschädigungen bei Malaria bestehen, spielen durch die Anämie bedingte Ernährungsstörungen des Herzmuskels die Hauptrolle. Das Malariatoxin wirkt sich hauptsächlich nur auf die Vasomotoren aus bzw. führt zu Extrasystolie und Tachykardie. Auch die Blutdrucksenkung hängt mit dieser Vasomotorenwirkung zusammen und begünstigt die Entstehung von Ödemen oder Thrombosen. Einen ausgesprochenen Herzblock, darauf wird besonders hingewiesen, sah Verfasser auch bei stärker ausgeprägten Bradykardien niemals.

Hatte sich RIEBOLD mit den Erscheinungen am Kreislaufsystem ganz allgemein befaßt, so wendet sich BÜRGER in seiner Arbeit speziell den Veränderungen des Blutdruckes bei Malaria zu. Die gefundenen Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit denen von ASCOLI überein. Unter dem Schüttelfrost fand er Blutdrucksteigerungen, die besonders stark am ersten Tage einer Anfallsreihe waren. Auf der Höhe des Fiebers und noch stärker im Schweißstadium bzw. nach der Entfieberung sank der Blutdruck erheblich ab. Die stärkste Blutdrucksenkung ließ sich bei den späteren Anfällen beobachten. Der systolische Druck war stärker verändert als der diastolische. Kurz zuvor war BECHER zu den gleichen Ergebnissen gekommen. Als Erklärung der Erscheinungen nahm BÜRGER eine toxische Lähmung der Vasomotoren, die mit der Länge des Fiebers an Intensität zunahm, an. Von Wichtigkeit für die Erklärung des anfänglichen Blutdruckanstieges sind die von BÜRGER zitierten Versuche MARGLIANOS. Dieser stellte im Tierversuch einmal $1\frac{1}{2}$ Stunden vor Beginn des Fröstelns, im anderen Fall 10 Minuten vor Fieberbeginn und 25 Minuten vor Beginn des ersten Fröstelns den Anfang einer starken Gefäßkontraktion fest. Diese Befunde wurden noch durch die Untersuchungen von REINHART bestätigt, der bei Messung des Pulsvolumens Malariakranker ein geringes Volumen zur Zeit des Schüttelfrostes, also der Drucksteigerung, und eine Zunahme des Volumens auf der Höhe des Fiebers, also im Druckabfall, fand. Diese Zunahme überdauerte den Blutdruckanstieg. Die Gefahr einer Gefäßruptur im Beginn des Malariaanfalles, die nach ZIEMANN'S Auffassung durch die Blutdrucksteigerung herbeigeführt werden könne, lehnt BÜRGER mit dem Hinweis auf die nur geringe Erhöhung von höchstens 30 mm Hg ab.

Hier schließen sich die Untersuchungen JEANSELME'S und DALMIERS an. Sie prüften den Blutdruck an 22—43jährigen Malariakranken aus Mazedonien und fanden in der fieberfreien Zeit einen normalen, manchmal etwas erhöhten Maximal- und leicht erniedrigten Minimaldruck. Es wurden 3 Stadien unterschieden: I. Schüttelfrost mit Erhöhung des Maximaldruckes, II. Fieberstadium mit Druckabfall, der nach Ansicht der beiden Autoren besonders charakteristisch für die Malaria ist, III. das Schweißstadium mit der Rückkehr des Druckes zu normalen Werten. Die Rolle der Nebenniereneinflüsse beim Zustandekommen dieser Blutdruckschwankungen erscheint fraglich, bzw. wird sie verneint, da von Adrenalingaben keine eindeutige Wirkung auf den arteriellen Druck im Fieberanfall gesehen werden konnte.

Hatten diese Untersuchungen sich hauptsächlich mit den pathologisch-physiologischen Vorgängen beschäftigt, so brachten die Jahre 1919 und 1920

auch eine Reihe sehr wesentlicher und wertvoller Berichte über pathologisch-anatomische und vor allem histologische Untersuchungen an Malariatodesfällen.

DUDGEON und CLARKE berichteten über 6 histologisch genau untersuchte Malariatodesfälle, bei denen erhebliche *Myokardschädigungen* gefunden worden waren. Diese histologisch-pathologisch-anatomischen Befunde wurden von DAVIS und CLARKE kurze Zeit später, sowie auch von GASKELL und MILLAR bestätigt. Die mikroskopischen Bilder am Herzmuskel ähnelten stark denen bei akuter Diphtherietoxämie. GASKELL und MILLAR fanden auch eine akute interstitielle Myokarditis, vor allem aber, und darin stimmen die Autoren überein, wurde über degenerative Veränderungen, wie sie schon JAFFÉ gesehen hatte, berichtet. Im Widerspruch zu diesen Mitteilungen steht die Angabe DÜRCKES, der niemals toxische Schädigungen des Herzens bei Malaria beobachtet haben will. Doch weist SEYFARTH auf die Tatsache hin, daß lange Zeit eine eingehende Untersuchung des Herzmuskels vernachlässigt worden sei, und hier der Grund für ein Fehlen entsprechender Mitteilungen zu suchen wäre. Diese Ansicht wird auch bestätigt durch eine Äußerung MANSON-BAHRs, der 1920 in Ägypten eine große Anzahl Malariasektionen ausführen konnte, sie lautet: "The most acute cases die of heart failure, apparantly a toxæmic myocarditis".

Der Bericht von MACFIE und INGRAM über 3 Fälle von *Herzaneurysmen* bei eingeborenen Kindern im Alter von 6, 7 und 12 Jahren, die an Malaria gelitten hatten, muß mit einer gewissen Zurückhaltung bewertet werden. Bei 2 dieser Fälle bestand eine ausgesprochene Myokarditis, bei allen endarteriitische Veränderungen in den Coronarien von wechselnder Stärke. Die Malaria als einzige Ursache dieser Aneurysmen hinzustellen, erscheint aber bei der sonstigen Kenntnis der durch Malaria hervorgerufenen Veränderungen zum mindestens fraglich.

An die oben berichteten pathologisch-anatomischen Untersuchungen schließen sich die Befunde LEONES aus dem Jahre 1921 an: Bei der Sektion von drei unter dem Bild einer synkopalen Malariaform Gestorbenen wurden die Herzcapillaren durch zahlreiche Parasiten und Pigmentmassen thrombosiert gefunden.

Ein zusammenfassender Bericht von CAUSSADE und TRÉMOLIÈRES beschäftigt sich mit den Komplikationen des Herzens und der Aorta vom klinischen Standpunkt aus. Unter 1000 untersuchten Malariakranken stellten die Verfasser 42mal Herz- oder Aortenerscheinungen fest. 8 dieser Kranken hatten schon früher Herzsymptome geboten, doch kam es unter der Malaria zu akuten Kreislaufdekompensationen. Die restlichen 34 wiesen keine andere Ursache für die Störungen auf als die Malaria. Sie verteilten sich wie folgt: 8 Myokardschäden, von den Verfassern als „myocardites“ bezeichnet, 9 Aortenveränderungen und 17 funktionelle Störungen wie Tachykardien, Schmerzen in der Herzgegend, Präkordialangst und Palpitation. Alle diese Störungen werden als durch die Malaria bedingt aufgefaßt und die Verfasser weisen darauf hin, daß in diesen Fällen die Chininbehandlung allein nicht mehr ausreicht, zumal wenn sich die Veränderungen festgesetzt haben. Von englischer Seite erfuhr diese Arbeit eine schärfere Ablehnung und wurde als nicht genügend sorgfältig und kritisch bezeichnet¹. Angina pectoris-artig verlaufende Malaria tropica-Erkrankungen sahen auch CARUSO und PIAZZA-MARTINI je 1mal.

¹ Trop. Dis. Bull. 19, 859 (1922).

Von Interesse, besonders für den Gutachter, ist auch die Diskussion, in der 1920 GRANJUX und TANON sowie RIEUX feststellten, daß der Begriff der chronischen Malaria durchaus zu Recht bestände und daß ihr Splenomegalie, Lebercirrhose und „Herzsklerose“ folgen könnten. Für die Beurteilung der Mortalität, sowie auch für den klinischen Verlauf ist die Arbeit von FAIRLEY und DEW von Bedeutung. Sie weisen an Hand ihrer in Palästina gewonnenen Erfahrungen darauf hin, daß ein großer Prozentsatz der Malariakranken sekundären Infektionen erliegt. Von ihren 67 Todesfällen, bei denen Malaria eine Rolle spielte, starben 47,6% an sekundären Erkrankungen.

Mit dem Einfluß der Malaria auf den Kreislauf beschäftigte sich auch ROBERTS 1922 und betonte die Rolle, die ihm bei der Malaria zukommen kann. Auch er fand eine Blutdrucksenkung. Zahlenmäßige Angaben über die Häufigkeit von Herzerscheinungen werden nicht gemacht. Eine Veröffentlichung von CANTERI befaßt sich ebenfalls mit dem Myokardsyndrom bei Malaria. In seiner Lehrbuchdarstellung der exotischen Pathologie hält LE DANTEC noch an der malariabedingten Aortitis fest und stützt sich dabei auf die 1922 von DUMOLARD durchgeführten Röntgenuntersuchungen. Letzterer konnte im Röntgenbild auch junger Malariakranker Aortenverbreiterungen feststellen. Diese auch von späteren Untersuchern gefundenen Verbreiterungen wurden von ihm als Aortitis gedeutet. Im übrigen bezieht sich LE DANTEC auf schon früher erwähnte Arbeiten und weist nochmals auf die Blutdruckveränderungen ausführlicher hin.

Sehr umfangreich sind die Beobachtungen SEYFARTHs, der nicht weniger als 500 Malariatodesfälle sah, von denen er 208 sezierte. Es handelte sich um Todesfälle im akuten Stadium, wie auch solche im chronischen, dann meist an Malariakachexien. Bei den chronischen Fällen — dies muß selbstverständlich sehr wohl berücksichtigt werden — spielen als Todesursache häufig sekundäre Infektionen eine wichtige, wenn nicht die wichtigste Rolle. Darauf wiesen, wie schon erwähnt, auch FAIRLEY und DEW hin. Sie nahmen 47,6% an, SEYFARTH nennt 50%. An erster Stelle unter diesen Sekundärinfektionen steht die Pneumonie, dann die Dysenterie, schließlich die Septikämie oder Pyämie, vorwiegend durch Strepto- oder Staphylokokken. Die meisten Todesfälle treten bei Malaria tropica auf. Bei den beiden anderen Formen sind sie sehr selten und die Zahl der in der Literatur mitgeteilten tödlich endenden Malaria tertiana- und quartana-Erkrankungen ist außerordentlich gering. In der von SEYFARTH gegebenen Übersicht über die bis 1924 beobachteten Fälle werden folgende erwähnt:

Ein komatöser Malaria tertiana-Fall (1902 EWING).

Je eine Tertiana- und Quartanaerkrankung, die tödlich endete (1910 MOLLOW).

Je 2 Quartanatodesfälle sezierten MARCHIAFAVA und SEYFARTH.

Einen Malaria tertiana-Todesfall (BILLINGS und POST 1915).

Ein Quartanatodesfall (LEGER und RYCKEWAERT 1917).

2 Tertianatodesfälle (HESSE 1918/19).

Bei dem Sektionsbefund des von LEGER und RYCKEWAERT beobachteten Quartanafalles ist die Tatsache besonders erwähnenswert, daß sich in der Peripherie wenig Parasiten fanden, viele aber im Knochenmark, im *Herzmuskel* und im Gehirn, dagegen wenige in der Lunge und Leber und kaum in der Milz.

Die Zahl der Todesfälle ist nach Ansicht von SEYFARTH bei den anderen Malariaformen also praktisch ohne Bedeutung. In einem Schema ordnet der Verfasser die verschiedenen zum Tode führenden Verlaufsformen der Malaria ein und gibt die für die einzelnen Formen in Frage kommenden Prozentsätze an. Die höchste Sterblichkeit weist die cerebrale Form mit 55% auf. Die septikämische, die durch die Schwere und Intensität der Infektion bedingt ist, steht an zweiter Stelle mit 30%. Gerade diese Form zeigt natürlich auch Erscheinungen von seiten des Kreislaufs, doch stehen diese nicht so sehr im Vordergrund, und vor allem bietet das Herz keine oder nur geringe pathologisch-anatomische Befunde bei der Sektion. Mit 14% bewertet er den Anteil der kardialen Malariaform am tödlichen Ausgang. Im Gegensatz hierzu steht DÜRCK mit seiner Ansicht, daß der Malariatod *immer* ein Gehirntod sei.

In seiner zusammenfassenden Darstellung der Malaria im Handbuch der Tropenkrankheiten kommt ZIEMANN an Hand seiner Erfahrung zur Ablehnung der Aortitis auf Malariabasis. Ebenso steht er den Arbeiten CAUSSADES und TRÉMOLIÈRES', sowie TRIANTAPHYLLOIDES' mit Zurückhaltung gegenüber und bezeichnet sie als kritiklos. Als charakteristisch für die Malariaherzverbreiterung, sowie die sonstigen Schädigungen des Kreislaufs bezeichnet ZIEMANN die völlige Rückbildung aller dieser Störungen unter einer zweckmäßigen Therapie. Nur bei wiederholten Schädigungen und ungenügender Behandlung kann es zu wirklich bleibenden Veränderungen kommen. Mit GALLENGA glaubt er, daß der nervöse Apparat des Herzens in erster Linie betroffen wird und es dadurch zu Arrhythmien, Extrasystolien und länger dauernden Tachykardien komme. Stenokardische Beschwerden, wie sie von mehreren Autoren früher beschrieben wurden, konnte auch ZIEMANN in einem besonders charakteristischen Fall beobachten. Dabei dürften seiner Ansicht nach primäre Herzschädigungen von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Für den tödlichen Verlauf eines Falles von „cardiac Malaria“ konnte BROSIUS 1925 durch die Sektion die pathologisch-anatomische Erklärung finden. Trübe Schwellung des Herzmuskels und reichlicher Parasitenbefund im Gewebe des Muskels dürften als charakteristisch für diese, unter vorwiegender Beteiligung des Herzens verlaufende Erkrankungsform angesehen werden. An späterer Stelle soll nochmals hierauf, sowie auch auf die ausführlichen makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen SEYFARTHs, die er seiner Darstellung der Malariopathologie im Handbuch von HENKE-LUBARSCH zugrunde legt, eingegangen werden.

Die sphygmographischen Untersuchungen SCHABASCHONS brachten nichts grundlegend Neues, bestätigten vielmehr das Auftreten eines dikroten Pulses im Schüttelfrost, sowie eines monokroten Pulses im Fieber und nach dem Fieberabfall. Ebenfalls mehr pathologisch-physiologischen Charakter tragen die Untersuchungen MIKELADZES, der nochmals die Frage der Blutdruckschwankungen, sodann aber vor allem die der Viscosität des Blutes bei Malaria einer Prüfung unterzog. Er fand im Schüttelfrost einen Anstieg des Maximaldruckes wie schon frühere Autoren, sodann im Fieber ein Hochbleiben etwa 1—2 Stunden lang. Hierin wichen seine Beobachtungen von den Mitteilungen ASCOLIS, BÜRGERs u. a. ab. Erst nach diesem Hochbleiben kommt es dann schließlich nach MIKELADZES Ansicht zu einem Absinken. Der Minimaldruck beginnt schon zu Anfang des Fieberstadiums nach seinen Untersuchungen abzusinken, fällt

erst langsam, dann rascher, besonders während des Schweißstadiums, und erreicht Werte, die etwa 15 mm Hg tiefer liegen, als in der Apyrexie. Die Amplitude erfährt also zu Beginn des Fiebers eine Steigerung, wird dann vermindert, bleibt aber auch nach Abklingen des Fiebers noch leicht erhöht. Die Viscosität des Blutes fand Verfasser in 80—85% der Fälle vermindert, in den restlichen war sie normal, zeigte aber sehr niedrige Werte. Zwischen Blutdruck und Blutviscosität ließen sich keine gesetzmäßigen Beziehungen feststellen, wohl aber zwischen Schwere der Infektion, Grad der Anämie und Heftigkeit der Fieberanfälle einerseits und Viscosität des Blutes andererseits. Je schwerer die erstgenannten Erscheinungen waren, um so mehr war die Viscosität des Blutes vermindert. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Befunden von MONTEL, TRAN VAN AU und DANG VAN CUANG, die bei malariakranken Anamiten vermehrte Viscosität und allerdings auch stark verminderten Blutdruck fanden.

Therapeutische Vorschläge für die kardialgischen Malariafälle macht GAGE. Er betont unter Hinweis auf 5 von ihm beobachtete kardialgische Malariafälle, daß rasches Handeln und nachhaltige Unterstützung des Kreislaufs und Herzens sofort einsetzen müssen und erst dann die Malariamittel angewendet werden sollen, von denen er das Chinin als das Mittel der Wahl bezeichnet. Daß aber nicht immer die Anwendung von Herzmitteln notwendig ist, zeigte MONTELEONE. Er sah bei einem 14jährigen Jungen zusammen mit den Fieberanfällen paroxysmale Tachykardien auftreten und konnte diese durch Chininbehandlung, in der für Malaria üblichen Dosis, zusammen mit dieser Erkrankung sofort beseitigen.

Von wesentlicher Bedeutung sind die 1926 von italienischen Autoren wie MELDOLESI und ASCOLI angestellten Untersuchungen. Es wurden dazu die verschiedensten Hilfsmethoden der Kreislaufuntersuchung herangezogen wie Elektrokardiogramm (Ekg.), Oszillograph, Plethysmograph, Röntgenapparatur, sowie die Methoden zur Messung des arteriellen, venösen und capillaren Druckes. Übereinstimmend stellten beide Autoren einen deutlichen Unterschied im Verhalten der Tertiania gegenüber der Tropika fest. Bei Malaria tertiana beherrschen während des Fieberstadiums funktionelle Störungen das Bild. Diese Störungen sind aber an das Fieber gebunden und fehlen meist, wenn auch nicht immer, in dem fieberfreien Intervall. Es handelt sich hauptsächlich um Tachykardie und Hypotonie, doch können auch, worauf ASCOLI besonders aufmerksam macht, bedeutende vasomotorische Störungen das Bild verändern und ihm fast ein bedrohliches Aussehen geben. Im Gegensatz dazu stehen die durch die Malaria tropica hervorgerufenen Störungen. Hier liegen länger dauernde Veränderungen, die auch im fieberfreien Intervall anhalten, vor. Rhythmus und Tonus sowie Funktion sind herabgesetzt. Der Herzmuskel kann eine dauernde starke Hypotonie erleiden und in seiner Kontraktionskraft erheblich beeinträchtigt sein. Der Tonus der Arterienwände ist schlaff und diese Hypotonie trägt im weiteren Verlauf nicht unerheblich zur Verstärkung und Verlängerung des Krankheitsprozesses bei. Aus ihr folgt eine Zunahme des Venendruckes und dadurch wird wie ASCOLI ausführt, die Capillarstase begünstigt bzw. erst herbeigeführt. Durch diese Stase wird die Lokalisation der Parasiten in den verschiedenen Organen überhaupt erst ermöglicht. Die bei Malaria tertiana sehr starken vasomotorischen Reaktionen sind nach ASCOLI'S Mitteilungen bei

Tropika schwach, können auch gänzlich fehlen oder paradox sein. Bei Mischinfektionen, so stellt MELDOLESI fest, überwiegt die Tropika infolge ihrer größeren Aktivität. Zwischen Schwere der Infektion und Intensität der Störungen bestehen gewisse enge Beziehungen.

In ausführlichen Arbeiten hat im gleichen Jahre 1926 BENHAMOU das Verhalten des Herzens und der Aorta beschrieben. Er betont ausdrücklich den wichtigen Platz, den die Herzstörungen in der Klinik der Malaria, im Gegensatz zu einigen früheren Autoren wie KELSCH, KIENER und LAVERAN, einnehmen. Neben der Rhythmusstörung, die nach dem Fieber absolute oder relative Bradykardien zeigen kann, ist das Verhalten des Blutdruckes außerordentlich wichtig. Auch BENHAMOU fand ein Absinken des arteriellen Druckes nach vorübergehender, leichter Steigerung im Fieberbeginn. An dritter Stelle erwähnt er das Auftreten von Geräuschen und zeitweilig einsetzender Mitral- oder auch gelegentlich Aorteninsuffizienz. Daß es im Gefolge solcher Insuffizienzen, auch wenn sie vorwiegend funktionell bedingt sind, zu Ödemen kommen kann oder auch zu Ergüssen und Stauungsorganen, ist selbstverständlich. Gerade die Leberschwellung ist nach Ansicht BENHAMOUS — auch frühere Autoren hatten gelegentlich schon einmal diese Meinung ausgesprochen — häufig kardialen Ursprungs. Selbstverständlich können in manchen dieser Fälle pathologisch-anatomische Veränderungen am dilatierten Herzen fehlen, da es sich um ein vorwiegend funktionell gestörtes Herz handelt. Daß aber diese Herzverbreiterung wirklich vorhanden ist, beweist das Röntgenbild, besonders mit seinem vermehrten Transversaldurchmesser. Von einer Malaria-myokarditis zu sprechen, lehnt allerdings der Verfasser ab. Hier ist seiner Ansicht nach der Begriff der „Myokardie“, wie er von LAUBRY und seiner Schule geprägt wurde, angebracht. Es sollen darunter die Veränderungen des Tonus und der Kontraktilität des Herzens verstanden werden. Daß die Malaria für schon vorher bestehende Herzleiden eine schwere Belastung darstellt, geht aus diesen Ausführungen eindeutig hervor. Herzhypotonie und Blutdrucksenkung stehen natürlich in einer engen Wechselbeziehung. Bei der Aortenverbreiterung, die sich in einem verhältnismäßig großen Prozentsatz bei Malariakranken finden läßt, handelt es sich sicher nicht, wie LANCEREAUX und POTAIN, sowie später DUMOLARD u. a. annahmen, um entzündliche Vorgänge. Es liegt lediglich eine Dilatation vor, wie sie auch am Herzen zu beobachten ist. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen (COTTIN und SALOZ) sowie die tierexperimentellen Versuche von GRASSI und FELETTI bei Vogel malaria zeigten ganz eindeutig, daß keinerlei pathologisch-anatomische Veränderungen an den Geweben direkt stattfinden. BENHAMOU erklärt die Aortendilatation einmal ebenso wie die Herzdilatation als Folge der Hypotonie, zum anderen aber glaubt er dem Blutdruckanstieg zu Beginn des Fiebers und dem damit verbundenen, seiner Ansicht nach heftigeren Gegenstoß des ausströmenden Blutes gegen die Aortenwandung eine wesentliche Bedeutung zuschreiben zu müssen. Auch er meint Nebeniereneinflüsse im Sinne einer Insuffizienz zur Erklärung der Störungen mit heranziehen zu müssen. Trotz vieler früheren sorgfältigen Untersuchungen, die zu ablehnender Beurteilung geführt hatten, greifen MAGLIONE und BOCCIA an Hand eines Krankheitsbildes die Frage der Malariaaortitis nochmals auf. Doch wenden sich CASTEX und BERETERVIDE an Hand eigener Untersuchungsergebnisse wiederum sehr energisch gegen diese Annahme einer Aortitis auf

Malariabasis. Bei 8 chronischen Malariakranken mit Aortitis konnten sie in Argentinien 7mal eine erworbene und 1mal eine angeborene Lues feststellen.

Aus Rußland teilt BERLAND Untersuchungen an 487 Malariakranken mit. In 80% fand dieser Autor systolische Geräusche im Fieber, bei 72% bestanden Dilatation und systolisches Geräusch zusammen, nur in 5% trat eine Dilatation ohne Geräusch auf. In 60% der Fälle hielt das Geräusch auch in der fieberfreien Zeit an, aber nur bei 20% die Dilatation. Auch er beobachtete eine Akzentuation des 2. Pulmonaltones, auf die schon früher hingewiesen worden war. Die Art der Malaria spielt nach den Angaben des Verfassers nur eine nebensächliche Rolle, die geschilderten Symptome kommen bei allen drei Malariaformen vor. Die Untersuchungen BERLANDs über den Blutdruck bestätigten die Erfahrungen früherer Untersucher. In 60% der Fälle kam es im Fieber zunächst zu einer Steigerung oft um über 50 mm Hg. 55% der Fälle ließen auf der Fieberhöhe ein Absinken zu den Normalwerten beobachten, 45% eine Senkung unter den Ausgangswert. Nach dem Anfall hatten über 84% eine Senkung von mehr als 10 mm Hg unter den Ausgangswert zu verzeichnen. Die Erklärung dieser Erscheinungen ist wohl in der Änderung des Herz- und Gefäßtonus zu suchen. Die Betonung des 2. Pulmonaltones wird 1. mit Veränderungen in der Wand der Pulmonalis, 2. aber mit einer Steigerung des Blutdruckes im Lungenkreislauf infolge der Verstopfung kleinster Lungen-capillaren durch Parasiten erklärt. Für den Blutdruckanstieg im Schüttelfrost sind Spasmen der peripheren Gefäße, für sein Absinken Lösung dieser Spasmen verantwortlich zu machen.

Besondere Wichtigkeit kommt den Untersuchungen MASELLIs zu, der versuchte, über die *Tätigkeit des vegetativen Nervensystems bei Malaria* Klarheit zu schaffen. Er fand im Beginn der Fieberanfälle eine Steigerung der Erregbarkeit des sympathischen, gegen Ende der Anfälle des parasympathischen Systems. Von dieser von ihm als Grundregel aufgestellten Beobachtung kann es selbstverständlich nicht nur bei verschiedenen Kranken, sondern auch bei demselben Patienten während verschiedener Fieberanfälle abweichendes Verhalten geben. Diese These wurde für die Malaria tertiana aufgestellt. Das Verhalten der Malaria tropica zeigte eine gewisse Ähnlichkeit, doch ist die vegetative Innervierung allem Anschein nach erheblich stärker getroffen als bei der Tertiana. Die Reaktionen dauern länger und das System neigt dazu, in einem Untererregbarkeitszustand zu verharren, auf den auch Adrenalin keinen rechten Einfluß hat; erst nach voller Genesung kehrt die normale Adrenalin-erregbarkeit zurück.

An einer kleineren Anzahl frischer und älterer Malariakranker führte MENDIOROZ Blutdruckmessungen aus und wies auf die bei älteren Fällen stärkere Hypotonie hin. Zu den gleichen Ergebnissen kam MACKENZIE. Er folgerte, daß der niedrige Blutdruck die verschiedene Organlokalisation — ASCOLI hatte auch schon darauf hingewiesen — der Malariaparasiten begünstige. Das therapeutische Bestreben müsse sich also darauf richten, so sagt er, den niedrigen Blutdruck zu heben und die Stase in den Organen zu vermeiden. MANCAS 1932 angestellte Untersuchungen brachten keinerlei wesentlich neue Gesichtspunkte. Vielmehr lieferten sie eine erneute Bestätigung der These des Blutdruckanstieges im Schüttelfrost, des Abfalles im Fieber- und besonders im Schweißstadium. Nach dem Verfasser ist das starke Absinken des Maximal-

druckes in dieser Ausgeprägtheit bei keiner anderen Infektionskrankheit zu finden. Der Minimaldruck verhält sich weniger charakteristisch. Die Rückkehr des Blutdruckes zu normalen Werten erfolgt nach der Behandlung und klinischen Genesung meist nur langsam.

Ausgedehnte Untersuchungen über die Pulsfunktion wurden von MONTELEONE 1929 angestellt. In der Mehrzahl der Fälle liegt ein Zusammengehen von Puls und Temperatur vor, manchmal allerdings tritt eine relative Bradykardie bei Tropikafällen ein. Andere zeigen eine starke Labilität und Neigung zu Tachykardien, schließlich aber kann es zu wirklich ernstlichen Störungen im Sinne anfallsweise auftretender paroxysmeller Tachykardien kommen. Gerade diese können Vorboten eines Malariaanfalles sein, ihn aber auch häufig begleiten.

Auf die sorgfältigen pathologisch-anatomischen Untersuchungen von MICHELETTI und MARINA, die zwei tödlich endende kardiale Malariaformen betrafen, soll später noch eingegangen werden. Sie folgern aus ihren Befunden — das ist in diesem Zusammenhang wesentlich —, daß die Malaria zu Kreislaufstörungen führt und damit zu Schädigungen der Sauerstoffversorgung. Doch handelt es sich nach ihrer Ansicht meist nur um vorübergehende Schädigungen. Dies glauben die Verfasser aus dem Fehlen der Endothelbeteiligung an der Makrophagenfunktion schließen zu können. Andere Autoren wie MOSTO, BRACHETTO und BRIAN lehnten an Hand ihrer Untersuchungsbefunde jede Möglichkeit meso- oder endoarteriitischer, vor allem aber aortitischer, durch Malariaparasiten bedingter Veränderungen ab.

Noch einmal wurde die Frage der Aortitis oder Aortendilatation ausführlicher abgehandelt. GIAUNI pflichtet an Hand seiner eigenen Beobachtungen der Ansicht BENHAMOUS bei, daß die latente Aortendilatation bei Malaria außerordentlich häufig sei, oft aber deshalb nicht erkannt werde, da sie langsam auftrete und dann keine Erscheinungen mache. Ihre Erkennung sei dann eine Aufgabe des Röntgenologen; nur die plötzlich auftretenden Dilatationen gehen mit retrosternalem Druckschmerz, Beklemmungsgefühl und leichter Dyspnoe einher. Dieser Symptomenkomplex spricht immer für eine Aortendilatation. Die Abgrenzung gegenüber einer Angina pectoris ist meist nicht schwer. Bei Angina pectoris sind auch die Schmerzen bedeutend intensiver und vor allem ausstrahlend, abgesehen von den sonstigen Befunden. Die langsam auftretenden Aortenerweiterungen sind immer stumm. Die Erklärung BENHAMOUS für die Aortendilatation läßt GIAUNI nicht gelten; seiner Ansicht nach sind Störungen in der Nebennierenfunktion, die fast immer gleichzeitig bestehende Herzdilatation, sowie Veränderungen des Gefäßnervensystems und des Parasympathicus von ausschlaggebender Bedeutung für die Aortendilatation. Daß die Leberschwellung und vor allem die Ödeme Ausdruck einer gewissen Herzinsuffizienz sind, unterstreicht der Verfasser. Die Herzgeräusche sind auch nicht als anämische zu deuten, sondern hier handelt es sich um Geräusche, die infolge der bestehenden Dilatation und des dadurch auftretenden unvollständigen Klappenschlusses bedingt sind.

1933 machte GANGULI elektrokardiographische Untersuchungen bei gleichzeitiger Atebringabe. Die dabei gefundenen Ergebnisse werden an späterer Stelle erörtert.

Wichtig sind die Untersuchungen SINCKES aus dem Hamburger Tropeninstitut an 150 Patienten. Es wurden hier erstmals auf Anregung von MÜHLENS systematische *elektrokardiographische Untersuchungen an Malariakranken* ausgeführt. Der Verfasser konnte feststellen, daß bei Tropika die T-Zacke fast stets im Fieber verschwindet oder mindestens stark abgeflacht sei. Diese Veränderungen traten aber nur dann auf, wenn der Anfall unter dem Bild stärkerer Kreislaufmitbeteiligung einherging. Nach den Anfällen fand sich ein normales Ekg. Bei fieberfreien anbehandelten Patienten, die aber noch Parasiten im Blut hatten, fand sich kein verändertes T. Auch bei Tertiana fanden sich Abflachungen der T-Zacke. Nie aber war T isoelektrisch. Die Veränderungen auch bei Tertiana entsprachen dem klinischen Bild. Wie das Verschwinden der T-Zacke oder ihre Abflachung zu deuten sei, wird offengelassen.

Ausführlichere Mitteilungen über elektrokardiographische Untersuchungen stammen von KASSIRSKY, BUROWA und UMDOWA. Sie wurden an 45 Fällen durchgeführt. Dabei fand sich, daß klinische Symptome und Ekg.-Befund meist parallel gingen. Nur 5 Fälle zeigten bei klinischen Zirkulationsstörungen im Ekg. keinen Befund. Schlecht ausgeprägtes oder sogar negatives T wurde immer dort gefunden, wo klinische und funktionelle Untersuchungen für einen Myokardschaden sprachen. In 78% der Fälle beobachteten die Verfasser eine Verkürzung des P-Q-Abstandes auf 0,05—0,08. Auch QRS wurde von ihnen als verkürzt bezeichnet, und zwar auf 0,05—0,06, doch ist diese Angabe unwesentlich, da nach anderen Autoren die beiden letztgenannten Werte Normalwerte für diesen Ekg.-Abschnitt sind. Auch die Voraussetzungen und die Maßstäbe, mit denen an die Beurteilung des ST-Stückes und der T-Zacke herangegangen wird, entsprechen nicht mehr ganz den heutigen Vorstellungen.

In den verschiedenen lehrbuchmäßigen Darstellungen der Malaria aus den letzten Jahren ist die *kardiale Form* allgemein anerkannt und erwähnt worden. HEGLER und NAUCK warnen vor ihrer Gefährlichkeit und MANSON-BAHR weist auf den bei der synkopalen oder algiden Form plötzlich eintretenden Tod an Herzschwäche hin. Die Ursache dieser Herzschwäche sind toxische, schwere fettige Degenerationen im Herzmuskel. Doch bestehen auch heute noch in manchen Punkten stärkere Differenzen. So kommt nach NOCHT und MAYER eine Endokarditis bei Malaria *nicht* vor und Myokartitiden sind nicht bewiesen. JOYEUX und SICÉ dagegen glauben annehmen zu dürfen, daß die Malaria eine Endo- und Myokarditis hervorrufen könne. Über die besondere Gefahr der kardialen Form, die in der möglichen Thrombosierung der Herzmuskelcapillaren liegt, besteht aber kein Zweifel. NOCHT und MAYER heben noch die schon vorher mitgeteilten SEYFARTHschen Untersuchungen besonders hervor. MÜHLENS weist darauf hin, daß es namentlich bei Tropika mitunter zu Herz-Gefäßsystemschädigungen kommen kann, bzw. daß vorhandene Schäden verschlimmert werden können. Primäre Entstehung später andauernder Herzmuskelerkrankungen hält MÜHLENS für möglich und hebt hervor, daß die Herzcapillaren mitunter bei schwerster Tropika durch Parasitenthromben undurchgängig werden können.

In jüngster Zeit haben MORENAS und BRUNS einen Befund von gelatinösen Plaques in der Aorta eines Malariakranken mitgeteilt und, da gleichzeitig starke Pigmenteinlagerungen im gesamten reticulo-endothelialen System bestanden,

glauben sie doch gewisse Zusammenhänge dieses Aortenbefundes mit der vorliegenden Malaria annehmen zu dürfen.

MANOHAR und KHOSRAWY berichteten 1938 über *Angina pectoris-artige Schmerzen* bei einem Malariakranken und glaubten im Ekg. Anzeichen für einen einige Tage zuvor eingetretenen Herzinfarkt feststellen zu können. Auffallend war die Tatsache, daß es sich nicht um eine schwere Infektion handelte und daß keinerlei Zeichen von Thrombose anderer Organe zu finden waren. Eine Pulsbeschleunigung sowie eine stärkere Blutdrucksenkung blieb noch einige Zeit nach dem Anfall.

Eine größere Untersuchungsreihe konnte P. GIORDANO in letzter Zeit aufstellen. 824 Arbeiter und Soldaten, die aus Abessinien zurückkehrten, und unter diesen 415 Malariakranke, die allerdings schon fieberfrei waren, wurden untersucht. Von diesen letzteren hatten 98 Herzerscheinungen im weiteren Sinne. 60 klagten über präkordiales Druckgefühl, Herzklopfen, Schwäche und Dyspnoe, manchmal Beklemmungsgefühl. Trotzdem die eigentliche Infektion abgeklungen war, fand sich objektiv noch eine Pulsbeschleunigung und eine besonders nach rechts verbreiterte, absolute Herzdämpfung. Die Zunahme der relativen Herzdämpfung war weniger deutlich. Die Dilatation ließ sich auch im Orthodiagramm nachweisen. 34mal fand sich dabei eine Rechtsverbreiterung, 15mal eine Schuhform des Herzens und 9mal eine ausgesprochene Kugelform. In der Schlußbetrachtung stellt der Verfasser fest, daß die Malaria ebenso wie andere akute Infektionskrankheiten toxische Veränderungen im Kreislauf und am Herzen hervorrufen können, von denen seiner Ansicht nach die Herzdilatation eine der wichtigsten sei.

F. GIORDANO beobachtete neben einer Herzdilatation deutliche Zeichen einer Mitralinsuffizienz und perikarditisches Reiben, daneben anfallsweise Rhythmusstörungen, auch Herzschmerzen und anginöse Beschwerden. Eine Behandlung des Kranken mit einer Adrenalinkur nach ASCOLI führte zur Besserung und brachte die Herzdilatation und ihre Folgeerscheinungen zum Verschwinden. An Hand der Rhythmusstörungen weist der Verfasser auf eine Arbeit CONDORELLI hin, die insofern bedeutungsvoll ist, als hier ein Herzblock bei einem Malariakranken beobachtet und elektrokardiographisch festgehalten wurde. Früher war wohl schon wiederholt der Verdacht auf einen Herzblock als mögliche Malariakomplikation geäußert worden, doch fehlte bisher ein sicher erbrachter Beweis.

Die Frage der durch die Malaria herbeigeführten *Gefäßwandschädigungen* im Sinne einer *Endarteriitis* sind im Laufe der Jahre häufig umstritten worden. 1915 noch lehnt ASCOLI das Vorhandensein einer Endarteriitis ebenso wie einer Phlebitis bei Malaria ab. Dagegen berichteten PAISSEAU und LEMAITRE über 2 Fälle schwerer Malaria tropica mit symmetrischer Gangrän. Es handelte sich hierbei, wie sie annahmen, um eine durch die Malaria hervorgerufene Endarteriitis in der Arteria tibialis posterior beiderseits. Außerdem fanden sich kleinste Thrombosen der Darmcapillaren, die zu einer hämorrhagischen Infarzierung eines Darmabschnittes geführt hatten. Schon früher hatten WURTZ und THIROUX auf das Vorkommen solcher Prozesse an peripheren kleinen Gefäßen bei Malariakranken hingewiesen. HAMMOND veröffentlichte 1913 einen Bericht über einseitige Fußgangrän bei einem Malariakranken. LEGER sah Hautasphyxien an der rechten Hand im Zusammenhang mit Fieberanfällen

bei einer chronischen Malaria, und GROSSDEMANGE fand bei einer älteren Patientin im Zusammenhang mit dem Malariafieberanfall auftretende ausgedehnte Asphyxien beider Hände, die unter der Behandlung verschwanden. BLANC konnte einmal symmetrische Zehengangrän im Sinne einer RAYNAUDSchen Krankheit finden. (Die Verhältnisse lagen in dem Fall von BLANC besonders klar. Während des Fiebers hatte der Patient über starke Schmerzen, Ameisenlaufen und Taubheitsgefühl der später befallenen Körperstellen geklagt, und nach Abklingen des Fiebers hatten sich diese Erscheinungen nur teilweise zurückgebildet.) RAYNAUD selber erwähnt in einer früheren Mitteilung, zitiert nach LE DANTEC, die Malaria als mögliche Ursache des nach ihm benannten Krankheitsbildes. Ein- oder doppelseitige Fußgangrän bei Malariakranken beschrieben auch ARMANDE-DÉLILLE (1917), MOREAU (1918), ALAMARTINE (1919); OSLER sah multiple Gangrän an den Extremitätenenden. FONTOYNONT gab 1922 einen ausführlicheren Bericht über Gefäßveränderungen bei Malaria.

LE DANTEC macht darauf aufmerksam, daß es zu Obliterationen der Arterien und zu trockener Gangrän kommen kann. Bei 4 eigenen Beobachtungen konnte Verfasser eine Lues einwandfrei ausschließen und damit seiner Ansicht nach beweisen, daß ein durch die Malaria ursächlich bedingtes Krankheitsgeschehen hier vorliegt. Wie LEMAIRE und PAISSEAU behaupten, kommt es zu Auflagerungen an der Arterieninnenwand und damit zu einer immer stärker werdenden Verengung des Gefäßlumens bis schließlich zum völligen Verschuß. Rein klinisch bietet die Malariaarteriitis und -gangrän *nichts* Besonderes.

Asphyxie wird in den zwei Formen, der blauen und weißen Asphyxie, auch bei Malaria beschrieben. Die Formen können ineinander übergehen. Bei der weißen Asphyxie ist die Sensibilität meist geschwunden, bei der blauen bestehen außerordentlich starke Schmerzen.

In seiner Darstellung der Malaria kommt SEYFARTH zu dem Schluß, daß zweifellos die Möglichkeit des Entstehens von Arterienveränderungen durch die Malariaparasiten gegeben ist. Diese Veränderungen beruhen einmal auf der Lumenverlegung, zum anderen auf einer entzündlichen Schädigung und Veränderung des Endothels, die wohl durch den Reiz des Malariatoxins ausgelöst werden können. Derartige Veränderungen konnten in den verschiedensten feinen Gefäßen, z. B. des Herzens und der Haut, festgestellt werden. Kommen diese Veränderungen an peripheren Arterien vor, so ist das Entstehen einer Gangrän durchaus verständlich. Doch betont SEYFARTH ausdrücklich, daß noch lange nicht jede bei Malaria vorkommende Gangrän auch durch die Malaria allein bedingt sei. SLAUGHTER hatte Gelegenheit, an Hand einer Beobachtung die Frage des Zusammenhanges von Gangrän und Malaria zu prüfen, und kommt zu der Entscheidung, daß pathogenetische Zusammenhänge bestehen können. MÜHLENS glaubt weniger an eine primäre Entstehung, als an eine Verschlimmerung der Endarteriitis durch Malaria. SHIROKOGOROW sah in letzter Zeit symmetrische Gangrän der unteren Extremitäten, die er als malariebedingt auffaßte.

Auch *Venenthrombose* konnte gelegentlich bei Malaria ebenso wie bei anderen Infektionskrankheiten beobachtet werden. Nach SEYFARTH soll die Vena femoralis und der Plexus prostaticus besonders häufig befallen sein. Nach einigen Autoren sollen auch Pfortaderthrombosen bei Malaria nicht selten sein. Bei der Entstehung dieser Prozesse spielt sicher die Leberstauung eine nicht unwesentliche Rolle. Daneben ist es aber durchaus denkbar, daß infolge der

durch die Stauung verlängerten Einwirkung der Parasiten oder ihrer Toxine auf die gleiche Gefäßwandstelle mehr oder minder örtliche Schädigungen gesetzt werden. Hierzu sind die Befunde LINTWAREFFS von Bedeutung, der feststellen konnte, daß die Intima der Blutgefäße durch das Malaria-„Hämoglobintoxin“ beeinflusst wird und es in der Schleimhaut des Darmkanals zu Thrombosen der feinen Venen führt, wodurch es zu nekrotischen Schleimhautveränderungen im Dick- und Dünndarm kommen kann.

Die Wandung der übrigen feinen Venen wird durch dieses Hämoglobintoxin für die Blutformelemente durchgängig gemacht, infolgedessen kann es zu feinen Blutergüssen in den serösen Häuten, Pleura, Bauchfell, Epikard, Großhirn und manchmal zu größeren Hämatomen kommen. In letzter Zeit sind die Berichte über Malariagangrän seltener geworden. Sicher spielt dafür die intensivere und jetzt häufig frühzeitig einsetzende Behandlung eine wesentliche Rolle.

Bei der *Zusammenfassung der in der Literatur* von den verschiedenen Untersuchern *gefundenen Ergebnisse* zeigt sich folgendes.

I. Entgegen einigen älteren Autoren ist die Malaria imstande, Veränderungen am Kreislaufapparat hervorzurufen. Diese Veränderungen können mehr funktionell nervöser Natur und dann meist vorübergehend oder organischer Natur sein.

II. Die Störungen können das Herz betreffen, aber auch den Gefäßapparat. Nach den Erscheinungsformen am Herzen kann man in subjektive Beschwerden und objektiv faßbare Befunde trennen.

Subjektiv klagen die Malariakranken neben Schmerzen in der Herzgegend vor allem über Herzklopfen, geringe Kurzluftigkeit und, wie wir schon sahen, bei Vorhandensein einer Aortenerweiterung über Beklemmungsgefühl und retrosternalen Druck.

Die *objektiv* faßbaren Erscheinungen lassen sich wieder in eine Reihe Gesichtspunkte unterteilen.

Der Puls geht meist mit der Temperatur parallel, ist regelmäßig, im Fieberanstieg hart und klein, dikrot, auf der Höhe des Fiebers und im Fieberabfall weich und monorot.

Die *sphygmovolumetrischen Messungen* ergaben eine Abnahme des Volumens im Schüttelfrost und eine Zunahme auf Fieberhöhe und nach dem Fieberabfall.

Rhythmusstörungen sind häufig und zwar einfache Fiebertachykardien, Extrasystolien, Arrhythmien und paroxysmale Tachykardien. Nach dem Abklingen kann noch lange Zeit eine gewisse Pulsabilität mit Neigung zu Tachykardien oder eine starke Bradykardie zurückbleiben.

Der Blutdruck erfährt im Fieberanstieg eine Steigerung, um dann auf der Höhe des Fiebers und im Schweißstadium abzusinken. Dieser Blutdrucksteigerung geht eine stärkere Gefäßkontraktion, wie Tierversuche gezeigt haben, voraus. Mit dem Druckabfall kommt es dann zu einer Gefäßerweiterung. Die Schwankungen werden vom Maximaldruck ausgesprochener ausgeführt als vom Minimaldruck. Der stärkste Anstieg des Druckes liegt zur Zeit des ersten Schüttelfrostes, eine stärkere Senkung unter den Ausgangswert findet sich erst nach mehreren Fieberanfällen. Die Hypotonie ist bei Malaria ein ständiges Symptom, von manchen Verfassern wurde sie als so typisch in ihrer starken Ausprägung bezeichnet, daß man ihr differentialdiagnostischen Wert beimaß.

Sie bleibt auch noch längere Zeit während der Rekonvaleszenz bestehen. Zur Erklärung dieser Hypotonie wurden von dem einen Teil der Autoren Nebenerinflüsse verantwortlich gemacht. Die Mehrzahl jedoch nimmt an, daß es sich hier um Vasomotorenwirkungen handelt, und daß das Malariatoxin eine besondere Affinität zu den Vasomotorenzentren habe. Daß das vegetative Nervensystem sehr stark mitbeteiligt ist, konnten die Untersuchungen MASELLI^s zeigen, der für das Froststadium ein Überwiegen des sympathischen Systems und für das Ende der Fieberanfälle eine Steigerung der Erregbarkeit des parasympathischen Systems gefunden zu haben glaubt. Diese Einflüsse müssen sich selbstverständlich auf den Gefäßtonus entscheidend auswirken und damit den Blutdruck beeinflussen.

Auch die *Herzverbreiterung*, die mehr oder weniger stark auftritt, in vielen Fällen auch ganz fehlen kann, steht mit diesen obenerwähnten Tonusschwankungen in direktem Zusammenhang. Das Erschlaffen des Herztonus führt die Verbreiterung herbei, letztere zusammen mit dem Elastizitätsverlust bedingen in manchen Fällen eine funktionelle Mitral- oder auch Aorteninsuffizienz mit systolischem Geräusch. Infolge dieser Insuffizienz kann es auch in weiterem Verlauf der Erkrankung zu weitgehenden Dekompensationserscheinungen kommen. Als Zeichen dieser Dekompensationserscheinungen sind Ödeme, Ergüsse in die Körperhöhlen und nicht zuletzt die Leberschwellung aufzufassen. Die Betonung des 2. Pulmonaltones beruht zum Teil auf einer Behinderung des Capillarkreislaufes der Lungen infolge einer gewissen Capillarstase, vielleicht auch Capillarembolie durch Parasiten oder pigmenttragende Leukocyten. Zum anderen können auch hier Elastizitätsveränderungen der Pulmonalwand von Bedeutung sein.

Durch *Röntgenuntersuchungen*, Herzfernaufnahmen und Orthodiagramme wurde die Verbreiterung objektiv bestätigt.

Die Untersuchungen über die *Blutviscosität* zeigten in 80% eine eindeutige Erniedrigung der Werte.

Die Mitteilungen über *elektrokardiographische* Befunde sind gering. Eine Abflachung der T-Zacke scheint häufiger beobachtet worden zu sein (SINCKE, KASSIRSKY und Mitarbeiter). Angaben über Veränderungen im zeitlichen Ablauf des Ekg. liegen nur von KASSIRSKY und Mitarbeitern vor, die eine Verkürzung des P Q-Abstandes auf 0,05—0,08 angeben. Außerdem behaupten sie, daß das QRS-Stück von 0,08—0,09 (Normalwert nach ihrer Angabe) auf 0,05—0,06 verkürzt sei. Außer dieser Mitteilung wird noch einmal über das Bild eines Herzinfarktes berichtet (MANOHAR) und einmal der Befund eines Herzblockes (CONDORELLI) mitgeteilt.

An den Gefäßen fand sich eine allgemeine Herabsetzung des Tonus.

In Parallele zu der Herzverbreiterung konnte in vielen Fällen klinisch und röntgenologisch eine *Aortenverbreiterung* festgestellt werden. Diese war, wenn sie langsam entstand, symptomlos. Trat sie aber plötzlich auf, stellten sich subjektive Beschwerden wie retrosternaler Druck, Dyspnoe und Beklemmungsgefühl ein.

Infolge des allgemein erschlafften Gefäßtonus, der durch die Wirkung des Malariatoxins auf die Vasomotoren bedingt ist, kommt es zur Verringerung der Strömungsgeschwindigkeit und damit zu schlechterer Durchblutung und Sauerstoffversorgung der einzelnen Gewebe. Auf der anderen Seite ist infolge

der Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit, in den Capillaren häufig bis zur Stase, eine günstigere Resorptionsbedingung für das Malariatoxin geschaffen und damit die Möglichkeit ausgedehnter Schädigungen auch der Gefäßwandendothelien gegeben.

Endarteriitische Prozesse sind verhältnismäßig selten. Doch sind sie eindeutig für das Gehirn, Herz und Haut (SEYFARTH) beschrieben worden.

Durch diese Tonusveränderung und die Stromverlangsamung sind auch die Bedingungen für Phlebitiden gegeben.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung geht klar hervor, daß die Malaria erhebliche Einflüsse auf die Kreislauforgane ausüben kann. Es ist in dieser Hinsicht von Wichtigkeit, der Frage einer Frühschädigung des Myokards nachzugehen und mittels systematischer Untersuchungen mit Ekg. und Röntgenapparat möglichst objektive Unterlagen zu erhalten, um so meßbare Vergleichswerte für spätere Untersuchungen zu schaffen. Im folgenden soll nun über das Ergebnis derartiger Untersuchungen an 245 Malariakranken berichtet werden.

b) Das Verhalten des Kreislaufs im Fieber.

Um über den Einfluß der Malaria auf das Kreislaufsystem einen Überblick zu bekommen, ist es von Wichtigkeit zu klären, welche Störungen durch die Temperatursteigerung allein schon bedingt werden. So erst wird man die Möglichkeit haben, später zwischen reiner Fieberwirkung und ihren Folgen einerseits und ausgesprochener Malariaschädigung andererseits abgrenzen zu können. Für die letztere kommen zwei Faktoren als Ursachen in Frage: I. Störungen durch die Wirkung des Malariatoxins, II. Veränderungen in der Durchblutung infolge Capillarstase oder Parasitenembolie.

Auf welchem Wege es zu der Fieberreaktion kommt, soll hier nicht erörtert werden. Unsere Fragestellung lautet zunächst allgemein: Welche Veränderungen ruft das Fieber an den Organen des Kreislaufs hervor?

Die erste und wichtigste Erscheinung ist die *Beschleunigung der Herztätigkeit*. Die Temperatursteigerung um 1° erhöht, wie bekannt, die Frequenz um je 8 Schläge in der Minute. Eine ganz eindeutige Erklärung dieser Wechselbeziehung ist bisher noch nicht gelungen. Man hat durch Tierversuche hier eine Klärung zu schaffen versucht und die Pulsbeschleunigung als Folge einer Verminderung des Vagustonus gedeutet. Doch haben diese Tierversuche alle keine wirklich befriedigende Lösung gebracht. Zwei Gesichtspunkte stehen nach BÜRGER zur Erklärung dieser Herzbeschleunigung im Fieber zur Frage. I. Die fieberhaft gesteigerte Muskeltätigkeit läßt Substanzen entstehen, die zentral, am Herzmuskel selbst oder am Zentrum der Herzhemmung eine Herabsetzung des Tonus bewirken; II. die Fiebertoxine heben den Vagustonus auf und steigern den Acceleranstonus. Welche der beiden Möglichkeiten die Hauptrolle spielt, bedarf noch der Klärung.

Die Veränderungen der Pulsqualität im Fieber sind häufig untersucht worden. Aber die von RIEGEL schon 1874 gegebene Deutung des dikroten Fiebertonus als Zeichen einer unabhängig von der Herztätigkeit einsetzenden Erschlaffung der Gefäßwand dürfte auch heute noch volle Gültigkeit haben. Auch der Capillarpuls und der sog. penetrierende Venenpuls beruhen wohl vorzugsweise auf Veränderungen im Gefäßwandtonus.

Der *Blutdruck* erfährt im fiebernden Organismus eine Veränderung. Meist kommt es zu einer Blutdrucksenkung. Diese Senkung geht häufig der Schwere der Affektion parallel. REICHMANN hat als einer der ersten in ausführlicheren Untersuchungen auf die blutdrucksenkenden Eigenschaften des Fiebers hingewiesen. Meist tritt die Senkung mit dem Fieber oder während des Fiebers auf. Bei der Tuberkulose allerdings konnte SAHLI beobachten, daß sie dem Fieberanstieg vorausging. Neben der Senkung, die meist erst nach längerem Bestehen des Fiebers merklich in Erscheinung tritt, kommt es beim Einsetzen des Fiebers zu einer echten Blutdrucksteigerung. Auf diese Tatsache hat ZADEK schon am Ende des vorigen Jahrhunderts hingewiesen. Aber die von ihm und auch von einigen anderen Autoren festgestellten mehr oder minder ausgesprochenen Blutdrucksteigerungen wurden von den späteren Nachuntersuchern zunächst nicht bestätigt, vielmehr als unrichtig bezeichnet. In der deutschen Literatur hat erst wieder BÜRGER 1919 an Hand seiner Untersuchungen bei Malariakranken erneut auf diese im Anfang des Fiebers sich einstellende, allerdings nur kurz dauernde Blutdrucksteigerung aufmerksam gemacht. Ob es sich hier nur um ein der Malaria eigentümliches Phänomen handelt, oder ob ganz allgemein bei Beginn einer fieberhaften Periode eine Blutdrucksteigerung auftritt, ist allerdings noch nicht restlos geklärt. BÜRGER sah in einem anderen Falle auch eine Blutdrucksteigerung, es handelte sich um eine Patientin, die nach einer Bluttransfusion einen Schüttelfrost bekam und bei der zu Beginn dieses Schüttelfrostes ebenfalls eine Blutdrucksteigerung zu verzeichnen war. Auf der Höhe des Fieberanfalles sank auch hier der Blutdruck ab. Der Verfasser glaubte nach diesem Befund die bei Malaria gewonnene Erkenntnis verallgemeinern und für *jede fieberhafte Erkrankung ein gleiches oder ähnliches Verhalten* des Blutdruckes annehmen zu können. LUNGWITZ untersuchte den Blutdruck bei Pyriferkuren; er führte, soweit ersichtlich, die Blutdruckmessungen nicht im Fieberanstieg, sondern nur vor Beginn des Fiebers und auf Fieberhöhe durch. So konnte lediglich ein Absinken des Blutdruckes im Verlauf der einzelnen Fieberanfälle beobachtet werden.

Unsere eigenen Untersuchungen bei allerdings nur 4 Kranken, die eine Pyriferkur durchmachten, zeigten während des Schüttelfrostes und des Fieberanstieges eine, wenn auch nur geringe, 5—10 mm Hg betragende Steigerung und erst auf Fieberhöhe ein Absinken. Das Absinken betrug etwa 25—30 mm Hg unter den Ausgangswert vor Fieberbeginn. Ähnliche Zahlen fanden auch BÜRGER bei seinen Untersuchungen an Malariakranken und LUNGWITZ bei den Pyrifierfiebernden.

Die Gesamtschwankungsbreite des Blutdruckes im Fieber liegt nach BÜRGER zwischen 40 und 60 mm Hg. Auffallend ist auch, daß im weiteren Verlauf, d. h. nach Überstehen mehrerer Fieberanfälle, festzustellen ist, daß die stärkste Blutdruckerhebung im allgemeinen am ersten Tag, die stärkste Senkung gewöhnlich erst bei späteren Anfällen auftritt. Die niedrigen Blutdruckwerte bei lang dauernden chronischen Fieberzuständen sind sicher einmal durch *toxische* Schädigungen des Herzmuskels, zum anderen durch *Veränderungen im Gefäßtonus* im Sinne einer Lähmung hervorgerufen.

Die *Blutstromgeschwindigkeit* wird auch, wie der Tierversuch zeigen konnte, vom Fieber beeinflusst (WOLFF). Es kommt bei dem fiebernden Tier zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Verlangsamung des Blutstromes im

zentralen Gefäßgebiet. Ob allerdings in peripheren Bezirken nicht vorübergehend Beschleunigungen vorkommen können, ist damit noch nicht entschieden. Es muß nämlich zwischen Strömungsgeschwindigkeit in peripheren und zentralen Gefäßen unterschieden werden.

Volumenschwankungen der Gefäße, bedingt durch veränderte Kontraktionszustände der Gefäßwandmuskulatur, wurden beobachtet. Allerdings beziehen sich diese Beobachtungen auch auf Malariakranke. REINHART fand zur Zeit des Schüttelfrostes und Fieberanstieges ein geringeres Pulsvolumen als zur Zeit der Fieberhöhe. In Beziehung gebracht mit den obenbeschriebenen Blutdruckveränderungen hieße das, zur Zeit des

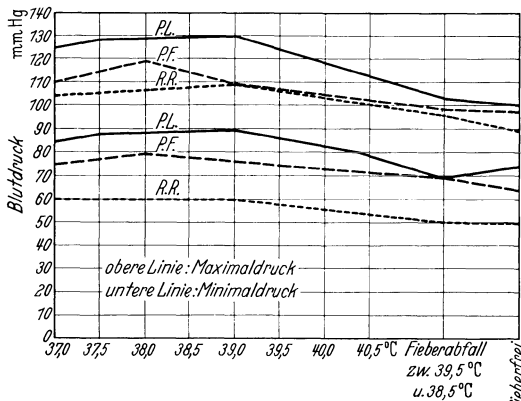


Abb. 1. Blutdruckkurve von 3 Pyrifiebernden während des Anfalles. Im Schüttelfrost Anstieg besonders des Maximaldruckes um 5—10 mm Hg, auf Fieberhöhe und im Fieberabfall Absinken um 20—25 mm Hg.

den im vorhergehenden erwähnten Faktoren gewisse Bedeutung zu. Vor allem ist hier die Blutdrucksenkung zu nennen, sodann die Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit im Sinne der Verlangsamung und die damit in engem Zusammenhang stehenden Veränderungen der coronaren Durchblutung und Sauerstoffversorgung. Schließlich kommt dem Tonus des Herzens und der Gefäße eine nicht unerhebliche Bedeutung zu, da von ihm die Blutfülle abhängig ist und letztere besonders am Herzen für die Gestaltung des Ekg., wie WEITZ in früheren und auch in seinen jetzigen Untersuchungen nachweisen konnte, von erheblichem Einfluß sein kann.

Wir haben, um Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten, bei 10 Patienten, die wegen eines Lymphogranuloma inguinale eine Behandlung mit Pyrifieber durchmachten, elektrokardiographische Untersuchungen ausgeführt. Pyrifieber ist zwar eine pyrogene Substanz, wirkt auf das Wärmeregulationszentrum ein und löst eine Reaktion aus, doch hat es keine besondere Affinität zu den Kreislauforganen, noch führt es dort nennenswerte Veränderungen herbei. Außer einer Rhythmusbeschleunigung auf der Fieberhöhe zeigen die Kurven lediglich in einzelnen Fällen nur eine ganz geringgradige, zum Teil aber auch gar keine Abflachung der T-Zacke, vor allem aber eine völlige Rückkehr zum normalen Ekg.-Bild nach Abklingen des Fieberstoßes. Einmal bei einem älteren Patienten wurden, auch nur während des Fiebers bestehende, ventrikuläre Extrasystolen beobachtet, die aber schon 2 Stunden später nach Abklingen der Reaktion

höchsten Druckes ist das Pulsvolumen gering, und mit dem Druckabfall nimmt es zu. Diese Zunahme überdauert den Wiederanstieg des Blutdruckes.

Das Ekg. bei fieberhaften Erkrankungen wird von einer ganzen Reihe verschiedener Faktoren beeinflusst, die die Gestalt der einzelnen Teile mehr oder minder stark verändern können. Die Pulsbeschleunigung spielt sicher eine gewisse Rolle. Sie kann schon zu einer leichten Abflachung der T-Zacke und zu einer zeitlichen Verkürzung des gesamten Erregungsablaufes führen. Sodann aber kommt

verschwunden waren. Die Zahl unserer Untersuchungen ist klein, doch halten wir sie zusammen mit den im Schrifttum wiedergegebenen Berichten für ausreichend, zumal wir Patienten aus den Lebensjahren zwischen 20 und 55 heranzogen. An Hand dieser Befunde glauben wir sagen zu können, daß das Fieber allein noch nicht in der Lage ist, stärkere elektrokardiographische Veränderungen hervorzurufen.

Im Pyrifieberanfall ist der besondere Typ der Malaria nachgeahmt. Auch bei Pyrifieber kommt es im Ablauf des Anfalles zu Tonusschwankungen von gewissem Ausmaß. Es sind also damit gewisse Faktoren weitgehend in Parallele miteinander gesetzt und man kann deshalb auch mit einiger Berechtigung auftretende stärkere Veränderungen bei den Malariaanfällen als noch durch ein anderes Moment hervorgerufen betrachten. Damit wird Fieberwirkung und Malariawirkung klarer gegeneinander abzugrenzen sein.

Es bleibt dann noch zu klären, ob sich die durch Malariatoxine hervorgerufenen Veränderungen anders im Ekg. dokumentieren als die durch die Toxine anderer Infektionskrankheiten, z. B. die durch Diphtherie bedingten Veränderungen. An eine andersartige Wirkung wäre deshalb zu denken, weil der Fiebertyp der Malaria und die damit einhergehende schubweise auftretende Toxinwirkung etwas anderes darstellt, als man es gemeinhin bei den anderen Infektionskrankheiten findet. Bei ihnen werden nicht die starken Ansprüche an die Elastizität des Kreislaufsystemes gestellt, wie sie bei der Malaria, bedingt durch die steilen Anstiege und fast ebenso steilen Temperaturstürze, beobachtet werden. Diese Frage zu klären soll Aufgabe der im folgenden mitgeteilten Untersuchungen sein.

c) Bericht über die bei unseren Untersuchungen gefundenen Ergebnisse.

Bei der Durchsicht der vom Mai 1935 bis Oktober 1936 auf der klinischen Abteilung des Tropeninstitutes beobachteten und behandelten Malariakranken hatte sich gezeigt, daß in einem gewissen Prozentsatz, wie es aus den Mitteilungen in der Literatur zu erwarten war, Herzerscheinungen festzustellen waren. Letztere sind im folgenden zusammengefaßt.

Beobachtete Malariafälle von Mai 1935 bis Oktober 1936.

Malariaart	Tropika	Tertiana	Quartana	Ovale
Anzahl der Fälle	158	53	5	3
Herzverbreiterung	7	1	1	1
Systolisches Geräusch	21	5	1	—
Betonter 2. Pulmonalton	9	2	—	1
Betonter 2. Aortenton	6	1	1	1

Aus dieser summarischen Übersicht geht hervor, daß *Herzerscheinungen häufiger bei Malaria* auftreten. Es handelt sich bei dieser Übersicht um Malariakranke ohne vorhergehende Herzanamnese, bei denen die beobachteten Kreislauferscheinungen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit mit der Malaria in ätiologischem Zusammenhang gebracht werden können. In fast allen diesen Fällen war auch ein Verschwinden der Herzerscheinungen nach erfolgter intensiver Behandlung zu verzeichnen.

Auf Grund dieser Feststellung führten wir in der Folgezeit bei den zur Aufnahme kommenden Malariakranken neben den üblichen klinischen Herz- und Kreislaufuntersuchungen eingehende elektrokardiographische und auch Röntgenuntersuchungen durch.

Bei der Besprechung dieser Untersuchungsergebnisse sollen die einzelnen Malariaformen getrennt behandelt werden. Dabei beginnen wir mit der Besprechung der Malaria tertiana, da hier die einzelnen Fieberanfälle am besten gesondert betrachtet werden können, während bei der schwereren und häufig mit ernsteren Kreislaufstörungen einhergehenden Tropika die Abgrenzung der einzelnen Anfälle meist nicht so gut möglich ist.

1. Malaria tertiana (*Plasmodium vivax*).

Aus der oben angeführten Zusammenstellung war ersichtlich, daß auch bei dieser Malariaform Herzverbreiterung, systolische Geräusche und Akzentuierung der 2. Töne über Pulmonalis und Aorta vorkommen. Das Verhalten des Pulses in diesen Fällen bot nichts Besonderes außer der üblichen Fiebertachykardie.

Der *Blutdruck*, der allerdings in diesen Fällen noch nicht systematisch während der einzelnen Phasen des Anfalles gemessen worden war, zeigte im ganzen deutlich *hypotonische* Werte. So lag der Maximaldruck

19mal über 120 mm Hg
15mal zwischen 110—120
10mal zwischen 100—109
10mal zwischen 90—99
3mal unter 90.

Also in 13 von 57 Fällen fanden sich unter 100 mm Hg liegende Blutdruckmaximalwerte. Das hieße, daß in etwa $\frac{1}{5}$ dieser Fälle stärkere Hypotonien vorliegen und daß auch bei weiteren 10 sich die Werte an der unteren Grenze der Norm bewegten.

Einen wesentlich besseren Einblick in die Beurteilung der Hypotonien gewinnt man bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Altersklassen der einzelnen Patienten und einer genauen *Blutdruckkontrolle während eines Fieberanfalles*. Es stellt sich dann heraus, daß selbst ältere Patienten (Tabelle 1) erheblichere Blutdrucksenkungen aufweisen und daß die Differenz zwischen dem Maximaldruck vor Beginn des Fiebers und nach dem Überstehen einiger Fieberanfälle 35—40 mm Hg betragen kann, dabei ist noch nicht einmal die anfängliche

Tabelle 1. Verhalten des Blutdruckes bei Malaria tertiana.

Alter	Gesamtzahl	Maximaldruck im Schüttelfrost (nicht immer gemessen)			Maximaldruck auf Fieberhöhe			Maximaldruck nach Behandlung, fieberfrei		
		über 120	101 bis 120	unter 100	über 120	101 bis 120	unter 100	über 120	101 bis 120	unter 100
0—14	2	—	1	1	—	—	2	—	—	2
15—20	6	1	—	—	1	1	4	2	1	3
21—30	8	2	2	—	—	4	4	2	4	2
31—40	8	—	3	—	2	2	4	2	4	2
41—50	8	1	1	—	3	1	4	4	3	1
über 50	9	2	1	—	3	4	2	4	5	—
	41	6	8	1	9	12	20	14	17	10

Blutdrucksteigerung im Fieberanstieg berücksichtigt. Die Blutdruckuntersuchungen, die wir zusammen mit den elektrokardiographischen Prüfungen ausführten, ergaben keinerlei abweichende Befunde von den von früheren Autoren festgestellten Beobachtungen.

Es ließ sich die *Blutdrucksteigerung im Schüttelfrost*, das *Absinken des Blutdruckes* auf der *Fieberhöhe* und im *Schweißstadium* nachweisen, wie es ASCOLI, BÜRGER und nach ihnen mehrere andere hatten schildern können.

In den folgenden Tabellen ist zunächst ein *Überblick über die insgesamt gefundenen Herzbefunde und die Altersgruppierung der Kranken* gegeben (Tabelle 2). Dadurch, daß mehrere Impfmalariafälle dabei sind, ist das Bild der Altersklassen gegenüber der Tropika etwas verschoben. Sodann sind die Befunde in Beziehung zu Anämie und Parasitenbefall gesetzt. Auf die Besprechung der in den Tabellen 2, sowie besonders 3 und 4 aufgezeichneten Ergebnisse soll weiter unten ausführlicher eingegangen werden.

Besonderer Wert wurde gerade auf die elektrokardiographische Untersuchung dieser Patienten gelegt. Es fanden sich hier einmal Rhythmusstörungen, zum anderen Veränderungen der T-Schwankung und des ST-Stückes.

Auf die Tatsache der Sinustachykardien im Fieber-Ekg. braucht nicht hingewiesen zu werden, denn sie ist aus den Untersuchungen über die Pulsbeschleunigung bei Malaria bekannt. Auch kann es selbstverständlich zu *respiratorischen Pulsrhythmuschwankungen* kommen. Häufig sind diese gerade bei Malaria besonders ausgeprägt; nach BÜRGER sind sie ein gutes Zeichen, da sie einen Gradmesser für das gute Aufeinandereingespiltsein von Herz und Lunge darstellen. Wiederholt konnten wir auch *Extrasystolen* beobachten. Dabei ließ sich aber keine Regel aufstellen, denn die Zahl der beobachteten Extrasystolien im Malaria tertiana-Anfall war zu klein. Es gelangten sowohl *Vorhof-* — nur einmal — als auch *Kammerextrasystolen* zur Feststellung. Bei diesen sahen wir allerdings nur solche vom *rechtsseitigen Typ*. Da diese nach dem Abklingen des Anfalles völlig verschwanden und auch vor dem Anfall nicht zur Beobachtung gelangten, glauben wir annehmen zu können, daß es sich auch bei diesen Rhythmusstörungen um durch die Malaria hervorgerufene Erscheinungen handelte. Welche Momente für das Entstehen dieser Extrasystolen, deren Auftreten wir ja auch aus anderen toxischen (z. B. Digitalis) oder vasomotorischen Ursachen kennen, eine Rolle spielen, ist schwer zu entscheiden. Bei dem starken Einfluß des Malariatoxins auf die Vasomotorenzentren käme wohl in erster Linie eine Auslösung auf diesem Wege in Frage und erst in zweiter Linie eine toxische Wirkung direkt auf den Herzmuskel oder das spezifische Fasersystem. Eine Pulsabilität und ein Überdauern der Sinustachykardien konnten wir bei Tertiana seltener, häufiger bei Tropika beobachten. Auch letzteres ist als ein Ausdruck der allgemein gesteigerten Erregbarkeit der Vasomotoren bei Malaria aufzufassen, auf die vor allem die

Tabelle 2. Altersgruppierung der Malaria tertiana-Erkrankungen.

Alter	Zahl	Davon hatten im Anfall Erscheinungen an den Kreislauforganen (Ekg., Dilatation usw.)
0—14	2	1
15—19	8	1
20—29	16	7
30—39	12	5
40—49	10	5
über 50	9	7
	57	26

Untersuchungen MASELLI hingewiesen haben, der allerdings auch finden konnte, daß bei Tertiana die Beeinflussung nicht so stark und lang dauernd sei wie bei Tropika.

Die Veränderungen im Ablauf der elektrokardiographischen Kurve betreffen fast ausschließlich die Gestaltung des ST-Stückes und der T-Zacke. Stärkere Senkungen des ST-Stückes konnten wir bei der Tertiana nicht beobachten. Ganz vereinzelt fand sich ein angedeutetes Tiefertreten. Wesentlich häufiger konnte eine Abflachung der T-Zacke, bei schweren Anfällen bis zur Isoelektrischen, gesehen werden. Doch ließen sich nach Abklingen des Anfalles, d. h. im fieberfreien Intervall, diese Veränderungen meist nicht mehr feststellen.

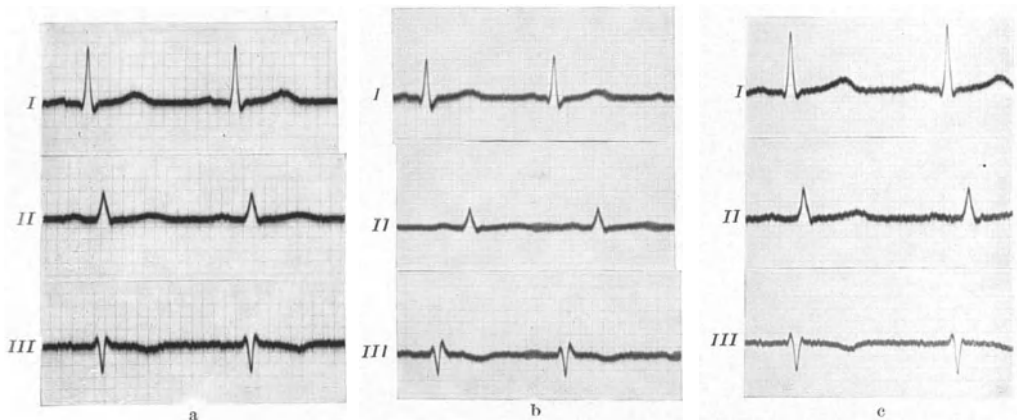


Abb. 2 a—c. Fall 10. Malaria tertiana. a unbehandelt im Fieberanstieg; b auf Fieberhöhe (40,8°) T in II isoelektrisch; c nach der Behandlung T in II wieder positiv, T in III negativ.

Nur in wenigen Fällen chronisch-rezidivierender Malaria tertiana konnten wir eine dauernde Abflachung finden. Da es sich hierbei um ältere Personen jenseits des 40. Lebensjahres handelte, ist es allerdings fraglich, ob nicht schon vorher Veränderungen bestanden haben, die unter der Fieberwirkung nur stärker hervorgetreten sind. Der zeitliche Ablauf der Herzstromkurve war im ganzen nicht wesentlich verändert.

Die ersten 14 Fälle wurden von SINCKE an unserer Klinik beobachtet. Über sie wird hier noch mitberichtet, da eine Auswertung dieser Befunde noch nicht stattgefunden hatte. In der Abbildung sind die Ekg. der Fälle 4 und 10 wiedergegeben, die bei dem Fieber-Ekg. eine merkliche Abflachung der T-Zacke aufwiesen. Die Überleitungszeit war lediglich bei Fall 10 von 0,15 im fieberfreien Zeitraum auf 0,11 im Fieber verkürzt. Eine Veränderung im zeitlichen Ablauf des QRS-Stückes konnte in diesen 14 Fällen nicht gefunden werden. Die im Fieber vorhandenen Tachykardien waren nachher verschwunden und die Schlagzahlen lagen durchaus in normalen Grenzen. Nur 2mal bei Fall 5 und 6 fanden sich deutliche Bradykardien.

Bei den folgenden 43 Fällen wurden die elektrokardiographischen Untersuchungen derart ausgeführt, daß möglichst vor dem Anfall und auf der Höhe des Anfalles ein Ekg. gemacht wurde. Die Aufnahmen während des Schüttelfrostes wiesen meist zu starke Verzitterungen auf, um eine genaue Beurteilung von Feinheiten zu ermöglichen, so daß wir, nach einer Reihe von negativen

Versuchen davon abgesehen haben, in dieser Periode des Malariaanfalles Ekg. aufzunehmen. Außerdem wurde während der Behandlung und in allen Fällen nach der Behandlung ein Ekg. gemacht. Bei den Kranken, deren Fieber-Ekg. keinerlei Anhalt für irgendwelche pathologischen Veränderungen bot, wurde in einigen Fällen auf weitere Untersuchungen verzichtet, wenn klinisch auch kein Anhalt für das Bestehen irgendwelcher Herzerscheinungen vorhanden war. In solchen Fällen konnte das Ekg. nach der Behandlung ja auch keinerlei wesentliche Veränderungen mehr aufweisen. Daß nach Möglichkeit mit der gleichen Spannung geschrieben wurde, ist selbstverständlich. Auch sonst wurde darauf geachtet, daß die Versuchsbedingungen möglichst gleich gestaltet und sonstige den Ablauf der Kurven beeinflussende Faktoren ausgeschaltet wurden.

Ehe auf die Ergebnisse zusammenfassend eingegangen werden soll, seien zur Veranschaulichung bei einigen Fällen Einzelheiten mitgeteilt.

Fall 15 (1234/38). 53jährige Patientin. Seit 10 Jahren immer wieder in wechselnden Zeitabständen Malariaanfalle. Seit 1—2 Jahren leichte Kreislaufinsuffizienzerscheinungen, die aber nur bei den Anfällen auftreten. Gleichzeitig mit dem Fieberanfall kommt es zu Kurzluftigkeit, Beklemmung und Stichen in der Brust, außerdem treten prätibiale Ödeme auf. Es fand sich eine Milz- und Leberschwellung, sowie im Blut reichlich Tertianaparasiten. Die Herztöne waren rein, der 2. Aortenton leicht akzentuiert. Der Blutdruck war nicht wesentlich herabgesetzt. Im Anstieg des Fiebers betrug er 155/100 und sank im Laufe des Fieberanfalles bis auf 130/70 am Ende des Schweißstadiums ab. Im Röntgenbild fand sich ein breit aufliegendes Herz und eine beginnende Aortensklerose, sowie eine geringe Verschieblichkeit des rechten Zwerchfelles bei hochstehender Leberkuppe. Das Ekg. auf Fieberhöhe zeigte ein isoelektrisches T. Nach Abschluß der Behandlung mit Atebrin trat die T-Zacke wieder deutlich hervor. Eine Änderung im zeitlichen Ablauf war nicht vorhanden.

Fall 16 (147/38). 16jähriger Junge, 2. Malariarückfall, seit 10 Tagen krank, Fieberanfalle jeden Tag mit starken Erscheinungen von seiten des Kreislaufes, Dyspnoe, Beklemmungsgefühl, leichte Cyanose. Seit dem 3. Fieberanfall Kammerextrasystolen bei sonst unverändertem Ekg. Nach einer energisch durchgeführten Atebrinkur waren die Kammerextrasystolen sowie die subjektiven Beschwerden verschwunden.

Fall 17 (421/38). 50jähriger Mann, dessen Fieber-Ekg. eine Verlängerung der Überleitungszeit auf 0,25 zeigte. Es bestand eine Abflachung des T, die vor allem in der 3. Ableitung deutlich war. Klinisch lagen keine Kreislaufstörungen vor. Die Verlängerung der Überleitungszeit war *nach* der Behandlung verschwunden.

Fall 21 (1047/38). 41jähriger Mann, hatte seit 3 Monaten fast jeden 2. Tag wechselnd starke Fieberanfalle. Ausgesprochene Herzerscheinungen bestanden nicht. Im Blut mäßig starke Tertianainfektion. Das Fieber-Ekg. zeigte eine Abflachung der T-Zacke in allen Ableitungen. Allerdings war Chinin in einer täglichen Dosis von 0,25 bis zum Tag der Aufnahme genommen worden. In diesem Falle dürfte die über längere Zeit gehende Chininmedikation für die Deutung der Abflachung nicht unwesentlich sein.

Fall 23 (196/38). 53 Jahre, starker Raucher. Seit 1935 wiederholt Malariaanfalle. Seit 3 Monaten leichte Dekompensationserscheinungen. Nykturie, Beinödeme. Die Herzgrenzen waren alleits etwas verbreitert, es bestanden Knöchelödeme. Das Ekg. zeigte ein flaches T in II, ein negatives T in III. Im ganzen aber keinen erheblichen Befund. Unter der Malariatherapie besserten sich die Erscheinungen. Ob die Kreislaufinsuffizienzsymptome allein durch die Malaria hervorgerufen waren oder nur durch sie verschlimmert wurden, ist hier nicht sicher zu entscheiden, denn auch der starke Nicotinabusus ist in Rechnung zu stellen.

Fall 25 (1217/37). Vor 3 Monaten erstmalig an Malaria erkrankt, seit 3 Wochen Rückfall. Im Blut reichlich Parasiten, *keine* Herzerscheinungen, im Ekg. Abflachung der T-Zacke in I und II, isoelektrisches T in III. Rückgang der Abflachung nach der Behandlung.

Fall 29 (474/37). Wiederholte, schwere Tertianaanfalle, während des letzten Anfalles traten Herzbeschwerden auf, Druckgefühl und Stiche in der Herzgend. Die Herzgrenzen waren nicht verbreitert, der 2. Pulmonalton akzentuiert, es bestand eine deutliche Hypotonie. Die Abflachung der T-Zacke im Ekg. in zwei Ableitungen war gering.

Fall 30 (701/37). 48-jähriger Mann, Lues, Aortenvitium, das unter dem *Malaria tertiana*-Anfall zu akuten Kreislaufdekompensationserscheinungen führte. Nach der Behandlung Wohlfinden bei leidlich kompensiertem Kreislauf, bis ein erneuter Malariarückfall 2 Monate später auch das Kreislaufgleichgewicht wieder störte.

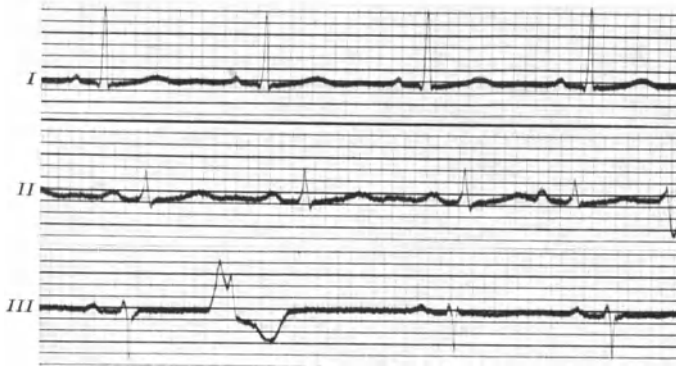


Abb. 3. Fall 31. *Malaria tertiana*. Fieber-Ekg. mit ventrikulären Extrasystolen vom rechtsseitigen Typ. Nach durchgeführter Behandlung keine Extrasystolie mehr.

Dieser Fall zeigt, daß unter einer *Malaria* ein vorhandenes Herzleiden akut dekomensieren kann, worauf auch MÜHLENS hinweist, und daß bei solchen Patienten eine gleichzeitig mit der Malariabehandlung einsetzende Kreislauftherapie dringend notwendig ist. Daneben beweist der Fall aber auch, wie

unter Umständen von dem Patienten das Herzleiden, das vorher latent und kompensiert war, für den Kranken selber also nicht vorhanden zu sein schien, mit der *Malaria* nun in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht werden und sich rentenneurotisch so fixieren kann.

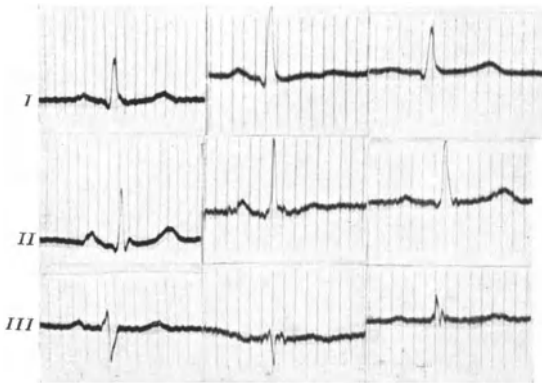


Abb. 4. Fall 33. *Malaria tertiana*. Die Abflachung der T-Zacke im Fieber-Ekg. ist deutlich, besonders im Vergleich mit dem Ekg. vor Beginn der Malariakur. a vor dem Fieber, b im Fieberanfall, c nach dem Fieber behandelt.

Fall 31 (984/37). 50-jähriger Patient mit Taboparalyse. Im Verlauf einer *Malaria tertiana*-Kur kam es wiederholt zu Zuständen von Kreislaufschwäche, heftigstem retrosternalem Druckschmerz, Dyspnoe und geringer Lippencyanose. Anamnestisch hatten auch hier leichte Herzbeschwerden in den Tropen bestanden. Seit seinem Aufenthalt in Deutschland

waren allerdings keinerlei Erscheinungen mehr aufgetreten und erst unter dem Einfluß der Impfmalaria stellten sich diese Beschwerden wieder ein. Das Absinken des Blutdruckes bei diesem älteren Patienten von 135/105 auf 80/65 nach dem 4. Fieberanfall ist besonders charakteristisch für die Hypotonie bei *Malaria*. Neben einer Abflachung der T-Zacke traten während der Fieberanfälle Kammerextrasystolen vom rechtsseitigen Typ auf, die vor- und nachher nicht mehr beobachtet wurden.

Fall 32 (K. F.). 42-jähriger Patient, Lues cerebri, aortenkonfiguriertes Herz mit deutlicher Verbreiterung der Hauptschlagader, klagte beim 3. Fieberanfall der Impfmalaria über retrosternalen Druckschmerz. Eine stärkere Verbreiterung der Aorta, die an sich schon dilatiert war, ließ sich röntgenologisch nicht feststellen. Ekg. o. B.

Fall 33, ebenfalls Impfmalaria bei einem 40-jährigen Patienten mit progressiver Paralyse. Vor der Behandlung klinisch, röntgenologisch und elektrokardiographisch kein krankhafter Befund. Schon nach den ersten Fieberanfällen deutliche Abflachung der T-Zacke im Ekg. Bei dem 4. sehr schweren Anfall traten starke Gesichtscyanose, leichte Ödeme und weicher, sehr kleiner Puls auf. Der Patient klagte über starkes Druckgefühl in der Brust und Beklemmungserscheinungen. Die Herzgrenzen waren nach rechts verbreitert und ein blasendes systolisches Geräusch über der Spitze und der Aorta zu hören. Nur unter entsprechender Kreislaufstützung konnte die Malariakur zu Ende geführt werden. Nach Abschluß der Kur war das Ekg. wieder normal bis auf eine angedeutete Knotung der R-Zacke in II, die vor der Malariakur nicht bestanden hatte. Auch hier zeigte sich eine starke Hypotonie während des Fiebers.

Fall 34 (121/38). 37-jähriger Patient, Impfmalaria-kur wegen Lues cerebri. Das Ekg. zeigte während der Kur keine nennenswerten Veränderungen, außer gelegentlich auftretenden Vorhofextrasystolen. Während der außerordentlich heftigen Fieberanfälle trat eine starke Pulsabilität und erhebliche Blutdrucksenkung auf. Die Pulsabilität blieb auch noch einige Zeit nach Abschluß der Kur bestehen.

Fall 35 (O. R.). 17-jähriger Patient. Erster Malariarückfall, der seit 16 Tagen anhält. Bei der Aufnahme stark labiler Puls, sehr schlechter Allgemeinzustand, reichlicher Parasitenbefund im Blut. Nach Abschluß der Behandlung traten in der Rekonvaleszenz anfallsweise Pulsbeschleunigungen, Sinustachykardien, die auch subjektiv sehr unangenehm empfunden wurden, auf; elektrokardiographisch bestanden nach Abklingen des Fiebers keine deutlichen Veränderungen mehr.

Fall 36 (783/36). 34-jähriger Patient, seit vielen Jahren immer wieder Malariainfälle. In den letzten 3 Monaten trat eine Häufung der Anfälle auf. Bei diesem Patienten bestand eine sehr starke Vasolabilität und eine allgemeine vegetative Stigmatisierung. Die Herzgrenzen sind etwas verbreitert, besonders nach links. Über allen Ostien systolisches Geräusch, bei stärkerer körperlicher Belastung auch nach Abklingen der Malaria noch Kurzluftigkeit. Trotz des subjektiven und klinischen Befundes waren die Ekg.-Veränderungen hier gering, außerdem ist für die Abflachung der T-Zacke noch eine stärkere Chininmedikation (wochenlang täglich $\frac{1}{2}$ —1 g) in Rechnung zu stellen.

Fall 37 (1421/38). Außer Lues nie krank. Vor einem Jahr 1. Malariainfall, seither 2 schwere Rückfälle. Bei dem 2. traten Herzbeschwerden auf. Seit 3 Tagen erneuter Rückfall, abermals leichte stenokardische Beschwerden. Auskultatorisch und röntgenologisch alleseitige, aber vorwiegende Linksverbreiterung des Herzens, leise Töne, über der Mitralis zeitweilig im Fieber unrein. 2. Töne über Pulmonalis und Aorta stärker betont. Die T-Zacke ist in allen Ableitungen sehr flach, fast isoelektrisch. Das ST-Stück angedeutet gesenkt. Auch nach Abklingen des Fiebers besteht noch ein flaches T, doch sind die Unterschiede vor und nach der Behandlung deutlich. Eine stärkere Anämie bestand nicht, die Malariaparasiteninfektion war mittelschwer.

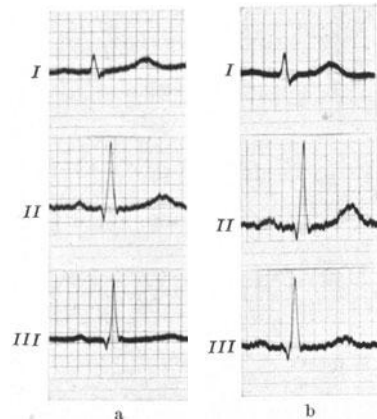


Abb. 5 a und b. Fall 35. Malaria tertiana. Nur geringe Abflachung der T-Zacke im Fieber-Ekg. (a). Nach Behandlung (b) fieberfrei, ist das Ekg. wieder normal. Auch die im Fieber-Ekg. fast isoelektrische T_{III}-Zacke ist wieder ausgeprägt.



Abb. 6. Fall 37. Malaria tertiana. Zwischenstück in allen Ekg. deutlich etwas gesenkt. Das Ekg. im Schüttelfrost ist infolge der Verzitterung schwer zu beurteilen. a vor dem Fieberanfall, b im Schüttelfrost (verzittert), c nach dem Fieberanfall.

Fall 38. 50jähriger Patient, der seit 10 Jahren unter Malaria leidet. Herzbeschwerden bestanden schon längere Zeit, ob durch die Malaria hervorgerufen oder nur durch sie verstärkt, ist schwer zu beurteilen. Die Herzgrenzen waren verbreitert, über der Spitze systolisches Geräusch. Subjektiv wurde über Druckgefühl in der Brust geklagt. Ausgesprochene Hypotonie. Das Ekg. zeigte eine Abflachung der T-Zacke und eine Knotung der R-Zacke in I und III, die aber noch nach dem Fieber anhielt.

Fall 46 (2134/38). 48jähriger Patient mit beginnender progressiver Paralyse, früher angeblich keine Herzbeschwerden. Unter der Impfmalaria kur traten erhebliche subjektive Beschwerden auf; objektiv sank der Blutdruck auf 95/60 ab; wegen starker Allgemeinbeschwerden mußte die Kur dann auf Wunsch abgebrochen werden. 2 Monate später trat ein Malariarückfall auf, der besonders heftig war und in dessen Verlauf der Patient über

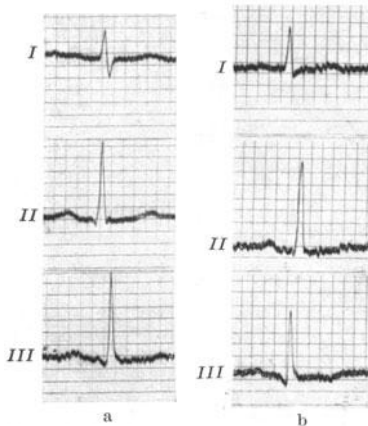


Abb. 7 a und b. Fall 46. Malaria tertiana. Die schon im Ekg. vor Beginn (a) der Impfmalaria flache T-Zacke ist im Fieber-Ekg. (b) kaum mehr ausgeprägt.

retrosternalen Druckschmerz, Beklemmungsgefühl und Atemnot im Anfall zu klagen hatte. Das Ekg. wies eine Abflachung der T-Zacken in allen Ableitungen auf. Vor Beginn war sie schon angedeutet gewesen, ging aber nach Beendigung der Kur gut zurück.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß von diesen 51 systematisch untersuchten Fällen 15 eine *Abflachung der T-Zacke* aufwies. Doch wurde schon bei den kurzen Krankenblattauszügen darauf hingewiesen, daß bei 2 eine Chininwirkung in Rechnung gestellt werden muß und daß bei einigen anderen die Möglichkeit einer schon vor der Malaria bestehenden Herzschädigung nicht mit Sicherheit auszuschließen war.

Bei den restlichen handelte es sich durchweg um reversible Veränderungen, für die höchstwahrscheinlich Fiebereinflüsse und malaria-toxische Momente verantwortlich zu machen sein dürften. In diesem Sinne sind die zweimal beobachteten Extrasystolen — einmal Kammerextrasystolen vom Rechtstyp, zum anderen Vorhofextrasystolen — zu bewerten. Eine Verlängerung des P-Q-Intervalles wurde nur einmal bei Fall 17 festgestellt. Nach der Behandlung war auch hier die Zeit auf 0,19 Sekunden zurückgegangen.

Länger bleibende *Veränderungen des ST-Stückes*, die für eine chronische oder bleibende Myokardschädigung auszudeuten wären, konnten bei Malaria tertiana *nicht* gefunden werden. Es handelte sich allerdings auch hier um durchweg intensiv behandelte Fälle, die parasitenfrei und mit ordnungsgemäßer Nachbehandlung entlassen werden konnten. Immerhin aber ist die Möglichkeit der Entstehung bleibender Myokardveränderungen denkbar, wenn die Malaria tertiana nicht oder nur ungenügend behandelt wird und es zu schweren Erscheinungen unter Kreislaufbeteiligung kommt, wie auch wir sie gelegentlich beobachteten. Die Durchblutungsstörungen infolge der Verlangsamung des Blutstromes unter Umständen bis zur Stase können leicht eine erhöhte Toxinresorption durch die Endothelien begünstigen und damit eine Schädigung und Reizung nicht nur der Gefäßwand, sondern auch der angrenzenden Gewebe bewirken.

Über *Beziehungen der Herzbefunde zur Anämie* (Tabelle 3) läßt sich schwer etwas aussagen, da wir hochgradigere Tertianaanämien kaum beobachteten. Doch scheint die *Stärke der Parasiteninfektion* (Tabelle 4) auch für das Zustande-

Tabelle 3. Beziehung zwischen Hämoglobinwerten und Herzbefunden bei Malaria tertiana.

	Hämoglobinwerte in Prozent						
	100—80	79—70	69—60	59—50	49—40	unter 40	
Gesamtzahl der Fälle	57	34	12	6	2	2	1
Davon hatten							
1. Subjektive Beschwerden	10	1	—	—	—	—	1
2. Herzverbreiterung	11	1	1	—	—	—	—
3. Systolisches Geräusch	11	3	1	1	—	—	—
4. Betonter 2. Pulmonalton	1	—	1	—	—	—	—
5. Rhythmusstörungen	3	—	1	—	—	—	—
6. Ekg.-Veränderungen	18	6	3	2	1	—	1

Tabelle 4. Beziehungen zwischen Herzbefund und Parasitenzahl bei Malaria tertiana.

	Parasitenhäufigkeit						
	0	sp. +	+	++	+++	++++	
Gesamtzahl der Fälle	57	0	15	17	23	2	0
Davon hatten							
1. Subjektive Beschwerden	—	—	3	1	7	—	—
2. Herzverbreiterung	—	—	3	3	7	—	—
3. Systolisches Geräusch	—	—	4	2	9	1	—
4. Betonter 2. Pulmonalton	—	—	—	—	1	1	—
5. Rhythmusstörungen	—	—	—	1	4	—	—
6. Ekg.-Veränderungen	—	—	7	8	13	2	—

kommen elektrokardiographischer Veränderungen während des Fiebers von größerer Bedeutung zu sein, als das Vorhandensein einer leichten oder mittelschweren Anämie. Es bestehen aber sicher Zusammenhänge zwischen der beobachteten Abflachung der T-Zacke und dem Malariaverlauf. Bei klinisch schwererem Krankheitsbild oder aber in solchen Fällen, in denen schon sehr viele Anfälle vorausgegangen waren, sahen wir meist auch Abflachung der T-Zacke. In einem Fall, der diese Beziehungen vermissen ließ, lag ein chronischer starker Nicotinabusus vor.

Abschließend kann gesagt werden, daß nach den Erfahrungen unserer Untersuchungen die *Malaria tertiana* (*Plasmodium vivax*) keine dauernden Herzmuskelschädigungen setzt. Sie beeinflußt aber sicher nicht unerheblich die Vasomotorenzentren und löst so Tachykardien, Extrasystolien und auch Bradykardien aus. Alle diese Erscheinungen sind aber nur vorübergehender Natur. Dauerschäden können theoretisch gelegentlich nach länger bestehender schwerer, nicht oder ungenügend behandelter Tertiana entstehen. Doch hatten wir bei unseren Kranken *nie* Gelegenheit, etwas derartiges zu beobachten.

2. Malaria tertiana (*Plasmodium ovale*).

An die durch das *Plasmodium vivax* hervorgerufene Malariaform schließt sich die vom *Plasmodium ovale* ausgelöste Erkrankung an. Auf die parasitologische Abgrenzung zwischen *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei dafür auf die Arbeiten von

MÜHLENS, BOCK u. a. verwiesen. Nur die immunbiologische Seite sei ganz kurz gestreift. Klinisch sind die Unterschiede in der Verlaufsform verhältnismäßig gering und unwesentlich. Plasmodium ovale fiebert im Tertianarrhythmus, wenn auch die Anfälle meist abends oder nachts auftreten. Der Verlauf scheint

im ganzen kürzer zu sein und es besteht der Verdacht, daß die Ovaleparasiten nicht so resistent gegen die Abwehrkräfte des Körpers sind. Daß aber doch Verschiedenheiten zwischen den Erregern bestehen, dürfte aus Versuchen hervorgehen, die wir hier einige Male anstellen konnten. Es gelang bei Patienten, die eine Impfmalariakur durchmachten und bei denen es zur Selbstimmunisierung gegen eine der beiden Arten gekommen war, nach Überimpfung der anderen Art wieder Fieberanfälle zu erzielen. Wenn es

Tabelle 5. Altersgruppierung der Plasmodium ovale-Infektionen.

Alter	Zahl	Davon hatten objektive Befunde (Ekg. usw.)	Subjektive Beschwerden
0—14	—	—	—
15—19	1	—	—
20—29	5	1	1
30—39	8	3	2
40—49	3	2	1
über 50	1	—	—
	18	6	4

sich um völlig gleiche Parasitenstämme handeln würde, so wäre mit keinem Angehen der Superinfektion zu rechnen gewesen.

Das Verhalten von Blutdruck und Puls war nahezu identisch mit dem bei Plasmodium vivax-Infektionen. Die beifolgende Tabelle 5 gibt Aufschluß über die Puls- und Herzbefunde bei Plasmodium ovale-Infektionen. Von den 18

beobachteten Kranken waren 11 natürliche Infektionen und 7 Impfmalarien.

Tabelle 5a. Art der Kreislaufstörungen bei Plasmodium ovale-Erkrankungen.

	Anzahl
1. Subjektive Beschwerden . . .	1
2. Herzverbreiterung	1
3. Systolisches Geräusch	—
4. Betonter 2. Pulmonalton . . .	1
5. Betonter 2. Aortenton	2
6. Rhythmusstörungen	1
7. Ekg.-Veränderungen	3
8. Tachykardien im Anfall über 100	16

Fall 52 (760/38), den ich schon an anderer Stelle kurz erwähnte, sei hier nochmals ausführlicher beschrieben, da er sehr charakteristisch in seinem Verlauf war. Außer einer Otitis media vor 2 Jahren hatten nie ernstliche Krankheiten bestanden. Seit einem Jahr auf Westafrikafahrt. Angeblich regelmäßige Prophylaxe mit Chinin. Auf der letzten Reise wurde die Prophylaxe nur bis zum Verlassen des letzten westafrikanischen Hafens durchgeführt. Einen Tag vor der Aufnahme fühlte er sich schlecht, es traten in zunehmendem Maße Kopfschmerzen, Schwäche und Übelkeit auf. Die Parasitenzahl im peripheren Blut war spärlich, es bestand eine Monocytose

von 13%, die Herzgrenzen waren bei dem 20jährigen Patienten nicht verbreitert, die Töne rein, der Puls regelmäßig. An den beiden folgenden Tagen bestand uncharakteristisches, nicht sehr hohes Fieber. Aus bestimmten Gründen wurde Patient noch nicht

Tabelle 5b. Verhalten des Blutdruckes bei Plasmodium ovale-Infektionen.

	Anzahl
Blutdrucksenkungen im Fieberanfall zwischen 120—110 mm Hg	7
Blutdrucksenkungen zwischen 109—95 im Fieberanfall	11

behandelt. Am 3. Tag mittags traten Pulsunregelmäßigkeiten auf, gleichzeitig klagte der Patient über leichtes Beklemmungsgefühl und retrosternalen Druckschmerz. Perkutorisch waren die Herzgrenzen verbreitert, die Töne leise, kein eigentliches Geräusch. Der Parasitenbefund im Blut hatte zugenommen. Der Puls war weich, klein und unregelmäßig.

Im Ekg. zeigten sich Kammer- und Vorhofextrasystolen ohne erkennbaren regelmäßigen Grundrhythmus. Eine stärkere Anämie lag nicht vor, der Blutdruck war gegenüber der Aufnahme mit 125/75 auf 100/65 mm Hg nach diesem Fieberanfall abgesunken. Die allseitige Herzverbreiterung ließ sich röntgenologisch bestätigen.

Unter der sofort eingeleiteten Atebrinkur — es wurden 2 Tage je 0,3 Atebrin intramuskulär gegeben — verschwanden am Nachmittag des 2. Tages die Extrasystolen. Es blieb



Abb. 8. Fall 52a. Plasmodium ovale-Infektion. Kein erkennbarer regelmäßiger Grundrhythmus, Vorhof und Kammerextrasystolen.

lediglich eine stärker ausgeprägte respiratorische Arrhythmie. Die subjektiv geklagten Herzbeschwerden und der retrosternale Druck waren verschwunden. Am nächsten Tag war der Patient fieberfrei, der Blutdruck auf 110/70 angestiegen. Das vor der weiteren Behandlung gemachte Ekg. zeigte, ebenso wie ein weiteres, 3 Tage später aufgenommenes



Abb. 9. Fall 52b. Nach Behandlung mit 2 Injektionen Atebrin zu je 0,3 g, keine Extrasystolie mehr, regelmäßiger Rhythmus.

Ekg., keinerlei Extrasystolen oder Rhythmusstörungen mehr. Auch die Abflachung der T-Zacke, die bei dem ersten Ekg. festzustellen war, obwohl es in einem fieberfreien Intervall aufgenommen wurde, ließ sich in den späteren Untersuchungen nicht mehr nachweisen. Auch bei einer Nachkontrolle nach 3 Wochen konnten keinerlei Veränderungen mehr festgestellt werden.

Fall 53 (697/35). 52-jähriger Patient mit progressiver Paralyse, Linkshypertrophie des Herzens und Aortensklerose, zeigte bei der 5. Fieberattacke Zeichen einer ziemlich akuten

Kreislaufschwäche, Dyspnoe, Lippencyanose, kleiner weicher Puls und Blutdruckabfall von 25 mm Hg. Gleichzeitig stellten sich leichte Beinödeme ein. Unter einer entsprechenden Strophanthintherapie besserten sich diese Dekompensationserscheinungen.

Fall 54 (1510/37). 48jähriger Patient mit progressiver Paralyse, vor der Kur weder klinisch noch röntgenologisch oder elektrokardiographisch irgendwelche Veränderungen.

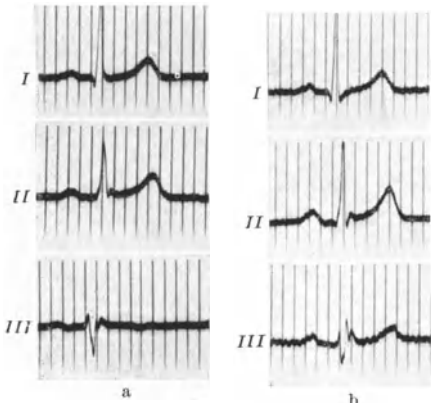


Abb. 10 a und b. Fall 54. Plasmodium ovale-Infektion. Isolierte Abflachung der T-Zacke in III bis zur isoelektrischen im Fieber-Ekg. (a).

Bei dem Fieber-Ekg. und auch im Ekg. nach dem Fieberanfall fiel eine gewisse Abflachung der T-Zacke in der 1. und 3. Ableitung auf. Subjektiv klagte der Patient nach dem 4. und 5. Anfall über Beklemmungsgefühl auf der Brust, das sich im Fieberanfall zur Tachy- bzw. Dyspnoe steigerte. Cyanose trat auf, eine erhebliche Gefäßlabilität bestand. Beifolgende Kurven geben das Verhalten des Blutdruckes, Pulses und Fiebers, sowie der Leukocyten während eines Anfalles wieder. Irgendwelche wesentlichen Unterschiede in dem Verhalten dieser einzelnen Faktoren gegenüber den anderen Malariaformen waren nicht festzustellen.

Fall 55 (1105/36). Patient mit progressiver Paralyse, der während der Fieberkur außer einer starken Pulsabflachung und einer erheblichen Blutdrucksenkung, die beide mit Sympatol behandelt wurden, keine Herzerscheinungen aufwies.

Fall 58 (1582/38), erkrankte plötzlich mit Erbrechen und den Zeichen eines leichten Kreislaufkollapses, kleinem weichem Puls, Tachypnoe und ausgesprochener Lippencyanose, über der Brust bestand leichtes Beklemmungsgefühl. In den ersten beiden Behandlungstagen hielten diese Beschwerden noch an, mit dem Rückgang aber des erst reichlichen

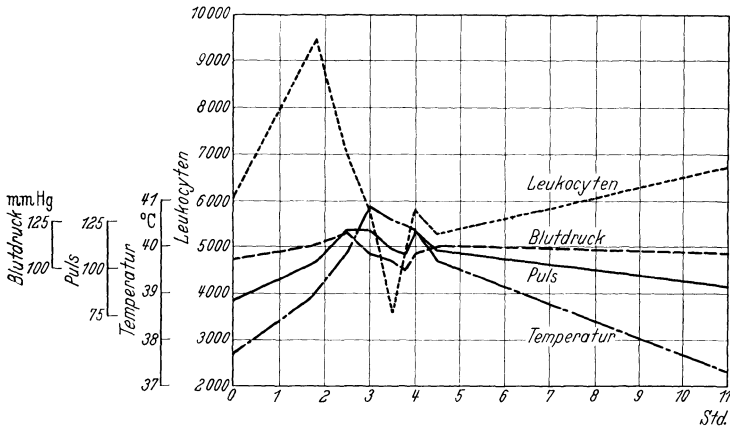


Abb. 11. Verhalten von Puls, Fieber, Blutdruck und Leukocyten bei Plasmodium ovale-Infektion. Im Schüttelfrost leichter Leukocytenanstieg dann Absinken. Der Blutdruck, als Maximaldruck nur angegeben, steigt erst wenig an. Auf Fieberhöhe sinkt er, ebenso wie die Pulsfrequenz ab; nach 10 Stunden sind normale Werte wieder erreicht.

Parasitenbefundes gingen auch die subjektiven Beschwerden zurück. Im Ekg. hatte sich kein deutlicher Befund nachweisen lassen.

Zusammenfassend ist über die Klinik der Herzerscheinungen bei den beobachteten Plasmodium ovale-Fällen zu sagen, daß es auch hier wie bei Plasmodium vivax-Infektionen offenbar vorwiegend zu toxischen Wirkungen auf die Vasomotoren kommt. Beifolgende Tabellen geben kurz Aufschluß über Altersgrup-

pierung und aufgetretene Befunde. Neben der fieberhaften Pulsbeschleunigung beobachteten wir in der Rekonvaleszenz nur einmal noch stärkere Tachykardien. Bemerkenswert war das Auftreten der Vorhof- und Kammerextrasystolen bei Fall 52. Die Abflachung der T-Zacken war wenig ausgeprägt, Störungen im zeitlichen Ablauf des Ekg. waren sonst nicht festzustellen.

Das Verhalten des Blutdruckes und des Gefäßtonus war analog dem bei Plasmodium vivax-Infektionen. Auffallend war die vielleicht noch stärkere Kreislaufstabilität, die wohl auf einer hochgradigen Herabsetzung des Gefäßtonus beruhen dürfte. Die Zahl der Fälle ist aber viel zu klein, um irgendeinen allgemeingültigen Schluß daraus ziehen zu können. Es bleibt also zunächst nur diese auffallende Tatsache festzustellen.

Als Erklärung könnte man an eine erhöht allergisch-toxische Wirkung denken, die durch das von den Malariaparasiten produzierte oder bei ihrem Zerfall frei werdende Toxin bedingt sein mag. Denkbar wäre, daß dieses Toxin des Plasmodium ovale vielleicht noch eine stärkere Affinität zu den Vasomotorenzentren habe als das des Plasmodium vivax.

Ein nicht zu übersehender Beweis für die Rolle allergisch-toxischer Vorgänge gerade bei der Plasmodium vivax-Infektion ist die Tatsache, daß alle bisher mitgeteilten *allergischen Hauterscheinungen* wie Urticaria und in gewissem Sinne auch petechiale Hautblutungen, soweit sie nicht durch Chinin oder andere Medikamente bedingt waren, nach den Angaben in der Literatur (LORANDO, DAVIES, CANOVA, DIMITRIU und POPOVICI, DUMITRESCO-MANTE u. a. m.) bei Malaria tertiana beobachtet wurden. Nur DEUSKAR berichtet über Urticaria bei einer Tertiana-Tropika-Mischinfektion, bei der aber die Tertianaparasiten reichlicher waren. Auch eine von uns hier gemachte Feststellung über das Auftreten einer Urticaria etwa $\frac{1}{2}$ Stunde vor Einsetzen des Schüttelfrostes bezog sich auf einen Malaria tertiana-Kranken. Diese Feststellungen sprechen für das Mitwirken allergischer Vorgänge bei dem ganzen Malariageschehen, worauf französische Autoren schon frühzeitig hingewiesen haben.

3. Malaria quartana (Plasmodium malariae).

Unsere Beobachtungen an Malaria quartana-Kranken sind sehr gering. Aus der Gesamtzahl von 12 beobachteten und genau kontrollierten Fällen lassen sich natürlich noch keine allgemein gültigen Schlüsse ziehen. Doch da die Malaria quartana verhältnismäßig selten vorkommt und größere Untersuchungsreihen somit relativ schwer aufzustellen sind, möchten wir die Besprechung dieser unserer Beobachtungen hier anschließen.

Nur zwei unserer Kranken boten Herzerscheinungen.

Unter dem Bild einer Quartana-quotidiana verlief der eine Fall (1926/38), er zeigte im Fieber Vorhofextrasystolen, Abflachung der T-Zacke in I und III, die auch noch bis zum Abklingen der Fieberperiode anhielt. Die Extrasystolen verschwanden schon am 3. Behandlungstag. Herzverbreiterung, systolisches Geräusch oder retrosternales Druckgefühl konnten wir nicht beobachten.

Ein anderer Fall betrifft einen 52jährigen Patienten mit progressiver Paralyse, der eine Impfmalaria durchmachte. Nach dem 3. bzw. im 4. Fieberanfall trat Dyspnoe und Beklemmungsgefühl auf. Das Ekg. zeigte eine Abflachung der T-Zacke in II und III. Nach Abklingen der Malaria waren diese Erscheinungen, die vorher auch nicht bestanden hatten, wieder verschwunden. Doch ist hierbei immerhin an die Möglichkeit schon vorher bestehender kompensierter Herzmuskelschädigungen zu denken.

Bei der vergleichenden Betrachtung dieser drei Plasmodieninfektionen ist festzustellen, daß *Plasmodium malariae*, soweit sich aus dem kleinen Material schließen läßt, verhältnismäßig *selten* Kreislaufstörungen hervorzurufen scheint und auch weniger starke allergisch-toxische Reaktionen mit Wirkung auf den Vasomotorenapparat nach sich zieht. Auch die Mitteilungen in der Literatur über Herzerscheinungen bei *Malaria quartana* sind nicht sehr zahlreich. Elektrokardiographische Untersuchungen wurden bisher bei *Plasmodium malariae*-Infektion nicht durchgeführt. Auch Angaben über Herzverbreiterung bei *Malaria quartana* sind nur ganz vereinzelt zu finden (ASCOLI). Blutdruckverhalten und Pulsqualität hingegen werden von allen Autoren übereinstimmend dahingehend charakterisiert, daß sie sich ähnlich wie bei *Malaria tertiana* verhalten.

4. *Malaria tropica* (*Plasmodium falciparum*).

Das wichtigste Kapitel für den Kliniker umfaßt die *Malaria tropica*. Sie führt zu den schwersten Krankheitsbildern und endet in vielen Fällen noch immer tödlich, vor allem dann, wenn die Behandlung ungenügend oder zu spät einsetzt. Infolgedessen ist sie auch am ehesten in der Lage, Dauerschäden zu verursachen und bleibende pathologisch-anatomische Veränderungen zu setzen. Schon aus der Literaturübersicht ging diese Tatsache hervor.

Die zu Beginn dieses Kapitels gezeigte Tabelle ließ erkennen, daß die Tropika die meisten Erscheinungen am Herz-Gefäßsystem hervorruft. Unsere im folgenden

Tabelle 6. Altersgruppierung
der *Malaria tropica*-Kranken.

Alter	Zahl	Davon hatten objektive Befunde (Ekg. usw.)	Subjektive Beschwerden
0—14	—	—	—
15—19	25	12	3
20—29	63	29	10
30—39	38	21	6
40—49	16	8	4
über 50	13	9	5
	155	79	28

beschriebenen Untersuchungen umfassen 113 eigene Beobachtungen und 42 von SINCKE. Die Tabelle 6 gibt zunächst einen Überblick über die *Altersgruppierung* der untersuchten Patienten und zeigt, daß es sich um einen verhältnismäßig großen Prozentsatz junger Menschen handelt. Dazu kommt, daß diese jungen Menschen und auch die Mehrzahl der älteren aus dem Seemannsberuf kommen, einem Beruf also, der einen gesunden und vollleistungsfähigen Organismus voraussetzt.

Diese Tatsache ist insofern wichtig, als sie eine gewisse Gewähr dafür bietet, daß andere Krankheitsursachen für die Herz- und Kreislaufstörungen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auszuschalten sind. Zunächst soll im folgenden über einzelne Fälle etwas ausführlicher berichtet werden.

Fall 70 (H. S.). 30-jähriger Patient, erst seit 4 Tagen krank. Hb. 88%, starke Infektion. Starke Dyspnoe, leichte Cyanose, im Röntgenbild allseitige Herz- und Aortenverbreiterung. Das Ekg. zeigt im Fieberanfall völlig isoelektrische T-Zacken in allen 3 Ableitungen. Erst nach der Behandlung trat wieder eine T-Zacke deutlich hervor und die Herzerscheinungen gingen völlig zurück. Eine Anämie bestand hier nicht, auch der Parasitenbefund war spärlich. Eine Chininwirkung konnte ausgeschlossen werden, da das letzte Chinin vor 14 Tagen genommen wurde.

Fall 73 (G. Sch.). 19-jähriger Patient, seit einigen Tagen krank, Hb. 95%, spärlich Parasiten, Herzbeschwerden, Druckgefühl in der Brust, Herzklopfen und Fieber, außer einer nach der Behandlung festzustellenden Bradykardie von 52 Schlägen in der Minute fand sich nichts Krankhaftes. Ekg. trotz dieser subjektiven Beschwerden normal.

Fall 74 (E. E.). 32-jähriger Patient, keine ausgesprochenen Herzerscheinungen, seit 4 Tagen krank, Hb. 67%, Ringe +, zeigte im Ekg. ein abgeflachtes T in I, ein fast isoelektrisches T in II und ein angedeutetes diphasisches T in III. Der zeitliche Ablauf der einzelnen Ekg.-Phasen war nicht stärker verändert.

Fall 80 (F. D.). 35-jähriger Patient, seit 6 Tagen krank, Parasitenbefund: Ringe ++, klagt über leichte Stiche in der Brust und Husten, keine ausgesprochenen Herzerscheinungen. Die Herzgrenzen sind nicht verbreitert, systolische Unreinheit über der Spitze. Im Ekg. deutliche Senkung des ST-Stückes in II und III. Diphasisches T in diesen Ableitungen und isoelektrisches T in I, angedeutete Knotung der R-Zacke in III. Eine Kontrolluntersuchung nach der Behandlung konnte leider nicht gemacht werden, da der Patient vorzeitig entlassen werden mußte.

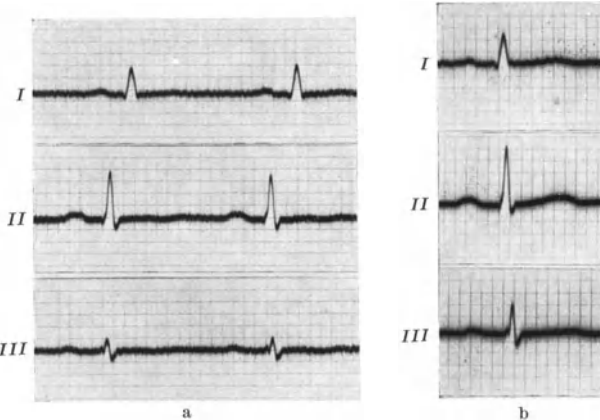


Abb. 12 a und b. Fall 70. Schwere Tropika. Im Fieber-Ekg. (a) besonders ausgeprägte Abflachung der T-Zacke bis zur isoelektrischen in II. Nach Behandlung (b) ist wieder eine T-Zacke deutlich zu erkennen.

Fall 82 (O. L.). 25-jähriger Patient, Hb. 78%, Parasitenbefund: Ringe ++, erster Rückfall, nachdem vor 4 Wochen die Ersterkrankung war. Herzgrenzen sind nicht verbreitert, der erste Ton über der Spitze ist systolisch unrein, der 2. Pulmonalton deutlich akzentuiert. Im Ekg. ließ sich aber trotz vorhandener starker Kreislauf labilität kein sicherer Befund erheben. Eine Anämie bestand nicht.

Fall 83 (B. G.). 32 Jahre, Hb. 59%, Parasitenbefund: Ringe ++, Gameten + spärlich, zeigte klinisch keinerlei Herzerscheinungen, nur im Ekg. eine gewisse Abflachung der T-Zacke, die nach der Behandlung nicht mehr vorhanden war. Auf die Verwertbarkeit solchen Befundes wird später noch einzugehen sein.

Fall 84 (H. B.). 53-jähriger Mann, vor 10 Tagen letzte Chininmedikation, seit 2 Tagen erneut erkrankt. Hb. 78%, Parasitenbefund: Ringe + + + +, Puls weich, stark beschleunigt, Blutdruck 100/50, 2. Aortenton betont. Im Ekg. auf Fieberhöhe flaches T in I und II, isoelektrisches in III. Nach der Behandlung keine stärkere Abflachung mehr.

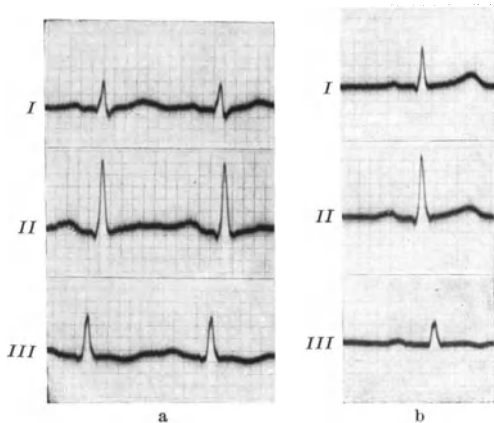


Abb. 13 a und b. Fall 74. Malaria tropica. Abflachung der T-Zacke, besonders in der II. Ableitung im Fieber-Ekg. (a). Nach der Behandlung (b) Rückkehr zu normalem Kurvenbild.

Fall 85 (E. K.). 26 Jahre, Hb. 90%, Parasitenbefund: Ringe + + + +. Hatte eine Hypotonie von 80/40, abgeflachtes T in allen Ableitungen. Etwas verlängerte Überleitungszeit von 0,21 Sekunden. Diese Verlängerung blieb auch noch nach dem Fieber bestehen.

Fall 87 (C. P.). 41 Jahre, seit 5 Tagen krank, Hb. 70%. Parasitenbefund: Ringe + + + + keine ausgesprochenen Herzbeschwerden, klinisch und röntgenologisch deutliche Linksverbreiterung. Im Ekg. kein sicher krankhafter Befund.

Fall 88 (K. H.). 22-jähriger Patient, Hb. 80%, Parasitenbefund: Ringe ++, leises systolisches Geräusch an der Herzspitze. Im Ekg. vor der Behandlung ist die Abflachung der T-Zacke in 3 Ableitungen deutlich zu erkennen. Nach der Behandlung war das Ekg. normal.

Fall 89 (H. S.). 51 Jahre, sehr schwere Erkrankung seit 3 Wochen bestehend. Hb. 71%. Parasitenbefund: Ringe +++ . Leicht benommen, Puls klein und weich, cyanotisch, das Fieber-Ekg. zeigt eine fast bis zur isoelektrischen abgeflachte T-Zacke in allen Ableitungen. Nach der Behandlung ist die T-Zacke wieder gut ausgeprägt.

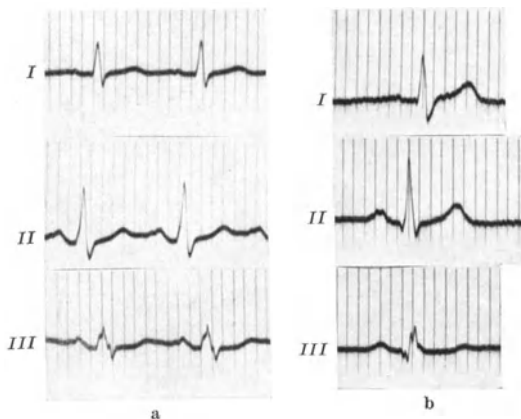


Abb. 14 a und b. Fall 88. Malaria tropica. Geringe Abflachung der T-Zacke im Fieber-Ekg. (a). (b) Ekg. nach Behandlung.

Fall 90 (E. R.). 22 Jahre, Hb. 90%. Parasitenbefund: Ringe ++, seit 5 Tagen krank. Keine ausgesprochenen Herzbeschwerden, das Ekg. im Fieber zeigt ein negatives T in I, isoelektrisches T in III und abgeflachtes T in II. 14 Tage später nach Abschluß der Behandlung völlig normale Herzstromkurve.

Fall 91 (M. G.). 35 Jahre, Hb. 70%. Parasitenbefund: Ringe ++, klinisch und röntgenologisch keine Herzerscheinungen. Im Ekg. leichte Abflachung der T-Zacke, die nach Durchführung der Behandlung wieder normal war.

Fall 92 (Sch.). 25 Jahre, Hb. 92%, Parasitenbefund: Ringe +++ . Seit 10 Tagen krank, behandelt mit Chinin und Plasmochin. Fast isoelektrisches T in allen 3 Ableitungen, keine ausgesprochenen Dekompensationserscheinungen. Die Ekg.-Veränderungen bildeten sich nach der Behandlung völlig zurück.

Fall 94 (J. W.). 19 Jahre, Hb. 92%, Parasitenbefund: Ringe spärlich +, geringe Herzverbreiterung nach links, betonter 2. Pulmonalton, sonst klinisch, röntgenologisch und im Ekg. kein krankhafter Befund.

Fall 96 (H. W.). 57 Jahre, Hb. 82%, Parasitenbefund: Ringe ++, seit 8 Tagen krank, kein Ekg.-Befund, systolisches Geräusch über der Spitze, betonter 2. Pulmonalton, Herz nicht verbreitert, Aorta röntgenologisch verbreitert.

Fall 100 (T.). 32 Jahre, Hb. 82%, Parasitenbefund: Ringe +++ , starker Alkohol- und Nicotinmißbrauch. Seit 14 Tagen krank, klinisch sehr schweres Bild. T vor der Behandlung in allen Ableitungen isoelektrisch, auch nach der Behandlung noch abgeflacht. Hier bestand starker Verdacht, daß diese Abflachung durch den chronisch gesteigerten Nicotinabusus bedingt wurde.

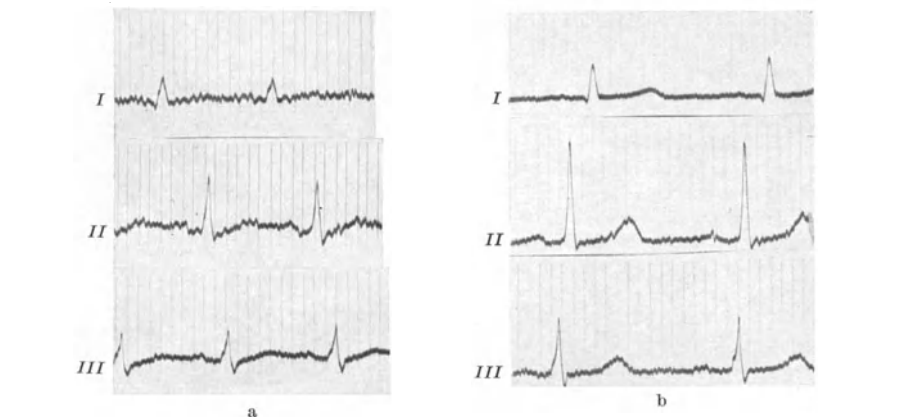


Abb. 15 a und b. Fall 89. Malaria tropica, schwere Infektion. Abflachung der T-Zacke im Fieber-Ekg. (a) fast bis zur Isoelektrischen, besonders in I. Nach der Behandlung (b) normales Ekg.

Fall 96 (H. W.). 57 Jahre, Hb. 82%, Parasitenbefund: Ringe ++, seit 8 Tagen krank, kein Ekg.-Befund, systolisches Geräusch über der Spitze, betonter 2. Pulmonalton, Herz nicht verbreitert, Aorta röntgenologisch verbreitert.

Fall 100 (T.). 32 Jahre, Hb. 82%, Parasitenbefund: Ringe +++ , starker Alkohol- und Nicotinmißbrauch. Seit 14 Tagen krank, klinisch sehr schweres Bild. T vor der Behandlung in allen Ableitungen isoelektrisch, auch nach der Behandlung noch abgeflacht. Hier bestand starker Verdacht, daß diese Abflachung durch den chronisch gesteigerten Nicotinabusus bedingt wurde.

Fall 104 und *108* zeigten klinisch eine geringe Linksverbreiterung des Herzens, die im *Fall 104* auch röntgenologisch bestätigt wurde. Über der Spitze bestanden systolische Geräusche, im Ekg. war aber *kein* krankhafter Befund zu erheben.

Fall 109 (K. D.). 27 Jahre, Hb. 95%, Parasitenbefund: Ringe +++ , erster Rückfall, starke Pulsbeschleunigung, dikroter Fieberpuls, keine Herzverbreiterung. Ventrikuläre Extrasystolen vom Linkstyp, starke Abflachung der T-Zacke bis zur isoelektrischen in allen Ableitungen. Nach Behandlung Rückbildung des Befundes zur Norm.

Fall 113 (1070/37) und *114* (1018/37) zeigten klinisch keine stärkeren Herzerscheinungen, auch war die Infektion nicht sehr schwer (113: Hb. 85%, Parasitenbefund: Ringe +; 114: Hb. 60%, Parasitenbefund: Ringe +), doch wiesen beide im Ekg. vor der Behandlung eine Abflachung der T-Zacke bis zur isoelektrischen auf.

Fall 117 (927/36) zeigte klinisch keine weiteren Herzerscheinungen, Hb. 65%, Parasitenbefund: Ringe ++. Das Ekg. aber bot den Befund einer stärkeren Abflachung der T-Zacke, fast bis zur isoelektrischen. Doch hatte der 53jährige Patient vorher viel, aber unregelmäßig Chinin genommen, so daß bei der Beurteilung dieser Abflachung auch die Chininwirkung in Rechnung gestellt werden muß.

Fall 126 (1309/37). 27 jähriger Patient, seit 6 Tagen erkrankt, in sehr elendem Allgemeinzustand. Hb. 55%. Parasitenbefund: Ringe + spärlich, Gameten + spärlich. Ausgesprochene Herzerscheinungen waren klinisch und röntgenologisch nicht zu finden. Trotz Ansteigen der Parasiten + bestand kein Fieber. Das Ekg. zeigte eine Verlängerung der Überleitungszeit auf 0,24, eine Bradykardie und eine Abflachung der T-Zacke, besonders in der I. und III. Ableitung.

Fall 127 (1250/36). 29 jähriger Patient, schon mit Atebrin vorbehandelt, Hb. 75%, Parasitenbefund: Ringe + spärlich. Seit Beginn der Fieberperiode vor 4 Tagen Beklemmungsgefühl in der Brust, zeitweilig Angstgefühl und gewisse Kurzlufthigkeit. Herzgrenzen nicht verbreitert, Töne rein. Trotz dieser subjektiven starken Herzerscheinungen ließ sich am Herzen kein krankhafter Befund erheben.

Fall 132 (892/37). 17 jähriger Patient. Hb. 90%. Parasitenbefund: Ringe +. Zeigte keine klinischen Erscheinungen von seiten des Kreislaufs außer einer gewissen Tachykardie und einer Abflachung der T-Zacke in I und II, sowie ein isoelektrisches T in III.

Fall 136 (520/38). Hb. 66%. Parasitenbefund: Ringe +++ . Seit 3 Wochen mit Malaria erkrankt, weder klinisch noch röntgenologisch Herzverbreiterung, das Fieber-Ekg. zeigt aber eine deutliche Abflachung der T-Zacke, die nachher nicht mehr feststellbar ist.

Fall 139 (821/37). 17 Jahre. Hb. 56%, Parasitenbefund: Ringe ++++, starke Tachykardie, keine Herzverbreiterung, reine Herztöne. Das Ekg. zeigte ein isoelektrisches T in allen 3 Ableitungen. Auch nach der Behandlung war die T-Zacke noch sehr niedrig.

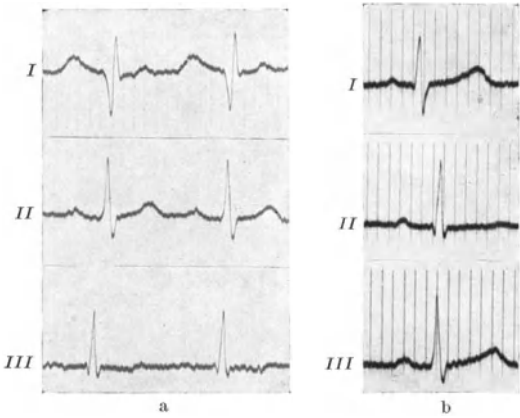


Abb. 16 a und b. Fall 90. Malaria tropica. Negatives T in I im Fieber-Ekg. (a). Nach Behandlung (b) normaler Kurvenablauf.

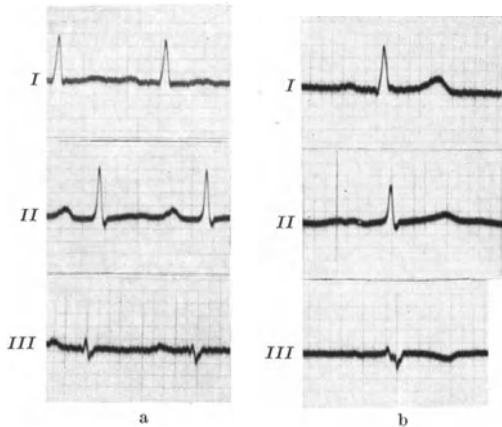


Abb. 17 a und b. Fall 92. Malaria tropica. Im Fieber-Ekg. (a) ist T in allen 3 Ableitungen abgeflacht bzw. isoelektrisch. Nach der Behandlung (b) wieder gut ausgeprägte T-Zacke.

Dekompensationserscheinungen bestanden aber nicht. Das QRS-Stück ist deutlich gespreizt, die Verzögerung im Reizablauf dürfte mit der Abflachung der T-Zacke zusammen auf eine Coronarinsuffizienz hinweisen, deren Ursache einmal in Durchblutungsstörungen, zum anderen vielleicht auch in Wandnekrosen zu suchen sein dürfte.

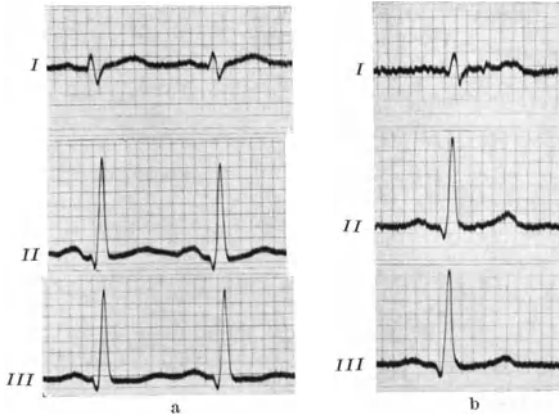


Abb. 18 a und b. Fall 136. Schwere Tropikainfektion. (a) Deutlich abgeflachte T-Zacke in II und III. Nach der Behandlung (b) wieder ausgeprägte T-Zacke.

tonie. Hb. 70%, Parasitenbefund: Ringe +, Gameten + spärlich. Im ersten Ekg., das während eines uncharakteristischen Vorfiebers, bei dem noch keine Parasiten nachweisbar waren, gemacht wurde, fanden sich außer einer leichten Senkung des ST-Stückes in III und eines diphasischen T in III keinerlei krankhafte Veränderungen. Diese Veränderungen

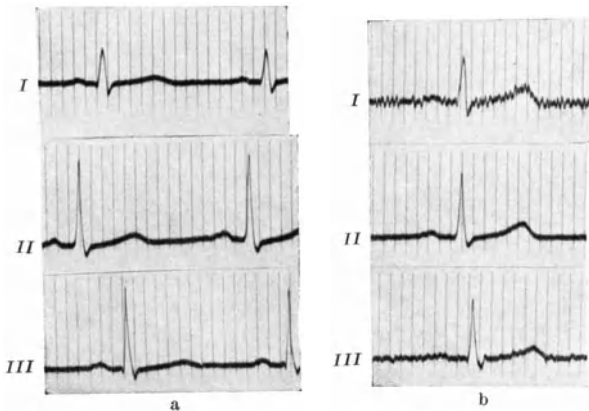


Abb. 19 a und b. Fall 160. Sehr schwere Tropikainfektion. Deutliche Abflachung der T-Zacke im Fieber-Ekg. (a). Nach der Behandlung (b) normaler Kurvenablauf.

in II und III. Keine stärkeren Kreislauferscheinungen. Nach Abschluß der Behandlung war diese Abflachung verschwunden, klinisch und röntgenologisch hatten keinerlei Erscheinungen bestanden.

Fall 156 (1030/37). 45-jähriger Patient, seit einem Jahr wird über zeitweilig auftretende Stiche in der Herzgegend geklagt. Seit 6 Tagen mit Malaria erkrankt, sehr schlechter Allgemeinzustand, Hb. 94%, Parasitenbefund: Ringe +++. Deutliche Linksverbreiterung des Herzens, wie sich auch im Röntgenbild bestätigen ließ. Weicher, kleiner Puls, kein Geräusch. Im Ekg. leichte Knotung der R-Zacke in III, sonst kein verwertbarer Befund.

Wie sich bei intensiver Behandlung auch sehr bedrohlich aussehende Kreislaufzustände zurückbilden können, zeigt Fall 159 (H. W.). Vor 1½ Monaten machte der 28-jährige Patient

Fall 144 (1308/37). 32 Jahre alt, erkrankte vor 4 Tagen. Hb. 72%. Parasitenbefund: Ringe +++. Subjektiv bestanden starkes Herzklopfen und leichtes Druckgefühl in der Herzgegend. In der 3. Ableitung bestand im Fieber-Ekg., aber auch in dem später aufgenommenen, eine deutliche Senkung des ST-Stückes. Der Patient zeigte außerdem während und nach dem Fieber das Bild einer schweren Psychose, die erst langsam abklang.

Fall 147 (1097/38). 17-jähriger Patient, seit 5 Tagen erkrankt, starke Kopfschmerzen, aber keine Kreislaufsymptome, außer der Fiebertachykardie. Deutliche Hypotonie. Hb. 70%, Parasitenbefund: Ringe +, Gameten + spärlich. Im ersten Ekg., das während eines uncharakteristischen Vorfiebers, bei dem noch keine Parasiten nachweisbar waren, gemacht wurde, fanden sich außer einer leichten Senkung des ST-Stückes in III und eines diphasischen T in III keinerlei krankhafte Veränderungen. Diese Veränderungen waren im Ekg. nach erfolgter Behandlung nicht mehr feststellbar.

Fall 149 (1143/37). 30 Jahre. Hb. 82%. Parasitenbefund: Ringe +++. Zeigte eine verlängerte Überleitungszeit von 0,22 Sekunden im Ekg., das bei allerdings schon abfallendem Fieber aufgenommen wurde. Außerdem bestand eine Knotung der R-Zacke in I. Das Ekg. nach Abschluß der Behandlung ließ diese Befunde nicht mehr erkennen.

Fall 150 (1002/37). 16 Jahre, seit 3 Tagen krank. Hb. 88%. Parasitenbefund: Ringe +++. Im Ekg. vor der Behandlung eine erhebliche Abflachung der T-Zacke, besonders

einen schweren Malariaanfall mit akuter, röntgenologisch festgestellter Dilatation des Herzens und Abflachung des T im Ekg. durch. Bei der hier vorgenommenen Kontrolluntersuchung war an den Kreislauforganen kein krankhafter Befund mehr zu erheben.

Fall 160 (1335/37). 30-jähriger Patient mit einem schweren Tropikarückfall, erkrankt seit 2 Tagen. Hb. 76%. Parasitenbefund: Ringe ++++. Weicher, kleiner Puls, systolische Unreinheit, Blutdruck 100/45 mm Hg, schwerer Kreislaufkollaps am 2. Behandlungstag. Das Ekg. zeigte im Fieberbeginn eine Abflachung der T-Zacke, die nach der Behandlung nicht mehr festzustellen war.

Fall 161 (1466/37). Seit 2 Tagen erkrankt, Hb. 88%, Parasitenbefund: Ringe ++++, am 2. Behandlungstag trat abends eine erhebliche Verschlechterung mit kleinem, weichem Puls, Absinken des Blutdruckes von 130/70 auf 90/50 mm Hg und stärkerer Cyanose auf. Der Patient wurde benommen, das Ekg. zeigte eine stärkere Abflachung der T-Zacke in allen 3 Ableitungen, die später nicht mehr feststellbar war.

Fall 164 (926/36). 48-jähriger Patient, starker Raucher, Hb. 45%, Parasitenbefund: Ringe ++++, beginnende Teilungsformen + spärlich, seit 14 Tagen Fieber und Schüttelfrost. Es besteht ein bis dahin nicht erkanntes Aortenvitium, das unter der Malaria akut dekompensiert war. Deutliche Rechtsverbreiterung des ganzen Herzens, gießendes systolisches Geräusch. Blutdruck 75/35 mm Hg rechts, 90/30 links. Das Ekg. zeigte ein isoelektrisches T in allen Ableitungen, nach Abklingen des Fiebers war allerdings immer noch eine Abflachung der T-Zacke festzustellen. Blutdruck: rechts 85/40, links 120/65 mm Hg.

Fall 165 (1156/37). 16-jähriger Patient ohne stärkere Herzerscheinungen mit sehr schwerem Krankheitsbild. Hb. 80%. Parasitenbefund: Ringe ++++. Bei dem auf Fieberhöhe aufgenommenen Ekg. findet sich in I eine Abflachung, in II ein isoelektrisches und in III ein diphasisches T. Nach der Behandlung waren diese Veränderungen verschwunden.

Fall 167 (435/37). 17-jähriger Patient, seit 3 Tagen krank, Hb. 75%. Parasitenbefund: Ringe +. Blutdruck 90/45. Klagt seit Beginn der Erkrankung über stärkeres Herzklopfen und Unregelmäßigkeiten in der Pulstätigkeit, die subjektiv sehr unangenehm empfunden werden. Ventrikuläre Extrasystolen vom Rechtstyp. Die Extrasystolen sind fast alle im Typ eines Bigeminus angeordnet. Hatte *kein* Digitalis oder sonstige

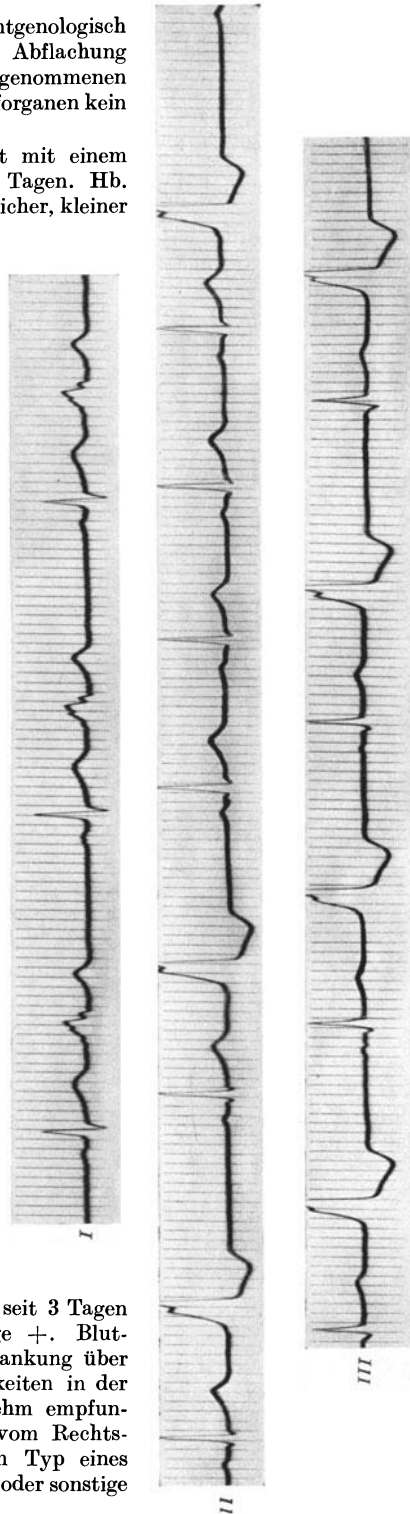


Abb. 20. Fall 167. Ekg. vor der Behandlung, Temperaturen subfebril. Die Extrasystolen sind fast in einem Bigeminustyp angeordnet. Nach der Behandlung waren die Extrasystolen verschwunden, der Rhythmus war regelmäßig.

Medikamente vorher erhalten. Nach der Malariabehandlung waren auch die Extrasystolen verschwunden.

Fall 171 (254/38). 27 Jahre alt, seit einem Monat mit immer wieder auftretenden Fieberanfällen erkrankt. Hb. 88%. Parasitenbefund: Ringe +. Bei der Aufnahme sehr weicher, kleiner Puls, Lippenyanose, Blutdruck von 80/54, Ringe ++. Über dem Herzen systolische Unreinheit, aber keine Verbreiterung. Das Ekg. im Fieber zeigte ein isoelektrisches T in II., flaches T in I und diphasisches T in III mit leicht angedeuteter Senkung des ST-Stückes in III.

Fall 172 (1533/37). 46-jähriger Patient, früher keine Herzbeschwerden, seit 6 Tagen erkrankt. Bei der Aufnahme benommen, frequenter, weicher, kleiner Puls. Blutdruck 100/60. Herzöne leise, aber rein. Hb. 90%. Parasitenbefund: Ringe + + + +. Geringe Nackensteifigkeit, im Ekg. ist in der I. Ableitung T etwas abgeflacht, in der II. isoelektrisch, in der III. negativ. Nach der Behandlung ist T in der I. und III. Ableitung unverändert, in der II. deutlich positiv.

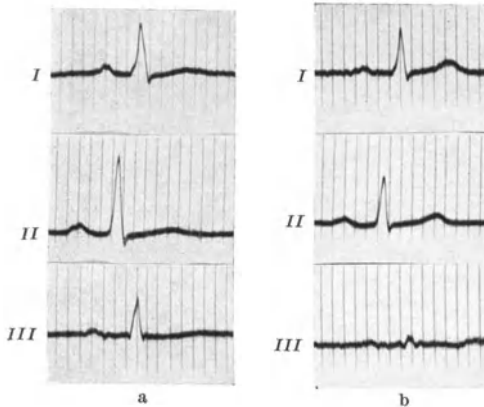


Abb. 21 a und b. Fall 172. Sehr schwere Tropikainfektion. Deutliche Abflachung der T-Zacke in allen 3 Ableitungen (a) fast bis zur Isoelektrischen. Nach Behandlung (b) sind wieder gut ausgebildete T-Zacken zu erkennen.

Fall 174 (1287/38). 52-jähriger Patient, früher nie krank. Seit 10 Tagen mit schwerer Malaria erkrankt. Hb. 90%. Parasitenbefund: Ringe + + + + +. Bei der Aufnahme weicher, kleiner Puls, leise, unreine Herzöne. Herzgrenzen etwas nach links verbreitert, auch bei der Röntgenaufnahme. Im Ekg. fanden sich ein negatives T in I, ein isoelektrisches T in II. Auch nach Überstehen des Fiebers war T₂ noch sehr flach und T₁ negativ. In diesem Fall ist es die Frage, ob die elektrokardiographisch gefundenen Veränderungen nicht schon vorher bestanden haben.

Fall 175 (1092/38). 15 Jahre alt. Seit 5 Tagen erkrankt. Hb. 60%. Parasitenbefund: Ringe + + +, beginnende Teilungsformen + spärlich. Starke Allgemeinerscheinungen, deutliche Cyanose, kräftiger,

stark beschleunigter Puls, Herzgrenzen klinisch und röntgenologisch verbreitert, systolisches Geräusch über der Mitralis und Pulmonalis. Trotz dieser vorhandenen klinischen Erscheinungen zeigte das Ekg. keinen charakteristischen Befund. Nach Abschluß der Behandlung war die Herzverbreiterung und das Geräusch verschwunden. Nicht unwesentlich für diesen Fall dürfte die Tatsache der stärkeren Anämie von 60% Hämoglobin sein.

Fall 178 (728/38). 34-jähriger Patient, seit 2 Tagen krank. Hb. 65%. Parasitenbefund: Ringe ++. Es besteht Druck- und Schmerzgefühl in der Brust, besonders hinter dem Sternum, am Ekg. fanden sich keine Veränderungen.

Fall 179 (612/38). 32-jähriger Patient, machte vor 4 Wochen den ersten Malariaanfall durch. Während der Behandlung der Anämie, Hb. 60%, kam es zu einem Rückfall. Parasitenbefund: Ringe + + +. Das vorher normale Ekg. wurde durch die Fiebertachykardie deutlich verändert, die Veränderung, Abflachung der T-Zacken, war aber nur vorübergehender Natur, nach erfolgter Behandlung war sie nicht mehr festzustellen.

Fall 182 (407/38). 49-jähriger Patient, früher nie ernstlich krank, jetzt seit 3 Tagen fieberhaft erkrankt. Hb. 70%. Parasitenbefund: Ringe + + + +. Benommen. Krampfartige Schmerzen in der Herzgegend und Beklemmungsgefühl. Blutdruck 120/70, leichte Cyanose, Lid- und Beinödeme. Herz allseitig verbreitert, systolische Unreinheit über der Mitralis. Außerordentliche kleine Ekg.-Ausschläge, Knotung der R-Zacke in II und III. Das Krankheitsbild bessert sich nur sehr langsam. Im Ekg. bleibt eine Knotung der R-Zacke in II und III als Zeichen einer Herzmuskelschädigung bestehen. Der Blutdruck steigt wieder auf 158/84 an. Bei der angestellten Herzfunktionsprüfung zeigt sich aber noch 1 Monat nach Überstehen der Malaria eine sehr starke Labilität. Doch muß hier immerhin die Möglichkeit einer schon vorher bestehenden Herzschädigung in Erwägung gezogen werden, da Patient ein starker Raucher war.

Fall 185 (853/38). 20 Jahre alt, Hb. 96%, Parasitenbefund: Ringe ++. Leichte perikardische und auch röntgenologisch feststellbare Linksverbreiterung. Systolische Unreinheit und im Ekg. im und nach dem Fieber sehr niedrige T-Zacken.

Fall 186 (854/38). 33jähriger Patient, Hb. 85%. Parasitenbefund: Ringe + + + +. Seit 5 Tagen krank. Systolisches Geräusch über allen Ostien, 2. Aortenton betont, flaches T in allen Ableitungen. Auch im fieberfreien Intervall deutlich ausgeprägte Abflachung des T, erst nach durchgeführter Behandlung Rückbildung dieser Veränderung.

Fall 187 (1285/38). 23jähriger Patient, nie ernstlich krank, außer Masern und Scharlach. Raucht und trinkt mäßig. Regelmäßige Chininprophylaxe mit 0,25 g täglich, aber nur von Westafrika bis Las Palmas. 3—4 Tage später mit Schüttelfrost und Fieber erkrankt. 13 Tage nach Beginn der Erkrankung Aufnahme in das Krankenhaus in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Patient ist benommen, zeitweilig starkes Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber.

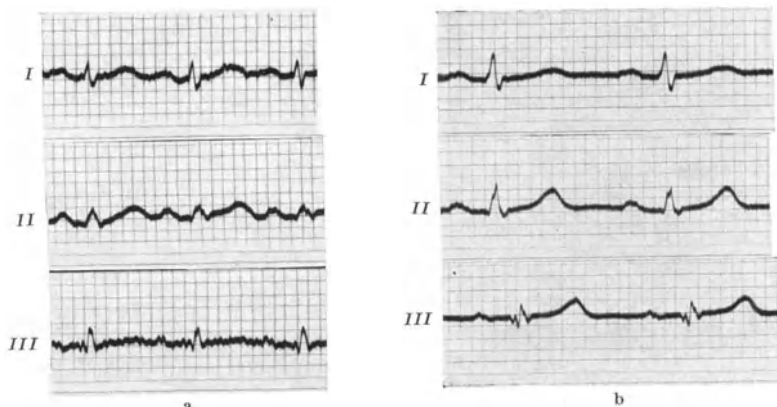


Abb. 22 a und b. Fall 182. Komatöse Tropika. Im Fieber-Ekg. (a) sehr niedrige Ausschläge. Isolektrisches T in III. Auch nach der Behandlung (b) ist noch eine Knotung in der Hauptschwankung von II festzustellen.

Hb. 90% bei 4000000 Erythrocyten, Parasitenbefund: Ringe + + + +, beginnende Teilungsformen +. Urobilinogen + im Urin; Bilirubin im Serum 3,0 mg-%. Lippencyanose, Herz allseitig verbreitert, starke Vasolabilität, Atmung oberflächlich, geringe Cyanose, Puls stark wechselnd. Das Ekg. am 1. Behandlungstag zeigte in II und III eine Senkung des ST-Stückes mit negativem bzw. diphasischem T. Der Befund an den beiden folgenden Tagen unter der Behandlung war der gleiche. Gleichzeitig bestand eine ungewöhnlich hohe Leukocytose von 30000 mit starker Linksverschiebung. Trotz der sofort durchgeführten Behandlung war in den ersten Tagen der Allgemeinzustand weiterhin schlecht, die Atmung oberflächlich, beschleunigt, stärkere Cyanose, Benommenheit, stark wechselnde Pulsqualitäten. Das Differentialblutbild sprach für einen ungewöhnlich starken Knochenmarksreiz, denn es fanden sich auch Myelocyten im peripheren Blut. Das Ekg. zeigte eine Senkung des Zwischenstückes in II und III mit negativem bzw. diphasischem T. An den beiden folgenden Tagen war der Befund der gleiche, ebenso am 3. Tag. Am 7. Tag war die Senkung des ST-Stückes in der 2. Ableitung nicht mehr deutlich und wieder 3 Tage später fand sich eine schwach positive T-Zacke in II. In der 3. Ableitung blieb die Senkung des ST-Stückes unverändert. Der Befund hielt sich bis zur Entlassung und auch bei einer späteren Nachkontrolle nach 3 Monaten hatte er sich noch nicht wesentlich geändert. Zu dieser Zeit gab der Patient immer noch subjektiv Herzbeschwerden an, wie Herzklopfen, Beklemmungsgefühl und Stiche nach Anstrengung, Kurzluftigkeit, obwohl objektiv jetzt keine Herzverbreiterung, keine Ödeme oder sonstigen Zeichen einer noch bestehenden Insuffizienz vorlagen.

Fall 188 (1486/38). Schon mehrmals mit Malaria erkrankt. Hatte in der Jugend vorübergehend asthmatische Beschwerden. Während eines erneuten Malariarückfalles traten wieder asthmatische Beschwerden auf. Hb. 75%. Parasitenbefund: Ringe + + + +. Die T-Zacke war im Ekg. sehr stark abgeflacht, die Lunge ist etwas emphysematisch, das Herz

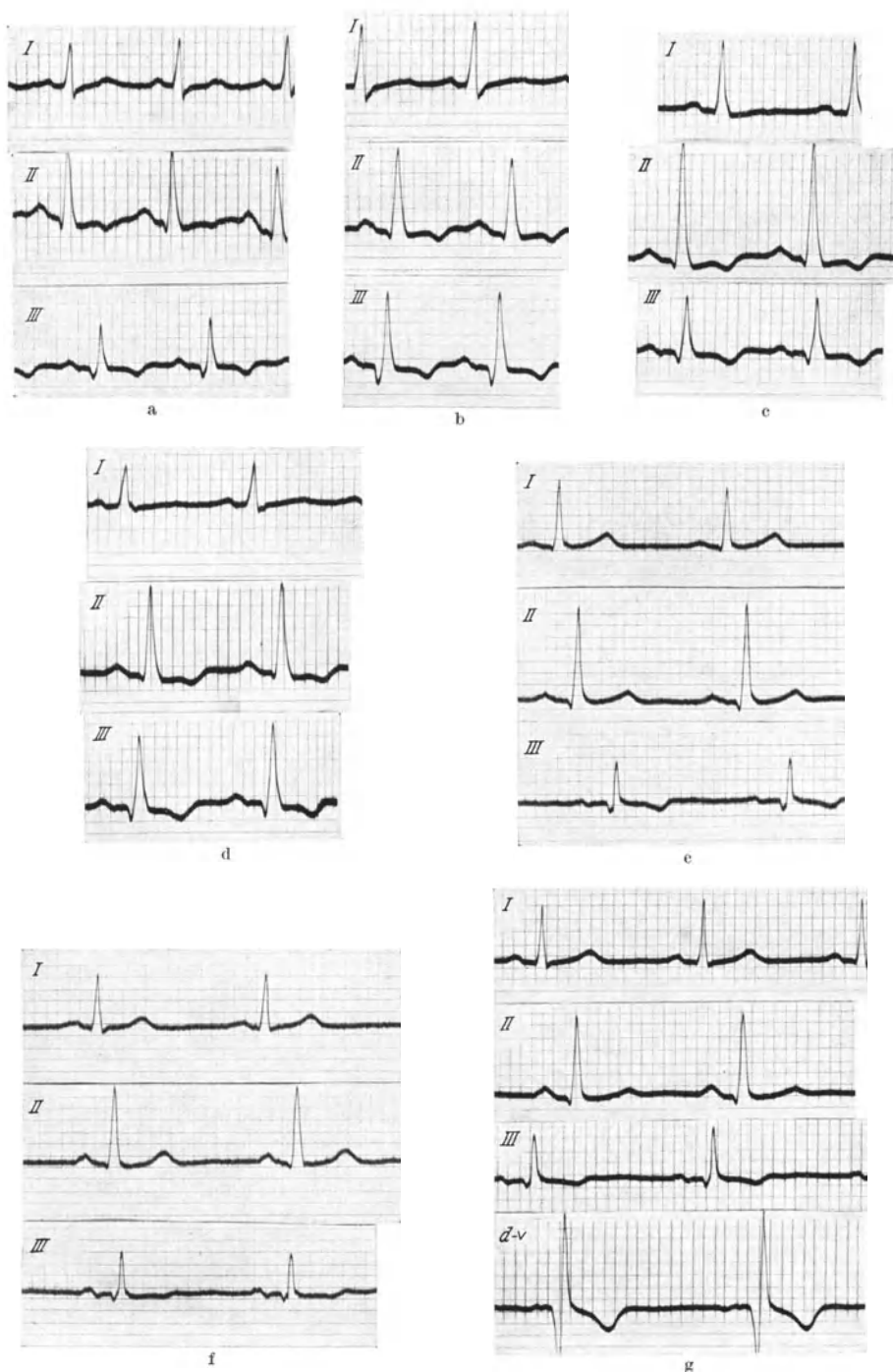
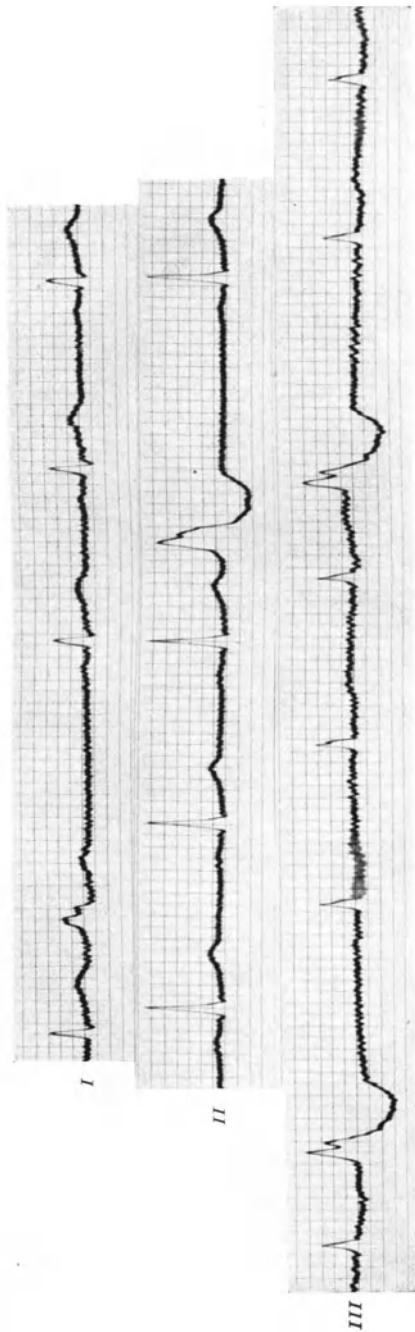


Abb. 23 a—g. Fall 187. a Ekg. am Aufnahmetag ohne Behandlung, b am 2. Behandlungstag, c am 3. Behandlungstag, d am 4. Behandlungstag, e 10 Tage nach der Aufnahme, 3 Tage nach Abschluß der Malariaabehandlung, f 1 1/2 Monate nach der Aufnahme und 41 Tage nach der Behandlung, g 3 Monate nach der Aufnahme und Behandlung; letzteres Ekg. mit Brustwandableitung (dorso-ventral d.-v.).

in Größe und Form nicht wesentlich verändert. Hier dürfte wohl die alte Erkrankung nicht bei der Beurteilung, ob Malariafolge oder nicht, außer acht zu lassen sein.

Fall 191 (1650/38). 21-jähriger Patient, früher nie ernstlich krank, machte bis vor 10 Tagen Chininprophylaxe. Seit 3 Tagen bestehen Temperaturen. Hb. 82%. Parasitenbefund: Ringe ++. Kurze Zeit nach der Aufnahme gleichzeitig mit dem einsetzenden Schüttelfrost traten Beklemmungsgefühl, retrosternaler Druck, leichte Dyspnoe, Herzklopfen und das Gefühl des Aussetzens des Pulses auf. Die Herzgrenzen sind allseitig leicht verbreitert, über allen Ostien systolisches Geräusch. Der regelmäßige Herzgrundrhythmus wird von ventrikulären Extrasystolen vom Rechtstyp unterbrochen. Auch am nächsten Tag hält dieser Zustand noch an und wird von dem Patienten als sehr quälend empfunden. Erst am



a

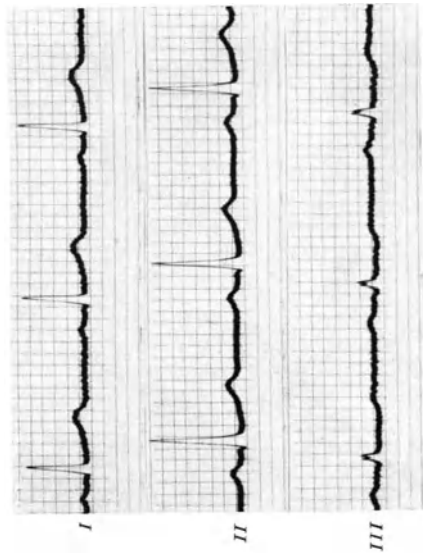


Abb. 24 a und b. Fall 191. Im Fieber (a) traten plötzlich Extrasystolen auf, die sich immer stärker häuften; im Fieberabfall Rückgang dieser Extrasystolen; aber erst nach der Behandlung verschwanden sie ganz (b).

3. Behandlungstag bessern sich diese Beschwerden und die Extrasystolen verschwinden. Nach Abschluß der Kur sind alle Beschwerden abgeklungen.

Fall 196 (R. F.). 23-jähriger Patient. Hb. 71%. Parasitenbefund: Ringe ++. Klinisch leichter retrosternaler Druck, unreine Töne. Grenzen normal, Abflachung der T-Zacke in allen Ableitungen vor der Behandlung. Nachher T wieder gut ausgeprägt in I und II, in III deutlich diphasisch.

Fall 199 (P. K.). 42-jähriger Patient, sehr schweres Krankheitsbild, Hb. 73%. Parasitenbefund: Ringe ++++. Klinisch besteht keine Herzverbreiterung, aber über allen Ostien eine systolische Unreinheit. Der Blutdruck beträgt 100/45. Der Puls ist weich und klein. Im Ekg.

war die T-Zacke in I und II gut ausgebildet, lediglich in der III. Ableitung war eine leichte Senkung der T-Zacke zu erkennen, außerdem bestand eine Aufspaltung der R-Zacke in III.

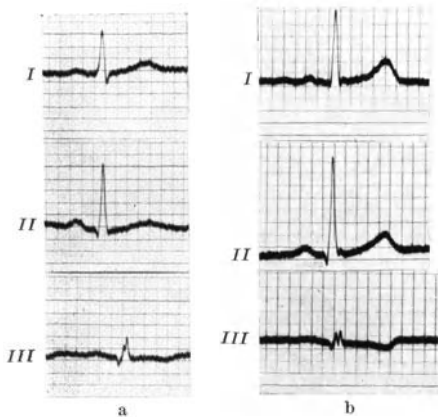


Abb. 25 a und b. Fall 196. Im Fieber-Ekg. (a) deutliche Abflachung der T-Zacke, die im Ekg. nach der Behandlung wieder sehr deutlich hervortritt.

Das Ekg. nach 4 Tagen zeigte keinen wesentlich veränderten Befund, Fieber bestand immer noch, es war eine Parotitis hinzugekommen.

Fall 201 (F. W.) kam in schwer benommenem Zustande zur Aufnahme (wurde von SINCKE beobachtet). Hb. 65%. Die Herzgrenzen waren allseitig verbreitert, die Töne laut und rein. Trotz der sofort eingeleiteten Behandlung verschlechterte sich der Zustand unaufhaltsam. Parasitenbefund: Ringe ++++, beginnende Teilungsformen + spärlich, Übergangsformen +. Die Cyanose wurde immer stärker, die Atmung war ganz oberflächlich, nach 24 Stunden trat der Exitus ein. Über den Sektionsbefund soll später noch ausführlich gesprochen werden. Das Ekg. zeigte *keine* wesentlichen Veränderungen.

Fall 206 (2103/38). Der 28jährige Patient erkrankte 3 Tage vor der Aufnahme mit Fieber. Hb. 95%. Parasitenbefund: Ringe ++++,

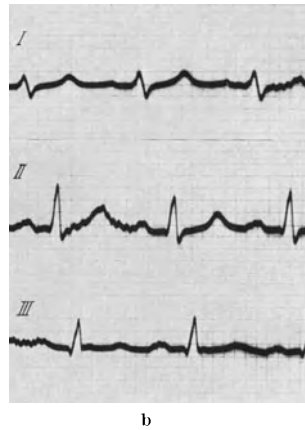
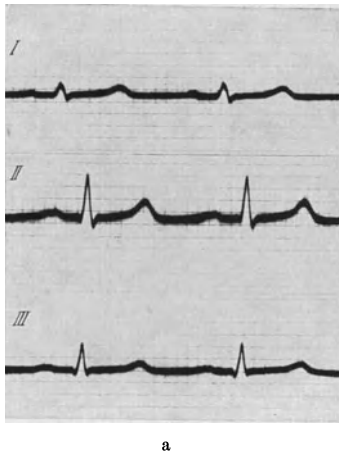


Abb. 26 a und b. Fall 201. Tödlich endende schwerste Malaria tropica. Das Ekg. (a) wurde am Tag der Aufnahme gemacht und zeigt keinen wesentlich krankhaften Befund. Das Ekg. (b) wurde 1/4 Stunde vor dem Exitus aufgenommen. Eine Abflachung der T-Zacke ist nicht vorhanden, trotz bestehender kardialer Erscheinungen und des Sektionsbefundes, der die Herzcapillaren mit Parasiten vollgestopft zeigte.

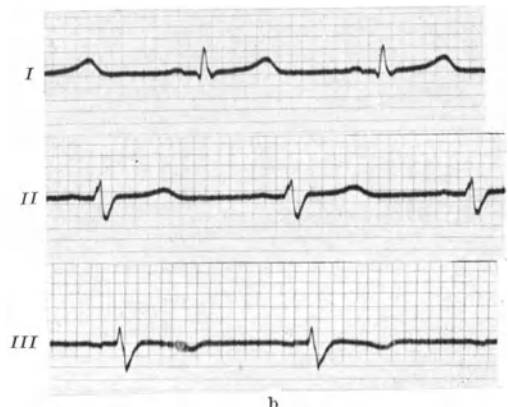
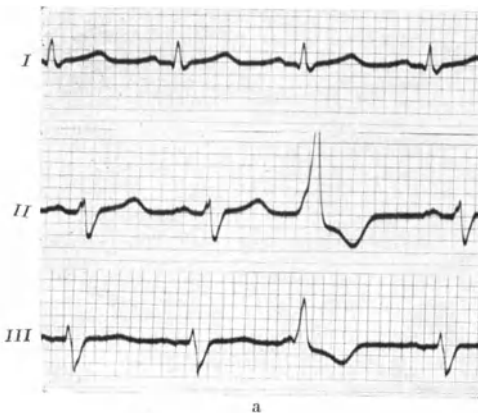


Abb. 27 a und b. Fall 206. Schwere Tropika. Ventrikuläre Extrasystolen vom rechtsseitigen Typ, die nur während des akuten Stadiums der Malariainfektion bestanden (a) und nach der III. Atebrininjektion (b) verschwunden waren.

beginnende Teilungsformen + spärlich. Urobilinogen +, Bilirubin im Serum 0,95 mg-%. Während des Fiebers traten leichte Beklemmungsgefühle in der Brust und ventrikuläre Extrasystolen vom Rechtstyp auf. Nach Abklingen des Fiebers verschwanden diese Erscheinungen, sonstige elektrokardiographische Störungen bestanden nicht.

Fall 216 (42/39). 28-jähriger Patient, vor einem Monat erstmalig an Malaria erkrankt, seit 3 Tagen wieder Fieber. Hb. 80%. Parasitenbefund: + + +, Halbmonde + spärlich. Blutdruck im Fieberanstieg 122/45, nach Fieberabfall 90/50. Puls sehr frequent, weich und klein. Herztöne leise. Fieber-Ekg. zeigt eine deutliche Abflachung der T-Zacke in

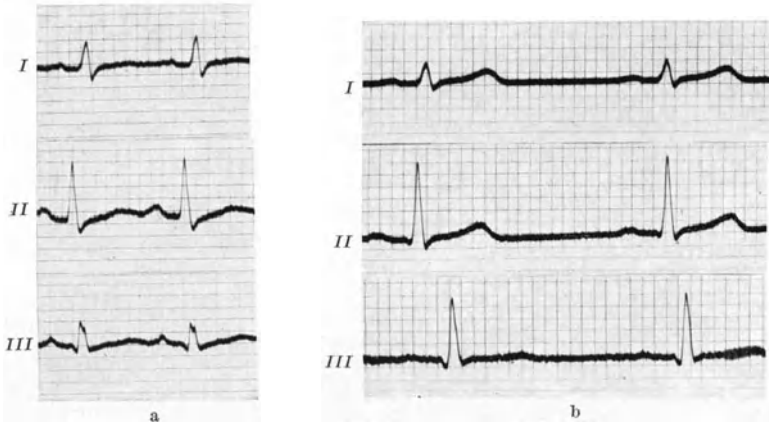


Abb. 28 a und b. Fall 216. Schwere Tropika. Deutliche Abflachung der T-Zacke in allen 3 Ableitungen (a). Nach der Behandlung (b) gut ausgeprägtes T.

I und II, auch ebenso in III. Röntgenologisch und klinisch keine Herzverbreiterung. Nach Abklingen der Infektion war die T-Zacke in I und II wieder gut ausgeprägt, der Puls regelmäßig, gut gefüllt, kräftig, Blutdruck 108/62.

Überblicken wir unsere Beobachtungen bei *Malaria tropica*, so fällt zunächst auf, daß bei dieser Malariaform *Herzstörungen* intensiveren Ausmaßes *häufiger* hervortreten *als bei den anderen Malariaarten*, worauf auch MÜHLENS u. a. hinweisen.

Das *Verhalten des Pulses* ist ein ähnliches wie bei Tertianen. Doch waren Pulsrhythmusveränderungen wie Tachykardie, erhöhte Pulsstabilität und Bradykardie nach Tropika häufiger und länger anhaltend als nach Tertianen, worauf schon MASELLI aufmerksam macht. Auch die Blutdrucksenkung findet sich hier wie dort, ist aber auch bei Tropika meist stärker und schwerer beeinflussbar. Im Fieberanfall kommt es regelmäßig zu Tachykardien. Paroxysmelle Tachykardien haben wir aber nie beobachten können. Häufiger fanden sich Extrasystolen, meist vom ventrikulären rechtsseitigen Typ, aber auch vereinzelt Vorhofextrasystolen. Sie traten anfallsweise mit Einsetzen des Schüttelfrostes auf und überdauerten dann häufig den Anfall, um bis zum nächsten oder gar übernächsten fortzubestehen, dann aber der spezifischen Malariatherapie zu weichen. Im Anschluß an die Fieberanfälle kam es zu mehr oder minder ausgeprägten Bradykardien oder aber noch zu leichten Pulsfrequenzsteigerungen während der Rekonvaleszenz. Die Herz- und Aortendilatationen — letztere sahen wir nur vereinzelt — zeigten kein besonders charakteristisches Bild. Meist trat mit der Herzdilatation zusammen ein systolisches Geräusch als Insuffizienzzeichen über der Mitralis auf, seltener ein präsysstolisches.

Die mit dem *Ekg.* faßbaren Befunde betrafen einmal den Rhythmus, wie schon erwähnt, also Tachy-, Bradykardien, Extrasystolie und Arrhythmie.

Ausgesprochene Fälle von Arrhythmia absoluta bei Malaria tropica konnten wir nicht feststellen; Vorhofflattern oder -flimmern sahen wir bei *keinem* unserer Patienten. Zum anderen spielen Veränderungen des ST-Stückes eine Rolle. Sie treten bei Malaria tropica etwas häufiger und vielleicht länger anhaltend auf als bei den anderen Malariaformen. Die *häufigste* dabei gefundene *Veränderung* war die *Abflachung der T-Zacke, teilweise bis zur Isoelektrischen*. Eine *Senkung des ST-Stückes* war *selten*, lediglich fand sich ein geringes Tiefertreten in einer oder zwei Ableitungen. Für die Bewertung der T-Veränderungen sind auch die Ausführungen von WEISS wichtig, der die Veränderungen von T in der III. Ableitung genau prüfte und darauf hinwies, daß, wie die Brustwandableitungen, so auch die III. Ableitung zur Vervollkommnung des Ekg.-Bildes beitrage und früher sicher in ihrer Bedeutung oft verkannt worden sei.

Daneben wurden *in wenigen Fällen Verlängerung der Überleitungszeit* und nur *ganz vereinzelt Spreizung des QRS-Stückes* beobachtet. Eine nennenswerte isolierte Verkürzung eines Ekg.-Abschnittes, wie sie KASSIRSKY und Mitarbeiter gesehen haben wollen, konnten wir nicht beobachten, es sei denn ein Heruntergehen des Wertes für PQ auf 0,13—0,12. Auf KASSIRSKYs Befunde einzugehen erübrigt sich, da seine Normalwerte der heutigen Auffassung nicht mehr ganz entsprechen.

Auffallend ist auch immerhin die Tatsache, daß klinische Erscheinungen und elektrokardiographische Veränderungen nicht in allen Fällen parallel laufen, sondern daß in einigen klinische Zeichen einer stärkeren Kreislaufalteration ohne elektrokardiographische Veränderungen bestehen, daß aber andererseits Abflachungen der T-Zacke bis zur isoelektrischen vorkommen können und auch Spreizungen des QRS-Stückes sowie verlängerte Überleitungszeit, ohne daß klinisch deutlichere Zeichen bestehen, im Gegensatz zu SINCKE, der immer ein Parallelgehen festgestellt zu haben glaubte. Aus diesem Hinweis geht schon hervor, daß wir die elektrokardiographischen Veränderungen, wie sie uns das Malaria-Ekg. bietet, nicht *ohne* die Klinik betrachten dürfen und daß hier wie in jedem anderen Falle die Diagnose der Herzschiädigung sich nicht allein auf *ein* Argument stützen darf. Nur aus der gemeinsamen Bewertung des klinischen, röntgenologischen und elektrokardiographischen Bildes läßt sich ein sicherer Aufschluß über Herzmuskelschiädigungen gewinnen.

Ehe aber auf die Wertung der von uns gefundenen Veränderungen im Ekg. eingegangen werden soll, ist es wesentlich, sich nochmals über die Bedeutung der einzelnen Ekg-Veränderungen, besonders im Bereiche des ST-Stückes, klar zu werden.

Ein wichtiger Punkt für die Bewertung des Ekg. und einer Herzmuskelschiädigung ist die T-Zacke. Eine Verlagerung des ST-Stückes nach oben und nach unten ist meist mit der Veränderung der T-Zacke verbunden. Erregte Herztätigkeit kann hier auch schon wirken (SCHERF) und BUDELMANN betont, daß auch normalerweise schon gewisse geringe Verschiebungen nach oben oder unten auftreten können. Die T-Zacke kann abgeflacht, isoelektrisch oder negativ sein. WEBER nimmt an, daß die Senkung von S—T und von T Folge einer einseitigen Verlangsamung der Erregungsleitung infolge einer Myokardschiädigung sei. Doch wies SCHELLONG darauf hin, daß diese Annahme nur dann gerechtfertigt sei, wenn auch der klinische Befund für eine Herzmuskelschiädi-

gung spreche, und auch spätere Arbeiten von SCHELLONG und STETZER, KORTH und SPANG sowie DUNIS und KORTH betonen, daß verschiedene andere Faktoren hier von erheblicher Wichtigkeit seien und mitsprechen können. Daß das Digitalis diese Veränderungen machen kann, ist bekannt, aber für die Erklärung unserer Befunde nicht von derartiger Wichtigkeit, da es sich meist um primär herzgesunde Personen handelt, die vorher keine Digitalisbehandlung durchgemacht hatten. Wichtiger ist schon die Tatsache, daß Chiningaben zu einer Abflachung des T und zu einer Senkung des ST-Stückes führen können. Auch Veränderungen im Blutchemismus sprechen gelegentlich mit, so führt das Absinken des Blutcalciumspiegels zu einer deutlichen Verkürzung von Q-T.

Mit den Veränderungen der T-Zacke wurde der Begriff der Coronarinsuffizienz (WEBER, BÜCHNER) in enge Beziehung gebracht. Unter Coronarinsuffizienz sind Zustände zu verstehen, bei denen die Durchblutung des Coronargefäßsystems mit dem Blutbedarf des Herzmuskels nicht Schritt halten kann, es also im Herzmuskel zu einem Mißverhältnis zwischen Blutbedarf und Blutangebot kommt. Infolge Sauerstoffmangels kann es am Herzmuskel sodann zu mehr oder minder ausgedehnten Nekrosen kommen. Diese Tatsache der hypoxämischen Nekrosen des Herzmuskels ist für die Erklärung der Coronarinsuffizienz von erheblicher Bedeutung. Auf dem Höhepunkt des Sauerstoffmangels erreichen die elektrokardiographischen Veränderungen ihren Höhepunkt und klingen nach Aufhören verhältnismäßig schnell wieder ab. Die Nekrosen hypoxämischer Genese dagegen treten meist erst mehrere Stunden nach dem akuten Zustand der Hypoxämie auf. Infolge des Sauerstoffmangels kommt es zu einer Stoffwechselstörung. Diese bewirkt Änderungen in den Erregungsvorgängen der kontraktilen Substanz und dadurch Änderungen der elektrischen Spannung (BÜCHNER). Nach einigen Tagen wird die Nekrose durch eine Narbe ersetzt. Diese Coronarinsuffizienz kann nach BÜCHNER entstehen:

1. durch mechanische Erschwerung der Blutzufuhr zum Herzmuskel,
2. durch quantitativ normale Zufuhr eines Blutes, dessen Sauerstoffspannung mehr oder minder herabgesetzt ist,
3. durch krankhafte Steigerung des Sauerstoffbedarfs im Herzmuskel, mit dem ein normaler oder gesteigerter Blutzustrom von normaler Sauerstoffspannung nicht Schritt halten kann.

Selbstverständlich führt nicht jede Coronarinsuffizienz sofort zu nicht mehr reversiblen Schädigungen. Doch ist dies immerhin in einem Teil der Fälle als sicher anzunehmen. Daß Anämien zu Coronarinsuffizienzen führen können, ist durch die Untersuchungen verschiedener Verfasser bekannt (ASCHENBRENNER u. a.). Doch konnten HOCHREIN und MATTHES darauf hinweisen, daß bei chronischen Anämien anginöse Herzbeschwerden viel seltener sind, als man sie theoretisch erwarten müßte, wohl deshalb, weil diese Anämien sich meist langsam entwickeln, und ähnlich, wie bei der allmählich auftretenden Herz- und Aortenverbreiterung, der Organismus Zeit hat, sich an die veränderten Bedingungen zu gewöhnen. Schwere Anämien aber können als Folge einer akuten oder chronischen Coronarinsuffizienz ausgedehnte Verfettungen nach sich ziehen. Wichtig ist auch, worauf WEITZ früher schon und auch in einer seiner letzten Arbeiten aufmerksam macht, die Blutfülle des Herzens für den Ausfall der Nachschwankung. Eine verminderte Blutfülle des Herzens führt zu einer Erhöhung, eine vermehrte Blutfülle zu einer Abflachung der T-Zacke.

Überblicken wir diese einzelnen Faktoren, die für die *Deutung* der im Fieber, aber auch gelegentlich bei der unbehandelten, fieberfreien, dann allerdings meist leichteren *Malaria tropica*, eine Abflachung bis zur isoelektrischen oder in selteneren Fällen ein Negativwerden der T-Zacke herbeiführen können, so ist festzustellen: *An erster Stelle* dürfte die *Coronarinsuffizienz* stehen, denn es kommt einmal infolge des Fiebers, zum anderen aber infolge der Tendenz der parasitenbefallenen Erythrocyten und pigmenthaltigen Leukocyten, sich an der Wandung der Gefäße abzusetzen, zu einer Verlangsamung des Blutstromes und damit zu einer ungenügenden Versorgung mit Sauerstoff. Außerdem sind die parasitenbefallenen Erythrocyten als Sauerstoffträger, da sie schon stark geschädigt sind, nicht mehr vollwertig. Es wird also dem Herzmuskel einmal trotz der vermehrten Arbeit im Fieber eine für die fieberfreie Zeit schon zu geringe Sauerstoffmenge zugeführt. Zum anderen sind die Sauerstoffträger dieses Blutes selber durch die Malariaparasiten geschädigt.

Die *Anämie* kann, wie aus den Untersuchungen anderer Autoren hervorging, auch eine Rolle spielen (s. Tabelle 8 und 10). Nicht zuletzt kommt der *vermehrten Blutfülle des Herzens infolge des erschlafften Tonus* eine stärkere Bedeutung zu. Doch werden alle diese Faktoren in vielen Fällen nicht klar zu trennen sein, sondern es wird zu einem Ineinandergreifen der einzelnen Momente kommen.

Tabelle 7 und 8 zeigen die einzelnen Kreislaufstörungen in Beziehung gesetzt zum Parasitenbefall und zum Hämoglobingehalt. Dabei finden sich enge

Tabelle 7. Beziehung zwischen Hämoglobinwerten und Herzbefunden bei *Malaria tropica*-Kranken.

	Hämoglobinwerte in Prozent					
	100—80	79—70	69—60	59—50	49—40	unter 40
Gesamtzahl der Fälle 155	71	47	26	9	2	—
Davon hatten						
1. Subjektive Beschwerden	11	6	2	—	1	—
2. Herzverbreiterung	17	9	2	—	1	—
3. Systolisches Geräusch	15	5	2	—	1	—
4. Betonter 2. Pulmonalton	3	3	1	1	—	—
5. Rhythmusstörungen	20	8	4	2	—	—
6. Ekg.-Veränderungen	42	20	10	5	2	—

Tabelle 8. Beziehung zwischen Herzbefunden und Parasitenzahl bei *Malaria tropica*.

	Parasitenhäufigkeit					
	0	sp. +	+	++	+++	++++
Gesamtzahl der Fälle 155	8	26	28	41	28	24
Davon hatten						
1. Subjektive Beschwerden	1	3	2	2	4	6
2. Herzverbreiterung	3	1	3	6	5	8
3. Systolisches Geräusch	2	1	2	5	4	7
4. Betonter 2. Pulmonalton	—	1	—	6	—	—
5. Rhythmusstörungen	4	4	4	6	8	7
6. Ekg.-Veränderungen	3	11	11	13	17	13

Tabelle 9. Übersicht über die Herzerscheinungen bei 15 komatösen oder präkomatösen Malaria tropica-Kranken.

	Fall Nr.														
	80	85	89	103	157	160	161	163	171	172	173	182	187	191	201
1. Subjektive Beschwerden	--	--	--	--	--	--	+	--	+	--	--	--	+	+	+
2. Herzverbreiterung	--	--	--	+	--	+	--	--	+	--	--	+	+	+	--
3. Systolisches Geräusch . .	+	--	--	--	--	+	--	--	+	--	--	+	+	+	+
4. Rhythmusstörungen . .	--	+	+	+	--	--	--	--	+	--	--	--	+	+	--
5. Ekg.-Veränderungen .	+	+	+	--	--	+	+	--	+	+	+	+	+	--	+

Beziehungen zwischen der Schwere der Infektion und dem Auftreten der Kreislaufstörungen. Noch klarer tritt das aus Tabelle 9 hervor, in der sämtliche komatösen oder präkomatösen Malariafälle zusammengefaßt sind. Nur zwei von diesen wiesen keinerlei auf eine stärkere Mitbeteiligung des Herzgefäßsystems hindeutende Symptome auf. Alle anderen zeigten eine, zum Teil sehr starke Einbeziehung des Herzgefäßsystems in das krankhafte Geschehen. Weniger deutlich sind die Einflüsse des Hämoglobingehaltes auf die Herz- und Kreislaufstörungen. Häufig allerdings überschneiden sich schwere Infektion und stärkere Anämie, so daß eine Abgrenzung der beiden Faktoren schwer fällt.

Tabelle 10 gibt auszugsweise einen Überblick über die Beziehungen der Ekg.-Veränderungen zu Parasitenhäufigkeit und Hämoglobinwerten. Auch hier ist die Rolle der stärkeren Infektion klar zu erkennen und der Prozentsatz,

Tabelle 10. Die Ekg.-Veränderungen in ihrem Verhalten zu der Parasitenhäufigkeit und den Hämoglobinwerten.

	Gesamtzahl	Keine Anämie	Anämie zwischen 50—70%	Anämie unter 50%	Parasiten + + + + + Ringe	+	+	+	+	0
Abgeflachtes bis isoelektrisches T in 2 Ableitungen .	25	15	9	1	3	6	6	4	6	—
Abgeflachtes bis isoelektrisches T in 3 Ableitungen .	41	26	13	2	9	11	11	6	3	1
Gespreiztes QRS-Stück . .	14	6	6	2	2	2	5	1	4	—
Verlängertes P—Q-Stück . .	12	8	4	—	2	4	3	1	2	—
Nach der Behandlung keine Veränderungen mehr . . .	49	29	15	5	6	14	22	3	4	—
Veränderungen nicht zurückgegangen	6	5	1	—	3	1	—	—	1	1

in dem bei schweren Infektionen Veränderungen auftreten, ist sehr wesentlich gesteigert gegenüber dem Auftreten irgendwelcher Störungen bei geringen Parasitenbefunden. Ebenso zeigt sich eine höhere Beteiligung der leicht oder stärker anämischen Fälle an den Veränderungen gegenüber den nichtanämischen. Gleichzeitig geht aus dieser Aufstellung hervor, daß die Prognose dieser im großen und ganzen leichten und mittelschweren Veränderungen gut ist und es kaum zu schweren Dauerschädigungen in den gut behandelten Fällen kommt.

Einen sicheren Hinweis auf den Ablauf der Erkrankung gibt das Ekg. bei Malaria nicht, wie man es z. B. vom Ekg. im Gelbfieberanfall sagen kann. Wichtig ist hier auch, nochmals darauf hinzuweisen, daß gelegentlich Ekg.-Veränderungen und Schwere des Anfalles sowie klinische Kreislaufsymptome nicht völlig parallel gehen können. So sahen wir retrosternalen Druck, Angstgefühl und Beklemmungserscheinungen mit leichter Dyspnoe und leichter Dilatation, aber noch ohne stärker in Erscheinung tretenden Ekg.-Befund. Daneben steht der Befund bei Fall 187, der sicher zunächst als Coronarinsuffizienz mit daran anschließend zur Entwicklung gelangten Nekroseherd aufzufassen ist, alles spricht für eine Lokalisation dieser Ausfallszone an der Hinterwand. Der Befund ist eindeutiger als das einzige sonst noch in der Literatur mitgeteilte Bild eines Hinterwandinfarktes bei Malaria (MANOHAR und Mitarbeiter). Ziehen wir dazu die vorhin erwähnten Untersuchungen BÜCHNERs und die aus ihnen gewonnenen Erkenntnisse heran, so erscheint es wahrscheinlich, daß es im Verlauf von schweren Malariafällen häufiger, als man vielleicht bisher annahm, zu Durchblutungsstörungen und damit auch gelegentlich zu irreversiblen kleinen Nekroseherden kommen kann. Dabei ist natürlich die Möglichkeit gegeben, daß diese Herde nicht alle mit dem Ekg. in den drei üblichen Ableitungen von den Extremitäten zu erfassen sind, daß sie also sog. stumme Bezirke betroffen haben.

Wir haben deshalb bei einer kleinen Anzahl von Patienten mittels Brustwandableitung, dorso-ventral, oder mit verschiedenen Variationen, wie sie von HOLZMANN angegeben sind, uns noch ein näheres Bild der einzelnen Fälle zu machen versucht. Doch sind unsere Beobachtungen hierüber an Zahl noch zu gering, um gültige Schlüsse daraus ziehen zu können.

Einen Herzblock, wie er von CONDORELLI bei Malaria gefunden wurde, sahen wir nie. Doch wäre sein Zustandekommen nach obigen Befunden und nach den Ergebnissen der pathologisch-anatomischen Untersuchungen durchaus denkbar.

Abschließend sei auch hier nochmals betont, daß neben der ätiologischen Bedeutung der Malaria tropica auch eine verschlimmernde Rolle zufällt, ebenso wie den anderen Malariaformen. Unter dem Malariaanfall können bis dahin kompensierte Herzfehler akut und schwer dekomensieren, wenn nicht rechtzeitig eine geeignete Behandlung eingreift.

5. Doppelinfektionen mit Malaria tropica und tertiana.

Zum Schluß der Mitteilung über unsere klinischen Beobachtungen seien noch 3 Fälle einer Mischinfektion von Tertiana und Tropika erwähnt. Der erste bot keinerlei klinische oder elektrokardiographische Besonderheiten. Der zweite, eine leichte Infektion, hatte ebenfalls keinerlei Kreislaufinsuffizienzzeichen. Das Ekg. zeigte lediglich eine Abflachung der T-Zacke in II und III während des Fiebers. Diese Abflachungen waren nach der Behandlung nicht mehr nachweisbar. Im 3. Fall, 48jähriger Patient, folgte einer schweren Tropikainfektion im Abstand von 3 Wochen ein Rezidiv, bei dem nur Malaria tertiana-Erreger nachweisbar waren. Bei der Tropicainfektion fand sich ein allseitig vergrößertes Herz und ein deutliches systolisches Geräusch. An den Tagen vor der Aufnahme hatte Druck- und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend bestanden. Der Blutdruck lag mit 95/65 mm Hg sehr niedrig, der Puls war klein

und weich. Das Ekg. während der Malaria tropica zeigte eine deutliche Abflachung der T-Zacke. Bei den beiden folgenden Tertianaanfällen war die Abflachung der T-Zacke auch vorhanden, aber viel weniger deutlich. Unter der Behandlung besserten sich auch diese Erscheinungen beide Male, das zweite Mal allerdings rascher, so daß das Ekg. *nach* beiden Anfällen normal war. Systolische Geräusche oder Herzverbreiterung fanden sich bei dem Malaria tertiana-Anfall nicht mehr.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß bei den Mischinfektionen *keinerlei neue Gesichtspunkte* hinzukommen. Eine wesentliche Erschwerung des Krankheitsbildes konnten wir bei den Doppelinfektionen *nicht* feststellen. Wie aus dem letztberichteten Fall und aus den Mitteilungen in der Literatur hervorgeht, überwiegt meist die Tropica, besonders anfangs. Jedoch ist das auch keine absolut sichere Regel. Interessant dürfte lediglich die Beobachtung sein, daß bei dem gleichen Patienten die Tropica eine stärkere Abflachung der T-Zacke herbeiführen konnte als die Malaria tertiana. Aber beide rufen Abflachungen hervor, wie sich an diesem gleichen Patienten zeigte. Die Entstehungsbedingungen sind die gleichen wie beim Vorliegen nur einer Parasitenart.

d) Pathologisch-anatomische Grundlagen der Herzstörungen.

Das pathologisch-anatomische Geschehen am Herzen und an den Gefäßen ist lange Zeit bei der Malaria verkannt worden. Autoren wie MARCHIAFAVA und BIGNAMI lehnten jede Beteiligung des Herzmuskels oder der Gefäße bei Malaria ab. Die Untersucher der letzten Jahrzehnte äußern sich auch verschieden und besonders umstritten ist die Frage der Möglichkeit einer richtigen diffusen Myokarditis bei Malaria. Ehe auf diese Fragen eingegangen werden soll, seien unsere eigenen Beobachtungen mitgeteilt.

Den Ausgangspunkt für die pathologisch-anatomischen Untersuchungen bildete der Befund, den wir bei einem an Malaria tropica gestorbenen Patienten (Fall 201) erheben konnten.

Nach 13tägiger Erkrankung kam der Patient zur Aufnahme, war leicht benommen, Puls noch gut gefüllt, kräftig und regelmäßig, leicht dikrot, der Blutdruck betrug 115/65 mm Hg. Die Herzgrenzen waren nicht verbreitert, die Töne laut und rein, der Spitzenstoß nicht hebend. Trotz der sofort eingeleiteten Behandlung wurde der Patient zusehends komatöser und am Abend des Aufnahmetages wurde eine Anwendung stärkerer Herzmittel notwendig. Doch ließ sich auch damit die Herztätigkeit nicht stützen. Am Morgen des 2. Tages traten fibrilläre Zuckungen und CHEYNE-STOKESSches Atmen auf, und der Patient kam, ohne das Bewußtsein wiederzuerlangen, ad exitum. Bei der Sektion des Herzens fand sich makroskopisch: Herz von normaler Größe, Klappen o. B., Muskulatur gleichmäßig braunrot gefärbt. Der linke Ventrikel mäßig stark kontrahiert, der rechte schlaff. Aorta und Coronarien o. B.

Mikroskopisch. Stellenweise ganz geringe Fragmentation. Wenig Lipofuscineinlagerungen. Die Muskelfibrillen sind teilweise auseinander gedrängt durch ein interstitielles Ödem. Es finden sich an ihnen degenerative Veränderungen.

Um die Gefäße findet sich etwas vermehrtes Bindegewebe, eine Myokarditis besteht aber *nicht*.

Die *Capillaren*, aber auch die größeren Venen, diese besonders am Rand, *sind mit parasitenträgenden Erythrocyten und pigmenthaltigen Leukocyten sowie Monocyten angefüllt.* Bei den Parasiten handelte es sich in der Hauptsache um Ringformen, soweit sich das aus dem Schnitt mit Sicherheit sagen läßt; ganz vereinzelt nur waren Teilungsformen zu erkennen.

Die *Parasiten* scheinen *manchmal auch zwischen den Muskelzellen* zu liegen, doch finden sie sich immer in Zusammenhang mit roten Blutkörperchen. Ein sicherer Parasitenbefund

innerhalb der Muskelzellen ist nicht zu erheben; manchmal allerdings hat es den Anschein, als lägen die Parasiten innerhalb der Zellen. Doch dürfte es sich dabei meist um schräg getroffene Stellen handeln, in denen im Schnitt die Endothelwand der Capillaren nicht mehr sicher zu erkennen ist. Von Wichtigkeit ist der Befund, daß Pigment und Parasiten auch innerhalb der endothelialen Zellen der kleinen Gefäße liegen. Doch ist dabei an manchen Stellen die Entscheidung schwierig, ob es sich um dicht angelagertes Pigment handelt oder um wirklich eingelagertes, das gleiche gilt für die Parasiten.

Auffallend starke Parasitenanhäufungen fanden sich außerdem noch im Gehirn und in den Netzhautgefäßen, sowie im Knochenmark und der Milz, weniger in der Leber.

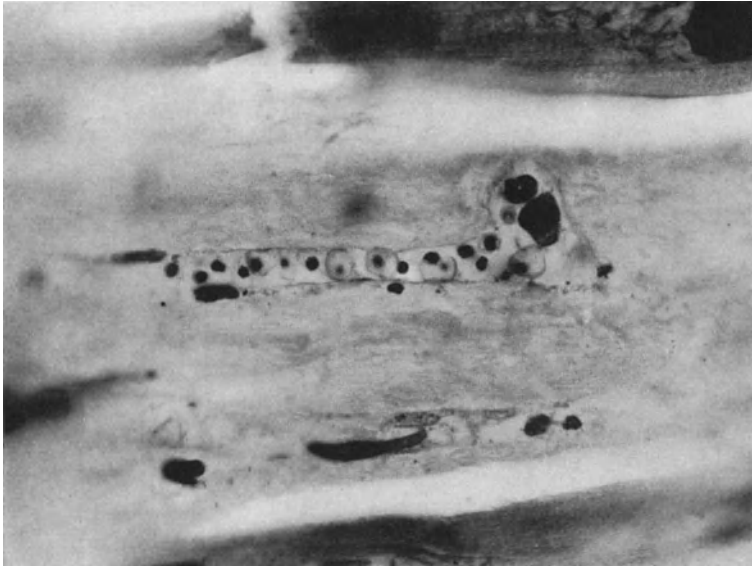


Abb. 29. Zu Fall 201. Stark parasitenhaltige Capillare in Bindegewebe eingelagert, in eine kleine Vene mündend.

Diese Verteilung des Parasitenbefundes erklärt weitgehend den schweren tödlichen Verlauf. Es muß in unserem Fall nach dem Ausfall des Ekg. allerdings angenommen werden, daß das Herz erst in der letzten Nacht so stark befallen wurde, da vorher die Herzerscheinungen im Hintergrund gestanden hatten und auch keine größeren Nekroseherde oder ausgesprochene bindegewebige Schwielen am Herzmuskel festzustellen waren. Auch dürfte es sich bei dem Fehlen ausgesprochener Herde mehr um eine toxische Wirkung gehandelt haben, wie sie von SEYFARTH, NAUCK u. a. angenommen wurde. Der Befund an diesem einen schweren Tropikatodesfall veranlaßte uns dann, andere frühere Malariatodesfälle nochmals nachzuprüfen. Im folgenden sollen diese Ergebnisse kurz berichtet werden¹.

Von den klinischen Daten des Falles (Protokoll-Nr. 457) ist zu erwähnen, daß er unter schweren Allgemeinerscheinungen mit akuten Herz- und Kreislaufstörungen verlief.

¹ Sektionsprotokoll und histologisches Material wurde mir von der pathologisch-anatomischen Abteilung (Vorsteher Prof. Dr. E. G. NAUCK) in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Das *mikroskopische Bild des Herzmuskels* zeigte: Sehr starke Fragmentation der Muskelfasern, braune Atrophie mit Einlagerung von Lipofuscin, *keine* Myokarditis, unauffälliges Perikard. Die Capillaren enthalten stellenweise sehr reichlich parasitenhaltige Erythrocyten und pigmenthaltige Leukocyten sowie Monocyten. Auch in den kleinen Gefäßen, hier besonders in den Randpartien, lagern sich parasitenbefallene Erythrocyten ab. In den großen Gefäßen liegen sehr viel weniger Parasiten, teilweise sind diese sogar frei von Parasiten. Innerhalb der Muskelzellen sind keine Parasiten zu finden. Auch die Gefäßendothelien scheinen frei von Pigment- und Parasiteneinlagerung.



Abb. 30. Zu Fall 201. Deutliche Fragmentatio. Capillare mit Parasiten und Leukocyten vollgestopft.

Der nächste Fall (Protokoll-Nr. 194) zeigte klinisch das Bild einer komatösen Form.

Das mikroskopische Bild war dementsprechend etwas anders. Als auffallendste Tatsache ist zunächst das starke Ödem, das die einzelnen Muskelfibrillen auseinander gedrängt hat, zu erwähnen. Es ist zu einer Quellung des interstitiellen Gewebes gekommen. Eine Fragmentation ist kaum feststellbar, Lipofuscin findet sich nur sehr wenig, die *Capillaren* sind hier nicht *mit Parasiten vollgestopft* wie in den beiden ersten Fällen. Ganz vereinzelt finden sich nur parasitenbefallene Erythrocyten und pigmenthaltige Leukocyten in ihnen.

Über die Vorgeschichte des nächsten Falles ist nur bekannt, daß er komatös unter gleichzeitigen stärkeren Erscheinungen von seiten des Kreislaufes ad exitum kam (Protokoll-Nr. 312/38).

Mikroskopisch fand sich hier keine Fragmentatio, leichtes interstitielles Ödem, nur Spuren von Lipofuscin. Keine Myokarditis.

Der Parasitenbefund war nicht sehr reichlich, es fanden sich aber viele phagocytierende Mono- und Leukocyten in den Capillaren und auch in den größeren Gefäßen; sie waren meist stark mit Pigment beladen.

Nähere Angaben über folgenden Fall (Protokoll-Nr. 138) liegen nicht vor.

Mikroskopischer Befund. Nur geringe Fragmentatio, stellenweise reichlichere Einlagerung von Lipofuscin, keine Myokarditis, auch die Herzklappen sind unverändert. Ein interstitielles Ödem liegt vor.

In den Capillaren und kleinen Venen finden sich reichlicher Parasiten, die größeren Gefäße sind frei. Die Parasiten scheinen zum Teil zwischen den einzelnen Muskelkernen

zu liegen, finden sich aber *nie* ohne Erythrocyten. Wenn auch in manchen Fällen die Capillarwände nicht sicher zu erkennen sind, so liegt das an der Schnittrichtung, Infiltrate finden sich nicht.

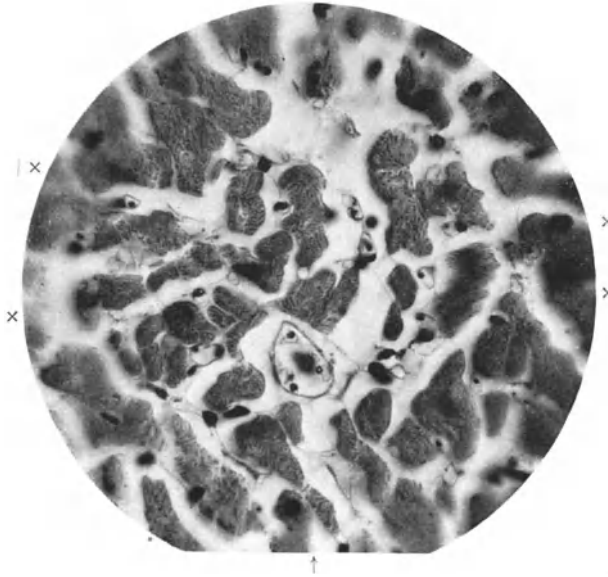


Abb. 31. Zu Fall (Protokoll-Nr. 138). Querschnitt durch den Herzmuskel. In Zentrum sind in der kleinen Herzvene Malaria tropica-Parasiten zu erkennen (↑), außerdem sind mehrere Capillaren mit einem parasitenhaltigen Erythrocyten quer getroffen (x).

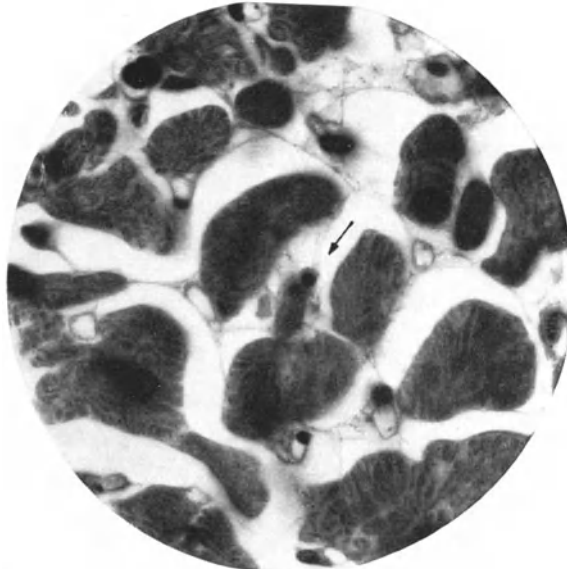


Abb. 32. Zu Fall (Protokoll-Nr. 138). Starke Vergrößerung eines Herzmuskelquerschnittes. Im Zentrum Parasiten, die in einem kleinen Muskelbündel zu liegen scheinen, beim Drehen der Mikrometerschraube läßt sich auch die Endothelwand erkennen und die Parasiten sind deutlich als nicht im Muskel, sondern in einer Capillare liegend zu erkennen (durch Pfeil bezeichnet).

Von besonderer Wichtigkeit ist aber der Befund des letzten Falles (Protokoll-Nr. 73). Es lag hier eine kardiale Form vor.

*Mikroskopisch stärkere Fragmentatio, mäßig reichliche Lipofuscineinlagerung.
In den Capillaren finden sich reichlich parasitenhaltige rote Blutkörperchen. Daneben
liegen pigmenthaltige Leukocyten und Monocyten. Die größeren Gefäße sind parasitenfrei.*

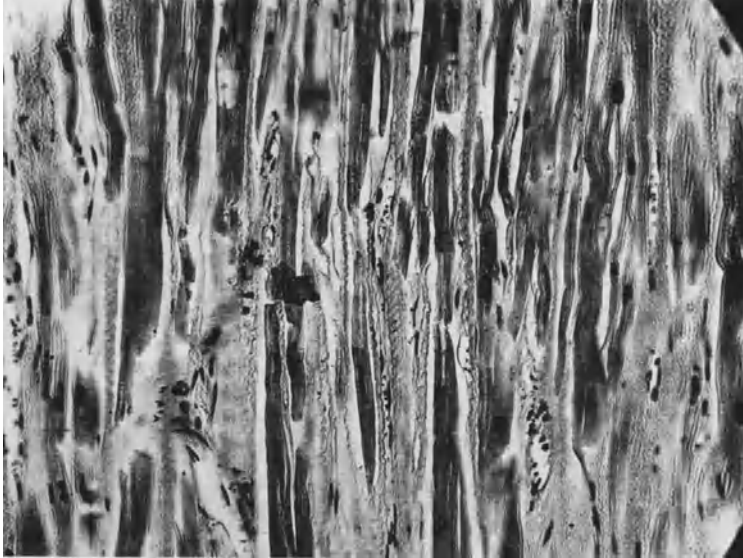


Abb. 33. Zu Fall (Protokoll-Nr. 73). Schnitt durch den Herzmuskel. (Schwache Vergrößerung.)
Zwischen den Muskelfasern mit Parasiten vollgestopfte Capillare und Bindegewebe.

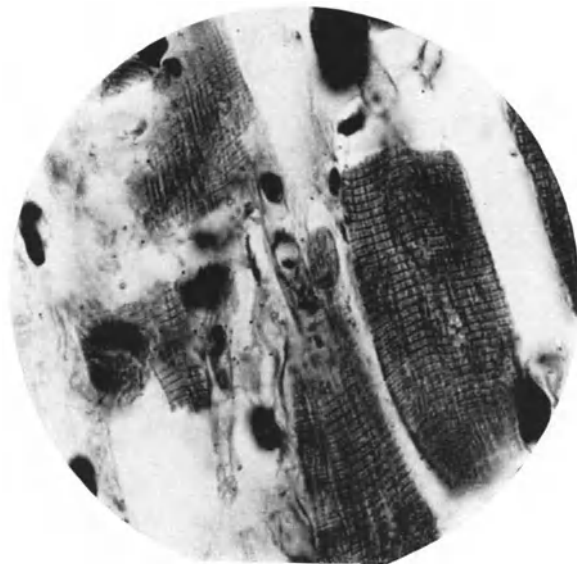


Abb. 34. Starke Fragmentatio. (Starke Vergrößerung.) Im Zentrum schräg getroffene Capillare mit zwei Parasiten.

Teilweise finden sich die Parasiten scheinbar dicht neben dem Muskelkern liegend, so daß der Eindruck erweckt wird, als ob sie direkt in den Muskelzellen lägen. Es handelt sich aber auch hier wohl um durch die Schnitte erzielte Kunstprodukte. Wesentlicher ist aber

die Beobachtung von regelrechten Schwielen bzw. bindegewebigen Veränderungen in der Muskulatur, vorwiegend um stark mit Parasiten vollgestopfte Capillaren. In diesen so veränderten Bezirken scheinen die Parasiten auch frei im Gewebe zu liegen. An einer Stelle

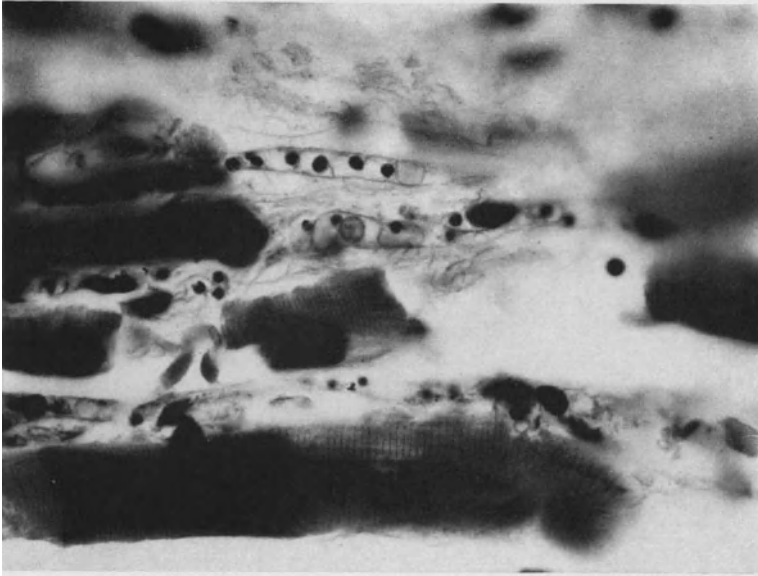


Abb. 35. Fall (Protokoll-Nr. 73). Mehrere parasitenhaltige Capillaren längs und quer getroffen.

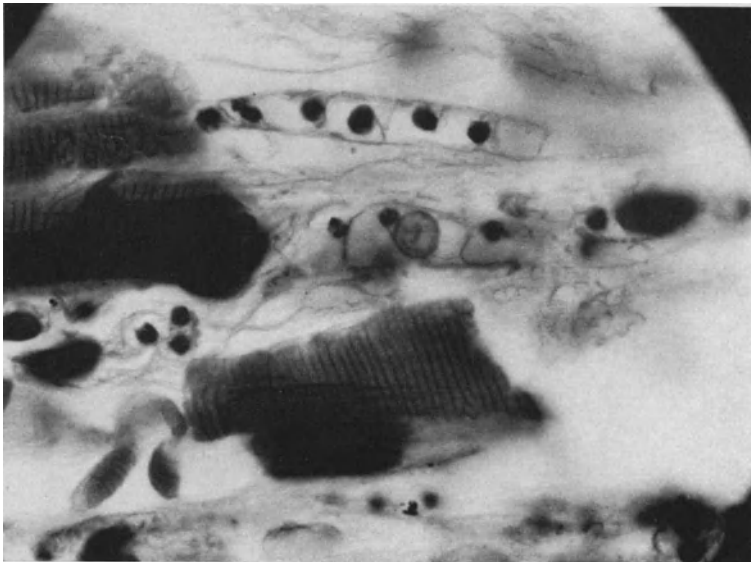


Abb. 36. Starke Vergrößerung. In den Erythrocyten sind die Parasiten deutlich als dunkler gefärbte zu erkennen.

findet sich auch eine frischentzündliche Veränderung mit einem beginnenden perivascularären Rundzelleninfiltrat um eine parasitenüberfüllte Capillare. Auch an einer zweiten Stelle läßt sich ein ähnlicher Befund erheben, doch besteht *keine* diffuse Myokarditis.

An Hand dieser 6 pathologisch-histologisch untersuchten Fälle läßt sich folgendes feststellen:

1. In den Fällen von Malaria mit stärkerer Kreislaufbeteiligung (*kardiale Form*), weniger bei den anderen Verlaufsformen, läßt sich eine besonders starke Anhäufung der Parasiten in den Capillaren des Herzmuskels feststellen. Die Capillaren und auch die kleinen Gefäße, diese besonders in den Randpartien, sind mit parasitenbefallenen roten Blutkörperchen und pigmenttragenden, phagozytierenden Leukocyten und Monocyten vollgestopft. Auf diese Tatsache konnten schon BENVENUTI, EWING und später ASCOLI hinweisen. Letzterer betont, daß in den Fällen mit kardialen Störungen die Capillaren des Myokards in sehr viel stärkerem Maße als die der Milz oder Leber mit Parasiten vollgestopft seien. Daß es dann zu Zirkulationsstörungen kommen kann, die für den Organismus nicht gleichgültig bleiben, ist selbstverständlich. LEONE sah in 3 Fällen ausgesprochene Thrombosierung der Herzcapillaren durch Pigment und Parasiten. Auch LÉGER und RYCKEWAERT fanden bei einem Quartanatodesfall die meisten Parasiten im Knochenmark und *Herzmuskel*, kaum Parasiten in der Milz und wenig in der Leber. Von ENGELS, der einen Fall von kardialer Malaria histologisch genau untersuchte, fand auch die Capillaren und Capillarvenen des subepikardialen Fettgewebes mit Parasiten vollgefüllt. Auch in den großen Herzvenen konnte er reichlich Parasiten feststellen. Doch saß die Hauptmenge auch nach seiner Beobachtung im Capillarsystem des Myokards, das teilweise thrombosiert war durch zahlreiche Parasiten. In den Endothelzellen sah er Pigment abgelagert. Es fehlten aber Zeichen einer Degeneration, vielleicht zu erklären aus dem sehr akuten Verlauf des Falles. Schließlich konnten die Untersuchungen MICHELETTIS und MARINAS die gleichen Befunde aufzeigen.

2. Die größeren Gefäße sind meist von Parasitenanhäufungen frei, allerdings weist v. ENGELS darauf hin, daß er auch in großen Herzvenen reichlich Parasiten gefunden hat.

3. Eine diffuse Myokarditis konnten wir in keinem Fall beobachten. In der Literatur wird sie lediglich von GASKELL und MILLAR behauptet. Von den meisten anderen Autoren wurden diese Befunde wiederholt stark in Frage gestellt.

4. Es kommt, wie der erste und letzte Fall zeigen, sehr wohl zu degenerativen Veränderungen und Schwielenbildung sowie zu lokalen perivascularären Infiltraten. Damit ist die Möglichkeit bleibender mehr oder weniger schwererer Veränderungen durchaus gegeben. Ob solche Schwielen allerdings immer im Ekg. nachweisbar sind, ist auch nach BÜCHNER fraglich. Das Vorkommen degenerativer schwerer Veränderungen am Myokard konnten JAFFÉ, DUDGEON und CLARKE, MANSON-BAHR, BROSIUS, der auch eine trübe Schwellung des Herzmuskels feststellte, sowie MICHELETTI und MARINA finden. DAVIS und CLARKE berichten über 45 Sektionen an Malariakranken, die unter den Erscheinungen plötzlicher Herzschwäche gestorben waren. Sie fanden dabei 23 fettige Degenerationen des Herzmuskels in verschiedenen Abstufungen, davon 8mal sehr stark. Auch MANSON-BAHR sah bei seinen in Ägypten ausgeführten Malariasektionen häufig fettig-degenerative Veränderungen des Herzmuskels. Diese fettige Degeneration führt seiner Ansicht nach zu den plötzlichen Todesfällen bei Malaria.

5. Endokarditische und perikarditische Veränderungen wurden von uns nicht gefunden. In einem einzigen Fall in der Literatur wird eine Malariaendokarditis erwähnt, und zwar von LANCEREAUX. Aber alle späteren Autoren, sei es MÜHLENS,

ASCOLI, ZIEMANN oder NOCHT-MAYER lehnen das Vorkommen einer Endokarditis bei Malaria nachdrücklich ab.

6. In einzelnen Fällen war eine *stärkere Fragmentatio* zu beobachten und zwar besonders in den schweren Fällen mit reichlich Parasiten. Auch MICHELETTI und MARINA sahen in ihren beiden Fällen kardialer Malaria stärkere Fragmentatio.

7. In einer Reihe von Fällen war *braune Atrophie mit Lipofuscineinlagerung* zu finden. Auch ASCOLI und SEYFARTH stellten braune Atrophie des Herzmuskels bei einigen Fällen fest.

8. Ein Teil der Fälle, auffallenderweise diejenigen mit den geringen lokalen Parasitenbefunden am Herzen, zeigten ein *deutliches interstitielles Ödem*.

Die Frage der Malariamyokarditis, die von GASKELL und MILLAR bejaht wurde, ist von NOCHT u. a. sehr in Frage gezogen worden. Die erstgenannten beiden Autoren sagen, daß sie die Malariaparasiten im „undifferentiated protoplasm round the nuclei of the cardiac muscle fibre“ nachweisen konnten. Zu dieser Beobachtung nehmen MICHELETTI und MARINA Stellung und glauben, daß GASKELL und MILLAR einer Täuschung zum Opfer gefallen sind dadurch, daß im Schrägschnitt der Eindruck erweckt werden könne, als läge der Parasit im Innern des Muskelgewebes. An Hand unserer Befunde und Abbildungen konnten auch wir darauf hinweisen, daß es in manchen Fällen, vor allem bei schräger Schnitttrichtung, schwierig sein kann, die Capillarendothelwand zu erkennen. Bei genauerer Prüfung aber sahen wir nie einen Malariaparasiten ohne Erythrocyten frei im Gewebe oder in einer Muskelzelle gelagert.

Lokale perivaskuläre Infiltrate mit Nekrose- oder Degenerationsherden werden von vielen Autoren übereinstimmend beschrieben; daß aus diesen Herden Herzschwelen entstehen können, ist selbstverständlich.

Die von ASCOLI und auch von SEYFARTH beobachteten subepikardialen und subendokardialen Blutungen kleinsten Ausmaßes konnten wir in unseren Fällen nicht beobachten.

Zusammenfassend ist also festzustellen: Makroskopisch ist das Malariaherz häufig vergrößert, dilatiert, der Muskel aber nicht hypertrophisch, sondern schlaff (ASCOLI, SEYFARTH). Die Muskulatur ist häufig dünn und blaß. Die drei von MACFIE und INGRAM mitgeteilten Fälle von rupturierten Herzaneurysmen bei 3 Malariakranken erscheinen, zumal eingehendere histologische Untersuchungen fehlen, etwas fraglich. Auf die Veränderung an den Kranzgefäßen, Parasiten- oder Pigmentthrombosen konnte schon hingewiesen werden. Noch einen Gesichtspunkt betont SEYFARTH, daß nicht nur mechanische Wegverlegungen bei Malaria vorkommen, sondern auch toxische Schädigungen des Herzmuskels, ähnlich denen bei Diphtherie. Auch NAUCK und WEISE konnten an Hand eines Falles von Malaria comatosa über die Bedeutung derartig bedingter Gefäßwandschädigungen mit anschließenden entzündlichen und degenerativen Vorgängen berichten. Ihrer Ansicht nach steht die toxische Wirkung häufig viel mehr im Vordergrund als die rein mechanische. Auch SLAUGHTER glaubt, endarteriitische Prozesse auf toxischer Grundlage bei Malaria annehmen zu können, während MOSTO, BRANCHETTO und BRIAN letzteres ablehnen. Histologisch faßbare Veränderungen an der Aorta kommen nach den Untersuchungen von BENHAMOU, COTTIN und SALOZ nicht vor. Für die Frage der Möglichkeit peripherer Endarteriitiden, die eine Zeitlang sehr umstritten war, muß mit

SEYFARTH und anderen Autoren der letzten Jahre gesagt werden, daß solche Prozesse möglich sein können, im ganzen sind sie aber sicher selten im Vergleich zur großen Zahl der Malariafälle.

Welche Faktoren für das Zustandekommen der pathologisch-anatomischen Bilder verantwortlich zu machen sind, ob mehr mechanisch-thrombotische oder toxische, ist schwer zu entscheiden. Die Autoren der letzten Jahre, insbesondere MICHELETTI und MARINA, NAUCK und WEISE sowie MANSON-BAHR stellen die toxische Komponente in den Vordergrund und glauben, ihr die größere Rolle für das Zustandekommen der degenerativen Veränderungen zuschreiben zu müssen. Immerhin ist zu bedenken, daß diese toxische Wirkung dadurch um ein wesentliches erhöht wird, daß die Strömungsverhältnisse in den feinsten Capillaren verlangsamt sind und somit die Resorptionsbedingungen durch diese Veränderungen der Strömungsverhältnisse bis zur Stase erheblich günstiger gestaltet werden. Man wird also letztlich beide Faktoren in gleicher Weise in Rechnung zu stellen haben.

e) Bedeutung der Herzstörungen bei Malaria für die Begutachtung.

An Hand der Klinik und der pathologischen Anatomie haben wir im vorhergehenden die Wirkungen der Malaria auf das Herz und den Kreislauf besprochen. Die zahlreichen Untersuchungen dürften dazu beigetragen haben, die enge Wechselwirkung zwischen Infektion und Herzgefäßsystem auch für die Malaria darzulegen. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge ist für den behandelnden Arzt bei der Gestaltung der Therapie von großer Wichtigkeit.

Daneben haben diese Fragen aber noch besonderes Interesse für die begutachtende ärztliche Tätigkeit. Eine große Anzahl deutscher Seeleute, die bei der Woermann-Linie oder anderen Afrika oder Mittelamerika aufsuchenden Dampferlinien fahren, sind trotz regelmäßiger Prophylaxe der Gefahr einer Malariainfektion ausgesetzt. Wie groß diese sein kann, zeigten die Todesfälle, die MÜHLENS 1931 beobachten konnte, und weitere 4, über die NAUCK 1936 berichtete.

Es handelt sich dabei nicht nur um die Anerkennung der Malaria als Berufskrankheit, sondern vielfach auch um die Frage des ätiologischen Zusammenhanges einer späteren Erkrankung, gar nicht so selten einer Herz-Gefäßkrankung mit einer Malaria. Schließlich kommen auch noch sog. „Kriegsmalarien“ zur Beobachtung. Bei diesen Kranken liegt selbstverständlich nicht mehr eine Malaria vor, die sie im Kriege erworben haben, sondern es handelt sich meist um Folgezustände, wie Arteriosklerose, Myokardschaden oder angiospastische Zustände, die die Kranken mit einer vor Jahren im Weltkrieg 1914/18 (meist in Mazedonien, Rumänien, Bulgarien, Südrußland oder auch Kleinasien) durchgemachten Malaria in ätiologischen Zusammenhang bringen möchten. Die Behandlung dieser Fragen birgt naturgemäß manche Schwierigkeiten in sich.

Ganz allgemein ist zunächst zu sagen, daß für die Seeleute die Malaria als Berufskrankheit immer anzuerkennen ist, wenn sie die obenerwähnten Reisen machen. Demgemäß wird man auch die einer Malaria folgenden Leiden als D.B.-Leiden anerkennen müssen, also z. B. eine sekundäre Anämie, eine der häufigsten Malariafolgeerscheinungen. Für die gutachtliche Bewertung irgendwelcher Herz- oder Gefäßkrankungen ist zunächst einmal immer der positiv geführte *Nachweis der Parasiten* im Blutausstrichpräparat oder im sog. „Dicken Tropfen“ zu fordern. Sodann aber wird man das klinische Verlaufsbild der

Malaria heranziehen müssen und dabei erscheint es notwendig, noch sorgfältiger als es bisher gewöhnlich geschah, gerade die Erscheinungen von seiten des Herzens und des Kreislaufes im Auge zu behalten und hier möglichst frühzeitig sicher begründete Unterlagen zu schaffen. Wünschenswert ist es, in allen irgendwie verdächtigen Fällen eine sorgfältige klinische Überwachung durchzuführen und sich nicht mit einer ambulanten Behandlung zufrieden zu geben, bei der manche nur zeitweilig bestehende Erscheinungen leicht übersehen werden können, die der Patient dann oft vermissen läßt, wenn er vom Arzt nur selten gesehen wird, die aber für die Beurteilung von grundlegender Bedeutung sein können. Auf diese Zusammenhänge hat MÜHLENS immer wieder mit allem Nachdruck hingewiesen. Bei diesen Kranken ist es gut, nicht nur die Herzverbreiterung perkutorisch festzustellen, sondern möglichst eine Herzfernaufnahme oder ein Orthodiagramm zu machen, da solche Objektivierungen der Befunde die Beurteilung für später erleichtern.

Daneben aber hat die *elektrokardiographische Untersuchung einen nicht zu unterschätzenden Wert*. An Hand von Beispielen, wie Fall 187, dürfte die Bedeutung elektrokardiographischer Untersuchungen sehr deutlich werden. Hier zeigte das Ekg. auch nach abgeklungener Malaria, daß die Schädigung noch nicht ganz überwunden war, und daß die von dem Patienten subjektiv geklagten Beschwerden auch eine objektive Grundlage hatten. Wäre hier keine genaue Beobachtung und klinische Kontrolle des Kranken durchgeführt worden, so dürfte es einem späteren Begutachter schwer gefallen sein zu entscheiden, ob es sich wirklich um eine Malariafolge handelt oder ob nicht ganz andere Faktoren hier eine Rolle spielen. Man wird also in diesem und in anderen ähnlich gelagerten Fällen einen ursächlichen Zusammenhang der Herzmuskelschädigung, ganz allgemein gesagt, mit der Malaria annehmen müssen. Selbstverständlich muß eine *zeitliche Beziehung* bestehen. Aber es ist auch die Möglichkeit gegeben, daß der Kreislauf noch einige Zeit kompensiert bleibt und erst später unter irgendeiner erneuten stärkeren Belastung zusammenbricht, so daß die Zusammenhänge nicht ohne weiteres klar sind und erst durch die Heranziehung der früher erhobenen Befunde geklärt werden müssen. Im Zweifelsfalle wird man bei einer schweren, länger dauernden, unter Umständen mit Benommenheit einhergegangenen Malaria in der Anamnese immer an die Möglichkeit einer Herzmuskelschädigung denken und sie, wenn der zeitliche Zusammenhang nicht größere Lücken, Jahre oder gar ein Jahrzehnt aufweist, als Malariafolge bejahen oder doch in Betracht ziehen müssen.

Wesentlich schwieriger liegen die Verhältnisse bei der *Beurteilung der Kriegsmalaria und ihrer Folgen*. In den meisten dieser Fälle treten die Klagen der Patienten über Herz- oder Kreislaufbeschwerden erst mehrere Jahre, ja oft über ein Jahrzehnt nach dem Überstehen einer Malaria auf. Bei Fehlen genauer Unterlagen über den Verlauf der Malaria ist in allen solchen Fällen, wie MÜHLENS betont, ein Zusammenhang so gut wie immer *abzulehnen*. Häufig genug ergibt sich aus den Akten, daß es sich bei der Malaria, die diese Störungen so viele Jahre später noch ausgelöst haben soll, um eine Malaria tertiana mit einem sehr leichten Verlauf, allerdings gelegentlich häufigeren Rezidiven, gehandelt hat. In den Fällen aber, in denen die Malaria selber (die Ersterkrankung oder ein Rezidiv, das bleibt sich für die Beurteilung im großen und ganzen gleich) sehr schwere Erscheinungen hervorgerufen hatte, und die zeitliche Aufeinanderfolge

mit den objektiv festgelegten Unterlagen über einen schweren Verlauf der Erkrankung zusammentrifft, in solchen Fällen wird ein Zusammenhang eines Herzmuskelschadens oder auch einer Gefäßerkrankung mit der Malaria als auslösender oder verschlimmernder Ursache nicht von der Hand zu weisen sein. Hier wird man die entsprechenden Leiden als D.B.-Folge erkennen müssen, aber nur in solchen Fällen, wo wirklich die Beweiskette sich lückenlos schließt. In allen anderen Fällen ist größte Zurückhaltung am Platze, d. h. ein Zusammenhang wird meist abzulehnen sein.

Als Beispiel für diese gutachtlichen Fragen sollen 3 Fälle kurz gestreift werden, die in letzter Zeit hier zur Entscheidung standen.

Fall 1 (A. R. Nr. 374/37) war schon wiederholte Male in unserer klinischen Behandlung gewesen, so daß wir auch frühere Unterlagen und objektive Befunde über den Zustand des Patienten hatten. Die Malaria trat bei ihm erstmalig 1923 auf, in der Folge kam es zu verschiedenen Neuinfektionen und Rückfällen, das letzte Mal 1935.

Schon bei der Behandlung einer Malaria tropica 1934 fanden sich im Ekg. deutliche Veränderungen, und das Herz zeigte während des Fiebers eine Linksverbreiterung. Dieser Befund der Linksverbreiterung ging zurück, wie bei der Entlassung festgestellt werden konnte. Einen Monat später trat ein neuer schwerer Malariaanfall auf. 1935 kam es zu einem weiteren Rückfall, bei dem sich sowohl im Ekg. als auch im Röntgenbild deutliche Veränderungen nachweisen ließen. Bei der Begutachtung 2 Jahre später, die unter der Fragestellung erfolgte: „Besteht zwischen den derzeitigen Herzbeschwerden und dem objektiv nachweisbaren Herzmuskelschaden einerseits und der alten Malaria andererseits ein ursächlicher Zusammenhang?“ mußte diese Frage an Hand unserer Unterlagen eindeutig bejaht werden. Ob diese Linksverbreiterung und der Herzmuskelschaden bei einer gleichzeitig bestehenden Hypertonie, die 1934 noch nicht vorgelegen hatte, allerdings *allein* auf die Malaria zurückzuführen sind, ist bei einem 58jährigen Mann zum mindesten *fraglich*. Doch daß der Malaria sicher eine *sehr erhebliche Rolle* bei der Entstehung oder Verschlimmerung dieser Leiden zukommt, das dürfte aus dem Verlauf und dem Vergleich der einzelnen Untersuchungsbefunde miteinander klar hervortreten.

Schwieriger liegen die Verhältnisse bei Fall 97, der jetzt mit den Erscheinungen einer Arrhythmia absoluta und eines erheblichen Herzmuskelschadens zur Beobachtung kam. Er machte in den letzten 5—6 Jahren wiederholt Malariaanfalle durch, die zum Teil recht schwer waren, und im Anschluß an einen letzten Malariaanfall traten die ersten Erscheinungen von Atemnot und Beklemmung auf. Wesentliche andere Faktoren für das Zustandekommen der Schädigung konnten anamnestisch nicht erhoben werden, es sei denn die etwas frühzeitig aufgetretene Arteriosklerose stärkeren Grades bei dem 46jährigen Mann. Selbstverständlich bleibt zu berücksichtigen, daß diese Erscheinungen auch vielleicht ohne eine Malaria aufgetreten wären, doch ist immerhin anzunehmen, daß die Malaria auch hier zum mindesten verschlimmernd gewirkt hat, wenn man ihren auslösenden Charakter in Frage stellen will.

Sehr klar liegen die Verhältnisse bei einem 59jährigen Patienten, der 1935 erstmalig mit einer schweren Tropika zur Behandlung kam. Damals traten leichte Dekompensationserscheinungen bei einer vorliegenden, noch verhältnismäßig

geringfügigen Herzmuskelschädigung auf. Bei der Nachuntersuchung 1937 bestanden ausgesprochene Erscheinungen einer Kreislaufinsuffizienz. Es war nach dem ersten Tropikaanfall zu zwei schweren Rückfällen gekommen, die andernorts behandelt worden waren, und seit dem letzten dieser Rückfälle hatten sich die Kreislauferscheinungen in zunehmendem Maße bemerkbar gemacht.

Bei diesen drei älteren Patienten führte also die erhöhte Belastung des Kreislaufes während der verschiedenen schweren Malariaanfalle zum Manifestwerden einer Kreislaufinsuffizienz. Man kann natürlich in einem solchen Alter nicht mit der Sicherheit von der alleinigen ursächlichen Wirkung der Malaria sprechen, wie z. B. in dem Fall Nr. 187. Doch liegen die Verhältnisse auch in diesen Fällen derart, daß man der Malaria eine erheblich *verschlimmernde* bzw. *auslösende Wirkung* zuschreiben muß.

Schließlich sei noch ein Fall kurz erwähnt, der mit schweren Erscheinungen einer kardialen Malariaform erstmalig im September 1930 erkrankte. Die Vorgeschichte bis dahin wies *keinerlei* wesentliche Erkrankungen auf. Kurze Zeit später kam es zu einem Rückfall und seither blieben Herzbeschwerden dauernd bestehen. Auch hier handelte es sich um einen 51jährigen Mann.

Es kommt nach unseren Erfahrungen — das spielt für die Begutachtung auch eine wesentliche Rolle — gerade in diesem Alter, in dem auch sonst Herzinsuffizienzerscheinungen auftreten können, besonders leicht im Verlauf einer Malaria zum klinischen Manifestwerden von Herzinsuffizienzerscheinungen. Auch der Vergleich auf der Tabelle, die eine Übersicht über die Altersgruppierung der von uns untersuchten Kranken gibt, zeigt das.

Daß Malaria *keine* Arteriosklerose hervorrufen kann, darauf wurde schon an anderer Stelle hingewiesen, es sei diese Tatsache aber hier nochmals betont, da besonders in der älteren Literatur die Ansicht vertreten ist, daß Malaria zu Arteriosklerose führen könne.

Zusammenfassend ist für die Beurteilung ursächlicher Zusammenhänge eines Herzleidens mit einer Malaria

1. eine genau gesicherte parasitologische und klinisch gefestigte Diagnose zu fordern;
2. ist im Verlauf der Malariaerkrankung der Nachweis von Erscheinungen zu verlangen, die die Schwere der Erkrankung oder die kardiale Beteiligung beweisen;
3. muß die Forderung nach einem direkten zeitlichen Zusammenhang erhoben werden.

Diese Forderungen stimmen im Grundgedanken mit den von BENTMANN für die Anerkennung zentralnervöser Erkrankungen als Malariafolge aufgestellten überein.

f) Die Wirkung der Malariaheilmittel auf den Kreislauf.

In der Besprechung der Herzerscheinungen bei Malaria müssen selbstverständlich auch die Wirkung der Malariaheilmittel auf die Kreislauforgane, soweit sie von uns angewendet wurden, genau berücksichtigt werden. Für die Malariatherapie und Prophylaxe stehen drei Heilmittel im Vordergrund. 1. Chinin, 2. Plasmochin, 3. Atebrin, das heute für die Behandlung der Malaria in weiten Gebieten der Welt eine noch größere Bedeutung erlangt hat als das Chinin.

1. Chinin.

Die Wirkung des Chinins auf den Kreislauf ist schon seit langer Zeit bekannt, und ein Abkomme des Chinins, das Chinidin, hat Eingang in die Therapie der Herzkrankheiten gefunden. Doch gewann in den letzten Jahren gerade die Frage der Chininbeeinflussung des Herzens und damit der Kreislauforgane erneut an Bedeutung, seit das Chinin auch in die Therapie der Grippe und Pneumonie eingeführt wurde.

Chinin und Chinidin haben eine ausgesprochen negativ inotrope Herzwirkung. Nach den Untersuchungen FLAUMS am STARLINGSchen Herz-Lungen-Präparat erzielt das im allgemeinen stärker wirksame Chinidin am nicht geschädigten Herzen erst in sehr hohen Dosen eine Verringerung des Minutenvolumens.

Daneben ist aber die Tatsache bekannt, daß Chinin sehr rasch wieder aus der Blutbahn verschwindet und ausgeschieden wird. Hier konnten die Untersuchungen von HATCHER und WEISS (zit. nach ASCHENBRENNER) zeigen, daß schon nach 5 Min. der größte Teil — über 95% — des intravenös gegebenen Chinins im Blut nicht mehr nachweisbar war. Daraus läßt sich, worauf auch ASCHENBRENNER hinwies, der Schluß ziehen, daß nur mit einer geringen oder kurz dauernden Einwirkung, kaum aber mit einer wesentlichen Speicherung des Chinins im Herzmuskel zu rechnen ist. Daß diese Wirkung bei der intravenösen Gabe und auch schon bei der intramuskulären wesentlich stärker ist als bei der oralen, ist selbstverständlich. Die Möglichkeit aber, daß Chinin auch in einer oralen Dosis von 1,5 g einen Einfluß auf das Herz und damit auf das Ekg. ausüben kann, ist durch die Beobachtung ASCHENBRENNERS bestätigt worden. Dieser Einfluß wird natürlich größer sein, wenn der Herzmuskel wie z. B. bei Grippekranken, Pneumonien und auch schweren Malariakranken ohnehin schon toxisch geschädigt ist. Für die intramuskulären Chiningaben fanden FLOSSBACH, WEBER und ASCHENBRENNER, daß die im Blut erreichte Chininkonzentration zu gering ist, um die Herzkraft merklich zu beeinträchtigen.

Der Blutdruck wird durch intravenöse Chiningaben fast immer um 30—40 mm Hg gesenkt. Diese Senkungen sind kurzfristig, können aber gelegentlich bei ohnehin schon kreislaufgefährdeten Patienten und bei Erkrankungen, die, wie die Malaria, an sich schon starke Hypotonien herbeiführen, zu unangenehmen und gefährlichen Auswirkungen führen. Hier kann es, worauf auch gerade bei der Malaria-therapie von ASCOLI und einer Reihe anderer Autoren hingewiesen wurde, bei der intravenösen Gabe zu schweren Kollapserscheinungen kommen. Im Gegensatz dazu stehen allerdings die Mitteilungen von CODAS, der im Chacokrieg ausgedehnte Erfahrungen über die Chininbehandlung von schwer Malariakranken sammeln konnte. Nie fand er dabei Chinintodesfälle, häufig allerdings Zeichen eines Chininrausches oder Pulsunregelmäßigkeiten. Dabei arbeitete dieser Autor mit verhältnismäßig hohen Chinindosen: 3,0 g täglich per os oder 1,5 g täglich intramuskulär oder auch intravenös.

Für uns, die wir bei der Therapie der Malaria in der letzten Zeit verhältnismäßig selten Chinin angewendet haben, hat aber im Zusammenhang mit dem hier behandelten Gebiet der Herz- und Kreislaufschädigungen unter besonderer Berücksichtigung des Ekg. die Frage der Einwirkung des Chinins auf diese diagnostische Methode deshalb besondere Bedeutung, weil eine ganze Reihe unserer Patienten vor der Erkrankung prophylaktisch Chinin in verschiedenen hohen Dosen und über verschieden lange Zeit genommen haben. Obgleich diese

prophylaktischen Dosen meist 0,4 g täglich nicht übersteigen und auch die therapeutische Dosis 1,0 g täglich meist nicht überschreitet, muß eine Wirkung in manchen Fällen doch in Rechnung gestellt werden. Wichtig sind gerade die ASCHENBRENNERSchen Untersuchungen über die Veränderungen der Nachschwankung T bei den mit Chinin behandelten Fällen. Diese Chininwirkung, die zur Abflachung bis zur Isoelektrischen führt, ist aber verhältnismäßig nur *kurzdauernd*. Nach einer Dosierung von 1,5 g an einem Tag fand ASCHENBRENNER 3 Tage später wieder ein völlig normales Ekg. In gleicher Weise wie das Chinin verhalten sich auch die Präparate Solvochin und Chinincalcium. Außer der Abflachung kann es auch zu einer Verbreiterung, gelegentlich zu einem Doppelpfkel in T kommen. Weniger häufig ist ein Größerwerden von P, worauf auch HECHT und MATKO hinweisen konnten, und eine deutliche Senkung des ST-Stückes sowie eine leichte Verbreiterung von QRS beobachtet worden. Ein Negativwerden der Nachschwankung konnten ASCHENBRENNER und CODAS nicht finden. Manchmal sahen sie allerdings eine sog. „negative Eindellung“ des ST-Stückes. Bei der intramuskulären Anwendung wurde von den beiden Autoren nur 3mal in 15 Fällen Veränderungen festgestellt. 11mal war überhaupt kein Befund zu erheben und 1mal war der Befund sehr gering. Die Veränderung des QT-Abstandes, die für Chinidin charakteristisch ist, wurde von den beiden Autoren beim Chinin weniger ausgeprägt gefunden, vor allem aber war sie flüchtiger. Nach ausgedehnten Versuchen kamen die beiden Autoren zu der Feststellung, daß die Einwirkungen des Chinins auf die Herzstromkurve sich nur selten auf eine längere Zeit als 12—24 Stunden erstrecken.

Nach unseren Erfahrungen kommt der Veränderung des Ekg. bei Malaria-kranken durch die Chininprophylaxe keine wesentliche Bedeutung zu. Bei den zahlreichen Patienten, die in den Tropen regelmäßig ihre Chininprophylaxe gemacht hatten oder die, wie die Seeleute, die Prophylaxe von Las Palmas auf der Hinreise bis wieder Las Palmas auf der Rückreise durchführten, fanden sich *keinerlei für ein Überdauern der Chininwirkung verwertbare Zeichen*. Diese Beobachtung würde mit der von ASCHENBRENNER und CODAS in Einklang stehen. Wir glauben uns deshalb berechtigt, den Einfluß des Chinins auf das Ekg. in den meisten der von uns beobachteten Fälle — eine eingehende Prophylaxe- und Behandlungsanamnese wird von jedem Malariakranken erhoben — unberücksichtigt lassen zu können. Die Chininwirkung war, wenn die Kranken zu uns kamen, in den allermeisten Fällen als sicher erloschen zu betrachten; wo aber Chinin vielleicht noch eine Rolle hätte spielen können, haben wir es unter Angabe der Dosis erwähnt und berücksichtigt.

In einer früheren Mitteilung gibt PLEHN an, nach längerem Chiningebrauch „toxische Herzneurosen mit Unregelmäßigkeit und gesteigerter Frequenz“ beobachtet zu haben. Doch betont schon ZIEMANN aus seiner reichen Erfahrung, daß er nie derartiges selbst gesehen habe. MENESES HOYOS und PORTILLO fanden bei ihren elektrokardiographischen Untersuchungen in den gegebenen therapeutischen Dosen nur geringen Einfluß auf Herzrhythmus und auf die Nachschwankung im Ekg.

Chininidiosynkrasien, die auch zu starken Erscheinungen von seiten des Herz-Gefäßsystems führen können, wie verschiedentlich beschrieben ist, konnten wir nicht beobachten.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Chinin Herzstörungen und Ekg.-Veränderungen machen kann. Die Veränderungen im Ekg. bestehen in einer Abflachung und Verbreiterung der T-Zacke, Größerwerden von P, Verlängerung des QT-Abstandes und Senkung des ST-Stückes.

Für unsere Untersuchungen hat die Chininwirkung auf das EKG. keine oder nur sehr geringe Bedeutung, da sie meist abgeklungen war, wenn die Patienten bei uns zur Untersuchung kamen. Auch zeigte die elektrokardiographische Untersuchung aus den Tropen kommender Personen und von Seeleuten, die Chininprophylaxe gemacht hatten, keine hier mehr feststellbaren Ekg.-Veränderungen.

2. Plasmochin.

Die ersten Mitteilungen über Plasmochin wiesen vor allem auf die Cyanose als wichtigste Nebenerscheinung hin (SIOLI, MÜHLENS und O. FISCHER). MÜHLENS fiel dabei die Tatsache auf, daß Herzranke in besonders starkem Maße zu dieser Cyanose zu neigen schienen, doch zeigten die auf seine Anregung von v. KAPFF ausgeführten elektrokardiographischen Untersuchungen nach Plasmochingabe keinerlei Abweichung von der Norm. SCHULEMANN und MEMMI glaubten noch die Cyanose als Ausdruck einer Herzstörung auffassen zu müssen, ähnlich der von ihnen bei Plasmochinkuren beobachteten Pulsarrhythmie, die allerdings trotz fortgesetzter Medikation rasch wieder verschwand.

In seiner Wirkung auf das Herz und den Kreislauf wurde Plasmochin erstmalig genauer von EICHHOLTZ untersucht. Er konnte 1927 feststellen, daß im Tierversuch an Hunden, Katzen und Kaninchen Plasmochin zu Koordinationsstörungen des Herzens, d. h. Ausfallen von Systolen oder Rhythmushalbierungen, führte. Bei höherer Dosierung sah er „unregelmäßige wühlende Herzätigkeit“. Das Plasmochin hat in den von ihm hervorgerufenen Herzstörungen viel Ähnlichkeit mit den seit WENKEBACH mit Chinin behandelten Herzstörungen. Auch beim Plasmochin kommt es zur Dissoziation der Bewegung der einzelnen Herzabschnitte, zu Vorhofflimmern und gelegentlich zu paroxysmeller Tachykardie. EICHHOLTZ empfahl deshalb damals eine Kombination von Plasmochin und Chinin.

In der Folgezeit zeigten jedoch die Untersuchungen von O. FISCHER und WEISE, daß die Cyanose *nicht* Folge einer Herzschiidigung war, sondern durch die Methämoglobinbildung herbeigeführt wurde. Sie sahen bei therapeutischen Plasmochingaben weder Rhythmusstörungen irgendwelcher Art, sei es Arrhythmien (SCHULEMANN und MEMMI, EICHHOLTZ), Tachykardien (NAMIKAWA, zit. nach CHOPRA) oder Bradykardien (BAERMANN und SMITH). Auch die elektrokardiographischen Untersuchungen, die von v. HÖSSLIN ausgeführt wurden, zeigten keinerlei krankhafte Veränderungen. GREEN (zit. nach STAUSS) fand auch keinen nennenswerten Einfluß des Plasmochins in therapeutischen Dosen auf Herz und Kreislauforgane, auch nicht auf den Blutdruck.

In weiteren tierexperimentellen Untersuchungen befaßte sich TSKIMANAURI mit der Plasmochinwirkung. Er rechnete es der Gruppe der lähmenden Gifte zu. In kleinen Dosen konnte er eine Blutdrucksteigerung und kurzzeitige Erregung des Atemzentrums finden, in höheren Dosen traten Blutdrucksenkung, krampfhaftes asphyktisches Atmen auf. Erst große toxische Dosen führten nach Ansicht dieses Autors zu Störungen des Herzrhythmus, zum Teil sicher auf dem Wege

über die Blutdrucksenkung und die Atemstörung. Auch degenerative Veränderungen am Herzen wurden bei Meerschweinchen nach chronischer Überdosierung gesehen (STAUSS).

1935 veröffentlichten DE LANGEN und STORM Untersuchungen über „schädliche und unliebsame Nebenwirkungen der neuen synthetischen Malariaheilmittel“. Sie behaupteten unter anderem, die Pharmakologie der synthetischen Heilmittel sei ungenügend oder zu wenig erforscht gewesen, als sie in den Handel gebracht wurden. Wesentliche neue Gesichtspunkte bringen sie nicht, und die Entgegnungen von EICHHOLTZ und HECHT wenden sich in klarer Form gegen diese Stellungnahme und legen nochmals ihre früher schon gefundenen Untersuchungsergebnisse klar, die gezeigt hatten, daß Plasmochin eine gewisse Wirkung auf Herz und Kreislauf je nach Dosierung ausüben kann.

CHOPRA und CHAUDHURI stellten nach therapeutischen Plasmochingaben besonders bei länger dauernder hoher Dosierung gelegentlich Herzklopfen fest. Sie erwähnen einen Fall unter 11 elektrokardiographisch Untersuchten, der im Ekg. das Bild einer Myokarditis bot. Diese wurde von ihnen mit der Plasmochinmedikation in ätiologische Verbindung gebracht, doch findet sich in der gesamten sonstigen Literatur kein ähnlich gelagerter Fall. Wir konnten hier selber einen Patienten beobachten, der mit außerordentlich hohen Plasmochindosen bis zu 6 Tabletten zu 0,02 g täglich behandelt worden war und keinerlei elektrokardiographische Veränderungen aufwies. Auch die flüchtigen Ödeme und Venenschwellungen, die WALLRAVENS (zit. nach STAUSS) beschreibt, sind wohl nicht so sehr auf das Plasmochin als, wie auch GENUÈSE betont, auf die Malaria zurückzuführen. Bei therapeutischen Gaben konnten MENESES-HOYOS und PORTILLO keinen nennenswerten Einfluß des Plasmochins auf das Herz finden. Die intramuskuläre Anwendung einer etwas größeren Dosis führte zu einem unvollständigen Schenkelblock. Auch ASCHENBRENNER konnte bei *therapeutischen* Plasmochingaben *keine* Ekg.-Veränderungen feststellen. STAUSS, der an Hand der Literatur 1939 eine Übersicht über die Plasmochin-Nebenwirkungen gibt, glaubt aus den bisher vorliegenden Mitteilungen für die therapeutischen Plasmochindosen jede ernsthaftere schädliche Nebenwirkung ablehnen zu können.

Unsere eigenen Untersuchungen ergaben keine deutlichen Veränderungen des Ekg. unter Plasmochin in therapeutischen Dosen. Im Gegenteil sahen wir häufig am Tag nach dem Abschluß der Atebrin-Plasmochin-Kur vorher im Ekg. bei unbehandelter Malaria vorhandene Abflachungen des ST-Stückes völlig fehlen und fanden ein normales Ekg. Die von uns meist zur Anwendung gelangenden therapeutischen Dosen betragen täglich 3mal 0,01 g, höchstens 3mal 0,02 g und werden nur 3 Tage gegeben, so daß bei dieser sehr geringen Dosierung die Wahrscheinlichkeit einer Herzrhythmusstörung weitgehendst ausgeschlossen ist.

Die verschiedenen Untersucher stimmen darin meist überein, daß Plasmochin in den therapeutischen Dosen praktisch keinerlei Störungen macht.

3. Atebrin.

Das jetzt schon seit 12 Jahren in die Malariatherapie eingeführte und bewährte Atebrin zeigt praktisch keinen Einfluß auf den Kreislauf. SCHULEMANN wies schon 1927 und 1935 nochmals ausführlich darauf hin, daß Atebrin eine große therapeutische Breite habe. Auch CHOPRA, DAS GUPTA und SEN fanden

Puls und Atmung nach Atebringaben nicht verändert, lediglich vereinzelt leichte Blutdrucksenkungen. Sie wiesen besonders darauf hin, daß selbst bei Endo- und Myokarditis Atebrin in den normalen therapeutischen Dosen gut vertragen wird. Nach Atebrinprophylaxe über längere Zeiträume sah KROEBER niemals irgendwelche stärker störende Nebenerscheinungen. 1937 befaßte sich MOTTA im Tierversuch mit der Wirkung des Atebrins. Er konnte auch im Gegensatz zu DE LANGEN und STORM für die therapeutischen Dosen selbst bei intramuskulärer Gabe am Kaninchen keine Wirkung feststellen, erst bei giftigen Dosen sah er Rhythmusunregelmäßigkeiten. Zusammenfassend kommt er zu dem Schluß, daß im Tierversuch am Kaninchen mit intramuskulären Injektionen Veränderungen der Frequenz und Verlängerung der Überleitungszeit beobachtet werden können. Erst bei toxischen Dosen sah er wirklich schwere Veränderungen; doch auch diese waren nicht beständig und konnten verschwinden und kurze Zeit später wieder erscheinen. Die letale Dosis führte unter Kammerflimmern sehr rasch zum Tod. Eine leichte Senkung des Blutdruckes kann Atebrin auch hervorrufen. Darauf wies auch GANGULI ebenso wie DE LANGEN und STORM hin, vor allem aber hatte früher HECHT schon darauf aufmerksam gemacht.

Das Ekg. nach therapeutischen Atebringaben wurde von GANGULI, MENESES-HOYOS und PORTILLO sowie ASCHENBRENNER untersucht. Keiner dieser genannten Autoren konnte irgendwelche deutlichere Veränderungen feststellen.

Die intramuskuläre Injektion von 0,3 g Atebrin oder Atebrinmusonat wird meist sehr gut vertragen. Darin stimmt die Mehrzahl der Untersucher überein. KROEBER mahnt allerdings bei Kindern auch schon für die intramuskuläre Gabe zur Vorsicht, da er Atemstörungen und Krämpfe sah. SIMEONS beobachtete solche Störungen bei der schweren Epidemie in Ceylon besonders bei kleinen Kindern und schwangeren Frauen. BIERCLIFFE und DUNN (zit. nach STAUSS) halten Injektionsbehandlung bei Nephritis, schwerer Hakenwurminfektion, Ödemen und Anämie stärkeren Grades für kontraindiziert. Geht man allerdings von den oralen und intramuskulären Dosen des Atebrins ab und wendet intravenöse an, wie es ECKHARDT tat, so zeigt sich, daß man dabei sehr vorsichtig sein muß, denn es kann zu Kollaps, Benommenheit und zu psychischen Störungen kommen. Bei dieser Anwendungsweise hat die blutdrucksenkende Eigenschaft des Atebrins natürlich besser Gelegenheit zu wirken.

Da es wichtig erschien, zunächst festzustellen, ob bei oralen Atebringaben irgendwelche Ekg.-Veränderungen auftraten, haben wir nach 4—7tägiger Atebrinkur, d. h. nach der Verabfolgung von insgesamt 1,2—2,1 g, elektrokardiographische Untersuchungen vorgenommen. Dabei ließen sich *keinerlei* Abweichungen am Ekg. feststellen.

Danach haben wir die intramuskulären Injektionen in ihrer Wirkung auf Puls, Blutdruck und Ekg. in 6 Fällen genau geprüft. Es wurde lediglich die therapeutische Dosis von 0,3 ccm Atebrinmusonat intramuskulär gegeben. Nach einer $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde trat eine kurzdauernde leichte Blutdrucksenkung auf (Abb. 37). Die elektrokardiographischen Untersuchungen nach $\frac{1}{2}$, 1, 2 und 5 Stunden zeigten keinerlei Änderungen gegenüber dem Ausgangs-Ekg. vor der Behandlung. Auch der zeitliche Ablauf der Erregung wurde nicht durch die Atebrininjektionen nennenswert beeinflusst.

Subjektive Klagen über Beschwerden von seiten des Herzens oder des Kreislaufes nach Atebrininjektionen haben wir *nie* beobachten können. Vergiftungs-

erscheinungen, die sich unter Umständen auch an anderen Organsystemen hätten äußern können, sahen wir nicht.

Die intravenösen Atebrinjektionen haben wir praktisch kaum angewendet. Bei ihnen scheint eine gewisse Vorsicht der Dosierung am Platze und eine Steigerung über 0,2 pro Dosis nicht ratsam. HOOPS und M. MAYER sahen auch bei einer Dosierung von 0,2 g i. v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen keinerlei Störungen. Die Malariakommission des Völkerbundes allerdings läßt sogar 0,3 i. v. zu. SIEGENBECK

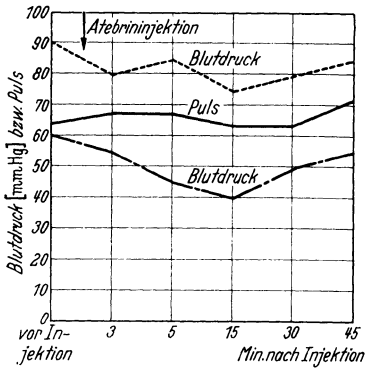


Abb. 37. Verhalten des Blutdruckes nach intramuskulärer Injektion von 0,3 g Atebrin. Absinken des Maximaldruckes um 15 mm Hg und des Minimaldruckes um 20 mm Hg nach der Injektion. Mittelwerte errechnet aus 6 Fällen.

VAN HEUKELOM und OVERBECK warnen vor der intravenösen Anwendung des Atebrins, obwohl sie selber direkt keinerlei negative Erfahrung mit dieser Anwendungsart gemacht haben. ECKHARDT hingegen sah, wie schon erwähnt, nach einer intravenösen Atebringabe von 0,3 einen schweren Kreislaufkollaps, der ihn davon abhielt, Atebrin in dieser Dosierung weiterhin intravenös zu geben. Doch kann in dringlichen Fällen ohne die Gefahr einer zu starken Blutdrucksenkung oder eines Kollapses 0,1 g Atebrin i. v. gegeben werden. Adrenalin dem Atebrin hinzuzugeben hält EICHHOLTZ für unnötig, ja gefährlich.

Atebrin ist also in der für die menschliche Medizin im allgemeinen in Frage kommenden therapeutischen oralen oder intramuskulären Dosierung ohne jeden ernstlicher schädigenden Einfluß auf die Kreislauforgane. Es macht keinerlei Veränderungen an der Herzstromkurve.

g) Therapeutische Beeinflussung der Herz- und Kreislaufstörungen bei Malaria.

An Hand der klinischen und elektrokardiographischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß gewisse Herz- und Kreislaufstörungen bei Malaria vorkommen können. Die elektrokardiographischen Befunde sind natürlich nicht allein, sondern, worauf nochmals hingewiesen werden soll, nur im Zusammenhang mit dem gesamten klinischen Bild zu bewerten und nur so für das therapeutische Handeln maßgebend. Eine besondere Wichtigkeit kommt der Feststellung zu, daß die Malariaheilmittel Chinin, Plasmochin, ganz besonders aber Atebrin, in der üblichen therapeutischen Dosis weder bei oraler noch intramuskulärer Anwendung wesentlichere störende Wirkungen auf die Kreislauforgane ausüben. Sie können also unbedenklich auch bei bestehenden Herzerscheinungen angewendet werden. Selbstverständlich wird man in Fällen eines drohenden Kreislaufkollapses von intravenösen Chinin- oder Atebringaben absehen oder solche, wenn es dringend notwendig sein sollte, nur nach vorheriger Verabfolgung blutdrucksteigernder Medikamente geben.

Nach unseren Erfahrungen reicht aber in vielen Fällen allein die spezifische Malariabehandlung mit Atebrin aus, um leichtere Störungen zu beseitigen. So konnten wir zeigen, daß bei den gehäuften Extrasystolen (Fall 52) allein schon die Injektion von 2mal 0,3 g Atebrin intramuskulär ausreichte, um die Rhyth-

musstörungen zu beseitigen. Ähnlich lag es bei 4 weiteren Fällen, die im Anfall Extrasystolen stärkeren Grades gehabt hatten.

Bei den schweren kardialen Formen aber, wie sie z. B. Fall 187 zeigt, genügen diese Maßnahmen allein nicht mehr.

Hier muß sowohl eine zentral wie peripher angreifende Kreislaufbehandlung einsetzen. Diese Therapie soll einmal eine Steigerung des Gefäßtonus zum Ziel haben und damit eine Blutdruckerhöhung, zum anderen aber eine Stärkung der absoluten Herzkraft und damit kräftigere Kontraktionen der Herzmuskulatur herbeiführen. Sie wird also dem erschlaffenden oder schon erschlafften Tonus der Kreislauforgane entgegenzutreten haben.

Für die am Herzen selber angreifende Behandlung kommt vor allem das Strophanthin in Frage, unter Umständen auch ein Digitalispräparat. Die Dosierung des Strophanthins, das wir seltener allein, meist mit Traubenzucker zusammen geben, richtet sich nach dem Zustand des Patienten. Doch haben wir uns im allgemeinen an die von EDENS angeratenen häufigen, kleineren Dosen bei den meist fieberhaften Patienten gehalten.

Die Anwendung des Digitalis, wie sie noch ASCOLI sehr stark empfiehlt, haben wir in den Fällen gegen eine Strophanthinbehandlung vertauscht, in denen eine rasche und nachhaltige Wirkung erzielt werden mußte, um über einen akut einsetzenden Schwächezustand des Kreislaufs hinwegzuhelfen. In den vorwiegend chronischen Fällen und vor allem bei Malariakranken, die schon vorher ein Herzleiden hatten und nicht akut bedrohlich dekompensiert sind, haben wir Digitalis gegeben.

Von den mehr peripher angreifenden Kreislaufmitteln hat sich uns das Sympatol neben dem Cardiazol besonders gut bewährt. In den akuten Malariaanfällen geben wir es meist als subcutane oder auch intramuskuläre Injektion. Die Einzeldosis wird selten über 2 ccm erhöht. Wir ziehen dann lieber vor, bei klein bleibender Einzeldosis dieselbe häufiger zu wiederholen. In den vielen Fällen mehr oder weniger starker Blutdrucksenkung mit allen subjektiv unangenehmen Folgen dieser Hypotonie gaben wir Sympatol als Tropfen oder Tabletten, seltener als Injektion. Seit HOCHREIN und KELLER, die in ausgedehnten Versuchen die blutdrucksteigernde Wirkung des Sympatols klären konnten, ist dieses Medikament gerade für die Nachbehandlung akuter Infektionskrankheiten außerordentlich wichtig geworden. Auch Autoren wie LOTZE und ZISCHINSKY weisen auf die durch das Sympatol herbeizuführende Erhöhung des Gefäßtonus hin. HEGLER empfiehlt ganz allgemein in der Rekonvaleszenz der Infektionskrankheiten Sympatol als Tropfen oder Tabletten. In der Dosierung des Sympatols wählten wir meist eine Dosis von 15—30 Tropfen des 10% Sympatol Liquidum, 3—5mal täglich oder statt dessen die entsprechende Anzahl Tabletten zu 0,1 g. Eine wesentlich höhere Dosierung erschien uns meist nicht notwendig. Trotz der Sympatolbehandlung sahen wir in einigen Fällen ein unverhältnismäßig langes Fortbestehen der Hypotonie. Wir haben dann in solchen Fällen die Dosis gesteigert oder auch gelegentlich Injektionen eingeschaltet.

Bei der Impfmalaria ist Sympatol ebenso wie bei der Pyriferkur ein wichtiges Stützmittel für den gesamten Kreislauf, worauf auch LUNGWITZ hinweist. Die Steigerung des Tonus und damit die bessere Durchblutung macht es gerade für die Malariatherapie besonders geeignet, da es ja bei der Malaria häufiger zu mehr

oder minder ausgeprägter Neigung zu Stasen in den Gefäßen kommen kann, die weniger durch ein zentral angreifendes als durch ein peripher wirksames Mittel bekämpft werden müssen. Gelegentlich sahen wir auch von Hexeton günstige Wirkung.

Abschließend muß aber nochmals betont werden, daß die Herzbehandlung bei Malaria *immer zusammen* mit der spezifischen Malariatherapie zu erfolgen hat.

Zusammenfassung und Schlußbetrachtung.

Bei 245 Malariafällen wurden die Herz- und Kreislaufstörungen, die im Verlauf einer Malaria auftreten, untersucht und besonders an Hand eingehender elektrokardiographischer Kurven ergründet, inwieweit bleibende elektrokardiographisch faßbare Veränderungen zu finden sind, wieweit sich diese therapeutisch beeinflussen lassen und bei gutachtlichen Fragen zu berücksichtigen sind.

Die Literaturzusammenstellung gab zunächst einen Überblick über die bisher angestellten Untersuchungen und ihre Ergebnisse. Einige ältere Autoren hatten eine stärkere Kreislaufbeteiligung bei Malaria abgelehnt. Doch konnten die Untersuchungen der letzten Jahrzehnte einwandfrei klären, in welcher wechselnd hohem Maß Herz- und Kreislauf durch die Malaria in Mitleidenschaft gezogen sein können. Unsere Untersuchungen konnten Ergänzungen dieser Befunde bringen, sowie die Mitbeteiligung des Herz- und Kreislaufsystems bei Malaria bestätigen. Zusammenfassend ließen sich folgende Gesichtspunkte herausarbeiten:

1. Der Fiebertachykardie, die fast immer synchron mit der Temperatur zu finden ist, folgt nach Erlöschung des Fiebers häufig eine starke Pulsabilität mit Neigung zu Tachykardien oder Bradykardien.

2. Respiratorische Arrhythmien sind häufig sowohl im Fieber als auch in der Rekonvaleszenz. Eine Arrhythmia absoluta mit Vorhofflattern oder -flimmern wurde nicht beobachtet. Auch ein Herzblock war nicht zu finden.

3. Der an sich regelmäßige Grundrhythmus kann durch Extrasystolen unterbrochen sein, es traten Kammer- und Vorhofextrasystolen auf, sie stellten sich meist zu Beginn eines Fieberanfalles ein und blieben auch noch bei Tertiana im fieberfreien Intervall bestehen, verschwanden aber sofort nach ausreichender Behandlung der Malaria. Kammerextrasystolen, und zwar vorwiegend vom rechtsseitigen Typ, kamen häufiger als Vorhofextrasystolen vor. Die Zahl der beobachteten Extrasystolen ist aber zu klein, um Schlußfolgerungen auf einen bei Malaria auftretenden Extrasystolentyp ziehen zu können.

4. Im Verlauf jedes einzelnen Malariaanfalles — die Parasitenart ist hierfür gleichgültig — kommt es zu Beginn zu einer leichten Blutdrucksteigerung. Nach Abklingen des Schüttelfrostes, also auf der Fieberhöhe, spätestens aber im Fieberabfall, sinkt der Blutdruck stark ab, oft erheblich unter den Ausgangswert. Die Blutdruckerniedrigung bleibt noch längere Zeit nach Abklingen des Fiebers bestehen.

5. Ursache dieser Blutdrucksenkung sowie auch der Verbreiterung von Herz und Aorta ist eine Verminderung des Gefäßtonus, die, wie die meisten Autoren annehmen, durch eine Wirkung des Malariatoxins vorwiegend auf die Vasomotorenzentren bedingt ist.

6. Herz und Aorta können im Verlauf einer akuten Malaria langsam oder akut dilatieren. Diese Erweiterung dürfte zum Teil durch die Änderung des Gefäßtonus und die starke Beeinflussung der Vasomotorenzentren durch das Malariatoxin bedingt sein. Die Dilatation läßt sich nicht nur perkutorisch, sondern auch röntgenologisch nachweisen. Sie ist meist allseitig und gleichmäßig, nur ganz gelegentlich wurde ein bevorzugtes Befallensein des linken Ventrikels angetroffen. Nur die akuten Dilatationen machen subjektive Beschwerden wie Beklemmungsgefühl, Kurzatmigkeit und Stiche in der Herzgegend. Die langsam sich entwickelnden verursachen geringe oder keinerlei Beschwerden und werden häufig erst vom Röntgenologen voll erkannt. Eine Festlegung dieser Dilatation im Röntgenbild oder im Orthodiagramm ist dringend erforderlich, insbesondere für gutachtliche Beurteilung.

7. In manchen Fällen können sich Herzklappeninsuffizienzen infolge der Dilatation entwickeln. Diese Insuffizienzen sind häufig von einem systolischen Geräusch als Ausdruck der funktionellen Schlußunfähigkeit der Klappen begleitet. In seltenen Fällen können sich allgemeine Kreislaufdekompensationserscheinungen an diese Klappeninsuffizienzen anschließen. Meist jedoch handelt es sich um leichtere rasch vorübergehende Erweiterungen, die mit Abklingen der Malaria verschwinden.

8. Im Vordergrund unserer Untersuchungen stand die Prüfung des Ekg. im Malariaanfall. Neben Rhythmusstörungen ließen sich Veränderungen des S—T-Stückes nachweisen. Diese bestanden in selteneren Fällen in einer Senkung des Zwischenstückes, meistens aber in einer Abflachung der T-Zacke, oft bis zur isoelektrischen Linie in zwei oder in allen drei Ableitungen. Ein Negativwerden des T wurde wenig beobachtet. Die Veränderungen im Sinne einer Abflachung der T-Zacke waren bei Malaria tropica häufiger, fanden sich aber auch bei Tertiana (beide Erregertypen) und Quartana. Doch sind unsere Beobachtungen über letztere Form nur klein an Zahl. In einem Tropikafall zeigte das Ekg. das Bild eines Hinterwandinfarktes. Dieser Befund läßt daran denken, daß im Verlauf einer Malaria bei ungenügender Behandlung auch schwerere, bleibende Herzmuskelveränderungen auftreten können. Der zeitliche Ablauf der einzelnen Teile des Ekg. war nicht wesentlich beeinflusst, irgendeine Konstanz ließ sich hier nicht finden. Gelegentlich stellte sich eine Verlängerung der Überleitungszeit und leichte Spreizung des QRS-Stückes ein (s. Tabelle 10).

Zur Erklärung der auftretenden Ekg.-Veränderungen sind hauptsächlich zwei Faktoren heranzuziehen, einmal ein toxischer, zum anderen der der veränderten coronaren Durchblutung. Letztere wird schon durch das Fieber allein verlangsamt. Durch die Neigung der parasitenbefallenen Erythrocyten und der pigmentierten Leukocyten, sich am Rande der Gefäße abzusetzen, wird die Strömungsgeschwindigkeit noch weiterhin verringert, in den Capillaren unter Umständen bis zur Stase. Infolge dieser Strömungsverlangsamung wird die Toxinresorption begünstigt. Diese Tatsache wirkt sich besonders im Capillarnetz aus, wo die erhöhte Toxinresorption zur Bildung perivascularer Infiltrate und Knötchen und damit zur Entstehung kleinster Narben führen kann. Daneben ist natürlich die ungenügende Sauerstoffversorgung der Gewebe durch die Änderung der Durchblutung von erheblicher Bedeutung und begünstigt das Auftreten anoxämischer Herde, die Nekrosen und Narben, dann aber auch Ekg.-Veränderungen nach sich ziehen können.

Eine gewisse Rolle kommt auch der Anämie zu, bei der ebenfalls die anoxämische Komponente das Wesentlichste ist.

Schließlich ist noch die Blutfülle des Herzens zu berücksichtigen, die infolge der starken Tonusschwankungen der Gefäße auch mehr oder minder starken Veränderungen unterworfen ist.

9. Zwischen Schwere der Infektion, also Parasitenhäufigkeit, und Auftreten von Kreislaufstörungen sowie elektrokardiographischen Veränderungen (Abflachung der T-Zacke) bestehen gewisse engere Beziehungen (s. Tabelle 8, 9 und 10).

10. Die pathologisch-anatomischen Grundlagen zur Erklärung der elektrokardiographisch zur Darstellung kommenden Veränderungen leichter und mittelschwerer, selten schwerer Art sind nur aus den Befunden bei tödlich endender Malaria rückschließend zu erbringen. Die dabei gefundenen Bilder erklären weitgehend die Herzerscheinungen und geben den elektrokardiographischen Veränderungen eine Deutung. Die auf einer Verstopfung der Capillaren mit Parasiten (s. mikroskopische Präparate) beruhende coronare Durchblutungsstörung kann zusammen mit der Toxinwirkung eine Herzmuskelschädigung herbeizuführen.

11. Die Feststellung der Möglichkeit solcher Zusammenhänge zwischen Malaria und Herz-Kreislauferscheinungen ist auch für die Gutachtertätigkeit von Bedeutung. Doch sind zur Anerkennung solcher Beziehungen einwandfrei geführter Parasitennachweis bei schwer verlaufender Malaria und ein unbedingter zeitlicher Zusammenhang zu fordern. Neben einem direkten Zusammenhang kommt auch noch eine indirekte Beeinflussung in Frage, nämlich dann, wenn infolge der erhöhten Beanspruchung des Kreislaufs während der Malaria ein bis dahin kompensiertes Herzleiden akut dekompensiert.

12. Die gebräuchlichen Malariaheilmittel Chinin, Plasmochin und Atebrin beeinflussen die Kreislauforgane in den *therapeutischen Dosen* meist nicht ungünstig. Lediglich unter dem Einfluß hoher Chiningaben können gewisse Ekg.-Veränderungen zur Feststellung gelangen. Atebrin macht bei peroraler und intramuskulärer Anwendung keinerlei Nebenerscheinungen außer einer geringgradigen Blutdrucksenkung, vor allem bei intramuskulärer, noch stärker bei intravenöser Injektion.

13. Die Behandlung der Herz- und Kreislaufstörungen bei Malaria besteht in erster Linie in einer spezifischen, gegen die Malaria gerichteten Therapie. In manchen Fällen reicht sie allein aus, bei schweren kardialen Formen jedoch ist die gleichzeitige Anwendung kardial und peripher angreifender Arzneien notwendig.

Die im vorhergehenden beschriebenen Veränderungen am Herz-Gefäßsystem bei Malaria unterscheiden sich im großen und ganzen *nicht* von den gelegentlich auch bei anderen Infektionskrankheiten auftretenden Kreislaufstörungen. Bemerkenswert ist die starke Herabsetzung des Gefäßtonus, im Ekg. finden sich in einer Reihe von Fällen Veränderungen des S—T-Stückes und vor allem der T-Zacke. Irgendwelche nur für *Malaria charakteristische* und nur bei ihr auftretende Ekg.-Veränderungen *gibt es nicht*. Die Besonderheit der Herz- und Kreislaufstörungen bei Malaria liegt höchstens darin, daß sie häufig schon allein unter der spezifischen Behandlung verschwinden. Nachhaltige Veränderungen konnten wir bei unseren, an den vier Malariaformen ausgeführten Untersuchungen *nur* bei Tropikainfektionen feststellen.

IV. Das Herz und der Kreislauf bei den Hyperthyreotikern¹.

Von

HÉCTOR GOTTA-Buenos Aires (Argentinien).

Mit 8 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	153
I. Die Größe des Herzens bei den Hyperthyreotikern	159
II. Die Form des Herzens bei den Hyperthyreotikern	166
III. Das Elektrokardiogramm bei den Hyperthyreotikern	171
IV. Das Vorhofflimmern bei den Hyperthyreotikern	176
V. Der Blutdruck bei den Hyperthyreotikern	187
VI. Pathologische Anatomie	190
VII. Pathologische Physiologie	191
VIII. Auskultationsbefunde	193
IX. Klinische Betrachtungen	196
1. Angina pectoris und Hyperthyreose	196
2. Herzinsuffizienz bei den Hyperthyreotikern	196
3. Thyreokardiker	198
X. Das Herz bei den Hyperthyreotikern	200

Literatur.

- ALZONA, L.: La portata circolatoria e la gettata sistolica nelle disfunzioni tiroidee. *Minerva med.* **1933**, 684.
- ANDERSON, J. P.: Auricular Fibrillation Associated with Hyperthyroidism. *Amer. J. med. Sci.* **173**, 788 (1927).
- The Incidence of Auricular Fibrillation and Results of Quinidine Therapy. *Amer. Heart J.* **8**, 128 (1932).
- ANDRUS, C.: The Heart in Hyperthyroidism. A Clinical and Experimental Study. *Amer. Heart. J.* **8**, 66 (1932).
- D. McEACHERN, W. PERBZWEIG u. S. HERMAN: Comparative Sensitivity to Oxygen Want and to Sodium Lactate of the Hearts of Normal and Thyroxinized Animals. *J. clin. Invest.* **9**, 16 (1930).
- BAINTON, J. H., A. C. DE GRAFF, R. L. LEVY u. H. E. B. PARDEE: Criteria for the Classification & Diagnosis of Heart Disease, S. 18. New York, Little & Ives Co, 1932.
- BANSI, H. W.: Die Kreislaufgeschwindigkeit beim Morbus Basedow und Myxödem. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1277.
- Beziehungen der Schilddrüse zum Blut und Zirkulationssystem. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1860.
- Die Hyperthyreosen. *Neue dtsch. Klin.* **30**, 191 (1935).
- u. G. GROSCURTH: Die Kreislaufleistung beim Basedow und Myxödem. *Z. klin. Med.* **116**, 583 (1931).

¹ In dieser Abhandlung gebrauchen wir die Bezeichnung *Hyperthyreoidismus* in dem erweiterten Sinne, der die Basedow-Krankheit, das toxische Adenom und überhaupt alle klinischen Zustände einer Schilddrüsenhyperfunktion umfaßt.

- BARKER, P. S., A. ARBOR, A. BOHNING u. F. WILSON: Auricular Fibrillation in Graves Disease. *Amer. Heart J.* 8, 121 (1932).
- BATTRO, A.: *Semiología de la onda T del electrocardiograma y su interpretación clínica*, S. 68. Buenos Aires, Amorrortu, 1931.
- BAUER, J. u. F. HELM: Über Röntgenbefunde bei Kropfherzen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 109, 73 (1913).
- BAUST, H.: Über histologische Befunde an Kropfherzen. *Beitr. path. Anat.* 86, 543 (1931).
- BERCONSKY, I.: El volumen circulatorio por minuto en el estado normal y patológico. *Semana méd.* 2, 817 (1930).
- BICKEL, G. u. E. FROMEL: De la fréquence et des modalités des arythmies dans la maladie de Basedow et le goitre Basedowifié. *Arch. Mal. Coeur.* 1925, 378.
- BLALOCK, A. u. T. R. HARRISON: The Effects of Thyroidectomy and Thyroid Feeding on the Cardiac Output. *Surg. etc.* 34, 617 (1927).
- BLAUER, O. MÜLLER u. SCHLAYER: Über das Verhalten des Herzens bei Struma. *Beitr. klin. Chir.* 62, 119 (1909).
- BLUMGART, H. L. u. S. WEISS: Studies on the Velocity of Blood Flow. *J. clin. Invest.* 4, 15 (1927).
- S. GARGILL u. R. GILLIGAN: *J. clin. Invest.* 9, 69 (1930).
- BOAS, E. P.: The Heart Rate During Sleep in GRAVES Disease and in Neurogenic Sinus Tachycardia. *Amer. Heart J.* 8, 24 (1932).
- Recurrence of Paroxysmal Auricular Fibrillation after Permanent Relief of Hyperthyroidism by Subtotal Thyroidectomy. *J. amer. med. Assoc.* 106, 2238 (1936).
- BÖGER, A. u. K. VOIT: Kann die READSche Formel als Ersatz für die Grundumsatzbestimmung dienen? *Klin. Wschr.* 1933 II, 1642.
- BORAK, J.: *Fortschr. Röntgenstr.* 32, 137 (1924).
- BOURNE, G.: Thyrotoxic Heart Disease. *Brit. med. J.* 1, 1277 (1935).
- BOYKSEN, D.: Thyreotoxische Herzmuskelschädigungen. *Virchows Arch.* 293, 342 (1934).
- BRILL, I. C.: Auricular Fibrillation with Congestive Failure and no oder Evidence of Organic Heart Disease. *Amer. Heart J.* 13, 175 (1937).
- BURNETT, C. T. u. E. DURBIN: The Signs and Symptoms of Heart Changes in Toxic Goiter. *Amer. Heart J.* 8, 29 (1932).
- BURWELL, S., C. SMITH u. NEIGHBORS: The Output of the Heart in Thyrotoxicosis, with the Report of a Case of Thyrotoxicosis Combined with Primary Pernicious Anemia. *Amer. J. med. Sci.* 178, 157 (1929).
- CABOT, R.: *Facts on the Heart*, S. 723. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1926.
- CHANG, H. CH.: The Volume of Blood in Hyperthyroidism. *J. clin. Invest.* 10, 475 (1931).
- CLAIBORNE, T.: Borderline Hyperthyroidism: Differential Diagnosis of Hyperthyroidism. *Surg. Clin. N. Amer.* 16, 1513 (1936).
- COELHO, E.: Les troubles cardiaques dans la maladie de Basedow et le myxoedème. *Étude électrocardiographique.* *Ann. Méd.* 30, 273 (1931).
- COOKSON, H.: The Size and Shape of the Heart in Goiter. *Proc. roy. Soc. Med.* 25, 1517 (1932).
- COSSIO, P., E. B. DEL CASTILLO u. O. FUSTINONI: El soplo sistólico del 3º o 2º espacio intercostal izquierdo en el hipertiroidismo. *Semana méd.* 2, 149 (1935).
- CRILE, G. W.: Hyperthyroidism and Associated Diseases. *Surg. etc.* 58, 272 (1934).
- DAUTREBANDE, L.: Les troubles circulatoires contemporains des goitres. *Medicine* 10, 197 (1929).
- DAVIES, H. W., J. MEAKINS u. J. SANDS: The Influence of Circulatory Disturbances on the Gaseous Exchange of the Blood. *Heart* 11, 299 (1924).
- u. J. EASON: The Relation between the Basal Metabolic Rate and the Pulse Pressure in Conditions of Disturbed Thyroid Function. *Quart. J. Med.* 18, 37 (1924/25).
- DAVIS, A. C. u. H. L. SMITH: Complete Heart-Block in Hyperthyroidism Following Acute Infections: a Report of Six Cases with Necropsy Findings in One Case. *Amer. Heart J.* 9, 81 (1933/34).
- DE CHATEL, A. u. W. MOLNÁR: Herzveränderungen bei Morbus Basedow. *Virchows Arch.* 289, 557 (1933).
- DEFAUW, J.: Sur les variations du glycogène cardiaque chez l'animal en hyperthyroïdie expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* 105, 228 (1930).

- DEL CASTILLO, E. B., I. BERCONSKY u. P. COSSIO: La velocidad sanguinea en el hipertiroidismo. *Semana méd.* **2**, 38 (1930).
- DON, CH. u. G. LANGLEY: Some Aspects of the Electrocardiogram in Toxic Goiter. *Quart. J. Med.* **1**, 9 (1932).
- EBERTZ u. STUERTZ: Über abnorme Gestaltung des linken mittleren Herzschattenbogens bei Herzgesunden. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **107**, 1 (1912).
- EGGLESTONE, C.: The Medical Treatment of Thyrocardiac. *Amer. J. med. Sci.* **187**, 737 (1934).
- ERNSTENE, C.: The Heart in Hyperthyroidism. *Med. Clin. N. Amer.* **17**, 923 (1934).
- Heart in Hyperthyroidism. *Internat. Clin.* **4**, 78 (1937).
- The Cardiovascular Complications of Hyperthyroidism. *Amer. J. med. Sci.* **195**, 249 (1938).
- u. B. MULVEY: A Study of Auricular Fibrillation Following Operations for Goiter. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 382 (1934).
- FAHR, T. u. J. KUHLE: Zur Frage des Kropfherzens und der Herzveränderungen bei Status thymolymphaticus. *Virchows Arch.* **233**, 286 (1921).
- FOSTER, N.: The Goiter Heart. *Amer. J. med. Sci.* **169**, 662 (1925).
- FRIDERICIA, L. S.: Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta med. scand. (Stockh.)* **53**, 469 (1920).
- FRIEDBERG, C. u. A. SOHVAL: The Occurrence and the Pathogenesis of Cardiac Hypertrophy in GRAVES Disease. *Amer. Heart J.* **13**, 599 (1937).
- GOODALL, S.: The Heart in Graves Disease. *Practitioner* **2**, 37 (1920).
- Goiter Hearts. *Med. Rec.* **109**, 15 (1924).
- GOODPASTURE, E.: The Influence of Thyroid Products on the Production of Myocardial Necrosis. *J. of exper. Med.* **34**, 407 (1921).
- Myocardial Necrosis in Hyperthyroidism. *J. amer. med. Assoc.* **76**, 1545 (1921).
- GOSSELS, C.: Klinischer Beitrag zur Frage des Elektrokardiogramms bei Schilddrüsenveränderungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **173**, 597 (1932).
- GOTTA, H.: Contribución al estudio de la tirotoxicosis, S. 44. Buenos Aires: Frascoli y Bindi 1931.
- El tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo. *Prensa méd. argent.* **1**, 1041 (1934).
- Dijodtyrosin und LUGOLSche Lösung bei der Behandlung des Hyperthyroidismus. *Z. klin. Med.* **128**, 1 (1935).
- Clínica del hipertiroidismo. *Rev. Asoc. méd. argent. Noveno Congreso Interno (21. Octubre) 1935*, 145.
- Size and Shape of the Heart in Hyperthyroidism. *Arch. int. Med.* **61**, 860 (1933).
- GRAYBIEL, A. u. P. D. WHITE: Paroxysmal Ventricular Tachycardia. *Amer. Heart J.* **10**, 345 (1935).
- HAAS, M. u. G. PARADE: Untersuchungen bei Morbus Basedow vor und nach Schilddrüsenresektion. *Beitr. klin. Chir.* **152**, 111 (1931).
- HAMBURGER, W., M. W. LEV, W. S. PRIEST u. H. C. HOWARD: The Heart in Thyroid Disease. *Arch. int. Med.* **43**, 35 (1929).
- HAMILTON, B.: Clinical Notes on Hearts in Hyperthyroidism. *Boston. med. J.* **186**, 216 (1922).
- The Heart in the Toxic Thyroid States. *Surg. Clin. N. Amer.* **4**, 1411 (1924).
- Heart Failure — Congestive — Associated with Thyroid Toxicity. *Surg. Clin. N. Amer.* **4**, 1425 (1924).
- Heart Failure of the Congestive Type Caused by Hyperthyroidism. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 405 (1924).
- HARRIS, I.: The Pulse Pressure in Exophthalmie Goiter. *Brit. med. J.* **1**, 630 (1923).
- HAWLEY, S. J.: A Roentgen Study of the Chest in Two Hundred Patients with Goiter. *Amer. J. Roentgenol.* **32**, 326 (1934).
- HIRSCHFELDER, A. D.: Diseases of the Heart and Aorta, S. 674. London: Lippincott 1918.
- HOFFMANN, A.: Die Elektrographie als Untersuchungsmethode des Herzens und ihre Ergebnisse, S. 115. München: J. F. Bergmann 1914.
- HURXTHAL, L. M.: Value of Quinidin Based on Study of 114 Cases. *Amer. J. med. Sci.* **179**, 507 (1930).
- Hyperthyroidism. *Surg. Clin. N. Amer.* **16**, 1505 (1936).
- The Thyrocardiac. *Surg. Clin. N. Amer.* **16**, 1533 (1936).
- O. J. MÉNARD u. M. E. BOGAN: The Size of the Heart in Goiter. A Telerradiografic Study. *Amer. J. med. Sci.* **180**, 772 (1930).

- JAGIC, N.: Basedow und Herz. Wien. med. Wschr. 1928 I, 631.
- JONÁS, V.: Die Kreislaufstörungen bei Morbus Basedow. Acta med. scand. (Stockh.) 82, 433 (1934).
- u. M. WICHTERLOVÁ: Etude Électrocardiographique chez les Hyperthyroïdiens. Rev. franç. Endocrin. 10, 307 (1932).
- KALLÓS, P.: Beeinflussung des Blutdepots in der Milz durch Thyroxin. Klin. Wschr. 1933 I, 352.
- KÄMMERER, H. u. A. OBERMAIER: Elektrokardiographische Untersuchungen an Thyreotoxikosen vor und nach der Operation mit besonderer Berücksichtigung der T-Zacke. Dtsch. Arch. klin. Med. 174, 117 (1933).
- KEPLER, E. u. A. BARNES: Congestive Heart Failure and Hypertrophy in Hyperthyroidism. Amer. Heart J. 8, 102 (1932).
- KERR, W. J. u. G. C. HENSEL: Observations of the Cardiovascular System in Thyroid Disease. California State J. Med. 20, 306 (1922); Arch. int. Med. 31, 398 (1923).
- KRAUS, F.: Über das Kropfherz. Wien. klin. Wschr. 1899 I, 417.
- KRUMBHAAR, E.: Electrocardiographic Observations in Toxic Goiter. Amer. J. med. Sci. 155, 175 (1928).
- LAHEY, F. L.: End Results in Thyrocardias. Ann. Surg. 90, 750 (1929).
- Hyperthyroidism Associated with Cardiac Disorders. Surg. etc. 50, 139 (1930).
- u. B. E. HAMILTON: Thyrocardias: their Diagnostic Difficulties: their Surgical Treatment. Surg. etc. 39, 10 (1924).
- LERMAN, J. u. J. MEANS: Cardiovascular Symptomatology in Exophthalmic Goiter. Amer. Heart J. 8, 55 (1932).
- LEV, M. W. u. W. HAMBURGER: Studies in Thyroid Heart Disease. Amer. Heart J. 8, 109 (1932).
- LEVINE, S.: Auricular Fibrillation: Some Clinical Considerations. Amer. J. med. Sci. 154, 43 (1917).
- The Systolic Murmur. J. amer. med. Assoc. 101, 436 (1933).
- Clinical Heart Disease, S. 171. Philadelphia und London: W. B. Saunders Company 1936.
- u. G. L. WALKER: Further Observations on Latent Hyperthyroidism Masked as Heart Disease. New England J. Med. 201, 1021 (1929).
- LEWIS, TH.: Clinical Electrocardiography, S. 117. London: Shaw & Sons 1924.
- Diseases of the Heart, S. 228. New York: Macmillan & Co. 1934.
- LEWIS, W.: Hyperthyroidism and Associated Pathology. Amer. J. med. Sci. 171, 65 (1931).
- LILJESTRAND, G. u. N. STENSTRÖM: Clinical Studies on the Work of the Heart. Acta med. scand. (Stockh.) 63, 99 (1925).
- LUTEN, D. u. E. O. JEFFREYS: The Clinical Significance of Auricular Fibrillation. J. amer. med. Assoc. 107, 2109 (1936).
- MAGEE, R. u. H. SMITH: Auricular Fibrillation in Hyperthyroidism. (Influence of Age.) Amer. J. med. Sci. 189, 683 (1935).
- MAHER, CH. u. W. SITTLER: The Cardio-Vascular State in Thyrotoxicosis. J. amer. med. Assoc. 106, 1546 (1936).
- MARGOLIES, A., E. ROSE u. F. C. WOOD: The Heart in Thyroid Disease. J. clin. Invest. 14, 483 (1935).
- MARKOWITZ, C. u. W. M. YATER: Response of Explanted Cardiac Muscle to Thyroxine. Amer. J. Physiol. 100, 162 (1932).
- MC EACHERN, D. u. B. BAKER: Auricular Fibrillation. Its Etiology, Age Incidence and Production by Digitalis Therapy. Amer. J. med. Sci. 183, 35 (1932).
- MCGUIRE, J. u. M. FOULGER: The Influence of Thyroid Extract and Hyperthyroidism on the Electrocardiogram with Special Reference to the T-Waves. Amer. Heart J. 8, 114 (1932).
- MCINTYRE, M.: The Effects of Thyroid Feeding on the Heart Rate in Normal Dogs and in Dogs with Completely Denervated Hearts. Amer. J. Physiol. 99, 261 (1931/32).
- McKINLAY, C. A.: The Vital Capacity of the Lungs and its Significance in Hyperthyroidism. Arch. int. Med. 34, 168 (1924).
- MÉNARD, O. J. u. L. M. HURXTHAL: Changes Observed in the Heart Shadow in Toxic Goiter Before and After Treatment. Ann. int. Med. 6, 1634 (1933).

- MENNE, F. R., R. H. KEANE, R. T. HENRY u. N. JONES: The Heart in Hyperthyroidism; an Experimental Study 8, 75 (1932).
- MEYER-BORSTEL, H.: Über Form- und Größenveränderungen des Herzens bei Struma. Fortschr. Röntgenstr. 41, 695 (1930).
- MICHAEL, M. u. W. BUSCHKE: Beobachtungen an den Hautcapillaren bei Basedowkranken. Z. klin. Med. 122, 83 (1932).
- MISSKE, B. u. G. SCHÖNE: Das Elektrokardiogramm bei Schilddrüsenüberfunktion. Z. klin. Med. 125, 387 (1933).
- — Das Herz im Röntgenbilde bei Schilddrüsenüberfunktion. Fortschr. Röntgenstr. 50, 121 (1935).
- u. A. SYLLA: Zur Kreislaufwirkung des Dijodtyrosins bei gesteigerter Schilddrüsen-tätigkeit unter besonderer Berücksichtigung des Elektrokardiogramms. Med. Klin. 1934 II, 832.
- MOEBIUS, zitiert bei E. GMELIN: Zur Klinik des Kropfherzens. Arch. klin. Chir. 143, 726 (1926).
- NAHUM, L. H. u. H. E. HOFF: Auricular Fibrillation in Hyperthyroid Patients Produced by Acetyl B Methylcholine Chloride. J. amer. med. Assoc. 105, 254 (1935).
- NÉMET, G.: Zur Kenntnis der „Mitralform“ gesunder Herzen. Klin. Wschr. 1923 I, 348.
- NEUMANN, H.: Kann die READSche Formel dem praktischen Arzt als Ersatzmethode zur Grundumsatzbestimmung empfohlen werden? Klin. Wschr. 1933 II, 1444.
- ORGAIN, E., L. WOLFF u. P. D. WHITE: Uncomplicated Auricular Fibrillation and Auricular Flutter. Arch. int. Med. 57, 493 (1936).
- OTTEN, M.: Die Bedeutung der Orthodiagraphie für die Erkennung der beginnenden Herz-erweiterung. Dtsch. Arch. klin. Med. 105, 370 (1910).
- PADILLA, T.: Patogenia de los ruidos de soplo cardiovascular segun los estudios hemodiná-micos recientes. Semana méd. 2, 653 (1933).
- PARADE, G. W.: Die thyreotoxischen Arrhythmien des Herzens und ihre Behandlung. Z. klin. Med. 123, 810 (1933).
- Dijodtyrosinbehandlung des thyreotoxischen Vorhofflimmerns. Klin. Wschr. 1933 II, 1329.
- Basedow und Herz. Med. Klin. 1934 II, 1388.
- Relative Aorteninsuffizienz bei Morbus Basedow. Dtsch. med. Wschr. 1935 II, 1799.
- u. H. RAHM: Über das Verhalten der Herzgröße bei Morbus Basedow nach Schild-drüsenresektion. Z. klin. Med. 126, 667 (1934).
- PARDEE, H.: The Heart with Thyroid Disease. Surg. Clin. N. Amer. 5, 11 (1925).
- Clinical Aspects of the Electrocardiogram, S. 186. New York: Paul B. Hoeber 1933.
- PARKINSON, J. u. H. CLIFFORD: Thyrotoxicotic Hypertension. Lancet 1934 II, 913.
- u. H. COOKSON: The Size and Shape of the Heart in Goiter. Quart. J. Med. 24, 499 (1931).
- PASOLI, E.: Aspetti elettrocardiografici delle disfunzioni tiroidee. Cuore 16, 141 (1932).
- PEMBERTON, J. DE u. F. WILLIUS: Cardiac Features of Goiter with Special Reference to Operation. Collected Papers of the Mayo Clinic 23, 555 (1931).
- PESERICO, E.: Le cardiopatie nell'ipertiroidismo. Cuore 18, 83 (1934).
- PETTAVEL, CH.: Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Dtsch. Z. Chir. 116, 488 (1912).
- PHILLIPS, J. u. J. P. ANDERSON: Cardiac Disturbances in Goiter. J. amer. med. Assoc. 89, 1380 (1927).
- PLESCH, J.: Hämodynamische Studien. Z. exper. Path. u. Ther. 6, 380 (1909).
- POTAIN, C.: Clinique Médicale de la Charité, S. 492. Paris: Masson & Co. 1894.
- PRIESTLEY, J. T., J. MARKOWITZ u. F. C. MANN: The Tachycardia of Experimental Hyper-thyroidism. Amer. J. Physiol. 98, 357 (1931).
- RABINOWITZ, I. M.: The Vital Capacity in Hyperthyroidism with a Study of the Influence of Posture. Arch. int. Med. 31, 910 (1923).
- u. BAZIN: Output of the Heart per Beat in Hyperthyroidism. Arch. int. Med. 38, 566 (1926).
- RAHM, H. u. G. H. PARADE: Blutdruckmessungen an Basedowpatienten. Arch. klin. Chir. 170, 69 (1932).
- RAKE, G. u. D. McEACHERN: A Study of the Heart in Hyperthyroidism. Amer. Heart J. 8, 19 (1932).

- RAKE, G. u. D. McEACHERN: Experimental Hyperthyroidism and Its Effects upon the Myocardium in Guinea Pigs and Rabbits. *J. of exper. Med.* **54**, 23 (1934).
- READ, M.: Basal Pulse Rate and Pulse Pressure Changes Accompanying Variations in the Basal Metabolic Rate. *Arch. int. Med.* **34**, 553 (1924).
- Treatment of the Cardiac Disturbances due to Thyroid Disease. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 493 (1927).
- Cardiac Status after Prolonged Thyrotoxicosis. *Amer. Heart J.* **8**, 84 (1932).
- ROBERTS, E. u. J. Q. GRIFFITH: Quantitative Study of Cutaneous Capillaries in Hyperthyroidism. *Amer. Heart J.* **14**, 598 (1937).
- RÖESLER, H.: *Clinical Roentgenology of the Cardiovascular System*, S. 194. Springfield: Thomas 1937.
- ROSE, E., F. C. WOOD u. A. MARGOLIES: The Heart in Thyroid Disease. II. The Effect of Thyroidectomy on the Electrocardiogram. *J. clin. Invest.* **14**, 497 (1935).
- ROSENBLUM, H. u. S. LEVINE: What Happens Eventually to Patients with Hyperthyroidism and Significant Heart Disease Following Subtotal Thyroidectomy? *Amer. J. med. Sci.* **185**, 219 (1933).
- RÖSLER, H.: Das Röntgenbild des Herzens beim Hyperthyreoidismus. *Wien. Arch. inn. Med.* **15**, 539 (1928).
- RUTICH, E. V.: Untersuchung der Zirkulation in der Haut der Hyperthyreotiker mit dem HERZOGSchen „Apparat für Blutdruckmessung in den Hautgefäßen“. *Z. klin. Med.* **114**, 570 (1930).
- SIMONDS, J. P. u. W. W. BRANDES: The Size of the Heart in Experimental Hyperthyroidism. *Arch. int. Med.* **45**, 503 (1930).
- SMITH, F. J. u. L. COLVIN: Certain Cardio-Vascular Features of Hyperthyroidism. *Ann. clin. Med.* **5**, 616 (1927).
- STEINER, O.: Beziehungen zwischen Kropf und Herz. Ihr Verhalten nach Strumektomie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **35**, 39 (1922).
- STEWART, H. u. C. HAMILTON: The Effect of Regular and Irregular Tachycardias on the Size of the Heart. *J. clin. Invest.* **3**, 483 (1927).
- STRUBELL, A.: Über die Klinik des Elektrokardiogramms. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**, 988.
- TAKANE, K.: Pathobiogenese der Myokarditis acuta durch organische und anorganische Jodbindungen bzw. der Basedowmyocarditis. *Virchows Arch.* **259**, 1 (1926).
- Über die experimentelle akute Myokarditis durch Thyreoidin und Jodsalze. *Virchows Arch.* **259**, 757 (1926).
- TROUSSEAU, A.: *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, S. 618. Paris: Baillière & Fils 1862.
- WELLER, C. V., R. C. WANSTROM, H. GORDON u. J. C. BUGHER: Cardiac Histopathology in Thyroid Disease. *Amer. Heart J.* **8**, 8 (1932).
- WHITE, P. D.: *Heart Disease*, S. 379. New York: Macmillan & Co. 1935.
- u. C. AUB: The Electrocardiogram in Thyroid Disease. *Arch. int. Med.* **22**, 766 (1918).
- WIECHMANN, E.: Relative Aortensuffizienz bei Basedow. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 10.
- WILLIUS, F. u. W. BOOTHBY: The Heart in Exophthalmic Goiter and Adenoma with Hyperthyroidism. *Med. Clin. N. Amer.* **7**, 189 (1923).
- WISLICKI, L.: Der Einfluß der Schilddrüse auf die zirkulierende Blutmenge und die Blutdepots des Organismus. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1568.
- YATER, W.: Pathologic Changes in Auricular Fibrillation and in Allied Arrhythmias. *Arch. int. Med.* **43**, 808 (1929).
- The Tachycardia, Time Factor, Survival Period and Seat of Action of Thyroxine in the Perfused Hearts of Thyroxinized Rabbits. *Amer. J. Physiol.* **98**, 343 (1931).
- The Mechanism of Adjustment of the Circulation in Hyperthyroidism. *Amer. Heart J.* **7**, 1 (1932).
- YRIART, M.: La circulación en la tirotoxicosis y el corazón tirotóxico. *Rev. Asoc. méd. argent. Noveno Congreso Interno (22. Octubre) 1935*, 175.
- M. TRAVI u. M. MACHLIN: Semiología cardiovascular en la tirotoxicosis. *Rev. Asoc. méd. argent. (Noveno Congreso Interno, Octubre) 1935*, 501.
- ZONDEK, H. u. H. W. BANSI: Präbasedow. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1697.

Bis noch vor wenigen Jahren wurde allgemein angenommen, daß der Hyperthyroidismus ein bestimmtes, organisches Herzleiden verursache. Jedoch haben genauere Untersuchungen diese Lehre erschüttert und es besteht heutzutage die Neigung, den organischen Charakter des Leidens zu verneinen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, das Problem des Herzens beim Hyperthyreotiker einem eingehenden Studium zu unterziehen, und zwar werden die einzelnen Fragen, die geeignet sind, zur Lösung des Problems beizutragen, der Reihe nach erörtert.

In jedem Abschnitt bringen wir zuerst die im Schrifttum niedergelegten Ansichten, um dann unsere eigenen Gesichtspunkte darzulegen. Wenn das letztere einige Male in etwas ausgedehnter Form geschieht, so ist es, weil die Rechtfertigung unserer ganz persönlichen Anschauung es erfordert.

I. Die Größe des Herzens bei den Hyperthyreotikern.

Gestützt auf Perkussion und Röntgenuntersuchung, behauptete KRAUS im Jahre 1899, daß beim *Kropfherzen* das Herzfeld nach links vergrößert sei. BLAUVEL, MÜLLER und SCHLAYER, sowie BAUER und HELM machten in einigen Fällen von *toxischer Struma* mit Hilfe der Orthodiagraphie denselben Befund. PARKINSON und COOKSON bestätigten die Erfahrungen der Vorgenannten mittels Röntgenfernaufnahme und schätzten, daß die Vergrößerung etwa die Hälfte der Hyperthyreotiker betreffe.

STEINER, GOODALL und MEYER-BORSTEL wiesen auch die Vergrößerung des Herzfeldes nach; jedoch in der Beschreibung derselben weichen sie von den obengenannten Autoren ab. JAGIC, HAWLEY, PARADE, MISSKE und SCHÖNE und MARGOLIES, ROSE und WOOD erwähnen ebenfalls die Tatsache der Vergrößerung des Herzens, ohne aber ihre Eigenart näher zu kennzeichnen.

Im Gegensatz zu den genannten Autoren stellte HAMILTON auf Grund der Ergebnisse der Perkussion und SMITH und COLVIN mit Hilfe der Röntgenuntersuchung fest, daß die Größe des Herzens der *nicht* komplizierten Hyperthyreotiker im allgemeinen normal ist. Die beiden Letztgenannten betonen noch ausdrücklich, daß das Herz hypertrophisch werden könne bei Hyperthyreotikern, die gleichzeitig an einem Klappenfehler leiden, der gewöhnlich rheumatischen Ursprunges ist, und bei denjenigen, die in dem Alter stehen, in welchem die degenerativen Veränderungen der Arteriosklerose beginnen, sich bemerkbar zu machen. Unabhängig von ihnen kamen GOTTA, sowie HURXTHAL, MENARD und BOGAN zu ähnlichen Schlüssen.

MENARD und HURXTHAL, ROSENBLUM und LEVINE, PARADE und RAHM u. a. untersuchten den Einfluß, den die Heilung des Hyperthyroidismus auf die Größe des Herzens ausübt, und fast alle kamen zu dem Schluß, daß sich der Herzumfang im allgemeinen in vorher normalen Fällen nicht änderte, sich hingegen oft verkleinerte, wenn vorher Vergrößerung bestand.

Bei 222 *Hyperthyreotikern* stellten wir klinische, elektrokardiographische und röntgenfernphotographische Untersuchungen an. Die klinische Untersuchung führten wir bei allen Kranken persönlich aus. Bei jedem einzelnen Falle wurde die Diagnose durch wiederholte Kontrolle des Grundumsatzes sichergestellt.

Bei jeder *Röntgenaufnahme* maßen wir den Querdurchmesser des Thorax und den queren und schrägen Durchmesser des Herzens und vermerkten die

Eigenheit der Form und Größe desselben. Um die Verschiedenheiten des Herzumfanges zu bezeichnen, verwenden wir die folgende konventionelle Nomenklatur: *normal* (N), *leicht vergrößert* (+), *erheblich vergrößert* (++) , *stark vergrößert* (+++).

Diese Einteilung erfolgte auf Grund subjektiver Bewertung, weswegen sie wohl anfechtbar ist. Jedoch trotz dieser Unvollkommenheit scheint sie uns besser zu sein, als sich nach dem Herz-Thorax-Index zu richten oder sich von Tabellen mit Standardwerten abhängig zu machen, da ein solches Vorgehen die individuellen konstitutionellen Variationen nicht in Rechnung zieht.

Unsere Einteilung ergab folgendes: Das Herzfeld war *normal* bei 86 Hyperthyreotikern, *leicht vergrößert* bei 71, *erheblich vergrößert* bei 37 und *stark vergrößert* bei 28 Kranken.

1. Um die Beziehung zwischen Größe des Herzens und Alter zu studieren, teilten wir die Kranken je nach dem Alter in drei Gruppen ein: In der ersten sind die Kranken unter 29 Jahren, in der zweiten die zwischen 30 und 49 und in der dritten die über 50 Jahre alten vertreten.

Tabelle 1. Beziehung zwischen Alter und Herzgröße.

Altersgruppe	Zahl der Kranken	Herzgröße			
		N	+	++	+++
Unter 29 Jahren	101	47	33	16	5
		46,5%	33%	16%	5%
Zwischen 30 und 49 Jahren .	92	35	31	13	13
		38%	34%	14%	14%
Über 50 Jahren	29	4	7	8	10
		14%	24%	27,5%	34%

Der Vergleich der entsprechenden Werte zeigt, daß bei Kranken unter 29 Jahren die Hälfte der Fälle ein *normales*, ein Drittel ein *leicht vergrößertes* und ein kleiner Teil ein *stark vergrößertes* Herzfeld aufweist. Zwischen 30 und 40 Jahren verringern sich diese Unterschiede und nach dem 50. Lebensjahre ist die Abstufung umgekehrt: Weniger als ein Sechstel hat ein *normales*, und mehr als ein Drittel ein *stark vergrößertes* Herzfeld.

Auf Grund der mitgeteilten statistischen Angaben betrachten wir es also als feststehend, daß die *Zahl der Hyperthyreotiker mit vergrößertem Herzumfang mit dem Alter zunimmt*.

2. Diese Feststellung könnte mit einer anderen Erscheinung in Beziehung gebracht werden, die auch mit dem Alter progressiven Charakter zeigt. Wir denken hier an die *Kreislaufkrankungen*. Um nun die Richtigkeit dieser Annahme zu erweisen, suchten wir bei unseren Kranken nach dem Vorhandensein von Leiden, die dafür bekannt sind, daß sie die Vergrößerung des Herzfeldes verursachen können. Das sind vor allem: arterieller Hochdruck, Arteriosklerose, Rheumatismus und Nierenleiden mit Drucksteigerung. Diese Diagnosen wurden sowohl klinisch als auch röntgenologisch in gewissenhafter Weise und nur auf Grund unfehlbarer Anzeichen festgestellt. Symptome zweifelhafter Bedeutung blieben unberücksichtigt.

Die Diagnose arteriellen Hochdruckes stellten wir nur bei jenen Kranken, bei denen die Hypertension noch nach Heilung des Hyperthyreoidismus fort-

bestand, so daß die Steigerung des gewöhnlich niedrigen systolischen Druckes, die beim Hyperthyreoidismus vorkommen kann und in ihm ihren Ursprung hat, nicht Ursache eines Irrtums sein konnte.

Wir diagnostizierten Arteriosklerose mit Lokalisation an der Aorta, wenn Erweiterung des Gefäßes mit oder ohne Dichtigkeitszunahme des Röntgenschattens, mit oder ohne Verstärkung oder Klangveränderung des zweiten Tones, mit oder ohne systolischem Geräusch an der Aorta bestand und das Vorhandensein von Syphilis auszuschließen war.

Auf Rheumatismus stellten wir die Diagnose, wenn die Kranken in der Anamnese über durchaus charakteristische Symptome von febrilem Rheumatismus oder Chorea berichteten und wenn wir das Vorhandensein einer nicht auf andere Ursachen zurückzuführenden Aorteninsuffizienz oder einer Mitralstenose, die nach der Heilung des Hyperthyreoidismus sich bestätigen ließ, erkennen konnten.

Diese Untersuchungen erwiesen das *Vorhandensein von arteriellem Hochdruck in 16 Fällen, Aortensklerose in 26, Rheumatismus in der Anamnese oder rheumatische Schädigungen in 19 und Glomerulonephritis in 4 Fällen.* Die Patienten mit diesen Krankheiten sind, nach der Herzgröße gruppiert, in Tabelle 2 verzeichnet.

Tabelle 2. Beziehungen zwischen Herzgröße und begleitenden Krankheiten.

Begleitende Erkrankungen	Zahl der Kranken	Herzgröße			
		N	+	++	+++
Arterieller Hochdruck	16	0	5	4	7
Aortensklerose	26	3	6	9	8
Rheumatismus	19	2	3	10	4
Nierenleiden mit Hochdruck	4	—	1	1	2
Klappenfehler unbestimmter Ätiologie	3	—	—	2	1
Skoliose	8	3	3	2	—
Gesamtzahl der Hyperthyreotiker mit Begleiterkrankungen	76	8	18	28	22
Gesamtzahl der Hyperthyreotiker	222	86	71	37	28
Prozentzahl der Hyperthyreotiker mit Begleiterkrankungen		9%	25%	76%	79%

Die Prozentzahlen am Fuße der Tabelle drücken für jeden Grad der Herzgröße unserer Einteilung das Verhältnis zwischen der Zahl der Hyperthyreotiker mit begleitender Kreislaufkrankung und der betreffenden Gesamtzahl aus. Hier sehen wir, daß *bei vier Fünfteln der Kranken mit stark vergrößertem Herzfeld der Hyperthyreoidismus mit Kreislaufkrankungen, die eine Volumenzunahme des Herzens bedingen können, vergesellschaftet* ist. Dieses Verhältnis ist nicht viel geringer bei Kranken mit *erheblich vergrößertem Herzfeld*, während es bei Kranken mit *normalem Herzumfang* weniger als ein Zehntel beträgt.

Diese Tatsachen *zusammenfassend* können wir sagen, daß *sich bei der Mehrzahl der Kranken mit Hyperthyreoidismus und Herzvergrößerung das Vorhandensein einer anderen Krankheit, die für diese Vergrößerung verantwortlich gemacht werden konnte, nachweisen ließ.*

Angesichts dieser Feststellung haben wir den angeblichen *Einfluß des Alters auf die Vergrößerung des Herzfeldes* erneut in Betracht gezogen und wir fanden,

daß von der Gesamtzahl der über 30 Jahre alten Hyperthyreotiker mit *erheblich* oder *stark vergrößertem* Herzfeld — ihre Zahl ist 44—38 an einer gleichzeitigen Kreislaufkrankung, die für sich allein schon die Größenzunahme des Herzens erklären läßt, litten. Diese Ziffern sprechen für sich selbst und entheben uns so jedes Kommentars. Sie berechtigen uns zur Behauptung, daß, wenn auch die Zahl der Hyperthyreotiker mit vergrößertem Herzfeld mit dem Alter wächst, doch nicht die Anzahl der Jahre der bestimmende Faktor dieser Erscheinung ist. Diese gründet sich vielmehr darauf, daß die Zahl der Personen mit Kreislaufkrankungen mit dem Alter zunimmt.

3. Wir untersuchten auch die Möglichkeit einer *Beziehung zwischen der Herzgröße und der Dauer des Hyperthyreoidismus*. Zu diesem Zwecke teilten wir unsere Patienten wieder in *drei Gruppen* ein: Kranke, deren Leiden weniger als ein Jahr, solche, deren Leiden von 1—5 Jahre und solche, deren Leiden schon seit mehr als 5 Jahre bestand. Die *Prüfung* der sich ergebenden Zahlen *zeigte* uns, daß *in dem Maße, als die Krankheitsdauer zunimmt, auch die Verhältniszahl der Fälle mit vergrößertem Herzen wächst*. Man muß aber auch hier wieder in Betracht ziehen, daß drei Viertel von den Kranken mit *erheblicher* oder *starker* Herzvergrößerung, deren Hyperthyreoidismus mehr als ein Jahr bestand, an einer gleichzeitigen Kreislaufkrankung litten. Dies dürfte uns auf den Gedanken bringen, daß die Begleiterkrankungen der wirkliche Grund des häufigeren Auftretens der Herzvergrößerung bei Patienten mit länger dauerndem Hyperthyreoidismus sind.

Schließlich suchten wir die Frage noch auf folgende Art zu lösen. Bei 14 Kranken wurden in zwei weit auseinanderliegenden Zeitpunkten der Krankheit Röntgenaufnahmen gemacht; d. h. zur Zeit der zweiten Aufnahme bestand noch der Hyperthyreoidismus, und zwar — diese Tatsache verdient besonders erwähnt zu werden — oft stärker als bei der ersten Aufnahme. Bei 9 Kranken bildete sich während zwei Jahren, die ungefähr den Mittelwert des Intervalls zwischen beiden Aufnahmen darstellen, keine Vergrößerung des Herzfeldes. Von diesen Fällen verdient besonders einer hervorgehoben zu werden. Bei diesem wurde die zweite Aufnahme erst nach Ablauf von 7 Jahren gemacht und in einem Zustande, in dem sich der Hyperthyreoidismus bedeutend verschlechtert hatte. Für das Studium des Problems des Herzens bei Schilddrüsenkranken ist der kritische Wert dieser Fälle sehr groß, weil es sich um einen unanfechtbaren Beweis handelt, dessen leichtverständliche Bedeutung wir weiter unten hervorheben werden.

Bei drei Kranken kam es zu einer leichten Größenzunahme des Herzens. Bei zwei von ihnen fiel diese mit der Erhöhung der Hypertonie, die in beiden Fällen den Hyperthyreoidismus begleitete, zusammen. Beim dritten Falle ist der Befund nicht von Bedeutung, da es sich hier um eine Kranke mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz handelte.

Es bleiben noch zwei Fälle von den 14 zu untersuchen, deren Herzgröße in einem verhältnismäßig kurzen Zeitraum beträchtlich zunahm. Die eine der Kranken litt an einer rheumatischen Carditis, die andere an einer Glomerulonephritis von sehr schnellem Ablauf. Beide starben.

Wir sehen also, daß *bei keinem Kranken mit komplikationsfreiem Hyperthyreoidismus der Herzumfang sich während der Zeit der Beobachtung änderte*. Aus dieser Tatsache ist zu erkennen, daß die *Dauer* des Hyperthyreoidismus

keinen bestimmenden Faktor der Vergrößerung des Herzfeldes bildet. MÉNARD und HURXTHAL, READ und LERMAN und MEANS sind derselben Meinung. Indessen war bei allen Fällen, bei denen während des Intervalls eine Vergrößerung des Herzens sich zeigte, mit dem Hyperthyreoidismus eine andere Krankheit verbunden, die diese Veränderung erklären ließ. Mit anderen Worten ausgedrückt: Der Hyperthyreoidismus erwies sich in keinem Falle als ätiologischer Faktor, der imstande wäre, durch seinen ausschließlichen Einfluß Herzvergrößerung zu bewirken. Diese Behauptung ergänzt die Schlußfolgerungen des vorhergehenden Abschnitts.

4. Ferner wollten wir noch ermitteln, ob eine *Beziehung zwischen Herzvergrößerung und Intensität des Hyperthyreoidismus* bestehe. Zu diesem Zwecke teilten wir die Kranken von neuem in *drei Gruppen*, je nach der Erhöhung des Grundumsatzes: bis + 35%, zwischen + 35 und + 50%, und über + 50%. Die Prüfung der gefundenen Werte zeigt uns, daß unter den Kranken mit mäßigem Hyperthyreoidismus die Zahl der Fälle mit *normaler* Herzgröße relativ größer ist als unter jenen, die an *stärkerem* Hyperthyreoidismus leiden, und umgekehrt, daß unter letzteren die Zahl der Kranken mit *stark vergrößertem* Herzen größer ist als unter den ersteren. Diese Angaben legen das Bestehen einer Beziehung zwischen Herzumfang und Intensität des Hyperthyreoidismus nahe. Diese Annahme verliert jedoch an Boden, wenn man bedenkt, daß drei Viertel der Kranken mit *erheblicher* oder *starker* Herzvergrößerung, deren Grundumsatz über + 50% betrug, gleichzeitig mit einer Kreislaufferkrankung behaftet waren.

Eine weitere Bestätigung bieten die *Thyreokardiker (Thyrocardics)*, bei denen bekanntlich häufig die geringe Steigerung des Grundumsatzes zu der Heftigkeit der Herzsymptome, unter welchen oft die Herzvergrößerung zu finden ist, im Gegensatz steht.

Schließlich sei noch die hyperthyreotische Krise erwähnt, welche gewissermaßen der Ausdruck des Hyperthyreoidismus in seinem höchsten Grade ist. Wir sahen sie gewöhnlich ohne sichtbare Herzvergrößerung verlaufen, eine Beobachtung, welche auch WILLIUS und BOOTHBY, HAMILTON und ANDRUS machten. In der Autopsie der in der Krise verstorbenen Hyperthyreotiker findet man keine Herzvergrößerung (CABOT).

Man kann also behaupten, daß die *Intensität des Hyperthyreoidismus kein Faktor ist, der imstande wäre, Veränderungen im Herzumfang zu bewirken*. Dies ist die unter den Forschern vorherrschende Meinung. Sie wird auch von KEPLER und BARNES an Hand eines reichlichen autoptischen Materials, in welchem sie keinerlei Beziehung zwischen Intensität des Hyperthyreoidismus und dem Herzgewicht fanden, bestätigt.

5. Bei 76 Kranken wurde nach der durch *subtotale Thyreoidektomie* erzielten Heilung eine *zweite Röntgenaufnahme* gemacht, und zwar bei 27 der Gruppe N, bei 32 der Gruppe +, bei 8 der Gruppe ++, und bei 9 der Gruppe +++ . Die klinische Untersuchung und die Werte des Grundumsatzes gaben in jedem Falle die Gewähr für die Heilung. Die Zeit zwischen der Operation und der Röntgenaufnahme war sehr verschieden, je nach den Erfordernissen des Einzelfalles. Bei einigen Kranken, die in die Provinz heimkehren mußten, betrug sie kaum einen Monat; aber im allgemeinen überstieg sie ein Jahr und erreichte in einigen Fällen 6—7 Jahre.

Aus dem Vergleich dieser Röntgenaufnahmen mit jenen, die erhalten wurden, während die Kranken unter dem Einfluß des Hyperthyreoidismus standen, ergab sich ein dreifaches Verhalten: Der Herzumfang wurde größer, blieb gleich oder wurde kleiner. Zum Zwecke der Bewertung haben wir angenommen, daß die Herzgröße gleich war, wenn der Unterschied zwischen den Durchmessern in den beiden Aufnahmen $\frac{1}{2}$ cm nicht überstieg. Diese Toleranzgrenze wird nicht übertrieben erscheinen, wenn man die Schwierigkeiten in Betracht zieht, denen man beim Versuch, die Bedingungen einer früheren Untersuchung genau wiederherzustellen, begegnet; denn es läßt sich nicht vermeiden, daß Unterschiede dadurch entstehen können, daß die Aufnahme nicht im gleichen Moment der Herzphase gemacht wird, und daß der zu Untersuchende zum Zwecke der Aufnahme die Atmung nicht im gleichen Moment der Inspirationsphase anhält, wodurch die Höhe des Zwerchfells verändert wird. Zu allem dem gesellen sich noch Umstände technischer Art hinzu.

Unter Anwendung der eben aufgestellten Kriterien ergab sich, daß die *Heilung des Hyperthyreoidismus in mehr als der Hälfte der Fälle keine Änderung des Herzumfanges* mit sich brachte. Davon gehörten 18 Fälle zur Gruppe N, 15 zur Gruppe +, 5 zur Gruppe ++, und 1 zur Gruppe +++.

Das Herzfeld war auf der zweiten Röntgenaufnahme vergrößert bei 23 Fällen: Bei 8 der Gruppe N, bei 10 der Gruppe +, bei 2 der Gruppe ++, und bei 3 der Gruppe +++. Allerdings kann diese Vergrößerung in einigen Fällen nur scheinbar sein, einfach infolge des Nachlassens der Tachykardie¹ oder wegen des Standes des Zwerchfells. In anderen Fällen kann sie aber doch wirklich sein als Folge des Fortschreitens schon früher vorhandener Schädigungen oder dadurch, daß sich später weitere neue Krankheiten eingestellt haben, zu denen wir auch den Hypothyreoidismus rechnen. Wie dem auch sei, die Gesamtheit dieser Beobachtungen verschafft uns augenscheinlich keinerlei Anhaltspunkte, die für die Lösung des in Frage stehenden Problems des Herzens bei Schilddrüsenkranken nützlich wären, da die Vergrößerung des Herzens logischerweise keine Folge der Heilung eines angenommenen von der Schilddrüse ausgehenden Herzleidens sein kann.

Kleiner war das Herzfeld auf der zweiten Aufnahme in 14 Fällen. In 3 Fällen war die Verkleinerung wahrscheinlich nur scheinbar, weil bei diesen das Zwerchfell tiefer stand als bei der ersten Aufnahme und bekanntlich mit Zunahme der Inspirationstiefe der Herzschatten in Frontalprojektion sich verkleinert. Von diesen abgesehen, bleiben noch 11 Fälle: 5 der Gruppe +, 1 der Gruppe ++ und 5 der Gruppe +++, bei welchen mit Sicherheit eine Verkleinerung des Herzvolumens bestand. Wir bemerken aber, daß auch nach dieser Verkleinerung das Herz immer noch größer war als normal, mit einer einzigen Ausnahme. Von diesen Patienten hatte einer eine Coronarerkrankung, einer Aortensklerose und Herzinsuffizienz, einer floriden Rheumatismus, einer febrilen Rheumatismus in der Anamnese und Herzinsuffizienz, einer Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz, drei hatten Vorhofflimmern und arteriellen Hochdruck. Bei der zweiten Röntgenaufnahme hatten die vier letzteren wieder Sinusrhythmus und alle, welche vorher Herzinsuffizienz aufgewiesen hatten, waren gebessert oder geheilt.

¹ Nach STEWART und HAMILTON verkleinert sich der Herzumfang während der Tachykardie.

Wie man sieht, scheint es also bei jenen Kranken, die nach der Heilung des Hyperthyreoidismus eine Verkleinerung des Herzens aufweisen, nahezu eine Grundbedingung zu sein, daß sie gleichzeitig an einer Kreislaufkrankung leiden. Das würde auch erklären, warum das Herz trotz der Verkleinerung, wie erwähnt, größer als normal bleibt.

Die Tatsachen, welche wir soeben vorgebracht haben, beweisen, daß die Heilung des Hyperthyreoidismus in mehr als der Hälfte der Fälle keine Veränderung des Herzvolumens hervorbringt, daß man folgerichtig den Hyperthyreoidismus nicht als Ursache für die Vergrößerung des Herzfeldes, die wir in einem Drittel der Fälle gefunden haben, ansprechen kann, und daß die in weniger als $\frac{1}{7}$ der Fälle beobachtete Verkleinerung des Herzumfanges fast immer bei Personen vorkommt, die außerdem an einer begleitenden Kreislaufkrankung leiden. Diese Verkleinerung des Herzens nach Heilung des Hyperthyreoidismus ist verständlich, wenn man bedenkt, daß der Hyperthyreoidismus eine Mehrbelastung an Herzarbeit schafft, die von dem Myokard dieser Kranken, das wahrscheinlich durch die begleitenden Leiden schon geschädigt ist, unter ungünstigen Bedingungen geleistet werden muß. Sobald nun der Hyperthyreoidismus beseitigt ist, bessern sich die Arbeitsbedingungen und das Herz wird kleiner.

Das *Elektrokardiogramm* beim Hyperthyreoidismus werden wir später behandeln, doch ist es von Interesse, die Schwankungen von Patienten, bei denen Röntgenfernaufnahmen gemacht wurden, kurz zu betrachten. Von 188 dieser Fälle wurden Elektrokardiogramme aufgezeichnet. Bei 113 waren die Kurven normal und registrierten im allgemeinen nur eine Sinustachykardie. Bei 47 zeigten sie eine Abweichung der elektrischen Achse nach links, bei 25 Vorhofflimmern und bei drei einen Schenkelblock.

Unter den Kranken mit *erheblich* oder *stark vergrößertem* Herzen zeigt die Mehrzahl Abweichung der elektrischen Achse nach links oder Vorhofflimmern. Dieser Nachweis steht mit bekannten Tatsachen im Einklang. Die Mehrzahl der Hyperthyreotiker mit *erheblich* oder *stark vergrößertem* Herzen leidet an arteriellem Hochdruck, Arteriosklerose oder rheumatischem Herzleiden.

Von 69 dieser Fälle wurde ein neues Elektrokardiogramm nach der Heilung des Hyperthyreoidismus aufgezeichnet und in fast allen Fällen wurde ein Verschwinden der Tachykardie festgestellt. Die vorher flimmernden Fälle kehrten mit Ausnahme eines einzigen Falles zum Sinusrhythmus zurück. Die übrigen Elektrokardiogramme erfuhren keine wesentliche Änderung. In diesem Sinne wäre noch zu erwähnen, daß in jenen Fällen, die einen Schenkelblock aufwiesen, dieser unverändert blieb.

Es besteht also ein vielsagender *Parallelismus zwischen den elektrokardiographischen und röntgenologischen Befunden*, insofern als die einen ebenso wie die anderen in gleicher Weise das Fehlen von Erscheinungen organischer Schädigungen, die man dem Hyperthyreoidismus zur Last legen könnte, erweisen. Die Fälle, welche Veränderungen zeigen, haben im allgemeinen irgendeine begleitende Kreislaufkrankung, durch die sich dieselben mit Wahrscheinlichkeit erklären lassen. Dieses Urteil trifft jedoch nicht so absolut für das Vorhofflimmern zu, wie wir später sehen werden.

Epikrise: Die im vorhergehenden berichteten Feststellungen führen uns zu folgenden Behauptungen:

Der Hyperthyreoidismus bewirkt nur geringe oder gar keine Vergrößerung des Herzens.

Wenn bei einem Hyperthyreotiker das Herzfeld vergrößert ist, so ist dies auf das Bestehen einer begleitenden Kreislauferkrankung zurückzuführen.

Die Heilung des Hyperthyreoidismus bedingt nur in den wenigsten Fällen die Verkleinerung des Herzumfanges, was in gewissem Sinne als Gegenprobe unserer Schlußfolgerungen angesehen werden kann.

Betrachten wir nun einige *Fragen, die zu Einwänden Anlaß geben* könnten.

1. Unsere Behauptungen stützen sich auf die Ergebnisse der Röntgenfernaufnahmen in Frontalprojektion, die über die Herzgröße in nur einer Ebene Aufschluß geben. Wenn jedoch der Hyperthyreoidismus tatsächlich irgendeine Volumveränderung des Herzens bewirken würde, so müßte man folgerichtig annehmen, daß diese eine allgemeine und daher in jeder beliebigen Projektion darstellbare wäre.

2. Die Möglichkeit, daß das Vorspringen des linken mittleren Bogens — eine bei den Hyperthyreotikern häufig zu beobachtende Erscheinung — der Ausdruck einer beginnenden oder teilweisen Erweiterung des Herzens sei, schließen wir aus, wie wir weiter unten, wenn wir von der Form des Herzens sprechen, auseinandersetzen werden.

3. Die Röntgenfernaufnahme ist ein nicht sehr empfindliches Meßverfahren. Die Volumzunahme muß schon 10% betragen, um durch diese Methode nachgewiesen werden zu können. In Anbetracht dieses Umstandes wollen wir die Möglichkeit, daß das Herz beim Hyperthyreoidismus etwas vergrößert ist, durchaus nicht in Abrede stellen.

4. STEWART und HAMILTON behaupten, daß Tachykardie das Herz verkleinert. Wenn nun dies bei den Hyperthyreotikern, bei denen ja meistens Tachykardie besteht, zuträfe, dann könnte diese Erscheinung eine wirkliche Vergrößerung des Herzens verbergen. Diese Autoren haben aber den Nachweis dieser Tatsache nur für verhältnismäßig kurzdauernde Tachykardien erbracht und es ist unwahrscheinlich, daß dieser Befund auch auf Tachykardien, die oft über Jahre hinaus dauern, ausgedehnt werden kann.

5. Die experimentellen Studien und das bei Autopsien gewonnene Material bieten Kontrollmöglichkeiten, die wir später untersuchen werden.

Schlußfolgerungen. Der Hyperthyreoidismus bewirkt für sich allein keine Vergrößerung des Herzens. Wenn bei einem Hyperthyreotiker das Herz vergrößert ist, so muß man das Vorhandensein einer Kreislauferkrankung, die gleichzeitig mit dem Hyperthyreoidismus besteht, annehmen. Der Hyperthyreoidismus kann die Vergrößerung des Herzfeldes verursachen, wenn er mit einer Kreislauferkrankung verbunden ist. Die Heilung des Hyperthyreoidismus kann in diesen Fällen eine Verkleinerung des Herzens bewirken. Außer diesen Fällen bringt die Heilung des Hyperthyreoidismus keine Verkleinerung des Herzens mit sich.

II. Die Form des Herzens bei den Hyperthyreotikern.

OTTEN veröffentlichte 1910 eine orthodiagraphische Studie des Herzens, in der, unseres Wissens zum erstenmal, über die Herzform beim Kropf gesprochen wird.

Er beschreibt dieselbe als mehr kugelig geformt durch Vorwölbung des linken Vorhofbogens, Abrundung des linken Ventrikelbogens und stärkeres Vorspringen des der Vena cava superior entsprechenden Bogens. Später, 1913, berichten BAUER und HELM, daß bei Individuen mit Kropfherzen auffallend häufig eine charakteristische Herzkonfiguration im Röntgenbild angetroffen wird, ohne daß dieselbe einerseits konstant und stets vollkommen ausgebildet, andererseits für das Kropfherz spezifisch wäre. Diese Herzkonfiguration ist folgendermaßen gekennzeichnet: Vorwölbung des linken mittleren Herzschenkelbogens, vorwiegend dessen oberen Anteiles (Pulmonalisbogens), lebhaft pulsation desselben, sowie des ganzen linken Herzrandes. Aorta hochstehend, häufig schmal.

Die Autoren hielten es für ausgeschlossen, daß das Vorspringen des mittleren Bogens die Folge einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf sein könnte, und kamen, gestützt auf Studien von KRAUS, zur Erkenntnis, daß die beschriebene Herzform der Ausdruck einer hypoplastischen Konstitution mit Beibehaltung der jugendlichen Form ist, also eine wirkliche kongenitale Anomalie. Jedoch schrieben auch sie die Entstehung des vorspringenden Pulmonalbogens erworbenen toxischen Schädigungen des Kreislaufapparates zu. RÖSLER brachte die Beschreibung von BAUER und HELM wieder, ohne sich mit der Erklärung näher abzugeben. KERR und HENSEL veröffentlichten 1922 ihre Beobachtungen über das Kreislaufsystem bei Erkrankung der Schilddrüse und sagten, daß gewöhnlich das Herz sich nach links vergrößert erweise, unter Erweiterung der Gegend des Conus und des linken Vorhofes, wobei es die sogenannte Mitralförmigkeit annimmt. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren wies BORAK (1924) beim Basedow auch nach der Operation Dilatation und abnorme Pulsation der Arteria pulmonalis nach, und er erblickte darin eine Teilerscheinung der allgemeinen degenerativen Konstitution, die nach CHVOSTEK dem Morbus Basedowi zugrunde liegt. Auch MEYER-BORSTEL bestätigt den Befund, aber er deutet ihn anders: Nach ihm bewirkt die Schilddrüsensekretion in erster Linie Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels und bedingt so eine Verdrängung des Conus pulmonalis, welcher sodann verhältnismäßig vergrößert, zusammen mit der gleichfalls erweiterten Arteria pulmonalis den Raum des mittleren Bogen einnimmt und ausfüllt.

1931 erschien eine Veröffentlichung von PARKINSON und COOKSON, die COOKSON später in einem Vortrag vor der Royal Society of Medicine dahin präziserte, daß der vorspringende und verlängerte, linke, mittlere Bogen einer Erweiterung der Arteria pulmonalis entspräche. Diese Annahme machten sie auf Grund von Messungen des Arterienlumens bei 6 Nekropsien¹. Nach ihnen ist diese Erscheinung die Folge der eigentümlichen hämodynamischen Bedingungen des Kreislaufes beim Hyperthyreoidismus. Die Erhöhung der zirkulierenden Blutmenge, des Pulsdruckes und der Herzfrequenz vermehren den Druck im Lungenkreislauf und infolgedessen wird das Gefäß, das im Vergleich zur Aorta dünne Wandungen und geringe Widerstandsfähigkeit hat, gedehnt, verlängert und erweitert. Schließlich glauben die Autoren, daß das Vorspringen des Pulmonalisbogens manchmal der allgemeinen Vergrößerung des Herzumfanges zeitlich vorangehen kann und so in gewissem Sinne deren Vorläufer ist. Für PESERICO (1934) stellt die Vermehrung des zirkulierenden

¹ Die Methode und der Gedankengang der Autoren ist der folgende: Sie messen das Lumen der Aorta und das der Pulmonalis und finden, daß der Querschnitt der Pulmonalis den der Aorta um etwa 17% übertrifft. Da WALMSLEY gefunden hat, daß in normalen Fällen der Unterschied 8% beträgt, schließen sie daraus, daß die Pulmonalis erweitert ist.

Minutenvolumens die Ursache für die Entstehung der Vorwölbung des mittleren Bogens dar.

Erwähnt sei noch die ablehnende Ansicht von HAWLEY. Dieser gibt wohl zu, daß man beim Hyperthyreoidismus manchmal einen Herzschatten ähnlich dem der Mitralstenose sieht, doch kommt er zum Schluß, daß es keine charakteristische Herzform bei Erkrankungen der Schilddrüsen gibt.

Nach dem fast einstimmigen Bericht der Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, wäre somit das Vorspringen des mittleren linken Bogens das vorwiegend charakteristische Zeichen des Herzschattens der Hyperthyreotiker. Nur in der Auslegung herrschen noch Meinungsverschiedenheiten. Die Angaben über die Häufigkeit des Befundes sind verschieden. PARKINSON und COOKSON stellen ihn in einem Drittel ihrer Fälle fest; COSSIO in der Hälfte von 34 Fällen; YRIART in 60% von 61 Fällen.

Bevor wir diese bibliographische Übersicht abschließen, möchten wir noch daran erinnern, daß EBERTZ und STÜRTZ 1912 orthodiagraphische Untersuchungen an Hunderten von Rekruten anstellten und bei vollkommen normalen Individuen Vorwölbungen am linken mittleren Schattenbogen fanden, welche den Vorwölbungen bei Mitralfehlern durchaus ähnlich sehen. Übereinstimmend veröffentlichte NEMET 1923 seine Beobachtungen über die Mitralform gesunder Herzen. Er läßt es nicht gelten, daß dieselbe auf eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf zurückzuführen sei und hält konstitutionelle Faktoren für maßgebend. RÖSLER bringt in seinem neuen Buch zum Ausdruck, daß die Mitralform physiologisch bei jungen Individuen vorkommen kann, vornehmlich bei solchen von hyposthenischem Typus, und zwar öfters beim weiblichen Geschlecht, d. h. Personen, welche an Symptomen kardialer Neurose leiden.

Wir haben die Herzkonfiguration an den Röntgenfernaufnahmen unserer Kranken studiert und sind dabei zu dem Schluß gekommen, daß das einzige Charakteristische offenbar in der Form des mittleren linken Bogens besteht, den wir öfters vorgewölbt fanden, als dies gewöhnlich bei den Röntgenbildern nicht ausgewählter Kranken der Fall ist. Unter 222 Hyperthyreotikern wiesen 71, d. i. der dritte Teil, in mehr oder weniger ausgesprochener Form die Vorwölbung am mittleren Bogen auf; von diesen hatten nur 5 eine Mitralklappenerkrankung. Es ist das dieselbe Proportion, die PARKINSON und COOKSON angeben, hingegen ist sie bedeutend kleiner als die von COSSIO und YRIART angegebene, ein Unterschied, der zweifellos dem subjektiven Faktor, der bei derartigen Abschätzungen eine Rolle spielt, zuzuschreiben ist.

Wir wollen auf die Wiedergabe der Erwägungen verzichten, die uns zu der Behauptung führten, daß die Dauer der Krankheit, die Intensität des Hyperthyreoidismus und die Größe des Herzzumfanges keinen Einfluß auf die Entstehung der Vorwölbung des Pulmonalbogens haben, eine Ansicht, die auch MARGOLIES, ROSE und WOOD teilen. Indessen fiel uns die ungleiche Verteilung der Erscheinung auf die verschiedenen Lebensalter auf, indem sie sich in beinahe der Hälfte der Kranken unter 29 Jahren und bei kaum 10% der Patienten über 50 Jahre feststellen ließ. Da bei den jungen Leuten der normale Herztypus vorherrscht, und bei den älteren Personen sich relativ häufig der Typus des quergestellten Herzens findet, so könnte man annehmen, daß die Veränderung des Bogens vom morphologischen Typus und nicht vom Alter selbst abhängig

ist. Wir haben diese Frage geprüft und können versichern, daß diese Annahme wohl gerechtfertigt ist, aber nicht ausreicht, um die verhältnismäßig größere Zahl von Fällen mit Vorwölbung des mittleren Bogens unter den jüngeren Hyperthyreotikern zu erklären.

Bei 26 Hyperthyreotikern mit vorspringendem Pulmonalisbogen wurde nach der Heilung eine zweite Röntgenaufnahme gemacht, und zwar bei der Mehrzahl der Fälle im Laufe des Jahres nach der Thyreoidektomie, bei 9 Fällen später. Wir verglichen in jedem Falle die vor und nach der Operation gemachten Aufnahmen und fanden ganz allgemein, daß die Charakteristik bei beiden die gleiche war. Gelegentlich erschien der linke mittlere Bogen auf der zweiten Aufnahme etwas weniger vorgewölbt, aber wir wagen nicht zu behaupten, daß so kleine Unterschiede einer wirklichen anatomischen Rückbildung entsprechen.

Epikrise. Wir haben die Vorwölbung des mittleren Bogens bei 33% der Hyperthyreotiker gefunden. Da wir keine vergleichenden Untersuchungen an Gesunden angestellt haben, wissen wir nicht, ob die gefundene Zahl abnormal ist. In diesem Sinne stammt die einzige Angabe, über die wir verfügen, von MÉNARD und HURXTHAL, welche den vorspringenden Bogen bei 33% der Gesunden und bei 43% der Hyperthyreotiker fanden. Die Geringfügigkeit dieser Differenz entscheidet die Frage nicht, weshalb wir von dieser Angabe absehen wollen. Bezüglich der Erklärung sehen wir uns vor zwei Möglichkeiten gestellt: 1. Die Vorwölbung des mittleren Bogens geschieht infolge dynamischer Bedingungen oder infolge toxischer Ursachen, die durch den Hyperthyreoidismus bedingt sind, 2. sie ist ein konstitutionelles Symptom, das schon vor der Erkrankung bestand.

Die erste Hypothese setzt eine funktionelle oder organische Erweiterung der Arteria pulmonalis voraus. Wenn nun die Erweiterung funktionell wäre,

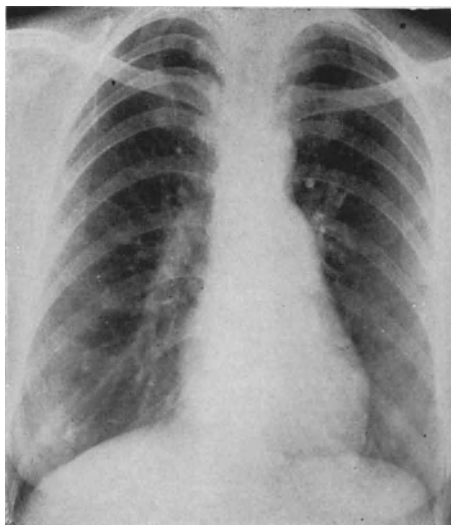


Abb. 1. Röntgenaufnahme einer 33jährigen Patientin, die vor drei Jahren an Basedow erkrankte. Sie zeigt typische Mitralform. Über der ganzen prävasculären Zone wurde ein merosystolisches Geräusch — der Proto- und Mesosystole angehörend — auskultiert, ohne charakteristische Klangfarbe, wenig laut und ohne Fortleitung.

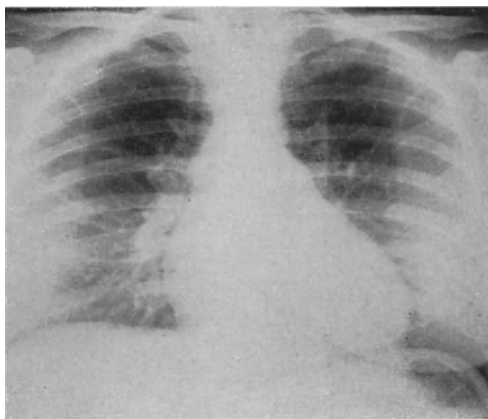


Abb. 2. Röntgenaufnahme einer 22jährigen Patientin, die vor 2 Jahren an Basedow erkrankte. Sie zeigt ein quergelagertes, vergrößertes Herz mit sehr charakteristischer Vorwölbung des Pulmonal Bogens. Geräusche waren nicht zu vernehmen.

müßte sie mit der Heilung der Krankheit verschwinden. Derartiges haben wir bei unseren Kranken nicht gesehen. Wenn sie aber organisch wäre, so müßte dies durch die Autopsie bestätigt werden können. Die befragten Pathologen berichten jedoch nichts darüber, nur PARKINSON und COOKSON wollen es festgestellt haben. Ihre Schlüsse aber müssen mit überzeugenderen Methoden sichergestellt werden.

Wäre nun die Vorwölbung des mittleren Bogens eine erworbene Erscheinung, so müßten wir erwarten, daß sie sich allmählich und fortschreitend entwickelt,

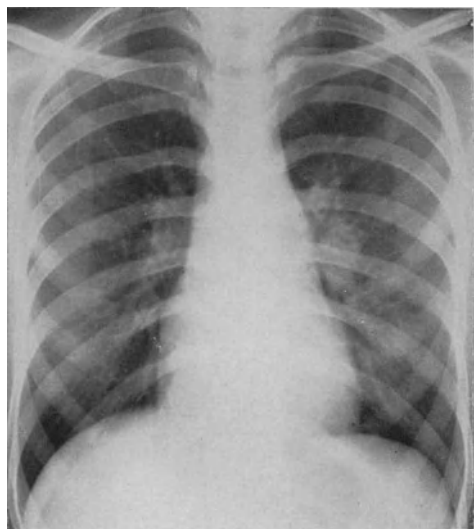


Abb. 3. Röntgenaufnahme einer 18jährigen Patientin, die vor 1 $\frac{1}{2}$ Jahren an Basedow erkrankte. Sie zeigt ein vertikal gestelltes Herz mit leicht vorgewölbtem linkem, mittlerem Bogen und einem in Entwicklung begriffenen Prozeß des linken Hilus. Geräusche waren nicht zu vernehmen.

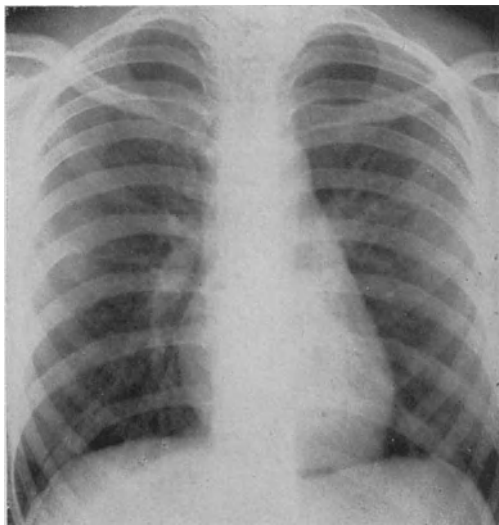


Abb. 4. Röntgenaufnahme eines 15jährigen Mädchens, das vor 2 Monaten an Basedow erkrankte. Das Herz hat Mitralform. Über der Pulmonalis wurde ein merosystolisches Geräusch — proto- und mesosystolisch — ohne charakteristische Klangfarbe von geringer Stärke und ohne Fortleitung auskultiert.

derart, daß sie zu Beginn der Krankheit wenig auffallend wäre und umgekehrt. In Wirklichkeit aber ist dies anders. Bei frisch Erkrankten sahen wir stark ausgesprochene Vorwölbung, wie man aus dem hier wiedergegebenen Röntgenbild entnehmen kann (Abb. 4). Andererseits haben, wie wir weiter oben schon erwähnten, weder MARGOLIES, ROSE und WOOD noch wir ein häufigeres Auftreten bei Fällen sehr lange dauernden Hyperthyreoidismus feststellen können.

Das Vorkommen des vorspringenden mittleren Bogens nimmt in bemerkenswerter Weise im Verhältnis mit dem Alter ab. Wahrscheinlich müßte das Gegenteil beobachtet werden, wenn die erste Hypothese zuträfe, da ja die Schädigungen, die sich im Laufe des Lebens anhäufen, den Widerstand der Gefäßwände nach und nach herabsetzen.

Unabhängig von der Erweiterung selbst haben wir die berichteten Struktur-schädigungen der Gefäßwand, die der angeblichen Drucksteigerung in der Pulmonalis logischerweise folgen müßte, nicht beobachtet.

Bei 12 Hyperthyreotikern ohne vorspringenden Pulmonalisbogen, deren Alter zwischen 25 und 56 Jahren lag, wurde während der Krankheit eine neue

Röntgenaufnahme gemacht. Niemals sahen wir, daß sich im Laufe der Zeit eine Vorwölbung gebildet hätte, und dabei betrug in einem Falle die Zwischenzeit zwischen beiden Aufnahmen 7 Jahre. Andererseits zeigten zwei Hyperthyreotiker mit vorspringendem Bogen, die auf dieselbe Weise untersucht wurden, keine Zunahme der Vorwölbung.

Auf Grund aller dieser Tatsachen lehnen wir die erste Hypothese ab, und schließen uns jener Erklärung an, die *den vorspringenden mittleren Bogen als konstitutionelles Zeichen* deutet. Er wäre somit eines von den Stigmata der allgemeinen, degenerativen Konstitution, welche dem Morbus Basedowii zugrunde liegt. Damit erklärt sich die Häufigkeit seines Auftretens bei Hyperthyreotikern, seine Fortdauer nach der Heilung und sein Nachweis bei völlig gesunden Personen (EBERTZ und STÜRTZ, NEMET, ROESLER).

Zusammenfassung: Der vorspringende linke mittlere Bogen bestand bei einem Drittel der an Hyperthyreose Erkrankten. Die Häufigkeit seines Vorkommens nimmt mit dem Alter ab¹. Der Zustand ändert sich nach der Heilung des Hyperthyreoidismus nicht ersichtlich. Niemals wurde sein Auftreten im Verlauf der Krankheit bemerkt bei Patienten, deren Beobachtung so angeordnet war, daß die Erscheinung hätte auffallen müssen.

Schlußfolgerung: Der linke mittlere Bogen ist ein konstitutionelles Symptom.

III. Das Elektrokardiogramm bei den Hyperthyreotikern.

Das Elektrokardiogramm der Hyperthyreotiker hat bei den verschiedenen Forschern trotz der Objektivität der elektrischen Methode verschiedene Auslegung gefunden.

HOFFMANN lenkt die Aufmerksamkeit auf die abnorme Höhe der T-Zacke, die er manchmal nach der Operation zurückgehen sah. Ohne ihr eine besondere Bedeutung beizulegen, erklärte er sie als Folge der systolischen Kürzung, die allen Tachykardien gemeinsam ist. STRUBELL bestätigt den Befund und schreibt sie der thyreogenen Intoxikation zu. Seitdem wurde die Beobachtung von GOODALL, KRUMBHAAR, HAAS und PARADE, BATTRO, JONÁS und WICHTERLOVÁ, PASOLI, PARDEE, KÄMMERER und OBERMAIER, wiederholt. Von MCGUIRE und FOULGER wurde ihr sogar eine bestimmte Form zuerkannt (rolled). HAMBURGER, LEV, PRIEST und HOWARD wiesen außerdem auf ihre Verkleinerung nach Jodtherapie und nach Thyreoidektomie hin, welche Beobachtung auch andere Autoren gemacht haben. SMITH und COLVIN, GOSSELS, YRIART UN ROSE, WOOD und MARGOLIES dagegen lenken mehr die Aufmerksamkeit auf die Vergrößerung der P-Zacke. Andererseits wollen WHITE und AUB, LEWIS, WILLIUS und BOOTHBY, GOTTA, MISSKE und SCHÖNE sowie ERNSTENE nichts Charakteristisches im Elektrokardiogramm der Hyperthyreotiker gesehen haben.

Wir studierten diese Frage an Hand von 305 *elektrokardiographischen Aufzeichnungen*, die von 203 Fällen unseres Krankenmaterials stammen. Die Elektrokardiogramme wurden unter den im folgenden angegebenen Bedingungen aufgenommen:

¹ Wir berichtigen hiermit eine gegenteilige Äußerung, die wir in einer früheren Veröffentlichung gemacht haben. [SIZE and SHAPE of the Heart in Hyperthyreoidism, Arch. int. Med. 61, 860 (1938).]

Bei 101 Kranken wurde während des Hyperthyreoidismus nur ein Elektrokardiogramm gemacht.

Bei 12 Kranken wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Krankheit zwei Elektrokardiogramme aufgenommen, und zwar wenn die Kranken keiner Behandlung, die das Elektrokardiogramm beeinflussen könnte, unterworfen waren.

Bei 20 Kranken wurde das Elektrokardiogramm in der Zeit, in der sie eine Jodbehandlung durchmachten, wiederholt, und zwar bei fast allen in dem Momente, wo das Jod günstige Beeinflussung zeigte.

Bei 67 Kranken wurde ein zweites Elektrokardiogramm nach der Heilung aufgenommen.

Bei 9 Kranken unternahmen wir eine elektrokardiographische Untersuchung in Serie, und zwar wurden die wichtigsten Epochen des Krankheitsverlaufes registriert, d. h. vor jedweder Behandlung, während der Jodtherapie, nach der Heilung und in einigen Fällen während der Hypothyreosis.

Da die meisten unserer Untersuchungen noch vor dem Jahre 1932 angestellt worden sind, also zu einer Zeit, da die 4. Ableitung noch nicht den Platz eingenommen hatte, den sie heute behauptet, beziehen sich unsere Berichte nur auf die drei ersten klassischen Ableitungen.

Frequenz. Fast alle Elektrokardiogramme zeigten Sinusrhythmus mit einer Frequenz, die zwischen 80 und 190 schwankte. Die Kurven mit dieser hohen Tachykardie stammen von zwei weiblichen Hyperthyreosekranken von 13 und 24 Jahren. Bei der letzteren stand die Tachykardie in Widerspruch mit der mäßigen Erhöhung des Grundumsatzes. In anderen Fällen konnten wir wiederum das Fehlen von Tachykardie mit einem hohen Grundumsatz, z. B. + 60%, zusammenfallen sehen. Durch die Heilung wurde die Frequenz herabgesetzt, und sie überschritt dann meistens nicht 80 Systolen pro Minute.

In keinem Elektrokardiogramm waren paroxysmale Tachykardien zu sehen.

Extrasystolie. In 11 Elektrokardiogrammen zeigten sich Extrasystolen — atrioventrikuläre in einem, ventrikuläre in den übrigen Fällen —. Sie sind somit verhältnismäßig selten, da sie nur in 5% der Fälle auftraten. Die Heilung der Hyperthyreose brachte in den meisten Fällen kein Verschwinden der Extrasystolie mit sich, woraus zu schließen ist, daß in diesen Fällen der Hyperthyreoidismus sie nicht verschuldet haben mag. Diese zwei Befunde lassen die Annahme zu, daß das Schilddrüsenhormon kein ausschlaggebender Faktor in der Entstehung der Extrasystolie ist, wenngleich wiederum anzuführen ist, daß die Tachykardie keine günstigen Bedingungen für die Äußerung derselben schafft.

Vorhofflimmern. Es war im Elektrokardiogramm von 28 Fällen aufgezeichnet. Im übrigen verweisen wir auf den Abschnitt, der diese Störung behandelt.

P-Zacke. Den Anweisungen LEWIS folgend betrachten wir die P-Zacke erhöht, wenn sie in einer Ableitung 2 mm und in zwei Ableitungen 1,8 mm überragt, während sie in der anderen isoelektrisch oder zweiphasig ist. Diesem Urteil gemäß war die P-Zacke in 29 Fällen vergrößert, also in $\frac{1}{7}$ der Gesamtzahl. In Wirklichkeit ist jedoch das Verhältnis größer anzunehmen, da die Flimmerfälle in der Berechnung ausgeschlossen werden mußten. Die Kranken dieser Gruppe zeigten keine besonderen Eigenheiten, die sie von den übrigen unterschieden hätten, weder was das Alter, noch die Frequenz, noch den Grundumsatz

anbetrifft. Nur fand sich unter ihnen ein Fall von Mitralkstenose. Die Heilung der Hyperthyreose verursachte in 8 Fällen, bei denen ein Kontrollelektrokardiogramm aufgenommen worden war, ein Zurückgehen der P-Zacke auf die normalen Grenzen.

Die Zahl der Fälle mit gespaltener, zweiphasiger, isoelektrischer oder negativer P-Zacke ist unbedeutend.

P-R-Intervall. Die Dauer des P-R-Intervalls betrug bei 6 Kranken von 20—47 Jahren 0,10—0,11 Sekunden. Bei ihnen schwankte die Herzfrequenz zwischen 110—165 Systolen in der Minute. Die Dauer des P-R-Intervalls war bei 17 Fällen 0,17—0,20 Sekunden. Unter ihnen waren alle Altersstufen vertreten. Wenn man bedenkt, daß in diesen Fällen die Herzfrequenz nie unter 100 herabsank und sogar bei einem 14jährigen Mädchen bis 140 stieg, kann man wohl nur mit Zurückhaltung diese Zeit als streng normal ansehen. In den übrigen Fällen betrug die Dauer des P-R-Intervalls 0,12—0,16 Sekunden.

Bei Hyperthyreotikern, bei denen zwei oder mehrere Elektrokardiogramme zu verschiedenen Zeitpunkten der Krankheit aufgenommen worden sind, sah man die Dauer des P-R-Intervalls in einigen Fällen im entgegengesetzten Sinne der Herzfrequenz sich ändern, während sie wieder in anderen Fällen trotz der Änderung der Frequenz und des Grundumsatzes gleich blieb.

Die Heilung der Hyperthyreose bedingte in 34 Fällen eine Verlängerung des P-R-Intervalls innerhalb der normalen Grenzen, wobei, mit Ausnahme eines einzigen Falles, gleichzeitig die Herzfrequenz zurückging. Der auffallendste Umschwung trat bei einer 47jährigen Frau auf, bei welcher die Dauer des P-R-Intervalls von 0,10 auf 0,16 Sekunden stieg, während zu gleicher Zeit die Herzfrequenz von 165 auf 82 und der Grundumsatz von + 48% auf — 4% herabsanken. Zwischen der Frequenzverminderung und der Verlängerung des P-R-Intervalls bestand jedoch kein strenger Parallelismus.

Die Heilung des Hyperthyreoidismus brachte bei 11 Fällen keine Verlängerung des P-R-Intervalls, trotzdem bei allen diesen die Herzfrequenz sich um 20 bis 60 Systolen verminderte. Die Grenzwerte der Dauer des P-R-Intervalls waren hier 0,14 und 0,20 Sekunden. Das Alter erstreckte sich von 18—48 Jahre. Die Heilung brachte unbedeutende oder keine Veränderungen in der oben erwähnten Gruppe, bei welcher die Dauer des P-R-Intervalls 0,17—0,20 Sekunden betrug.

Q R S-Komplex. Der zeitliche Ablauf der Q R S-Gruppe schwankte zwischen 0,04 und 0,08 Sekunden in 201 Fällen. Manchmal betrafen die kürzeren Zeiten höhere Tachykardien, aber das war durchaus nicht die Regel; oft beobachtete man auch das Gegenteil. Die Heilung der Hyperthyreose bedingte keine Änderung in der Dauer des Ablaufes der Q R S-Schwankung. Nur in 7 Fällen erfolgte eine unbedeutende Verlängerung. Bei 2 Kranken von 33 und 20 Jahren bestand ein atypischer Schenkelblock und die Dauer der Q R S-Schwankung betrug 0,12 Sekunden. Bei beiden heilte die Hyperthyreose aus, — einer von ihnen bekam sogar Hypothyreoidismus — aber der Schenkelblock bestand weiter. Wahrscheinlich handelte es sich um ein gleichzeitiges Bestehen beider Zustände. Der Hyperthyreoidismus hatte keinen ätiologischen Anteil an dem Schenkelblock. Die Höhe der Q R S-Gruppe überschritt die Norm in 9% der Hyperthyreotiker. Die Heilung brachte in den meisten Fällen eine Verkürzung, in einigen Fällen eine Erhöhung, in den wenigsten keine Veränderung mit sich.

Die Höhe der Q R S-Gruppe war in 4 Fällen klein; von diesen wiesen drei organische Schädigungen des Myokards auf. Die Verknotungen und Verdickungen der Anfangsschwankung wurden nicht sehr häufig beobachtet. Die elektrische Achse war bei 67 Kranken, d. h. bei einem Drittel der Fälle, nach links abgewichen. Nach der Heilung blieb diese Ablenkung in allen Fällen bestehen und erschien noch dazu bei 6 Kranken, bei denen sie vorher nicht vorhanden war. Nach rechts war die Achse nur bei 4 Hyperthyreotikern abgewichen.

Q R S T-Komplex. Der zeitliche Ablauf dieser Gruppe war bei zwei Drittel der Hyperthyreotiker sehr kurz — 0,20—0,30 Sekunden. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Breite dieser Schwankung im umgekehrten Verhältnis zur Herzfrequenz stand. Bei einer Frequenz von über 120 Systolen pro Minute betrug die Dauer selten mehr als 0,30 Sekunden; bei über 150 war sie nie länger als 0,26 Sekunden. Stieg die Frequenz über 160, dann war die Höchstdauer 0,24; ging sie über 190, dann ging diese zurück bis auf 0,20 Sekunden. Bei hohen Tachykardien geschah oft, daß die T- und P-Zacke so verschmolzen waren, daß ihre Abgrenzung voneinander nicht mehr möglich war. Die höhere Frequenz bedingt, wie vorauszusetzen ist, kürzere Systolen. Das Gegenteil kann aber nicht mit derselben Begründung behauptet werden.

Mit Hilfe der FRIDERICIASchen Formel $s = 8,22 \sqrt[3]{P}$ berechneten wir in 33 Fällen die theoretische Normaldauer des *Ventrikel elektrokardiogramms*. Unter Annahme des von FRIDERICIA angegebenen mittleren Fehlers = 0,045 Sekunden, stimmen die aus der Rechnung sich ergebenden Zahlen mit den Werten, die aus den Elektrokardiogrammen unserer Kranken abgeleitet wurden, überein.

Die Heilung der Hyperthyreose brachte in allen Fällen eine Verlängerung des Ablaufes der Q R S T-Schwankungen mit sich. Bei einem Kranken, dessen Frequenz um 93 Systolen in der Minute abnahm, betrug diese Verlängerung 0,16 Sekunden; bei 4 Fällen, die eine Abnahme der Frequenz von 60—80 Systolen pro Minute aufwiesen, war dieselbe 0,14 Sekunden. Die größten Verlängerungen zeigten diejenigen Kranken, bei denen die größten Abnahmen der Frequenz zu verzeichnen waren. Es kann aber nicht behauptet werden, daß ein genauer Parallelismus in dieser Beziehung besteht, da das Gegenteil nicht immer zutrifft. Auf alle Fälle herrscht darüber kein Zweifel, daß die Frequenzabnahme und die Verlängerung des zeitlichen Ablaufes des Q R S T-Komplexes in ursächlichem Zusammenhang miteinander stehen.

T-Zacke. Die Höhe der T-Zacke hielt sich mit wenigen Ausnahmen in den Grenzen, die LEWIS als normal angegeben hat. Auch ihr Verhältnis mit der Q R S-Gruppe blieb im allgemeinen normal. Bei drei Fällen — darunter waren 2 junge Personen — fanden wir negative T^{II} und T^{III}, ohne daß man sie einer medikamentösen Behandlung zur Last legen konnte oder daß irgendwelche Anzeichen das Bestehen einer myokardischen Schädigung vermuten ließen. In den Elektrokardiogrammen derjenigen Kranken, die unter der Wirkung der Jodtherapie standen, konnten wir in der Hälfte der Fälle keinerlei Änderungen nachweisen; in den übrigen fanden wir Erhöhung oder Verkürzung der T-Zacke, und zwar in fast gleichem Verhältnis. Die Heilung der Hyperthyreose brachte Verkürzung der T-Zacke in 25, Verlängerung in 18 und keine Veränderung in 15 Fällen mit sich. Bei dieser Zusammenstellung mußten 8 Fälle ausgeschlossen werden. Die Richtung und der Grad dieser Änderungen standen in keinem Zusammenhang weder zu den Änderungen der Herzfrequenz, die immer sich

verminderte, noch zum Grundumsatz, der in allen Fällen zur Norm zurückkehrte. Von den Fällen, die anfangs negative T^{II} und T^{III} zeigten, wurden bei zwei neue Elektrokardiogramme aufgenommen. Beide zeigten nun positive T-Zacken. In einem Falle waren diese abnorm hoch.

Zusammenfassung. Bei der Untersuchung der Elektrokardiogramme der Hyperthyreotiker konnten wir folgendes feststellen:

Sinustachykardie sowie Kürzung des P-R-Intervalls und der Q R S T-Gruppe wird fast stets angetroffen. Vorhofflimmern kommt verhältnismäßig häufig vor. Die P-Zacke ist meistens normal, in wenigen Fällen erhöht. Die T-Zacke ist fast immer normal. In Ausnahmefällen ist sie hoch, oder in der II. und III. Ableitung negativ. Die elektrische Achse war in einem Drittel der Fälle nach links abgewichen. Während der Jodbehandlung änderte sich die elektrokardiographische Kurve nicht wesentlich. Während der Heilung nahm die Herzfrequenz ab und der vorher verkürzte zeitliche Ablauf des P-R- und Q R S T-Intervalls wurde verlängert. Die hohe P-Zacke ging zurück und die negativen T^{II} und T^{III} wurden positiv. Außerdem erlitten die vorher normalen P- und T-Zacken keine eindeutigen Veränderungen.

Epikrise. Es gibt demnach kein typisches Elektrokardiogramm der Hyperthyreose. Die wesentlichen Eigenschaften desselben haben ihren Ursprung in der Herzfrequenz. Die Tachykardie verkürzt hauptsächlich die Diastole, wodurch manchmal das Aufgehen der P- und T-Zacke ineinander bedingt wird. In geringerem Grade verursacht sie eine Verkürzung der Systole, die sich durch eine Verkleinerung des P-R-Intervalls und vor allem der Q R S T-Gruppe offenbart. Doch diese Veränderungen und die der Frequenz treten nicht immer in engem Zusammenhang miteinander auf, so daß diese Diskordanz als Ausdruck der direkten Wirkung des Schilddrüsenhormons aufgefaßt werden kann. Der Einfluß, den dieses bekannterweise in so vielen anderen Funktionen ausübt, läßt diese Annahme als wahrscheinlich gelten.

Man findet im Schrifttum Mitteilungen darüber, daß vereinzelt unvollständige atrioventrikuläre Leitungsstörung, die nach der Heilung der Hyperthyreose zurückging, beobachtet worden ist. Auch von Fällen vollständiger Leitungsstörung wird berichtet. Die autoptische Untersuchung deckte bei einigen dieser Fälle eine organische Schädigung des Hischen Bündels auf (DAVIS und SMITH). Bei allen diesen Fällen trägt wohl die Hyperthyreose nicht die alleinige Schuld an der Entstehung.

Eine weitere, seltene Anomalie ist der Schenkelblock. Sein Auftreten erreichte nicht 1% in der Untersuchungsreihe von WILLIUS und BOOTHBY, wie auch in der unserigen. Ohne Zweifel sind der Hyperthyreoidismus und der Schenkelblock zwei voneinander unabhängige Prozesse, deren Zusammenreffen zufällig ist.

Ganz besondere Beachtung verdient die *negative T-Zacke* in den Ableitungen II und III trotz ihres seltenen Auftretens; denn sie läßt wichtige Schlüsse zu. WILLIUS und BOOTHBY beobachteten sie bei drei Kranken und suchten ihren Ursprung in Gefäßschädigungen. Wir veröffentlichten später drei weitere Fälle und wiesen darauf hin, daß sie nach der Thyreoidektomie positiv wurden. DON und LANGLEY, JONAS und WICHTERLOVÁ, ROSE, WOOD und MARGOLIES berichten über ähnliche Fälle. Aus der Umkehrbarkeit schließen sie, daß bei negativer T^{II} und T^{III} nicht notwendigerweise an eine chronische

Schädigung des Myokard gedacht werden muß. GRAYBIEL und WHITE brachten weitere Beobachtungen bei jungen Hyperthyreotikern und bei Kranken mit Herzneurose, alle mit anscheinend gesundem Myokard; doch vorsichtshalber bemerken sie, daß man nicht wissen könne, ob nicht eine relativ ungenügende Blutversorgung bestehe. Sei die Erklärung wie immer sie sei, wir ziehen aus diesen Beobachtungen den folgenden praktischen Schluß: *Negative T'' und T''' berechtigen an sich durchaus nicht zu einer ungünstigen Prognose und zu einer Gegenanzeige der Thyreoidektomie.*

Schlußfolgerung. Das Elektrokardiogramm des Hyperthyreotikers zeigt keine spezifischen, konstanten Änderungen.

IV. Das Vorhofflimmern bei den Hyperthyreotikern.

Die vor kaum 20 Jahren noch fast unbekannt ätiologische Bedeutung des Hyperthyreoidismus beim Vorhofflimmern wird heutzutage gebührend gewürdigt. LEVINE erwähnte 1917 bei der Aufzählung der auslösenden Momente bei 110 Fällen von permanentem Vorhofflimmern die Hyperthyreose noch nicht; dagegen schrieb MCEACHERN und BAKER 1932 bei der Untersuchung von 575 Flimmerfällen 7,5% dieser Krankheit zu.

Die Häufigkeit des Vorhofflimmerns bei Hyperthyreotikern ist nach den Statistiken von WILLIUS und BOOTHBY, sowie von ERNSTENE und MULVEY 23%, nach MAHER und SITTLER 22%, nach BARKER 15%, nach BURNETT und DURBIN 12% und nach HAMILTON 10%.

Alle Autoren erklären, daß der *Prozentsatz der Flimmerfälle mit dem Alter zunimmt*. HAMILTON geht so weit, zu behaupten, daß wenige Hyperthyreotiker im Alter von mehr als 50 Jahren das Vorhofflimmern vermissen lassen. MAHER und SITTLER deuten diesen Umstand als Folge des gleichzeitigen Bestehens organischer Kreislaufferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Hochdruck, eine Erklärung, mit der die Forscher im allgemeinen übereinstimmen, ohne sie jedoch so ausschließlich auszusprechen. Auch die Dauer des Hyperthyreoidismus wird von den meisten als Ursache angesprochen (WILLIUS und BOOTHBY, BICKEL, PARADE, ANDERSON und ERNSTENE), während nur sehr wenige seiner Intensität eine ätiologische Bedeutung beimessen (ANDERSON, MAGEE und SMITH). Die klinische Form des Hyperthyreoidismus wird als Ursache von ERNSTENE in Betracht gezogen, indem er behauptet, daß das Vorhofflimmern beim toxischen Adenom häufiger auftritt als beim Morbus Basedowii, was jedoch ANDERSON bestreitet.

Die Häufigkeit der Herzinsuffizienz und Herzvergrößerung bei Vorhofflimmern im Gegensatz zu deren relativ seltenem Vorkommen bei nicht flimmernden Hyperthyreotikern wurde wiederholt von HAMILTON, HURXTHAL u. a. hervorgehoben.

Was die *Behandlung* betrifft, sind sich die Autoren im Grunde einig und empfehlen die subtotale Thyreoidektomie mit einer Einstimmigkeit, die sonst selten angetroffen wird. Nur bezüglich der Indikation und des günstigen Momentes der Anwendung des *Chinidins* weichen die Meinungen voneinander ab. Diejenigen, welche wie FOSTER die Normalisierung des Rhythmus vor dem Eingriff für wesentlich oder doch für vorteilhaft halten, geben Chinidin vor der Operation (PEMBERTON und WILLIUS, PARADE). Die meisten jedoch halten

dies für überflüssig. Einige gehen sogar so weit, die Anwendung von Chinidin vor der Operation direkt zu widerraten (ANDERSON, HURXTHAL, ERNSTENE). Erst nach der Operation und nur, wenn das Flimmern nicht von selbst verschwindet, beginnt ANDERSON frühzeitig mit Chinidin, am dritten Tag nach der Operation, ERNSTENE nach 10 Tagen, ROSENBLUM und LEVINE nach einem Monat, SMITH und COLVIN nach 6 Wochen. HAMILTON schließlich erklärt, daß er die therapeutische Notwendigkeit des Chinidins nicht einsehe.

Unter einer Gesamtzahl von 360 Hyperthyreotikern haben wir Vorhofflimmern vorübergehend oder dauernd bei 34 Fällen beobachtet. Von diesen Kranken

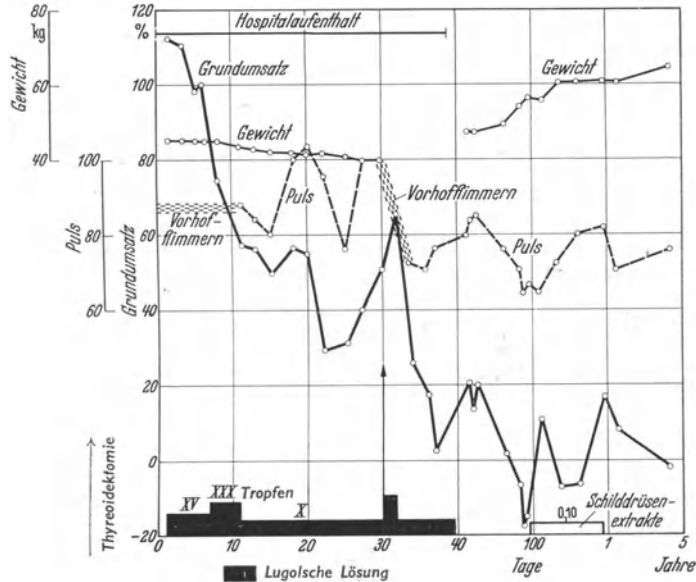


Abb. 5. 24jährige Kranke, deren exophthalmischer Kropf vor 10 Monaten begann. Sie kommt während einer hyperthyreotischen Krise mit Vorhofflimmern, aber ohne Zeichen von Herzinsuffizienz in Behandlung. Sie bekam sofort LUGOLSche Lösung, besserte sich, und gleichzeitig mit dem Absinken des Grundumsatzes verschwand das Vorhofflimmern. Die darauf vorgenommene Fernaufnahme zeigte den Herzschatten *leicht vergrößert*. Einen Monat nach der Aufnahme im Hospital, bereits in sehr gutem Zustande, nahm Professor ENRIQUE FINOCHETTO die subtotale Thyreoidektomie vor. Einige Stunden vor der Operation zeigte sich das Vorhofflimmern wieder und hielt während der ersten Tage nach der Operation an. Am siebenten Tage war der Grundumsatz zur Norm zurückgekehrt, aber am Tage der Entlassung zeigte sie parathyreoidale Ausfallserscheinungen und mußte von da ab Calcium nehmen, womit sie sich bis heute kompensiert erhielt. Vor einiger Zeit bekam sie eine schwere Erythrodermie, die jetzt wieder geheilt ist.

starben 6; 2 haben wir aus den Augen verloren, die übrigen stehen noch unter unserer Kontrolle, und zwar beträgt die kürzeste Beobachtungsdauer 2 Jahre, die längste 10 Jahre.

Aus den obigen Zahlen ergibt sich, daß das *Verhältnis* der Hyperthyreotiker mit Vorhofflimmern zu der Gesamtzahl der an Hyperthyreose Erkrankten 9,4% beträgt. Diese Ziffer ist jedoch der Wirklichkeit gegenüber zu tief gegriffen, weil manchmal in Fällen, die während der Untersuchung Sinusrhythmus zeigten, das Vorhofflimmern außerhalb der Zeit unserer Untersuchung aufgetreten sein dürfte, ein Umstand, der den Unterschied zwischen der verhältnismäßig kleinen Zahl von Flimmerfällen, die wir in der Statistik unserer Schilddrüsenkranken gefunden haben, und derjenigen anderer Autoren erklären läßt.

Von den Kranken, die Vorhofflimmern aufwiesen, waren 30 Frauen und 4 Männer. Bezogen auf die Gesamtzahl der Hyperthyreotiker, die, nach

Geschlechtern getrennt, 306 bzw. 54 beträgt, ergibt sich ein Verhältnis von 10% für Frauen und 7,4% für Männer. Der Unterschied ist klein und berechtigt

Tabelle 3. Beziehung zwischen Alter und Vorhofflimmern.

Altersgruppen	Zahl der Kranken	Zahl der Flimmerfälle
Unter 20 Jahren	31	0 = 0%
Zwischen 20 und 30 Jahren .	126	4 = 3%
Zwischen 30 und 40 Jahren .	88	5 = 6%
Zwischen 40 und 50 Jahren .	75	13 = 17%
Über 50 Jahren	40	12 = 30%
Total	360	34

nicht zur Annahme, daß das Geschlecht in spezifischer Weise das Auftreten von Vorhofflimmern bei Hyperthyreotikern beeinflußt.

Um den *Einfluß des Alters* in der Pathogenese des Vorhofflimmerns zu erforschen, stellten wir Untersuchungen an, deren Ergebnis wir in der Tabelle 3 wiedergeben. Wir teilten die

Hyperthyreotiker je nach dem Alter in 5 Gruppen ein, und stellten den Prozentsatz von Flimmerfällen für jede dieser Gruppen fest.

Hier erkennt man deutlich das mit zunehmendem Alter rasch anwachsende Verhältnis von Flimmerfällen. Besonders anschaulich ist der Vergleich der beiden extremen Gruppen: In den beiden ersten Lebensjahrzehnten findet sich kein einziger Fall von Vorhofflimmern, im Alter von über 50 Jahren beobachtet man es in fast einem Drittel der Fälle. Diese Feststellungen stimmen mit den Erfahrungen aller Autoren überein.

Wenn wir uns nun fragen, wodurch dieser Unterschied in dem Auftreten des Vorhofflimmerns bei den Hyperthyreotikern in den verschiedenen Lebensaltern bedingt ist, können wir a priori folgende Möglichkeiten annehmen: 1. Das Alter selbst als auslösendes Moment, 2. die Dauer des Hyperthyreoidismus, 3. die Intensität des Hyperthyreoidismus, 4. das Vorhandensein gleichzeitiger Kreislaufkrankungen, 5. die klinische Form des Hyperthyreoidismus.

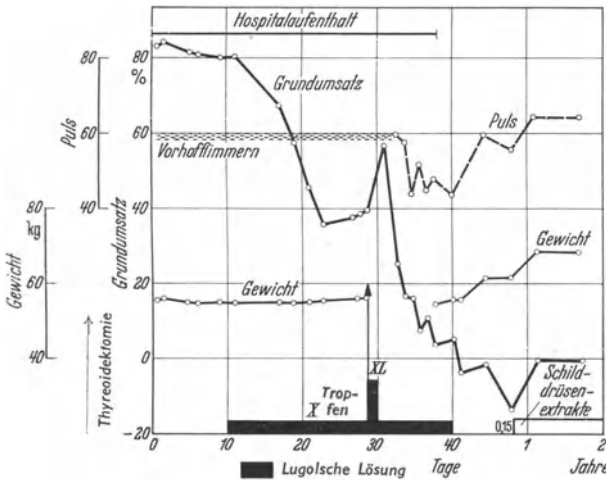


Abb. 6. 43jährige Kranke, bekam vor drei Jahren exophthalmischen Kropf. Bei der Aufnahme zeigte sich Vorhofflimmern — Abweichen der elektrischen Achse nach links — Dekompensation, leichte Vergrößerung des Herzumfanges. Während 10 Tage wird ausschließlich Ruhekur verordnet. Dann beginnt die Behandlung mit Digitalis und Jod. Patientin bessert sich ersichtlich, der Grundumsatz sinkt, aber die Arrhythmie und Herzinsuffizienz bleiben bestehen. 19 Tage später wird von Professor ENRIQUE FINOCHIETTO die subtotale Kropfresektion ausgeführt. — Patientin hatte mächtige retropharyngeale Kropfbildungen. — 4 Tage nach der Operation war das Vorhofflimmern spontan verschwunden; am folgenden Tage wurde der Grundumsatz normal und erst dann verlor sich allmählich die Herzinsuffizienz. Eine erneute Fernaufnahme zeigte, daß in diesem Moment der Herzumfang etwas größer war als auf der ersten Platte. Patientin wurde vollständig geheilt und hat die Schilddrüsenextrakte, die sie eine Zeitlang benötigte, nun ganz gelassen. In diesem Falle war anscheinend die Hyperthyreose von keinen organischen Herzleiden begleitet.

ad 1. MAGEE und SMITH machen das *Alter* an sich verantwortlich, wobei sie sich auf das Studium einer ausgedehnten Statistik stützen. Aber genau überlegt, entspricht diese Erklärung nicht ganz den Anforderungen der Kritik.

Wir könnten sie nur gelten lassen, wenn alle anderen Erklärungen sich als hin-fällig erweisen würden.

ad 2. Die *Dauer des Hyperthyroidismus* könnte die größere Häufigkeit des Flimmerns wohl unter den älteren Hyperthyreotikern erklären, denn be-greiflicherweise gibt es keinen Hyperthyroidismus von längerer Dauer bei jugendlichen Personen, und theoretisch kann man annehmen, daß das Myokard um so eher geschädigt werden kann, je länger das Leiden dauert. Es ist ja wahr, daß die Verhältniszahl der Flimmerfälle unter den frisch Erkrankten kleiner ist als unter den Hyperthyreotikern, deren Leiden schon länger besteht, was auch aus dem Studium der Statistik unserer Fälle deutlich hervorgeht. Die Unterschiede sind jedoch gar nicht so überzeugend. Es liegen auch Be-obachtungen vor, die gegen die in Frage stehende Annahme sprechen. Es sind

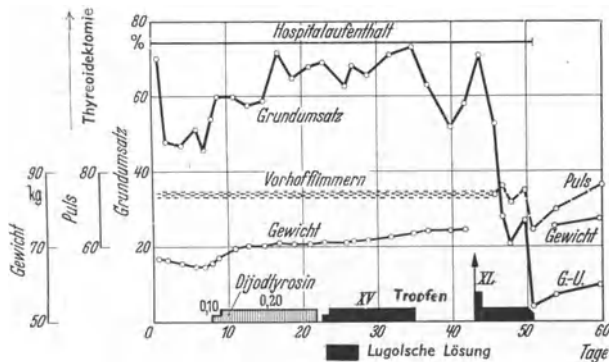


Abb. 7. 31jähriger Kranker, Eisenbahnarbeiter, hatte seit seiner Kindheit einen Kropf und bekam 3 Jahre, bevor er zu uns kam, Hyperthyroidismus. Bei der Aufnahme zeigte er Vorhofflimmern und bekam daher eine Woche lang ausschließlich Ruhekur verordnet. Später erhielt er Digitalis und nacheinander Dijodyrosin und Lugol, womit wir nach 26 Tagen aufhören mußten, weil das Jod eine Verschlechterung zur Folge hatte. Er blieb dann während einer Woche ohne Medikamente, was ihm gut tat. Dann führte Professor ENRIQUE FINOCHIETTO die subtotale Thyreoidektomie aus. Am dritten Tage nach der Operation war die Herz-tätigkeit trotz Auftretens einer Lungenkomplika-tion regelmäßig: am achten Tage war der Grundumsatz normal geworden. Kurz nach der Heilung begann der Kranke wieder seine Arbeit im Hause aufzunehmen und setzt dieselbe ohne Störungen bis heute fort. Auf unsere Bitte hin wurde er neuerlich von einem Kollegen untersucht. Dieser schreibt uns, daß er keine Anzeichen von Hyper- oder Hypothyreose gefunden habe; hingegen verzeichnet er einen mäßigen arteriellen Hochdruck (Max. 15 $\frac{1}{2}$, Min., 8 $\frac{1}{2}$), der bei der Entlassung nicht bestanden hatte.

das die Fälle vorübergehenden Vorhofflimmerns. Wir sahen einige, bei denen das Flimmern, welches anscheinend durch keine Komplikation bedingt war, eine Zeitlang andauerte, um später zu verschwinden und dem Sinusrhythmus Platz zu machen, der dann mehr oder weniger lange fortbestand. Es ist klar, daß der Ablauf dieser Fälle nicht für die Hypothese spricht, daß die *Dauer des Hyperthyroidismus* ein *entscheidender Faktor in der Pathogenese des Vorhofflimmerns* sei.

ad 3. Die *Intensität des Hyperthyroidismus* könnte unter gewissen Um-ständen als ätiologisches Moment in Betracht kommen. Wenn z. B. bei Hyperthyreotikern mit Vorhofflimmern der Grundumsatz durch alleinigen Einfluß von Jod ohne Mitwirkung eines anderen Medikaments abnimmt, kann man häufig sehen, daß sich Sinusrhythmus einstellt. Falls nun unter solchen Be-dingungen die Thyreoidektomie ausgeführt wird, so erscheint gleichzeitig mit der Verschlechterung des Krankheitsbildes und der Vermehrung des Grundumsatzes, die beide im postoperativen Stadium unvermeidlich sind, auch das Vorhofflimmern fast stets wieder. Stunden oder Tage später stellt sich die

Besserung ein und der Rhythmus wird für die Dauer normal. Abb. 5 gibt eine graphische Darstellung des erwähnten Prozesses. Es gibt andere Fälle, die sich selbst überlassen, gleichzeitig mit den Perioden der Exacerbation des Hyperthyreoidismus Vorhofflimmern zeigen und deren Rhythmus normal wird, sobald sich eine Remission einstellt. Endlich gibt es auch Patienten, die ausschließlich während der postoperativen Krise flimmern. Bei allen diesen Fällen möchte es scheinen, daß der Hyperthyreoidismus die Bedingungen für das Zustandekommen des Vorhofflimmerns schaffe, als ob die Arrhythmie von einer Intensitätsschwelle des Hyperthyreoidismus abhängt.

Andererseits kann, wenn auch seltener, das Gegenteil vorkommen. Wir beobachteten einen Fall, bei dem das Vorhofflimmern zum ersten Male gerade

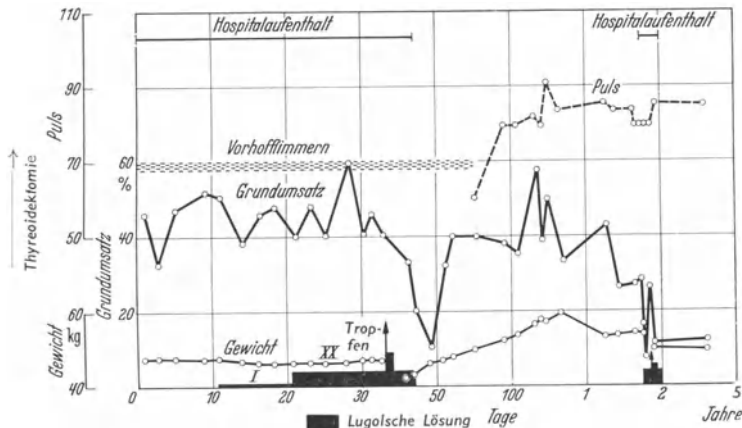


Abb. 8. 52jährige Kranke, bekam vor 17 Jahren einen hyperthyreoiden Kropf. Bei der Aufnahme fanden wir Vorhofflimmern, Aortensklerose und das Herzfeld *leicht vergrößert*. Nach einigen Ruhetagen gaben wir Digitalis und Jodbekämpfung mit LUGOLScher Lösung, 1 Tropfen täglich; als nach 10 Tagen keine Besserung eintrat, erhöhten wir die Dosis auf 20 Tropfen täglich und, als wir sahen, daß auch nach 2 Wochen keine Besserung kam, resezierte Professor RICARDO FINOCHEFFRO den rechten Lappen fast ganz. Darauf zeigte sich eine unmittelbare Besserung, gefolgt von einem sofortigen Rückfall, und gelegentlich bei einer der periodischen Visiten fanden wir, daß das Vorhofflimmern verschwunden war, ohne daß wir seine Heilung irgendeinem Medikamenten hätten zuschreiben können, auch nicht einmal einer ersichtlichen Besserung des Hyperthyreoidismus. Unter diesen Umständen zeigte eine neue Fernaufnahme des Herzens, daß der Herzumfang sich nicht verändert hatte. Da die Störungen des Hyperthyreoidismus anhielten, gelang es, die Patientin von der Notwendigkeit eines ergänzenden Eingriffes zu überzeugen, welcher von demselben Chirurgen ausgeführt wurde. Seither ist die Patientin, $3\frac{1}{2}$ Jahre lang, vollkommen geheilt.

in dem Moment auftrat, als die durch Jod erzielte Remission ihren höchsten Grad erreichte.

Von diesen Einzelfällen absehend, wollten wir den *Einfluß der Intensität des Hyperthyreoidismus* in der Gesamtheit aller Fälle untersuchen. Zu diesem Zwecke teilten wir unsere Kranken in *drei Gruppen*, je nach der Erhöhung des Grundumsatzes. 1. Gruppe unter + 35%, 2. Gruppe zwischen + 35% und + 50%, 3. Gruppe über + 50% Grundumsatzsteigerung. Das Ergebnis war folgendes: Vorhofflimmern wurde beobachtet unter 70 Kranken der ersten Gruppe bei 9%, unter 127 Kranken der zweiten Gruppe bei 7% und unter 158 Kranken der dritten Gruppe bei 11%. Die Verhältniszahl der Flimmerfälle in den verschiedenen Gruppen schwankt sehr wenig. Wenn wir nun diese Feststellungen zu den widersprechenden Folgerungen aus den Beobachtungen der oben aufgezählten Einzelfälle hinzufügen, können wir behaupten, daß die *Intensität des Hyperthyreoidismus kein schwerwiegender Faktor in der Pathogenese des Vorhofflimmerns der Hyperthyreotiker* ist.

ad 4. Die *Möglichkeit eines pathogenetischen Zusammenhanges zwischen Vorhofflimmern der Hyperthyreotiker und anderen Kreislaufkrankungen* stützt sich auf deren gleichzeitiges Vorhandensein. Der arterielle Hochdruck und die degenerativen Kreislaufkrankungen treten in derselben Lebensperiode auf. Wenn wir ihr Anwachsen graphisch darstellen, entsteht eine Kurve, die ähnlichen Verlauf zeigt wie die Kurve, die wir bekämen, wenn die Prozentzahlen der flimmernden Hyperthyreotiker aus der Tabelle 3 aufgezeichnet würden. Zur weiteren Begründung sei noch hinzugefügt, daß Arteriosklerose und arterieller Hochdruck an und für sich schon genügende Ursachen für das Vorhofflimmern abgeben.

Wir haben die in Frage stehende Hypothese an Hand der an unseren Kranken gemachten Beobachtungen einer Kontrolle unterzogen. In jedem einzelnen Falle forschten wir sorgfältig vom klinischen und röntgenologischen Standpunkte aus nach dem Vorhandensein von Arteriosklerose, Hypertension und Rheumatismus, und zwar fanden wir in 9 Fällen Arteriosklerose, in weiteren 9 Fällen arteriellen Hochdruck und in 3 Fällen Rheumatismus. *Tabelle 4* bringt unsere Fälle von Vorhofflimmern, nach ihrem Alter und den begleitenden Erkrankungen gruppiert, wieder.

Tabelle 4. Beziehungen zwischen Alter und Begleiterkrankungen bei Hyperthyreotikern mit Vorhofflimmern.

Altersgruppen zwischen	Zahl der Kranken mit Vorhofflimmern	Arteriosklerose	Hochdruck	Rheumatismus	Flimmerfälle ohne Begleiterkrankung
20 und 30 Jahren . .	4	0	0	1	3
30 und 40 Jahren . .	4	1	0	1	2
40 und 50 Jahren . .	12	4	4	2	2
Über 50 Jahren . . .	11	5	5	1	0
	31 ¹	10	9	5	7

Das Studium dieser Tabelle bietet uns viel Interessantes. Bei allen Kranken im Alter von über 50 Jahren findet sich der Hyperthyreoidismus mit Prozessen vergesellschaftet, die bekanntlich für sich allein imstande sind, Vorhofflimmern hervorzurufen. Bei der Mehrzahl der Vierziger ist dasselbe der Fall. Im vierten und dritten Jahrzehnt sinkt jedoch dieses Verhältnis auf die Hälfte bzw. auf ein Drittel herab. Diese Feststellungen gestatten somit die wohlbegründete *Annahme*, daß die mit fortschreitendem Alter zunehmende Zahl der Flimmerfälle bei Hyperthyreotikern darauf beruht, daß sich bei diesen Kranken gleichzeitig Arteriosklerose und Hypertension entwickeln. Auf diesem günstigen Boden kommt es unter dem Einfluß des Hyperthyreoidismus leicht zum Vorhofflimmern. Diese Auffassung erklärt auch, warum die Zahl der Flimmerfälle mit der Dauer des Hyperthyreoidismus zunimmt, denn, wie wir schon sagten, nur alte Leute können eine längere Dauer der Krankheit aufweisen. Mit anderen Worten: Die Dauer des Hyperthyreoidismus ist nur dem Anscheine nach eine Ursache des Vorhofflimmerns, da sie selbst vom Alter abhängt.

ad 5. Auf eine etwa bestehende *Beziehung zwischen dem Vorhofflimmern und den klinischen Formen des Hyperthyreoidismus*, worauf wir in der Literatur-

¹ 3 Fälle, bei denen die Röntgenaufnahme nicht gemacht wurde, sind hier nicht eingeschlossen.

übersicht schon anspielten, wollen wir hier *nicht* näher eingehen. Die Anhänger des Dualismus in der von PLUMMER begründeten Auffassung versichern, daß das Vorkommen der Flimmerfälle beim toxischen Adenom häufiger ist als beim exophthalmischen Kropf, und sie glauben nicht, daß dieses häufigere Auftreten vom Alter abhängt.

In dem offiziellen Bericht des IX. Kongresses der Asociación Médica Argentina über „Klinik des Hyperthyreoidismus“ haben wir die Gründe dargelegt, die uns von der dualistischen Auffassung abbrachten und uns die *einheitliche Theorie* nahelegten. Wir wollen daher diese Frage hier nicht behandeln.

Das *Elektrokardiogramm*. Bei allen Hyperthyreotikern mit Vorhofflimmern machten wir wenigstens ein Elektrokardiogramm. Bei der Untersuchung der Aufzeichnungen fanden wir eine höchste Herzkammerfrequenz von 190, eine geringste von 90. Die niedrigen Ziffern entsprechen Kranken mit Jod- und Digitalisbehandlung. Die elektrische Achse war nach rechts abgewichen in zwei Fällen — beides Mitralfehler — und nach links in 13 Fällen, was mit der großen Zahl der Arteriosklerotiker und Hypertoniker in Zusammenhang steht. Die Untersuchung der Elektrokardiogramme ergab keine Tatsachen von besonderem Interesse, abgesehen von einer niedrigen Voltzahl in 3 Fällen, von denen zwei starben; der eine im Koma, der andere nach der Thyreoidektomie. Die Autopsie des letzteren deckte das Bestehen einer Koronarsklerose auf. Der dritte Fall war eine Hyperthyreotikerin mit Arteriosklerose. Es bestand Herzinsuffizienz, die sich durch Behandlung besserte, wobei die elektrokardiographischen Zacken höher wurden. Die Kranke wurde später operiert und wurde gesund.

Bei 21 Fällen wurde nach der Ausheilung durch Thyreoidektomie ein neues Elektrokardiogramm aufgenommen. In 20 Fällen ergab dasselbe Sinusrhythmus mit einer mittleren Frequenz von 76 Pulsationen ohne bemerkenswerte Besonderheiten; nur in einem Falle mit Mitralklappenstenose dauerte das Flimmern an.

Der *Herzumfang der Hyperthyreotiker mit Vorhofflimmern* war, wie wir mittels Röntgenfernaufnahme feststellen konnten, bei 2 Kranken normal, bei den übrigen vergrößert. Das Krankenmaterial, das wir hierfür untersuchten, bildet einen Teil derjenigen Hyperthyreotiker, die wir zum Studium der Größe des Herzumfanges verwendeten. Natürlich gelten auch für diese Gruppe die Behauptungen, daß Hyperthyreoidismus für sich allein keine Vergrößerung des Herzvolumens bewirkt, und wenn der Herzumfang vergrößert ist, man das Bestehen einer Kreislauferkrankung neben dem Hyperthyreoidismus, insbesondere Arteriosklerose, Hypertension und Rheumatismus, annehmen muß.

Als Ergänzung zu den genannten Folgerungen haben wir uns die *Aufgabe* gestellt, zu ermitteln, ob das *Vorhofflimmern an sich imstande ist, Änderungen der Herzgröße zu bewirken*, unabhängig von der Herzinsuffizienz, die oft, wenn auch nicht immer, als Begleiterscheinung auftritt. Um diese Frage zu lösen, machten wir bei einigen Patienten in zwei wenig oder weit auseinanderliegenden Zeitpunkten Röntgenaufnahmen, und zwar so, daß das eine Mal Vorhofflimmern, das andere Mal Sinusrhythmus bestand. Auf Grund der dabei gemachten Erfahrungen kamen wir zu der Erkenntnis, daß das *Vorhofflimmern an sich keine Ursache für die Vergrößerung des Herzens zu sein scheint*. Diese Schlußfolgerung stimmt mit den experimentellen Befunden von STEWART und HAMILTON überein, die bei Hunden experimentell Vorhofflimmern erzeugten und dabei

keine Veränderungen des Herzvolumens beobachten konnten. Wenn solche vorhanden waren, so waren sie unbedeutend. Auch steht sie in Einklang mit dem regelmäßigen Fehlen einer Herzvergrößerung in Fällen von Vorhofflimmern bei gesunden Herzen, worüber in dem Schrifttum zahlreiche Beobachtungen mitgeteilt worden sind (ORGAIN, WOLF und WHITE).

Außerdem verfügen wir über 13 Fälle, bei denen nach der Heilung des Hyperthyreoidismus eine zweite Röntgenaufnahme gemacht worden ist, und zwar nachdem der Sinusrhythmus sich wieder eingestellt hatte. Bei den meisten dieser Fälle zeigte sich keine Verkleinerung des Herzens, was als Bestätigung der oben geäußerten Schlußfolgerung gelten kann. Nur bei drei Fällen stellten wir eine Verkleinerung des Herzens fest. Hier handelte es sich jedoch um Kranke, die vor der Operation an Herzinsuffizienz litten. Sie zwingen uns also nicht, unser Urteil zu revidieren; denn es dürfte die Herzinsuffizienz sein, wie HURXTHAL sagt, und nicht das Vorhofflimmern, das Vergrößerung des Herzens bewirkt.

Symptome der Herzinsuffizienz fanden wir bei 15 Kranken. Bei allen war das Herz mehr oder weniger vergrößert. 13 von ihnen hatten Arteriosklerose, arteriellen Hochdruck oder rheumatisches Herzleiden. PARDEE, WHITE, BRILL und ERNSTENE u. a. sind der Meinung, daß das Vorhofflimmern die Ursache der Herzinsuffizienz sei. LUTEN und JEFFREYS hingegen vertreten die gegenteilige Ansicht, welche viel für sich hat, nämlich, daß bei der Gleichzeitigkeit von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz diese letztere das Primum movens für das Flimmern ist und nicht umgekehrt. Die aus unseren Beobachtungen abgeleitete Erfahrung scheint die erste Annahme zu stützen, da die Proportion der dekompensierten Hyperthyreotiker unter den flimmernden Fällen größer ist als unter den nicht flimmernden. Man muß aber auch zugeben, daß, wenn Flimmern und Herzschwäche zu gleicher Zeit auftreten, beide die Folge eines Hyperthyreoidismus sein können, der auf ein durch andere Krankheiten geschwächtes Myokard einwirkt.

Verlauf. Je nach dem Verlauf unterscheidet man gewöhnlich drei Typen: Flimmern in Form von Anfällen, vorübergehendes und dauerndes Flimmern. Offenkundig handelt es sich hier um eine anfechtbare Einteilung; denn wahrscheinlich ist jedes dauernde Flimmern vorher vorübergehend gewesen, und bei einem Falle, welcher die vorübergehende Form zeigt, ist es nicht möglich, vorauszusagen, ob er nicht die Dauerform annehmen werde. Wenn wir auch weiterhin diese Einteilung anwenden, müssen wir doch zugeben, daß sie nur dazu dient, einen besonderen Zustand in einem bestimmten Moment der Entwicklung des Leidens zu bezeichnen, der später Berichtigungen erfahren kann, und daß sie kein Ausgangspunkt für pathogenetische Betrachtungen und prognostische Bewertungen ist.

Behandlung und Ergebnisse. Der Nachweis des Vorhofflimmerns, sei es vorübergehend oder dauernd, bei einem Hyperthyreotiker jedweder Form stellt für uns eine strenge und fast absolute Indikation für die subtotale Thyreoidektomie dar. Wir kennen keine andere Einschränkung derselben als diejenige, die etwa die voraussichtliche Unfähigkeit des Kranken, das Operationsrisiko zu ertragen, auferlegt. Dies ist aber eine Ausnahme dank der Möglichkeit, das Operationsrisiko durch nötigenfalls etappenweises Vorgehen weitgehend zu verringern. Es könnte überflüssig erscheinen, die Gründe anzuführen, warum wir die chirurgische Methode vorziehen, wenn es nicht immer noch Ärzte gäbe,

die in diesen Fällen andere Mittel von zweifelhaftem Erfolg, jedenfalls aber von langsamer Wirkung vorziehen. Die Thyreoidektomie ist das einzige Vorgehen, mit welchem sich innerhalb weniger Tage dauernde Heilung erzielen läßt. Diese Überlegung kann uns nicht gleichgültig sein, denn die große Zahl organischer Herzleiden, welche sich beim Vorhofflimmern neben dem Hyperthyreoidismus vorfinden, gebietet es, *möglichst früh die Mehrbelastung der Herzarbeit beim Hyperthyreotiker zu beseitigen*. Unsere Aufgabe als Kliniker wird also im wesentlichen darin bestehen, *den Kranken zur Operation vorzubereiten, den günstigen Zeitpunkt für dieselbe festzustellen*, dem Chirurgen die Möglichkeit des einzeitigen Eingriffes oder auch die Notwendigkeit des etappenweisen Vorgehens anzugeben, und ihn bei der Nachbehandlung zu unterstützen.

Jod und Digitalis sind die wesentlichen Medikamente für die Behandlung vor der Operation.

Wir verabreichen das Jod systematisch in Form der LUGOLSchen Lösung, 10 Tropfen täglich, bei allen klinischen Formen des Hyperthyreoidismus. Es gibt Kranke, bei denen die Jodbehandlung nichts nützt, aber wir haben auch kaum Verschlechterungen gesehen, die auf dieselbe zurückgeführt werden konnte. Jedenfalls waren solche Verschlechterungen leichter Art und gingen immer unmittelbar nach Aussetzen der Jodbehandlung zurück (Abb. 7). PARADE, MISSKE und SYLLA geben dem Dijodtyrosin den Vorzug und schreiben ihm eine Überlegenheit über die LUGOLSche Lösung zu. Wir haben von ihm wieder Abstand genommen, denn wie wir in einer früheren Arbeit schon mitteilten, sind wir zur Einsicht gekommen, daß das Dijodtyrosin nur durch seinen Jodgehalt wirkt.

Wir verschreiben die *Digitalispräparate* in der individuell wirksamen Dosis nur dann, wenn Symptome von Herzinsuffizienz bestehen, eine Norm, nach der sich auch ERNSTENE richtet. Außer diesem Falle dürfen diese Mittel wohl angewendet werden, doch ist von ihrer Anwendung gar kein Nutzen zu erkennen. Es ist ja fast überflüssig zu sagen, daß sie zu dem einfachen Zwecke, die Herzfrequenz herabzusetzen gar nicht gerechtfertigt sind, weil sie nicht in diesem Sinne wirken. Nicht ausreichend begründet erscheint der Vorschlag von PEMBERTON und WILLIUS, 4—5 Tage vor der Operation die Digitalisverabreichung auszusetzen, um die Durchträngung der Gewebe zu vermeiden. Die Herzinsuffizienz muß so behandelt werden, als ob der Kranke nicht hyperthyreotisch wäre, und bei bestehender Indikation muß man Salyrgandiuretika hinzufügen. Absolute und lang dauernde Bettruhe, wie sie gewöhnlich verordnet wird, ist nur bei bestehender Herzinsuffizienz gerechtfertigt. Im gegenteiligen Falle, ob Vorhofflimmern besteht oder nicht, hat sich uns in der Praxis erwiesen, daß die Kranken von einer mäßigen Ruhetur mehr Vorteil haben. Schließlich haben wir eine allgemeine Krankendiät eingeführt, die quantitativ ausreichend und qualitativ vollständig ist, und die das tierische Eiweiß nicht ausschließt. Wenn Ödeme bestehen, schränken wir die Flüssigkeiten ein.

Unter Befolgung der aufgezählten Vorschriften sind die meisten Kranken innerhalb 2—3 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Lugol in der Lage, operiert zu werden, manchmal schon früher. Serienweise Grundumsatzbestimmung in der in Abb. 6 veranschaulichten Form ermöglicht die Wahl des richtigen Augenblicks für die Operation. Allerdings kann derjenige, der ausreichende Erfahrung besitzt, davon immer mehr Abstand nehmen und sich allein von dem Ergebnis klinischer Beobachtung leiten lassen.

In den günstigsten Fällen sinkt unter alleinigem Gebrauch von Jod der Grundumsatz, und der Sinusrhythmus stellt sich wieder ein. Offensichtlich ist der Einfluß des Jods auf das Flimmern ein indirekter, infolge der Besserung des Hyperthyreoidismus. Es gibt Kranke, bei denen trotz der Besserung das Flimmern fort dauert, gar nicht zu reden von denjenigen Patienten, bei denen die Behandlung keinen Nutzen gebracht hat. Aber selbst in diesen Fällen nehmen wir von dem Chinidin Abstand, da die Erfahrung uns gelehrt hat, daß in diesen Fällen das Flimmern stets sehr bald nach der Operation wieder erscheint, manchmal sogar schon während der Operation oder in den Stunden, die ihr vorangehen.

Die *subtotalen Thyreoidektomie bringt die Heilung des Hyperthyreoidismus*, wenn die zurückbleibende Drüsenmenge genügend klein ist (5—10 g). Das Vorhofflimmern verschwindet gewöhnlich in der Folge, sozusagen spontan, ohne daß es notwendig wäre, zu irgendeinem spezifischen Heilmittel zu greifen. Das Normalwerden des Herzrhythmus ist im wesentlichen von der Heilung des Hyperthyreoidismus abhängig; aber es kann auch der Hyperthyreoidismus verschwinden, ja es kann sogar zum Hypothyreoidismus kommen und das Vorhofflimmern bleibt doch bestehen. Umgekehrt kann der Hyperthyreoidismus fort dauern und das Flimmern verschwinden. Von diesen drei Möglichkeiten haben wir am häufigsten die erstere gesehen. In diesen Fällen kehrt gewöhnlich zuerst der Grundumsatz auf die Norm zurück, worauf der Sinusrhythmus sich einstellt. Ein anderes Mal ist das Gegenteil der Fall. Wenn die Heilung des Hyperthyreoidismus außer Zweifel steht, muß man angesichts des Fortbestehens des Vorhofflimmerns daran denken, daß gleichzeitig ein Herzleiden besteht, das imstande ist, diesen Zustand aufrechtzuerhalten, wie dies HURXTHAL, ROSENBLUM und LEVINE, ERNSTENE und MULVEY und BOAS hervorheben. Wir verfügen über einen einzigen derartigen Fall. Er wurde vor 2 Jahren operiert. Seitdem hat sich ein mäßiger Hypothyreoidismus erhalten, den wir mit Absicht nicht angehen; es besteht Mitralstenose. Die dritte Möglichkeit endlich erfordert keine weiteren Kommentare, denn sie ist eigentlich eine Art vorübergehenden Flimmerns. Tatsächlich hat die sparsam ausgeführte Thyreoidektomie nur eine Abschwächung des Hyperthyreoidismus erzielt, und infolgedessen verschwindet das Vorhofflimmern. Dieses kann jedoch wieder erscheinen, da ja die Vorbedingungen seines Auftretens gegeben sind.

Die *postoperative Behandlung* ist im wesentlichen die gleiche wie die nach der Operation der nicht komplizierten Hyperthyreotiker, Jod, Zuckerinfusionen usw. Wir setzen die Digitalisbehandlung fort, wenn ihre Indikation vor der Operation gegeben war, d. h. wenn Herzinsuffizienz bestand. Wir verstehen nicht, warum ANDERSON die frühzeitige postoperative Anwendung des Chinidins fast unmittelbar nach dem Eingriff empfiehlt. Wir unsererseits ziehen es vor zu warten, bis die Heilung des Hyperthyreoidismus vollständig ist, und nur dann, wenn der Sinusrhythmus sich nicht wieder einstellt, halten wir Chinidin für angezeigt. Von unseren Kranken heilten 22 durch die Thyreoidektomie aus. In 20 Fällen verschwand das Flimmern. Die übrigen zwei erhielten Chinidin wochenlang nach der Operation und erlangten normalen Rhythmus: Einer davon dauernd, der andere vorübergehend. Über den letzteren haben wir schon früher berichtet. Er hat eine alte Mitralstenose und aus diesem Grunde haben wir auf der Chinidinverabreichung nicht bestanden. Es liegt kein Grund vor,

anzunehmen, daß wir mit frühzeitiger Chinidinbehandlung, d. h., wenn wir dieselbe vor dem Verschwinden des Hyperthyreoidismus begonnen hätten, einen besseren Erfolg gehabt haben würden. In allen Fällen war die Heilung eine endgültige und gestattete die Wiederaufnahme der vor der Erkrankung geübten Tätigkeit, die in einigen Fällen Schwerarbeit verlangte. Der nach der Operation am längsten beobachtete Fall steht 10 Jahre unter unserer Kontrolle.

Bei 5 Operierten, deren Hyperthyreoidismus nicht geheilt wurde, dauerte das Vorhofflimmern an. Wir haben nichts getan, um die Arrhythmie zu beseitigen, da doch die Ursache fortbestand. Wir bestehen einfach darauf, daß nochmals operiert werde.

Zwei starben infolge der Operation. Wenn man sich den schweren Zustand dieser Patienten vor Augen hält, ist eine Sterblichkeit von weniger als 7% gering. Der Operation entzogen sich 5. Von diesen haben wir von einem die Spur verloren; 3 sind gestorben. Als wir diese Kranken zum erstenmal zu Gesicht bekamen, erlaubte ihr Zustand die Annahme, daß sie in einer Sitzung operiert werden konnten. Von ihnen starben zwei 50jährige innerhalb von Monaten, direkt infolge ihrer hyperthyreotischen Komplikationen. Ein weiterer Grund zugunsten der chirurgischen Behandlung.

Epikrise. Die Gesamtheit der im obigen vorgebrachten Tatsachen gibt uns den Beweis, daß der *Hyperthyreoidismus ein auslösendes Moment des Vorhofflimmerns* ist. Das Abklingen des Flimmerns nach der Heilung der Hyperthyreose zeigt deutlich die kausale Abhängigkeit. Wir kennen wohl einige Erscheinungen dieser Beziehung, den inneren Zusammenhang jedoch kennen wir nicht.

Zu ihrer Erklärung wird das in Übermaß ausgeschiedene Schilddrüsenhormon herangezogen, das sich auf die Herzzinnervation auswirkt. Zugunsten dieser Theorie könnte man die Experimente von NAHUM und HOFF anführen, die durch Injektion von Acetyl-B-Methylcholinchlorür bei Hyperthyreotikern mit Sinusrhythmus vorübergehend Flimmerzustände erzeugten. Man sucht auch eine Erklärung in dem direkten Einfluß auf die Myokardfasern. Dagegen sprechen aber vielleicht die Versuche von YATER, der bei autoptischen Nachprüfungen an 69 Herzen flimmernder Hyperthyreotiker keine konstanten, spezifischen Gewebsschädigungen nachweisen konnte. Endlich wird auch die mechanische Mehrarbeit, die die Erfordernisse der vermehrten Verbrennung beanspruchen, angeführt. Keine dieser Erklärungen ist erwiesen und alle sind anfechtbar.

Sei dem wie immer, sicher ist, daß der Hyperthyreoidismus an sich ausreichende Ursache des Vorhofflimmerns sein kann. Daher glauben wir, daß MAHER und SITTLER übertreiben, wenn sie sagen, daß die Hauptursache des Vorhofflimmerns in einer strukturellen Herzerkrankung gelegen sei — Rheumatismus, Coronarsklerose, Hochdruck — während sie dem Hyperthyreoidismus nur die Rolle eines beschleunigenden Faktors zuschreiben.

Es läßt sich aber nicht leugnen, daß Arteriosklerose und arterieller Hochdruck, die so häufig bei Hyperthyreotikern mit Vorhofflimmern beobachtet werden, einen geeigneten Boden für das Zustandekommen des Flimmerns schaffen. Diesem Umstande schreiben wir die Zunahme der Flimmerfälle bei Hyperthyreotikern mit wachsendem Alter zu. Nach unserer Auffassung bildet das Zusammentreffen von Hyperthyreoidismus und Arteriosklerose oder arteriellem Hochdruck eine gleichsinnig wirkende Gemeinschaft, welche die jeder

einzelnen derselben eigene Fähigkeit, Vorhofflimmern zu erzeugen, vervielfältigt. Diese Anschauung beruht auf zwei Beobachtungsergebnissen, die einander ergänzen: Erstens ist das Flimmern bei jugendlichen Hyperthyreotikern selten, — hier fehlt die organische Begleiterkrankung — und zweitens kehrt in den vollständig ausgeheilten Fällen nach der Thyreoidektomie das Vorhofflimmern niemals wieder, obgleich sie Arteriosklerotiker oder Hypertoniker bleiben, und obgleich sie anderen Schädigungen ausgesetzt sind, die offenbar die spezifische — nämlich Flimmern erzeugende — Wirkung des Schilddrüsenhormons nicht besitzen.

Schlußfolgerungen. Die Verhältniszahl der Hyperthyreotiker mit Vorhofflimmern wächst mit dem zunehmenden Alter. Diese Tatsache beruht auf der Zunahme der Arteriosklerose und Hypertension mit dem Alter. Bei jedem Hyperthyreotiker mit Vorhofflimmern ist es also geboten, den Kranken auf ein begleitendes Herzleiden zu untersuchen. Das Herzvolumen ist bei den Hyperthyreotikern mit Vorhofflimmern gewöhnlich vergrößert. Die Vergrößerung wird nicht durch das Vorhofflimmern selbst verursacht. Sie entsteht vielmehr durch gleichzeitig bestehende Kreislaufkrankungen und Herzinsuffizienz, die durch den Hyperthyreoidismus auf dem Boden einer organischen Krankheit ausgelöst wird.

Die subtotale Thyreoidektomie ist gegenwärtig die rationelle Behandlung des mit Vorhofflimmern komplizierten Hyperthyreoidismus. Jod in allen Fällen und Digitalispräparate bei Herzinsuffizienz sind die wesentlichen therapeutischen Hilfsmittel für die vor- und nachoperative Behandlung. Das Chinidin ist nur ausnahmsweise in der Nachbehandlung angezeigt, wenn trotz der Heilung des Hyperthyreoidismus das Flimmern fortbesteht, vorausgesetzt, daß gegen seine Anwendung keine Kontraindikationen bestehen.

Das Weiterbestehen des Vorhofflimmerns kann darauf beruhen, daß die Resektion unzureichend war und infolgedessen der Hyperthyreoidismus nicht geheilt wird, oder auch auf dem Vorhandensein einer Kreislaufkrankung, die den Fortbestand des Flimmerns bedingen kann.

V. Der Blutdruck bei den Hyperthyreotikern.

Die Erhöhung des Pulsdruckes — PENDESCHES Symptom — ist anscheinend die hauptsächlichste der Druckveränderungen, die der Hyperthyreoidismus hervorruft. Nach HARRIS unterscheidet diese Erscheinung die hyperthyreotische Tachykardie von der anderen Ursprungs. Er schlägt sie sogar als Erkennungszeichen für die Differentialdiagnose vor. DAVIES und EASON behaupten, daß man dieses Symptom als Gradmesser der Entwicklung der Hyperthyreose benutzen kann; denn es stehe damit in Zusammenhang und laufe mit den Veränderungen des Grundumsatzes parallel. KRUMBHAAR, GOTTA, ROSENBLUM und LEVINE weisen auf den postoperativen Rückgang bei den geheilten Fällen hin.

Nach HIRSCHFELDER, WILLIUS und BOOTHBY, LEWIS und WHITE ist der systolische Hochdruck die vorwiegendste Ursache dieser Erhöhung des Pulsdruckes. Diese Ansicht wird von BANSI und GROSCURTH, sowie RAHM und PARADE nicht geteilt. Sie halten den niederen diastolischen Druck für den wesentlichen Faktor. HAMILTON, HURXTHAL und LEVINE glauben an eine divergierende Bewegung des Maximum- und Minimumdruckes. Wir selbst

sind der gleichen Meinung, doch legen wir das Hauptgewicht auf das Absteigen des Minimums, ganz ähnlich dem Vorgang, den man bei der Aorteninsuffizienz (WIECHMANN) und beim arteriovenösen Aneurysma beobachtet.

Von dem Grundgedanken ausgehend, daß die Druckänderungen funktioneller Art und daher reversibel sind, glaubten wir, daß die vergleichende Untersuchung der Werte bei einem und demselben Individuum vor und nach der Heilung die beste Art und Weise wäre, diese Veränderungen klarzulegen und in der Auslegung derselben vielleicht einen Schritt vorwärts zu kommen. Auf diese Art ist dieselbe Person ihr eigenes Vergleichsobjekt und die Folgerungen, die man aus den Ergebnissen dieser Untersuchung ziehen kann, sind besser begründet als diejenigen, die man durch Beziehung auf Standardwerte gewinnen würde.

Zu diesem Zwecke wurden 100 Fälle in Serien untersucht. Bei ihnen wurde der *Blutdruck während des Hyperthyreoidismus und zu verschiedenen Zeiten nach der Thyreoidektomie* mittels des Baumanometers von uns persönlich bestimmt. Bei allen Fällen waren objektive Anzeichen erreichter Heilung vorhanden. Es galt für uns als Regel, mehrere Ablesungen des Blutdruckes zu machen und stets die niedrigsten Werte aufzuschreiben.

Ergebnisse. Die Amplitude des Pulsdruckes war in 75% durch die Heilung verringert. Die auffallendsten Verringerungen waren: 7 cm bei einer 59jährigen Frau und $6\frac{1}{2}$ bis 5 cm in 6 Fällen, deren Alter zwischen 48 und 21 Jahren schwankte. Bei 38 Fällen war eine konvergierende Bewegung zu verzeichnen, d. h. ein Absteigen des Maximum- und ein Aufsteigen des Minimumdruckes. Der Pulsdruck zeigte keine Veränderung bei 13, und eine Erhöhung bei 12 Fällen.

Rückblickend können wir also daraus schließen, daß während des *Hyperthyreoidismus der Pulsdruck fast immer erhöht* ist. Der systolische Druck wurde nach der Heilung bei 53 Fällen vermindert, blieb gleich bei 15 und bei 32 Fällen wurde er erhöht. Der diastolische Druck dagegen war erhöht bei 77 Fällen, blieb gleich bei 13 und war vermindert bei 10 Fällen.

Daraus folgern wir, daß bei *Hyperthyreotikern der systolische Druck oft ansteigt* — bei der Hälfte unserer Fälle —, während *der diastolische Druck fast immer abnimmt*. Ohne auf ein langwieriges Untersuchen der Zahlen einzugehen, können wir sagen, daß im allgemeinen das Absteigen des Minimumdruckes bedeutender und konstanter ist als das Aufsteigen des Maximumdruckes.

Im ganzen ergibt sich also, daß die Vermehrung des Pulsdruckes während des Hyperthyreoidismus hauptsächlich einer Abnahme des Minimums und in geringerem Grade einer Erhöhung des Maximums zuzuschreiben ist.

Aber das war nicht immer der Fall. Bei 37 Fällen dürfte nach unserem Dafürhalten die Vermehrung des Pulsdruckes durch ausschließliche Erhöhung des Maximumdruckes entstanden sein, oder auch durch gleichzeitiges Ansteigen des Maximums und Minimums, wobei das erstere stärker anstieg als das letztere oder umgekehrt.

Epikrise. Die *Abnahme des Minimumdruckes* ist eine *fast konstante und oft auffallende Erscheinung*. Sie bildet unseres Erachtens den eigentlichen Ausdruck des Einflusses der Hyperthyreose auf das Gleichgewicht des Blutdruckes. Man möchte sagen, die Schilddrüsenfunktion beeinflusse in selektiver Weise die Regulierung des diastolischen Druckes. Diese Anschauung fußt auf der folgenden Beobachtung, die den Wert eines Experimentes mit Probe und Gegenprobe beansprucht: Bei einer und derselben Person machten wir periodische Druck-

bestimmungen. Bei mehreren Fällen konnten wir beobachten, wie der niedrige diastolische Druck mit der Heilung allmählich sich normalisierte, um beim Auftreten des Hypothyreoidismus entschieden anzusteigen und endlich auf die Wirkung der Organtherapie hin wieder zur Norm zurückzukehren. Die Erhöhung des Druckes beim Hypothyreotiker ist ein Symptom, das wir manchmal allen anderen klinischen Anzeichen des Hypothyreoidismus vorangehen sahen.

Die Änderung des Pulsdruckes wird gewöhnlich als eine Erscheinung der Anpassung an die Erfordernisse des hyperthyreotischen Zustandes ausgelegt. Man kann jedoch behaupten, daß der Grundumsatz und der Pulsdruck nicht in engem Zusammenhang miteinander stehen. Aus diesem Grunde werden die arithmetischen Formeln von READ und GALE, die den Grundumsatz aus der Herzfrequenz und den Pulsdruck berechnen wollen, keinen Anspruch auf Genauigkeit machen können (BÖGER und VOIT).

LERMAN und MEANS berichten, daß der Pulsdruck beim männlichen Geschlecht verhältnismäßig größer ist als bei dem weiblichen. Wir konnten keinen Unterschied bei beiden Geschlechtern feststellen.

WILLIUS und BOOTHBY meinen, daß der Maximumdruck beim toxischen Adenom höher ist als bei der Basedowschen Krankheit, und daß dagegen der Pulsdruck beim ersteren kleiner ist als beim letzteren. Nach unseren Beobachtungen zu schließen, scheint die klinische Form an keine besonderen Druckveränderungen gebunden zu sein.

Das Alter löst anscheinend keine charakteristische Druckreaktion bei der Hyperthyreose aus, vorausgesetzt, daß kein arterieller Hochdruck vorhanden ist. Wir sahen Fälle vorgeschrittenen Alters, die während des Hyperthyreoidismus sehr großen Pulsdruck zeigten, während nicht wenige junge Patienten das Gegenteil aufwiesen.

Die systolische Hypertension beim Hyperthyreoidismus ist im allgemeinen mäßig. Ist diese aber sehr ausgesprochen, so muß man an das Zusammenreffen von Krankheiten denken, die nicht miteinander in Zusammenhang stehen, und man muß darauf gefaßt sein, daß in diesen Fällen die Heilung der Hyperthyreose die Hypertension nicht bessert.

KRUMBHAAR teilt mit, daß der Hyperthyreoidismus den Maximumdruck nicht über 17 cm erhöht. HURXTHAL gibt als Maximum 20 cm an. Diese Zahlen kann man wohl gelten lassen, jedoch nur als einfache Orientierung. Unter unseren Kranken waren 6 mit Werten über 20 cm. Bei ihnen bestand der Hochdruck mit Ausnahme eines einzigen Falles nach der Heilung fort. Von Interesse ist es auch hinzuweisen, daß der hyperthyreotische Zustand die Druckverhältnisse der Kranken mit starker Hypertension nicht ändert, ganz im Gegensatz zu den Hyperthyreotikern mit normalem Druck.

Unter den geheilten Hyperthyreotikern soll die Anzahl der Hypertoniker größer sein als bei den Nichthyperthyreotikern gleichen Alters. BOURNE meint, daß es sich dabei um ein Überbleibsel der Hyperthyreose handelt. ROSENBLUM und LEVINE dagegen glauben hier nicht an eine kausale Beziehung; sie sind vielmehr der Ansicht, daß der Hyperthyreoidismus und die Hypertension auf einem konstitutionell bedingten, für beide Krankheiten günstigen Boden entstehen. Die Autoren bleiben den Beweis für diese Behauptung schuldig. Wir selbst verfügen nicht über genügend Grundlagen, um uns über diese Frage ein Urteil zu bilden. Im Zusammenhang damit möchten wir darauf hinweisen,

daß der Maximumdruck bei einem Drittel unserer Fälle nach der Thyreoidektomie eine Zeitlang — gewöhnlich mäßig — anstieg. Diese Erscheinung, die mit den sonstigen Beobachtungen in Widerspruch steht, können wir uns nicht erklären. Wir können nicht sagen, ob sie mit der Heilung des Hyperthyreoidismus verbunden ist, oder ob es sich um eine sozusagen spontane Erscheinung handelt, die auch aufgetreten wäre, wenn wir die Krankheit ihrem Schicksal überlassen hätten.

Die Schilddrüse wird von PARKINSON und CLIFFORD in den Fällen, wo nicht offener Hyperthyreoidismus vorliegt, als ätiologischer Faktor für die Hypertension angesehen. Sie sprechen dann von einer thyreotoxischen Hypertension. Den Beweis dafür haben sie nicht erbracht.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen. Beim Hyperthyreoidismus ist gewöhnlich eine Vermehrung des Pulsdruckes zu beobachten. Diese beruht auf einem Ansteigen des Maximumdruckes und einem Absteigen des Minimumdruckes. Das Absteigen des Minimums ist konstanter und von größerem Ausmaß. Das Niveau des Minimums scheint mit dem funktionellen Zustand der Schilddrüse in engem Zusammenhang zu stehen, wie es die Hypotonie beim Hyperthyreotiker und die Hypertonie beim Hypothyreotiker bezeugt. Wenn beim Hyperthyreotiker ein zu hoher systolischer Druck gefunden wird, muß das Vorhandensein eines arteriellen Hochdruckes als Begleiterkrankung vorausgesetzt werden. Die Heilung des Hyperthyreoidismus hat die Verkleinerung des Pulsdruckes zur Folge. Wahrscheinlich werden dadurch die Spannungen auf die Werte vor der Erkrankung zurückgeführt. Es ist nicht sicher, ob diese Annahme auch für die Fälle, bei denen der Maximumdruck gesteigert ist, zutrifft.

VI. Pathologische Anatomie.

Beim Studium der anatomischen Veränderungen werden wir zuerst die beim experimentellen Hyperthyreoidismus gemachten Erfahrungen in Betracht ziehen. TAKANE, BOYKSEN, sowie MENNE und seine Mitarbeiter fanden in den Herzen von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen verschiedene Infiltrate, degenerative Prozesse und Nekrosen, während GOODPASTURE nur leichte Veränderungen beobachtete und RAKE und MCEACHERN überhaupt nichts Charakteristisches sahen. SIMONDS und BRANDES konnten bei Hunden diffuse Hypertrophie nachweisen.

Was die Nekrosien bei Menschen anbetrifft, sind die Beschreibungen auch sehr abweichend voneinander. PETTAVEL und WEGELIN wiesen in einem der ersten Beiträge zu dieser Frage darauf hin, daß die Verfettung die am häufigsten vorkommende Schädigung ist. FAHR und KUHLE nahmen das Vorhandensein einer thyreogenen Myokarditis unspezifischen Aussehens an. GOODPASTURE entdeckte Zonen frischer Nekrose, und betrachtete den Hyperthyreoidismus nicht als direkte Ursache derselben, doch wohl als prädisponierenden Faktor. BAUST berichtete über eine leichte Vermehrung der Lymphocyten, Histiocyten und Fibroblasten, ohne zuzugeben, daß es sich dabei um einen entzündlichen Prozeß handelte. WILLIUS und BOOTHBY, KEPLER und BARNES beobachteten fast stets Hypertrophie, DE CHATEL und MOLNAR braune Pigmentation, diffuse Vermehrung des Bindegewebes und mäßige Hypertrophie. Im Widerspruch zu diesen Forschern fanden CABOT, RAKE und MCEACHERN, LEWIS, WELLER

und seine Mitarbeiter sowie FRIEDBERG und SOHVAL im allgemeinen keine augenfälligen Veränderungen. Sie behaupten, wenn solche vorhanden wären, so könnten sie andere Ursachen haben, so hauptsächlich Arteriosklerose, Rheumatismus oder Syphilis. Wir selbst verfügen nur über drei Autopsien von Hyperthyreotikern, die bei Lebzeiten unter unserer Untersuchung und Kontrolle standen. Alle drei hatten gleichzeitig Herzleiden, die keine sicheren Schlußfolgerungen zuließen.

Die Angaben aus dem Schrifttum, die wir im obigen vorbrachten, sind nur ein auserlesener Teil von all den Veröffentlichungen, die über diese Frage erschienen sind. Sie genügen jedoch, um ein Bild von den weit auseinandergehenden Meinungen zu geben. Trotz allem spricht der Sachverhalt eher zugunsten derjenigen, die behaupten, daß der Hyperthyreoidismus keine spezifischen Schädigungen des Myokards bewirke, höchstens eine mäßige Hypertrophie. Diese Annahme entspricht auch am meisten den klinischen Beobachtungen. Man könnte sich das Verschwinden aller Symptome, wie es gewöhnlich nach subtotaler Thyreoidektomie beobachtet wird, bei einem organisch geschädigten Myokard kaum vorstellen (READ). Alles drängt dahin, einen wesentlich funktionellen Charakter der Herzveränderungen beim Hyperthyreotiker anzunehmen.

VII. Pathologische Physiologie.

Bei den Hyperthyreotikern bewerkstelligt sich der *Kreislauf unter eigentümlichen Bedingungen*. Diese stellen wahrscheinlich den Kraftaufwand des Kreislaufsystems, sich den durch die Krankheit geschaffenen Verhältnissen anzupassen, dar. In Wirklichkeit könnte man sagen, das hervorstechendste Symptom in der Physiologie der Hyperthyreose bestehe in der Steigerung der Oxydationsvorgänge, die ihrerseits eine vermehrte Blutzufuhr erfordern. Es handelt sich dabei um eine allgemeine Erscheinung, da alle Gewebe mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft gezogen sind.

Bei den Hyperthyreotikern besteht *Tachykardie*; das zirkulatorische Minutenvolumen und die kreisende Blutmenge sind vermehrt. Es besteht eine Erweiterung der peripherischen Gefäße, die Spannungswerte ändern sich und die Geschwindigkeit des Kreislaufes wird erhöht.

Die Tachykardie ist das Herzsymptom, das bei den Hyperthyreotikern am häufigsten anzutreffen ist. Aber es ist durchaus nicht konstant und wir können hinzufügen, daß ihr Fehlen gar keine Ausnahme darstellt. Wenn sie aber besteht, dann ist sie permanent, und zum Unterschied von den neuropathischen Tachykardien (BOAS) hält sie sogar während des Schlafes an, wenn auch bisweilen in gemäßigttem Grade.

Daß die *Tachykardie hormonal bedingt* ist, darüber herrscht kein Zweifel, doch ist der Mechanismus ihres Entstehens noch umstritten. BANSI ist der Meinung, daß das Thyroxin sich auf dem Wege über den Sympathicus auswirkt, da, nach seiner Angabe, die Tachykardie, die nach Thyroxinjektionen auftritt, sich nicht einstellt, wenn die Herznerven vorher entfernt worden waren. MCINTYRE erzeugte jedoch Tachykardie bei Hunden mit entnervten Herzen, indem er sie mit Schilddrüse fütterte. YATER erprobte dasselbe an isolierten Herzen von Kaninchen, die zu ihren Lebzeiten mit Thyroxin vergiftet worden waren. PRIESTLEY und seine Mitarbeiter verpflanzten das Herz eines kleinen

Hundes an den Hals eines größeren und erzeugten Tachykardie des Schmarotzerherzens, indem sie dem Hunde Thyroxin einspritzten. Trotzdem ist die Möglichkeit, daß die Tachykardie auf nervösem Wege sich auslöse, nicht von der Hand zu weisen, da ja die Ganglienzellen bei diesen Experimenten nicht ausgeschlossen werden konnten. Der Nachweis der direkten Wirkung des Thyroxins auf die Muskelfaser wurde von MARKOWITZ und YATER erbracht. Sie arbeiteten mit pulsierenden Stücken des Myokards von 2 Tage alten Hühnerembryonen, also vor dem Auftreten nervöser Elemente und erzeugten Tachykardie mittels Thyroxinlösungen. Im großen und ganzen kann als wahrscheinlich betrachtet werden, daß beim menschlichen Hyperthyreoidismus das Schilddrüsenhormon sich sowohl auf dem Wege über die Herznerve als auch durch indirekten Einfluß auf das Myokard auswirkt.

Auf die *Vermehrung des zirkulatorischen Minutenvolumens* wurde von PLESCH 1909 hingewiesen. Den experimentellen Beweis erbrachten später BLALOCK und HARRISON. Seitdem wurden viele Arbeiten, in welchen diese Tatsache Bestätigung fand, veröffentlicht (DAVIES, MEAKINS und SANDS, LILJESTRAND und STENSTRÖM, RABINOWITCH und BAZIN, BANSI u. a.).

Die *Vermehrung der kreisenden Blutmenge*, die bis zu einem dritten Teil des Normalvolumens betragen kann, entsteht hauptsächlich durch die Mobilisation des in den Sinus der Milz deponierten Blutes (YATER). Die Richtigkeit dieser Auslegung ist von WISLICKI und KALLÓS erwiesen worden.

Die durch die Überproduktion der metabolischen Endprodukte hervorgerufene Gefäßerweiterung besteht zweifellos in der Hautzone, wo sie durch direkten Augenschein hat nachgewiesen werden können. Nach RUTICH werden davon die kleinen Arterien, Arteriolen und Präcapillaren betroffen. In bezug auf die Capillaren behaupten MICHAEL und BUSCHE eine Verengung derselben gesehen zu haben, während ROBERTS und GRIFFITH eine Erweiterung derselben beobachtet haben wollen. Die Feuchtigkeit, Wärme und Röte, diese so charakteristischen Symptome der Haut der Hyperthyreotiker, sind eine Folge der Gefäßerweiterung und des größeren Gehaltes des Venenblutes an Sauerstoff.

Der Abstieg des Minimumdruckes — eine Folge der Gefäßerweiterung — und der Aufstieg des Maximumdruckes mit der daraus folgenden Vermehrung des Pulsdruckes erklären vor allem die für die Hyperthyreose so charakteristische Pulsamplitude. Im übrigen verweisen wir auf den vorigen Abschnitt dieser Abhandlung, der dem Studium der Druckveränderungen gewidmet ist.

PLESCH beobachtete 1909, daß der Kreislauf mäßig beschleunigt ist. BLUMGART und seine Mitarbeiter berichten, daß die Beschleunigung in einigen Fällen das Doppelte des Normalmaßes erreichte. Diese Beobachtung wurde mehrfach bestätigt (ZONDEK, BANSI, YRIART u. a.).

Es herrscht eine ganz natürliche Tendenz, die *Tachykardie*, die *Vermehrung des zirkulatorischen Minutenvolumens* und die *der kreisenden Blutmenge*, die *Gefäßerweiterung*, die *Druckänderungen* und die *Beschleunigung des Kreislaufes als ein harmonisches Ganzes der mit dem hyperthyreotischen Zustand zweckmäßig verbundenen Erscheinungen zu betrachten*. Dieser Eindruck wird bekräftigt durch die Ähnlichkeit mit der Lage, die beim normalen Individuum durch Vermehrung der Oxydationsprozesse, z. B. während der Muskelarbeit, geschaffen wird. Jedoch die Dinge spielen sich nicht in gleicher Weise ab. Man hat bis jetzt keinen engen Zusammenhang zwischen der Vermehrung des zirkulatorischen

Minutenvolumens und dem Verbrauch des Sauerstoffs (BLALOCK) oder dem Grundumsatz (BANSI) gefunden. Diejenigen, die Bestimmungen in Serien ausgeführt haben, behaupten, daß die betreffenden Zahlen große Schwankungen und keine Beziehungen untereinander zeigen (BLALOCK und HARRISON, BANSI). Es besteht kein strenger Parallelismus zwischen den Schwankungen des Grundumsatzes und der zirkulierenden Blutmenge (CHANG) oder der Amplitude des Pulsdruckes. Andererseits ist der arteriovenöse Unterschied an Sauerstoff, der bekanntlich während der Muskelarbeit wegen des gesteigerten Verbrauches zunimmt, bei den Hyperthyreotikern vermindert (JONÁS). Das Blut tritt reich an Sauerstoff in die Venen ein (DAVIES, MEAKINS und SANDS). Kann die größere Zufuhr für eine Funktion bestimmt sein, die nicht erfüllt wird? Diese Tatsachen haben wohl JONÁS dazu geführt, das zirkulatorische Bild als Ausdruck einer primären Störung des Kreislaufsystems anzusehen.

Wir können jedoch nicht sagen, wieweit die obigen Einwände, die logische Erklärung der zirkulatorischen Verhältnisse bei den Hyperthyreotikern zu entkräften, imstande sind. Allerdings paßt sich das Kreislaufgeschehen den Ansprüchen des Stoffwechsels nicht mit der gleichen vollkommenen Genauigkeit an, wie es bei den normalen Vorgängen der Fall ist. Er spricht zu stark an; doch alle Reaktionen sind bei den Hyperthyreotikern dieser Art. Daher sind wir der Ansicht, daß trotz allem die klassische Erklärung beibehalten werden müsse.

Auf alle Fälle ist es *sicher*, daß die zirkulatorische Dynamik eine Erhöhung der Herzarbeit bedingt, und es liegt nahe zu fragen, unter welchen Bedingungen das Herz diese Arbeit bewältigt. Die Versuche ANDRUS' und seiner Mitarbeiter ergaben, daß das Myokard mit Thyroxin vergifteter Tiere mehr Sauerstoff verbrauchte als das der Vergleichstiere. Eine nachträgliche chemische Untersuchung zeigte eine Anhäufung von Milchsäure und eine Verminderung von Glykogen (DEFAUW). Der erhöhte Sauerstoffverbrauch muß doppelten Ursprungs sein: Einerseits die Beschleunigung des Stoffumsatzes, eine direkte Folge des Hormonreizes auf die Herzmuskelfaser, andererseits die intensivere Tätigkeit ihrer spezifischen, mechanischen Funktion. Diese Umstände bedingen eine Überproduktion an Milchsäure. Es liegt nun die Annahme nahe, daß die Resynthese des Glykogens gestört ist, wodurch die Anhäufung der ersteren und die Verminderung des letzteren sich erklären läßt. Jedoch finden alle diese Ansichten keine einstimmige Annahme und benötigen noch weiterer Kontrolle.

VIII. Auskultationsbefunde.

TROUSSEAU sagte in seinen klinischen Vorlesungen bei Besprechung der Auskultationsbefunde der Herzen von Basedowkranken, daß die Herzklappentöne anormal laut seien und daß außerdem ein leises Geräusch an der Basis vernommen werde. BAUER und HELM beschreiben später genauer das akzidentelle systolische Geräusch über der Pulmonalis und den akzentuierten, klappenden und meist gespaltenen zweiten Pulmonalton. GOODALL schildert dieses Geräusch als ein oberflächliches, perikardisches Reiben. LERMANN und MEANS drücken sich im gleichen Sinne aus. WILLIUS und BOOTHBY gehen in ihren Untersuchungen weiter und unterscheiden zwei Geräusche: Ein funktionelles systolisches Geräusch, das im dritten linken Intercostalraum lokalisiert ist und das wahrscheinlich mit den Änderungen der Blutströmung zusammenhängt, sowie

ein von diesem unabhängiges, zweites auch systolisches Geräusch, das an der Herzspitze auskultiert wird und veränderliche Fortleitung zeigt. Dieses letztere hat wohl seinen Ursprung in einer funktionellen Insuffizienz der Mitralklappe, die durch Erweiterung der linken Herzkammer verursacht ist. Nach der Behauptung dieser Autoren verschwinden beide Geräusche mit der Heilung der Hyperthyreose. WHITE, HURXTHAL und ERNSTENE geben eine ähnliche Beschreibung; ebenso SMITH und COLVIN; jedoch legen letztere dem systolischen Geräusch über der Pulmonalklappe einen besonderen Wert bei und betrachten es fast als spezifisches Symptom der Hyperthyreose, wenngleich sie anerkennen, daß es gelegentlich auch ohne diese auftreten kann.

HAMILTON macht darauf aufmerksam, wie selten die diastolischen Geräusche auskultiert werden. Nach ihm ist ihr Auftreten vom Hyperthyreoidismus ganz unabhängig und muß ihre Ursache in den begleitenden Herzleiden gesucht werden. ROSENBLUM und LEVINE sind derselben Meinung. Dagegen betrachten WIECHMANN und PARADE ihr Vorhandensein als Folge der Hyperthyreose und behaupten, daß sie mit der Heilung derselben verschwinden. Ihren Ursprung sehen sie in einer relativen Aorteninsuffizienz.

COSSIO und Mitarbeiter vertreten die Meinung, daß das dem Hyperthyreoidismus eigentümliche systolische Geräusch des 2. und 3. Intercostalraumes durch die relative Stenose der Pulmonalermündung, die infolge der Erweiterung der A. pulmonalis entsteht, verschuldet ist.

Im folgenden bringen wir nun *die aus unseren Untersuchungen sich ergebenden Befunde*.

Von den Herztönen fallen vor allem die *Besonderheiten des ersten Tones an der Mitralis* auf. Er ist im allgemeinen stärker, vibrierend, manchmal direkt metallisch. Es handelt sich aber hier nicht um eine spezifische Erscheinung; denn sie wird meistens bei Erregungszuständen des Herzens beobachtet. In vielen Fällen bestand eine Verstärkung des 2. Pulmonaltones. Wir können aber nicht mit Sicherheit sagen, ob dies bei Hyperthyreotikern häufiger vorkommt, als bei Nichthyperthyreotikern.

Herzgeräusche bestanden bei mehr als der Hälfte der Kranken. Die Häufigkeit dieses Befundes ist sehr groß und seine Besonderheiten sind sehr mannigfaltig. Von 100 dieser Kranken waren bei fast der Hälfte Herzgeräusche zu vernehmen, deren Zentren stärkster Auskultation im 2. und 3. Intercostalraume lagen. Immer waren sie systolisch und nahmen die ganze oder einen Teil der Systole ein. Im letzteren Falle waren sie protomeso- oder nur protosystolisch. Der Ton war gewöhnlich hoch, die Lautheit im allgemeinen mäßig, manchmal stark. In einigen Fällen wurde die letztere dadurch erhöht, daß man mit dem Sthetoskop einen Druck ausübte. Die Klangart war meistens saugend, manchmal rauh oder auch einem reibenden Geräusch ähnlich. Meistens bestand keine Fortleitung. Wenn diese vorhanden war, so konnte sie exzentrisch sein, ohne Vorliebe für eine bestimmte Richtung. In anderen Fällen wurde das Geräusch vornehmlich in die linke infraklavikuläre Zone fortgepflanzt. Meistens veränderte sich das Geräusch unter dem Einfluß der Atmung. Bei einigen Kranken verschwand es beim Sitzen.

Der vierte Teil der Kranken wies ein systolisches Geräusch in der medialen Gegend des Herzens oder weiter oben in der prävasculären Zone auf. Dieses war mit gleicher Intensität an der Auskultationsstelle der Aorta- wie der Pulmonalklappe vernehmbar.

Bei 13 Patienten bestand ein systolisches Geräusch über der Aortenklappe mit oder ohne aufsteigende Fortleitung. Von diesen Kranken litten 11 an Aortensklerose, Aortitis oder arteriellem Hochdruck. Bei einer Kranken mit Arteriosklerose bestand außerdem das Geräusch einer Klappeninsuffizienz.

Bei 10 Kranken vernahm man über der Mitralklappe Geräusche, die mit Sicherheit als autochthon anzunehmen waren. Wir rechnen hierher nicht die Fälle, bei denen die Geräusche als aus anderen Herden fortgeleitet zu betrachten sind. Mit Ausnahme eines einzigen Falles bestand bei allen eine organische Herzklappenerkrankung, fast immer rheumatischen Ursprungs, die bei 5 Fällen diastolische und systolische, bei 3 systolische und bei einem ausschließlich präsysstolische Geräusche verursachte.

Bei 5 Fällen bestand ein doppeltes systolisches Geräusch mit den Auskultationsstellen größter Intensität an der Herzspitze und im 2. oder 3. linken Intercostalraum. Bei 3 Fällen nahmen wir ein organisches Herzleiden rheumatischen oder hypertensiven Ursprungs an.

Nach der Heilung des Hyperthyreoidismus verschwanden die vorher über der Pulmonalklappe oder in der medialen und prävasculären Zone des Herzens vernehmbaren Geräusche ganz oder wurden schwächer. In einigen Fällen dauerten sie unverändert weiter. Es ist von Interesse, darauf hinzuweisen, daß dieses Verhalten mit den vorherigen Besonderheiten der Geräusche in keinerlei Zusammenhang stand. Einige, die so intensiv waren, daß man sie für organisch bedingt halten mußte, verschwanden vollständig, während andere, anscheinend akzidentelle Geräusche, unverändert fortbestanden. Fast alle autochthone Aorten- und Mitralgeräusche blieben bestehen.

Wir untersuchten die angebliche Beziehung zwischen dem Geräusch im 2. und 3. linken Intercostalraum und der Vorwölbung des linken mittleren Bogens des Herzschattens und fanden, daß weniger als die Hälfte der Hyperthyreotiker, bei denen das Herzgeräusch bestand, diese Herzform aufwiesen. Um die Untersuchung in diesem Sinne zu vervollständigen, kontrollierten wir die Auskultationsbefunde der 71 Kranken unserer Statistik, bei denen die Vorwölbung des mittleren Bogens gefunden worden war, und es stellte sich heraus, daß bei mehr als der Hälfte dieses Herzgeräusch fehlte. Abb. 2 und 3 stellen die Röntgenaufnahmen von 2 solcher Fälle dar. Die gleiche Beobachtung wurde schon früher von YRIART und Mitarbeiter gemacht.

Zusammenfassung. Aus den obigen Darlegungen ergibt sich, daß als hauptsächlichster Auskultationsbefund bei den Hyperthyreotikerherzen das Vorhandensein eines systolischen Geräusches zu betrachten ist, das im allgemeinen im 2. oder 3. linken Intercostalraum und seltener in der medialen und prävasculären Zone lokalisiert wird. Die akustischen Eigenheiten erinnern an die Geräusche, die gewöhnlich bei kardialer Neurose vernommen werden.

Wir glauben jedoch, daß im allgemeinen die autochthonen Geräusche über der Mitralklappe und Aortenklappe in ihrem Ursprung vom Hyperthyreoidismus unabhängig sind, wenn gleich dieser in den akustischen Bedingungen Änderungen hervorrufen kann. Bei unseren Kranken konnten wir diese Geräusche meistens organischen Schädigungen der Mitralklappe oder der Aorta selbst zuschreiben.

Wir haben die Beobachtungen HAMILTONS bestätigt in dem Sinne, daß die diastolischen Geräusche irgendwelcher Lokalisation selten und organischen Ursprungs sind.

Wir wollen auf keine pathogenetische Untersuchung eingehen. Nur das möchten wir sagen, daß die von uns gemachten Beobachtungen keinen Beweis dafür abgeben, daß das im 2. und 3. linken Intercostalraum vernehmbare systolische Geräusch seinen Ursprung in einer funktionellen oder organischen Erweiterung der Arteria pulmonalis haben muß. Denn es gibt Hyperthyreotiker, bei denen die Vorwölbung des mittleren Bogens und das Herzgeräusch zu gleicher Zeit besteht, und bei denen nach der Heilung das Geräusch verschwindet, während der Herzschatten unverändert bleibt.

An die Auslegung dieses Geräusches muß man mit weitem Blick herangehen, denn es handelt sich dabei um einen zu trivialen Befund, der bei einer großen Anzahl von Individuen, die von Hyperthyreose ganz frei sind, angetroffen wird, trotz der gegenteiligen Behauptung von SMITH und COLVIN. Wahrscheinlich hängt sein häufiges Vorkommen unter den Hyperthyreotikern — zum Teil wenigstens — mit der Beschleunigung der Blutströmung zusammen. Andererseits ist die Möglichkeit eines cardiopulmonalen Ursprungs nicht auszuschließen, denn viele seiner Besonderheiten stimmen mit denen überein, die POTAIN für das cardiopulmonale Geräusch beschrieben hat.

IX. Klinische Betrachtungen.

1. Angina pectoris und Hyperthyreose.

Bei den besonderen Eigenschaften der Kreislaufdynamik beim Hyperthyreoidismus, über die wir schon gesprochen haben, dürfte man das häufige Vorkommen eines verhältnismäßigen Defizits des Coronarkreislaufes annehmen. Der niedrige diastolische Druck, der die Kraft des Einströmens des Blutes in den Coronarstamm schwächt, die Verkürzung der Diastole, die die Dauer des Bluteintrittes vermindert und der erhöhte Anspruch des Myokards dürften zu einer verhältnismäßigen Anämie des Herzmuskels führen, die ihrerseits wiederum als eine ihrer Äußerungen die Angina pectoris während der Kraftanstrengung zur Folge haben müßte. Diese theoretischen Mutmaßungen werden jedoch durch die Praxis nicht bestätigt. Unsere Erfahrungen decken sich mit den Ansichten HAMILTONS, der berichtet, daß die Hyperthyreotiker sehr oft über Schmerzepfindungen am Herzen klagen, welche aber sehr selten — bei unseren Kranken nie — einen anginösen Charakter annehmen. LEVINE und WALKER, LEV und HAMBURGER, ROSENBLUM und LEVINE, CRILE und ERNSTENE behaupten, daß beim Bestehen einer Angina immer das Vorhandensein einer organischen Coronarschädigung, die zufällig mit dem Hyperthyreodismus vergesellschaftet ist, angenommen werden muß. Die Hyperthyreose wirke dann als auslösendes Moment, da durch die Heilung derselben die Anfälle meistens verschwinden.

Beim Besprechen der Elektrokardiogramme der Hyperthyreotiker wiesen wir darauf hin, daß bei einigen Kranken negative T^I und T^{II} beobachtet wurden, die nach der Heilung in positive Richtung umschlugen. Da in solchen Fällen keinerlei sichtbare Anzeichen einer Erkrankung des Kranzsystems vorhanden waren, läßt sich nicht feststellen, ob diese Befunde eine Insuffizienz der Blutversorgung darstellen oder nicht.

2. Herzinsuffizienz bei den Hyperthyreotikern.

Innerhalb der klinischen Symptomatologie der gewöhnlichen Hyperthyreose wird das subjektive Gebiet von zwei auffallenden Symptomen beherrscht, dem

Herzklopfen und der Dyspnoe bei der Kraftanstrengung, während auf dem objektiven Gebiete vor allem die Tachykardie, die Stärke des Spitzenstoßes und die Auskultationserscheinungen in den Vordergrund treten. Keines dieser Symptome läßt aber die Annahme einer Herzinsuffizienz zu. Gewiß ist die vitale Kapazität oft herabgesetzt (RABINOWITCH); das ist aber ein Zeichen relativen Wertes. Andererseits ergeben die Untersuchungen des Venendruckes normale Werte (BLUMGART und seine Mitarbeiter, GOLDEN und BRAMS u. a.). Auch ist, wie wir schon gesehen haben, der Kreislauf beschleunigt und das Minutenvolumen vermehrt. Das alles sind Anzeichen einer Herzinsuffizienz.

Hier ist unseres Erachtens ein Vergleich mit einem sehr bekannten und verbreiteten Zustand, der kardialen Neurose angebracht. Sie erzeugt das gleiche Bild, wie wir es eben beschrieben haben, nur daß die Tachykardie beim Neurotiker eher vorübergehenden Charakter zeigt, während sie beim Hyperthyreotiker permanent ist.

In den klassischen sowie auch in einigen modernen Beschreibungen wird die Herzinsuffizienz als fast unvermeidbare Endtappe in der Entwicklung der Hyperthyreose dargestellt. MOEBIUS hat dieser Auffassung einen Aphorismus gewidmet: Die Basedowkranken leiden und sterben durch ihr Herz. Dieser Ausspruch ist wohl sehr schön gesagt, aber er stellt nichts weiter als einen sehr verbreiteten und tief verwurzelten Konventionalismus dar. In Wirklichkeit aber, wenn man die Herzinsuffizienz mit objektivem Geist und ohne Vorurteil erforscht, findet man, daß sie bei den Hyperthyreotikern gar nicht häufig ist. Außerdem könnte man sagen, daß sie bestimmte Personen auserwähle (HAMILTON), ohne daß bei dieser Auswahl weder die Intensität noch die Dauer der Hyperthyreose eine große Rolle spiele. Wir sahen Kranke in der Krise, die ja den höchsten Grad der Intensität der Hyperthyreose darstellt, und sogar einige bis kurz vor dem Tode vollkommene Herzinsuffizienz bewahren. Das ist eine Beobachtung, auf die auch WILLIUS und BOOTHBY, HAMILTON, PARDEE, LAHEY und ANDRUS hingewiesen haben, und die von CABOT in einigen Autopsien solcher Fälle bestätigt werden konnte. Dagegen kann die Herzinsuffizienz Kranke befallen — und das kommt oft vor — deren Hyperthyreoidismus mäßig oder manchmal so leicht ist, daß er übersehen werden kann (maskierte Hyperthyreose). Die lange Dauer der Krankheit ist mit Herzinsuffizienz vereinbar und umgekehrt die kurze Dauer mit Herzinsuffizienz. Nach LAHEY und READ soll auch die klinische Form kein Faktor von Bedeutung sein. HAMILTON untersuchte histologisch die Schilddrüsen von 50 Hyperthyreotikern, die Herzinsuffizienz zeigten, und konnte dabei nicht finden, daß diese beim toxischen Adenom — sekundäre Hyperplasie — häufiger auftreten als beim exophthalmischen Kropf — primäre Hyperplasie — was von einigen angenommen worden war.

Zwei Umstände bedingen offenbar die Entwicklung der Herzinsuffizienz beim Hyperthyreoidismus: das Vorhofflimmern und die organischen Herzleiden, hauptsächlich Arteriosklerose und arterieller Hochdruck (HAMILTON, PARDEE, HURXTAL). Wenn man in Betracht zieht, daß diese letzteren die Wegbereiter des Vorhofflimmerns sind, dürfte es sich herausstellen, daß in letzter Linie die organischen Herzleiden die wesentliche Grundlage der Herzinsuffizienz beim Hyperthyreotiker bilden (MAHER und SITTLER, PEMBERTON und WILLIUS). Diese Auffassung ist grundlegend und birgt eine andere nicht minder wichtige in sich: *Der Hyperthyreoidismus bewirkt in einem normalen Herzen keine Herz-*

insuffizienz. Diese Behauptung stimmt ganz und gar mit unseren Erfahrungen überein. Trotzdem können wir hier nicht unerwähnt lassen, daß KEPLER und BARNES, die an den Herzen von 25 wegen Herzinsuffizienz verstorbenen Hyperthyreotikern anatomische Untersuchungen angestellt haben, bei 7 keine organischen Herzleiden fanden.

Nach dem Gesagten ist zu erklären, daß die *Herzinsuffizienz häufiger bei älteren Hyperthyreotikern* vorkommt. Dagegen fiel uns ihr seltenes Auftreten bei jüngeren Kranken auf, die Träger organischer Schädigungen der Mitral- oder Aortenklappen rheumatischen Ursprungs waren. Wahrscheinlich ist bei diesen die Herzreserve noch weniger angegriffen.

Die *physiologische Pathologie der Herzinsuffizienz beim Hyperthyreoidismus* ist noch nicht geklärt. Man suchte die Ursache in der direkten toxischen Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Muskelfaser. Aber am wahrscheinlichsten liegt diese in der vermehrten Herzbeanspruchung, die der hyperthyreotische Zustand einem Myokard, das organisch geschädigt und dessen Reserven vermindert sind, auferlegt. Es ist weder nützlich noch klug, sich in dieser Frage auf Mutmaßungen einzulassen. BOAS hat eine Hypothese aufgestellt, die sich auf die Analogien stützen, die zwischen den Verhältnissen beim Hyperthyreoidismus und denen beim arteriovenösen Aneurysma bestehen. Die Erklärung kommt schließlich auf eine Vermehrung der Herzarbeit heraus.

Die Betrachtungen, die wir betreffs der *Behandlung* des Vorhofflimmerns mit Herzinsuffizienz anstellten, gelten auch für Herzinsuffizienz ohne Vorhofflimmern. Es ist notwendig, die Heilung der Hyperthyreose, die in der Dekompensation die Hauptrolle spielt, schnell und radikal durchzuführen. Die geringe Wirksamkeit der medikamentösen Therapie ist ein Merkmal der hyperthyreotischen Herzinsuffizienz und unterscheidet sie in gewissem Sinne von der anderen Ursprungs. Ihre logische Behandlung ist die subtotale Thyreoidektomie in einer oder zwei Zeiten, je nachdem der Zustand des Patienten es zuläßt. Die Herzinsuffizienz ist keine Gegenanzeige gegen die chirurgische Behandlung, im Gegenteil sie macht die Anzeige dringender. Diese Kranken ertragen im allgemeinen den Eingriff gut; es kommt nur auf die Graduierung des Vorgehens an. Die Erfolge, die dadurch erreicht werden, sind nicht vorauszusehen und oft überraschend. Ruhekur, Digitalis, Salyrgan und die Flüssigkeitseinschränkungen werden verschrieben, wie wenn es sich um Herzinsuffizienz ohne Hyperthyreose handeln würde, und Jod, wie wenn Hyperthyreose ohne Herzinsuffizienz bestände.

3. Thyrokardiker (Thyrocardics).

LAHEY ersann diese treffende Bezeichnung, die sein Mitarbeiter HURXTHAL sehr genau folgendermaßen definierte. Der Thyrokardiker ist ein Hyperthyreotiker mit dauerndem Vorhofflimmern oder mit Herzinsuffizienz. Die Definition umfaßt nicht die Fälle mit Angina pectoris oder die mit kompensierter Klappenschädigung rheumatischen oder anderen Ursprungs. HURXTHAL gibt keinen Grund an, warum er diese ausschließt; aber wir nehmen an, er tut es deshalb, weil es Zustände sind, die für sich allein das klinische Bild der Hyperthyreose nicht ersichtlich verändern. Andere Forscher, unter ihnen EGGLESTONE geben dem Begriff eine viel weitere Bedeutung. Wir halten uns jedoch an den strikten, sozusagen, orthodoxen Sinn.

Die Schaffung dieses Begriffes hat einen praktischen Zweck. Der Thyro-kardiker beeindruckt den beobachtenden Arzt durch seine Herzsymptome, während die gleichzeitige Hyperthyreose übersehen werden kann; denn oft fehlt die Exophthalmie, der Umfang der Schilddrüse ist normal oder kleiner, ihre Konsistenz ist erhöht, es besteht kein Geräusch, kein Zittern; die Tachykardie ist nicht sehr ausgeprägt und die Abmagerung kann durch Ödeme verdeckt sein. Die Haut zeigt manchmal dunkle Pigmentation. Einige Kranke drücken allen ihren Lebensäußerungen den Stempel der Apathie auf, was in direktem Gegensatz zu den charakteristischen, lebhaften Reaktionen der Hyperthyreotiker steht. Sie stehen gewöhnlich in den fünfziger Jahren.

Beim Thyro-kardiker besteht meistens ein mehr oder weniger ausgeprägtes, organisches Herzleiden, dessen Diagnose die ganze Aufmerksamkeit des Arztes auf sich lenkt, der natürlich diesem alle Verantwortung für die ganze Symptomatologie auferlegt.

Beim Thyro-kardiker ist der Hyperthyreoidismus meistens leichter Art. Der Boden jedoch, auf dem dieser sich entwickelt, vergrößert seine Auswirkungen, um sie sogar tödlich werden zu lassen.

Unter diesen Verhältnissen sind die Schwierigkeiten, die manchmal die Aufdeckung der Schilddrüsenerkrankung verursacht, sehr groß, und doch ist ihre Diagnose für den Kranken lebenswichtig, da auf ihr alle therapeutischen Chancen beruhen. Der diagnostische Verdacht ist berechtigt: Bei jedem Herzkranken mit oder ohne Dekompensation, der vorstehende Augen oder einen Kropf hat, welcher Art die Form und der Umfang desselben auch sei, und obgleich dieser lange Zeit vor dem Auftreten der Herzsymptome bestanden haben mag; bei vorübergehendem Vorhofflimmern, wenn es mit Abmagerung und Pigmentation vergesellschaftet ist (LAHEY); bei Herzinsuffizienz (EGGLESTONE) und bei Vorhofflimmern mit oder ohne Dekompensation, wenn ein Widerspruch zwischen dem Zustand des Patienten und den anamnestischen und den objektiven Befunden besteht; bei Herzinsuffizienz mit Abmagerung (CLAIBORNE) und endlich bei jeder Herzinsuffizienz, die durch gewöhnliche Behandlung nicht zum Schwinden gebracht werden kann (HAMILTON).

Leider kann man für die Diagnose nicht mit anderen Hilfsmitteln rechnen als denjenigen, die durch die persönliche Erfahrungen bei der direkten Beobachtung gewonnen werden. Die Calorimetrie, die sonst für die Differentialdiagnose so wertvolle Dienste leistet, gewährt hier keine Hilfe, da bei jeder Herzinsuffizienz, welchen Ursprunges sie auch sei, der Grundumsatz erhöht sein kann. Es müßte daher zuerst die Herzinsuffizienz beseitigt werden, da erst dann die Bestimmung des Grundumsatzes wertvolle Auskunft liefern könnte. Doch ist dieser Plan in der Praxis nicht immer ausführbar. Andererseits verliert die Durchführung des Planes, selbst wenn sie möglich wäre, an Interesse, da bei echten Thyro-kardikern die Erhöhung des Grundumsatzes sehr gering sein kann und daher die Ungewißheit trotz allem fortbesteht. Schon oben haben wir erwähnt, daß die Intensität der Schilddrüsenerkrankung trotz der Schwere des Krankheitsbildes sehr gering sein kann.

Dagegen kann die therapeutische Probe den Schlüssel zur Diagnose liefern, immer vorausgesetzt, daß der Verdacht darauf besteht. Wir haben Kranke beobachtet, die aus einer gut eingeleiteten und lange durchgeführten Behandlung keinen Nutzen gezogen haben, während sie manchmal mit einigen

Tropfen Jod eine sofortige und bemerkenswerte Besserung erfuhren. Alle Autoren lenken die Aufmerksamkeit auf diesen Befund. In solchen Fällen ist die Jodtherapie ein entschiedener Beweis und eine Voranzeige dessen, was von der richtig durchgeführten Behandlung der Schilddrüsenerkrankung zu erwarten ist. Die therapeutischen Fragen wurden schon beim Besprechen des Vorhofflimmerns und der Herzinsuffizienz behandelt. Nur ist noch zu sagen, daß die Thyrokarde, wie vorauszusetzen ist, unter den Hyperthyreotikern den höchsten Prozentsatz der Operationsmortalität aufweisen. Aber trotzdem ist die subtotale Thyreoidektomie das einzige, wirksame, logische Verfahren, das nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse durch kein anderes ersetzt werden kann.

X. Das Herz bei den Hyperthyreotikern.

Der Hyperthyreoidismus verändert die Funktion des Kreislaufes derart, daß sie den Stoffwechsellansprüchen des hyperthyreotischen Organismus Genüge leisten kann. Infolgedessen entstehen eine Reihe uns bekannter Erscheinungen. Jedoch bisher ist noch kein objektiver Beweis dafür erbracht worden, daß diese organisch bedingt wären. Nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse ist es nicht mehr angebracht, von einem Kropfherzen in dem Sinne, als ob es sich um ein bestimmtes, organisches Herzleiden handelte, zu sprechen.

Nur ein ganz kleiner Teil der Kranken zeigt Anzeichen einer wirklichen Herzaffektion. Jedoch besteht in diesen Fällen gewöhnlich ein organisches Herzleiden, das gleichzeitig mit dem Hyperthyreoidismus, aber unabhängig von ihm, vorhanden ist.

Für diese Fälle könnte man eventuell die Bezeichnung Kropfherz wählen. So scheint es das Heart Committee von New York verstanden zu haben, als es die Bezeichnung Thyroid Heart Disease gebrauchte, um folgende Zustände zusammenzufassen: Hyperthyreose mit Herzvergrößerung und Hyperthyreose mit anormaler Herzstätigkeit, wie paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern¹.

Selbst wenn man den Begriff in diesem beschränkten Sinne annimmt, fehlt doch der Sache, die man begrenzen will, eine Einheitlichkeit. Hier kann ja der Hyperthyreotiker mit Vorhofflimmern und normaler Herzgröße, sowie auch der Hyperthyreotiker mit Hochdruck, Herzvergrößerung und Sinusrhythmus eingereiht werden, und dennoch haben beide Zustände, mit Ausnahme des Hyperthyreoidismus, nichts gemeinsam. Wenn wir diesen schon für das Vorhofflimmern verantwortlich machen können, sehen wir nicht, was wir ihm das Herz des Hypertonikers zur Last legen können.

Wir sehen keine Notwendigkeit, eine Bezeichnung aufrechtzuerhalten, die unseres Erachtens keine Berechtigung hat, da ihr jede reelle Grundlage fehlt. Daher sprechen wir in unseren Ausführungen stets vom Herzen beim Hyperthyreotiker und nie vom Kropfherzen. Schließlich halten wir die Bezeichnung LAHEYs Thyrokarde, die die klinischen Eigenheiten hervorhebt und nichts präjudiziert, für geeigneter.

¹ Das Heart Committee rechnet auch das Myxödemherz hierher; diese Krankheit ziehen wir jedoch nicht in Betracht, da sie nicht zu unserem Thema gehört.

V. Hepatitis epidemica.

Von

F. v. BORMANN-Bremen.

Mit 14 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	201
Einleitung	212
I. Das klinische Bild und die Pathogenese der Hepatitis epidemica	216
1. Inkubation	216
2. Prodrome	217
3. Verlauf der Erkrankung	217
4. Besprechung der einzelnen Symptome	223
Allgemeine und zentrale Erscheinungen S. 223. — Temperaturverhalten S. 224. — Rachen und Umgebung S. 225. — Atmungsorgane S. 225. — Puls, Herz S. 226. — Blut und Blutbild S. 226. — Milz S. 229. — Nieren, Urin S. 230. — Magendarm, Leber S. 232. — Pathogenese S. 237.	
Zusammenfassung	239
II. Epidemiologie	239
1. Epidemien	240
2. Der Verlauf einer Hepatitisepidemie und die jahreszeitliche Verteilung der Erkrankungen	244
3. Kontagiosität der Hepatitis epidemica	247
4. Der Grad der Übertragbarkeit der Hepatitis epidemica	250
5. Immunität nach Hepatitis epidemica	255
6. Weitere, zur Erkrankung an Hepatitis epidemica disponierenden Momente	257
Geschlecht S. 257. — Rasse S. 257. — Landschaft und klimatische Ein- flüsse S. 258. — Stand und Beschäftigung des Patienten S. 260. — Schädigi- ngen durch falsche bzw. mangelhafte Ernährung S. 260. — Schädigung durch Gifte u. a. Krankheiten als Ursache der Hepatitis epidemica S. 262. — Überanstrengung, psychische Einflüsse S. 263.	
7. Die Übertragungsweise der Hepatitis epidemica	264
8. Entstehung einer Hepatitisepidemie	269
Zusammenfassung	271
III. Ätiologie	272
Sporadischer katarrhalischer Ikterus	281
Zusammenfassung	283
IV. Behandlung	283

Literatur.

- ABRAMI, P., CH. RICHEL et B. MONOD: Ictère hémato-gène streptococcique au cours d'une sépticémie puerpérale. Syndrome de l'ictère par rétentions; absence d'angiocholite Aoholie pigmentaire vésiculaire. Presse méd. 1910 I, 174.
- ADDISON, E. A.: Sweet chestnuts in epidemic jaundice. Brit. med. J. 1937/II, 1056.

- ADLER, A.: Der sog. katarrhalische Ikterus; eine hepatocelluläre oder cholangene Lebererkrankung? Verh. Ges. inn. Med. **44**, 389 (1932).
- ANDERS, J. M.: Jaundice, with reports of interesting illustrative cases — a contribution to the toxic forms of this condition. Amer. J. med. Sci. **125**, 596 (1903).
- ANDERSEN, T. TH.: The etiology of hepatitis epidemica (epidemic jaundice). Acta med. scand. (Stockh.) **93**, 209 (1937).
- and S. TULINIUS: The etiology of hepatitis epidemica II. Acta med. scand. (Stockh.) **95**, 497 (1938).
- ANDERSON, S.: Epidemie catarrhal jaundice. Brit. med. J. **1904**, 673.
- ANIGSTEIN, L. u. Ž. MILINSKA: Untersuchungen über die Gelbsucht bakteriellen Ursprungs. Zbl. Bakter. Orig. **91**, 383 (1924).
- ANOSSOW, N. P.: Der epidemische Ikterus (BOTKIN-WEILSche Krankheit). Zbl. inn. Med. **49**, 423 (1928).
- ARLOING: Lyon méd. **1934**, 269.
- ARZT, L.: Über eine Epidemie von Ikterus infectiosus in Süd-Mazedonien und Albanien. Wien. klin. Wschr. **1917 I**, 123, 189.
- ASCHOFF, L.: Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **44**, 261 (1932).
- AUERBACH: Epidemischer Ikterus bei Kindern. Dtsch. med. Wschr. Ver.beilage **1896 I**, 134.
- BABES, V.: Über die durch Streptokokken bedingte akute Leberentartung. Virchows Arch. **136**, 1 (1894).
- BADE, A.: Zur Frage des Ikterus bei Diabetikern. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 171.
- BÄUMLER: Über die Influenza. Münch. med. Wschr. **1890 I**, 21.
- BALLOT: Ictère épidémique observé en 1858 à la Martinique, et principalement à Saint-Pierre. Gaz. Hôp. **1859**, 262.
- BANTI, G.: Ein Fall von infektiösem Icterus levis. Dtsch. med. Wschr. **1895 I**, 493.
- BARBER, H.: Infective hepatic jaundice. Brit. med. J. **1937 I**, 67.
- BARKER, L. F. and F. J. SLADEN: A small epidemic of jaundice with symptoms of gastrointestinal catarrh. Hopkins Hosp. Bull. **1909**, 310.
- BARTHEZ, E. u. F. RILLIET: Handbuch der Kinderkrankheiten, Übersetzung von Dr. HAGEN. Leipzig 1855.
- BARTLETT, B. P.: Epidemic jaundice. Brit. med. J. **1894**, 407.
- BASHFORD, H. H.: Epidemic catarrhal jaundice. Lancet **1934 I**, 1008.
- BATES, R.: Non spirochaetal, infectious jaundice. Brit. med. J. **1936**, 521.
- BAUER, R.: Über alimentäre Galaktosurie bei Ikterus. Dtsch. med. Wschr. **1908 II**, 1505.
- Ikterus und Leberfunktion. Wien. Arch. inn. Med. **6**, 9 (1923).
- Zur Frage des „Icterus catarrhalis“. Med. Klin. **1926 II**, 1558.
- BEAUCHAMP, A.: Three cases of catarrhal jaundice demonstrating the incubation period. Brit. med. J. **1934**, 850.
- BENCZÜR, J. v.: Zur Frage des Ikterus epidemicus. Dtsch. med. Wschr. **1916 I**, 483.
- BERGER, W., O. RIML u. HAUSBRANDT: Gibt es eine Hepatitis serosa mit tuberkulöser Ätiologie? Z. klin. Med. **129**, 637 (1936).
- BERGLUND, A.: Über die Vermehrung der Fälle sog. akuter gelber Leberatrophie während der Kriegsjahre. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **16**, 526 (1926).
- BERGMANN, G. v.: (1) Zur Klinik der Leberkrankheiten. Med. Klin. **1931 II**, 1732. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1963.
- BERGSTRAND, H.: Über die akute und chronische gelbe Leberatrophie. Leipzig: Georg Thieme 1930.
- BESNIER: Epidémie d'ictère. Gaz. Hôp. **1872**, 129.
- BEYREIS, O.: Eine Ikterusepidemie. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 1044.
- BIRCH, C. A.: Jaundice complicating pneumonia. Lancet **1937 I**, 1046.
- BITTORF, A. u. M. v. FALKENHAUSEN: Über toxische Leberschwellung gastro-intestinalen Ursprungs. Dtsch. Arch. klin. Med. **135**, 345 (1921).
- BLASSBERG, M.: Beitrag zur epidemischen Gelbsucht. Wien. klin. Wschr. **1916 II**, 949.
- BLOCH, W.: Über epidemisches Auftreten des Ikterus catarrhalis. Inaug.-Diss. Basel 1939.
- BLUMENBERG, W.: Über den neuesten Stand der Epidemiologie der WEILSchen Krankheit. Erg. Hyg. **22**, 168 (1939).
- BLUMENTHAL, F.: Über die Bedeutung der GRUBER-WIDALSchen Reaktion bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. Med. Klin. **1905 II**, 1227.

- BLUMER, G.: Infectious jaundice in the United States. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 353 (1923).
- BODEA: *Wien. klin. Wschr.* **1910 I**, 37.
- BOLTANSKI, E.: Infection à bacilles de FRIEDLÄNDER. *Paris méd.* **1932 I**, 436.
- BONDI, S. u. F. KÖNIG: Zur Kenntnis des Ikterus catarrhalis. *Wien. med. Wschr.* **1910 II**, 2618, 2703.
- BORMANN, v.: 18. Tagg dtsch. Ver. Mikrobiol. Wien 1939. *Zbl. Bakter. Orig.* **144**, 93* (1939).
— BADER, DEINES u. UNHOLTZ: Im Druck.
- BOSSERT, O.: Erkrankungen der Leber. *Handbuch der Kinderheilkunde*, herausgeg. von v. PFAUNDLER und SCHLOSSMANN, Bd. 3, S. 475. 1931.
- BOURDINIÈRE: Les infections paratyphoïdes et leurs localisations viscérales primitives. *Gaz. Hôp.* **1913**, 405.
- BRAILOVSKY, S. A. u. A. M. GENKIN: Glykogen, Zucker und Milchsäure im Blute der Kinder. IV. Mitt. Belastung der an akuter, parenchymatöser Hepatitis kranken Kinder mit Saccharose. *Pediatr. (russ.)* **1938**, 3.
- BRANDENBURG: Umfrage über die Zunahme der Erkrankungen an katarrhalischem Ikterus und an akuter gelber Leberatrophie und ihre Ursachen. *Med. Klin.* **1921 I**, 556, 588.
- BREUER, A.: *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **42**, 201 (1938).
- BROWN-HOLDERNESS, W.: A series of cases of catarrhal jaundice occurring in epidemic form. *Brit. med. J.* **1911 II**, 1533.
- BRUENING, G. F. H.: *Tractatus de ictero spasmodico infantum Anni 1772. Vesaliae et Lipsiae apud F. J. Roeder et J. S. Heinsium* 1773.
- BRUGSCH, H.: Hepatischer Ikterus. *Z. klin. Med.* **118**, 435 (1931).
- BRUGSCH u. SCHÜRER: Über gutartige epidemische Gelbsucht. *Berl. klin. Wschr.* **1919 I**, 601.
- BUCHANAN, A.: *Brit. med. J.* **1904**, 677.
- BUCHBINDER, W.: Beitrag zur Klinik des Ikterus catarrhalis. *Arch. Verdgskrkh.* **26**, 231 (1920).
- BUDD, G.: *Die Krankheiten der Leber (Übersetzung von E. H. HENOCH)*. Berlin 1846, S. 442.
- BUDGE, FR.: Beitrag zur Lehre vom Ikterus infectiosus. *Inaug.-Diss. Leipzig* 1912.
- BURMAN, G. E.: Epidemic jaundice. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 753 (1922).
- BUSCHKE, A. u. E. LANGER: Leber-Lues-Salvarsan. *Arch. Verdgskrkh.* **37**, 173 (1926).
- CADE, A. u. M. MILHAUD: Die Lambliasis und ihre Behandlung. *Münch. med. Wschr.* **1939 I**, 983.
- CAMPBELL, R. F.: Catarrhal jaundice appearing in epidemic form among children. *Brit. med. J.* **1911**, 1695.
- CANTACUZÈNE: Sur une épidémie d'ictère observée en Roumanie pendant la campagne de 1917. *Presse méd.* **1918**, 541.
- CARNOT, P.: La pathologie du foie, du pancréas, de la rate en 1912. *Paris méd.* **1912 II**, 1.
— et B. WEILL-HALLÉ: Étude clinique et bactériologique d'une petite épidémie d'ictère infectieux. *Presse méd.* **1915**, 167.
- — The bacteriology of infectious jaundice. *Lancet* **1915 II**, 190.
- CARRAU, A.: Epidemischer Ikterus. *Zit. nach Zbl. Bakter. Ref.* **112**, 130 (1934).
- CHALIER, J.: Contribution à l'étude de la résistance globulaire au cours de l'ictère. *Presse méd.* **1910 I**, 454.
- CHWALLA, R.: Über einen Fall von akuter, gelber Leberatrophie nach gonorrhöischer Epididymitis. *Wien. klin. Wschr.* **1931 I**, 176.
- CLAY, MICHIE: „Acute catarrhal jaundice“. *Mil. Surgeon* **52**, 390 (1923).
- COCKAYNE, E. A.: Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. *Quart. J. Med.* **1912/13**.
- COSTA, ROMARY, MONTEL et BOYER: Ictère bénin épidémique et bacilles paratyphiques atypiques. *Zbl. inn. Med.* **49**, 455 (1928).
- COURMONT, P.: Epidémie d'ictère catarrhal dans la région lyonnaise. *Lyon med.* **1934**, 264.
— Ictère catarrhal épidémique dans la région lyonnaise. *Presse méd.* **1934**, 753.
- CRUCE, J. M.: Jaundice in Tuberculosis. *Lancet* **1914 I**, 1631.
- CUMMING, H. S.: La spirochétose ictérohéorrhagique (maladie de WEILL) et les ictères infectieux aux Etats-Unis. *Off. internat. d'Hyg. publ.* **26 II**, 1749 (1934).
- CURSCHMANN, H.: Hunger und Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **1923 II**, 1412.
- CZONICZER, G. u. S. MOLNAR: Ikterus und Erythrocytenzahl. *Z. exper. Med.* **72**, 539 (1930).

- DAMSCHE, O. u. A. CRAMER: Über Katalapsie und Psychose bei Icterus. Berl. klin. Wschr. 1898 I, 277, 309.
- DECAISNE: Gaz. Hôp. 1872, 3.
- DEINES, H.: Hepatitis epidemica in Dossenheim bei Heidelberg. Inaug.-Diss. Heidelberg 1938.
- DESZIMIROVICS, K.: Klinische Beobachtungen über den epidemischen Ikterus. Wien. klin. Wschr. 1917 I, 935.
- DIBOLD, H.: Über Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Ikterus catarrhalis. Dtsch. med. Wschr. 1932 I, 928.
- DIETL, K.: Über Ikterus als „Zweite“ Krankheit im Kindesalter. Wien. klin. Wschr. 1934 I, 272.
- DOLBERG, R. V.: Epidemic jaundice in South Afrika. Brit. med. J. 1902, 1587.
- DRESEL, E. G. u. FR. MARCHAND: Bakteriologische und klinische Beobachtungen bei Ruhrinfektionen. Z. Hyg. 76, 336 (1914).
- ECKARDT, TH.: WIDALSche Serumreaktion bei WEILScher Krankheit. Münch. med. Wschr. 1902 I, 1129.
- EGAN: Über den Ikterus im Herbst und Winter 1916. Wien. klin. Wschr. 1917 I, 1186.
- EHRMANN, R.: Über Erkrankungen der Leber und der Gallenblase, besonders über die akute gelbe Leberatrophie. Münch. med. Wschr. 1922 II, 1457.
- EHRSTRÖM, R.: Icterus catarrhalis, akute, gelbe Leberatrophie und chronische Hepatitis als Äußerungen derselben Krankheit, Hepatitis epidemica. Acta med. scand. (Stockh.) 65, 573 (1926/27).
- EISENBERG, PH. u. E. KELLER: Über die Spezifität der Serodiagnostik der Tuberkulose. Zbl. Bakter. 33, 549 (1903).
- ELLIOT, G. M. and C. P. BEATTIE: Report of an investigation into an outbreak of infectious jaundice. Edinburgh med. J., N. s. 40, 31 (1933).
- EPPINGER, H.: Zur Pathogenese des Ikterus catarrhalis. Wien. klin. Wschr. 1908 I, 480.
— Ikterus. Neue Deutsche Klinik, Bd. 5, S. 274. 1930.
— Dreißig Jahre Leberpathologie. Wien. klin. Wschr. 1935 II, 1313.
- ERDHEIM, S.: Epidemic catarrhal jaundice: the incubation period. Brit. med. J. 1930 I, 1111.
- ESCHERICH, TH. u. M. PFAUNDLER: Bacterium coli commune. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE und WASSERMANN, Bd. II, S. 440. 1903.
- FALTTSCHEK: Zur Pathogenese des Ikterus catarrhalis. Z. klin. Med. 128, 480 (1935).
- FELSENREICH, G. u. O. SATKE: Über Cholangitis durch *Lambia intestinalis*. Virchows Arch. 245, 364 (1923).
— Zur Pathogenese des Ikterus simplex. Arch. Verd.krkh. 32, 21, 149 (1924).
- FIEDLER, A.: Zur WEILSchen Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. 42, 261 (1888).
- FINDLAY, G. M., F. O. MAC CALLUM and F. MURGATROYD: Observations bearing on the aetiology of infective hepatitis (so-called epidemic catarrhal jaundice). Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. 32, 575 (1939).
— and J. L. DUNLOP: A fatal case of acute necrosis of the liver associated with epidemic catarrhal jaundice. Brit. med. J. 1932 I, 652.
— — and H. C. BROWN: Observations on epidemic catarrhal jaundice. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. 25, 7 (1931/32).
- FISCHL, L.: Zur Pathologie des Ikterus catarrhalis. Arch. Verd.gskrkh. 13, 70 (1907).
- FLAUM, A., H. MALMROS u. E. PERSSON: Eine nosocomiale Ikterus-Epidemie. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 16, 544 (1926).
- FLESCH, H.: Beitrag zum Ikterus infectiosus epidemicus im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. 60, 776 (1904).
- FRAENKEL, E.: Über Paratyphuserkrankungen, besonders des Gallenapparates. Münch. med. Wschr. 1918 I, 523.
— Bemerkungen über akute, gelbe Leberatrophie. Dtsch. med. Wschr. 1920 I, 225.
- FRAZER, E. M. R.: Epidemic catarrhal jaundice amongst children. Brit. med. J. 1935, 701.
- FRÖHLICH, C.: Über Ikterusepidemien. Dtsch. Arch. klin. Med. 24, 394 (1879).
- FRUGONI and CANNATA: Epidemic jaundice due to *b. paratyphosus* B. Brit. med. J. 1916, 800.
- FRUGONI, C., G. GARDENGI e G. ANCONA: Studi su l'ittere epidemico gastrone. Sperimentale 70, 587 (1916).

- GAEHTGENS, W.: Über die praktische Bedeutung der serologischen Untersuchung, insbesondere der Komplementbindungsreaktion, für die Diagnose der WEILSchen Krankheit. *Z. Immun.forsch.* **96**, 287 (1939).
- GARDÈRE, H.: Lyon méd. **1934**, 269.
- GARNIER, M.: L'ictère catarrhal n'existe pas. *Presse méd.* **1929**, 265.
- et J. REILLY: Essai de classification des ictères infectieux primitifs. *Presse méd.* **1920**, 813.
- — Le rôle des bacilles du groupe typhique dans l'étiologie des ictères infectieux. *Rev. Méd.* **37**, 129 (1920).
- — Les formes bénignes des ictères infectieux primitifs. *Rev. Méd.* **37**, 376 (1920).
- GASKELL, J. F.: The changes in the liver in a fatal case of epidemic „catarrhal“ jaundice. *J. of Path.* **36**, 257 (1933).
- GEILL, T.: Studien über Ikterus. III. Über das weiße Blutbild bei Leber- und Gallenleiden, speziell bei der akuten Hepatitis. *Hosp.tid. (dän.)* **1931 I**, 211. *Ref. Kongresszbl. inn. Med.* **61**, 229 (1931).
- GENNERICH, W.: Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsanpräparaten. *Erg. inn. Med.* **20**, 391 (1921).
- GERHARDT, D.: Die Pathogenese des Ikterus. *Münch. med. Wschr.* **1905 I**, 889.
- GÉRONNE, A.: Zur Pathogenese einiger Formen des Ikterus. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 828.
- GIBSON, C. R.: Epidemic jaundice among school children. *Lancet* **1914 I**, 983.
- GIMBERT: Notes cliniques sur 289 cas d'ictère observés dans une ambulance. *Progrès méd.* **1916**, 192.
- GLOVER, J. A. and J. WILSON: An extensive epidemic of catarrhal jaundice. *Lancet* **1931 I**, 722.
- GOTTSTEIN, W.: Die Zunahme der Lebererkrankungen. *Zbl. inn. Med.* **42 II**, 801 (1921).
- GOUGET, A.: *Presse méd.* **1910 I**, 458.
- GRAARUD, G.: Epidemischer Ikterus catarrhalis (Ref.). *Jb. Kinderheilk.* **26**, 401 (1887).
- GRAY, G. C.: Note on an outbreak resembling epidemic catarrhal jaundice in England. *Lancet* **1918 I**, 503.
- GROSS: Das Wesen des Ikterus und sein Einfluß auf den Stoffwechsel. *Med. Klin.* **1910 I**, 695.
- GRÜNBAUM, A. S.: Über den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschlichem Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. *Münch. med. Wschr.* **1897 I**, 330.
- GRUNKE, W.: Coli-Infekt (Coli-Bacilliose) des Duodenums. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1362.
- GUINO: *Semaine méd.* **1910**, 607.
- GULLEN, W. L.: Epidemic jaundice and influenza. *Brit. med. J.* **1894**, 828.
- GUNSON, E. B. and J. W. C. GUNN: An epidemic of jaundice occurring at Alexandria. *Lancet* **1915 II**, 1294.
- GUTHRIE, L. G.: *Lancet* **1912 II**, 1507.
- GUTHRIE, L.: Epidemic catarrhal jaundice. *Brit. J. Childr. Dis.* **10**, 1 (1913).
- GUTMANN, C.: Erfahrungen über Ikterus bei Syphilitikern. *Dermat. Z.* **37**, 39 (1922).
- HALL, W. C.: Epidemic jaundice. *Brit. med. J.* **1894**, 239.
- HART, C.: Über die sog. akute und subakute gelbe Leberatrophie. *Med. Klin.* **1921 I**, 523, 554.
- DEN HARTOG, C.: Een epidemie van icterus catarrhalis. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **81 III**, 4363 (1937).
- HASSMANN, K.: Pathogenität der Kolibakterien im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **117**, 32 (1939).
- HATEGAN, J.: Untersuchungen über die Ätiologie und das klinische Bild der epidemischen Gelbsucht. *Wien. klin. Wschr.* **1919 I**, 956.
- HAWTHORN, F. J.: *Brit. med. J.* **1894**, 523.
- HECKER u. OTTO: Beiträge zur Lehre von der WEILSchen Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1911 I**, 820.
- HELMANN, K.: Die Behandlung der Lambliosis mit Atebrin. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1626.
- HEITLER, M.: Zur Klinik des Icterus catarrhalis. *Wien. med. Wschr.* **1887 I**, 959, 992, 1029.
- HENNIG, A.: Über epidemischen Ikterus. *Slg. klin. Vortr., N. F.* **1890**, Nr. 8.
- HERLITZ, I. F.: De ictero speciatim epidemico Goettingae, grassante dissertatio Goettingae. *Diss.-Inaug.* 1761.
- HERRMAN, CH.: Epidemic jaundice in New York. *J. amer. med. Assoc.* **78 I**, 299 (1922).
- HESS, L.: Über Ikterus als zweite Krankheit (Haematogene Hepatose). *Wien. klin. Wschr.* **1932 I**, 231.

- HESS, O.: Sog. „Ikterus catarrhalis-Hepatitis?“ Münch. med. Wschr. **1939 I**, 234.
- HINDLE, E.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **25**, 26 (1931/32).
- and H. C. BROWN: Spirochaetal jaundice in Great Britain. *Lancet* **1925 II**, 372.
- HISCOCK, J. V. and O. F. ROGERS: Outbreak of epidemic jaundice among college students. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 488 (1922).
- HOEFERT, BR.: Über Bakterienbefunde im Duodenalsaft von Gesunden und Kranken. *Z. klin. Med.* **92**, 221 (1921).
- HÖSCH: Über die Zunahme der katarrhalischen Gelbsucht und der akuten gelben Leberatrophie in den letzten Jahren nebst Bemerkungen über die Pathogenese des Ikterus. *Münch. med. Wschr.* **1922 I**, 1135.
- Über eine kleine Weilendemie in Düsseldorf im Sommer 1932. *Zbl. inn. Med.* **54**, 1072 (1933).
- HOESCH, K.: Zur Klinik der WEILSchen Krankheit. *Z. klin. Med.* **110**, 557 (1929).
- HOHLWEG, H.: Zur funktionellen Leberdiagnostik. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **97**, 443 (1909).
- HOLM, K.: Die Gelbsucht in den Wilhelmsburger Zinnwerken (eine „Hepatitis epidemica“). *Arb.med.* **1939**, H. 8.
- HOLMES, A. H.: Epidemic jaundice. *Brit. med. J.* **1894**, 681.
- HOPMANN, R. u. L. REMEN: Jahreszeitliche Krankheitsbereitschaft. *Z. klin. Med.* **122**, 703 (1932).
- HOPPE-SEYLER, G.: Die Behandlung des Ikterus. *Dtsch. med. Wschr.* **1911 II**, 2212.
- Über Lebererkrankungen und ihre Behandlung unter dem Einfluß der Kriegsverhältnisse. *Med. Klin.* **1919 I**, 1105.
- Die Erkrankungen der Leber in der Marine während des Krieges 1914—1918. *Marine-ärztl. Kriegserfahrng* **1924**, H. 5.
- HUBER, O. u. W. KAUSCH: Zur Klinik der subakuten Leberatrophie. *Berl. klin. Wschr.* **1920 I**, 81.
- HÜBENER u. REITER: Beiträge zur Ätiologie der WEILSchen Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1915 II**, 1275; **1916 I**, 1, 131.
- Die Ätiologie der WEILSchen Krankheit. *Z. Hyg.* **81**, 171 (1916).
- HURST, A. F. and C. K. SIMPSON: Catarrhal jaundice and mild hepatic necrosis. Their pathology and diagnosis. *Guy's Hosp. Rep.* **84**, 173 (1934).
- ICKERT, FR.: Die Beziehungen des Ikterus epidemicus zum Ikterus catarrhalis und zur WEILSchen Krankheit. *Beitr. Klin. Inf.krkh.* **5** (1917).
- JAEGER, H.: Die Ätiologie des infektiösen fieberhaften Ikterus. *Z. Hyg.* **12**, 525 (1892).
- JEHN: Eine Ikterusepidemie in wahrscheinlichem Zusammenhang mit vorausgegangener Revaccination. *Dtsch. med. Wschr.* **1885 I**, 339, 354.
- JOACHIM, J.: Zur Frage der GRUBER-WIDALSchen Reaktion bei Ikterus. *Wien. klin. Wschr.* **1903 I**, 988.
- JOERDENS, G.: Beitrag zur Klinik und spezifischen Serumtherapie des Feldfiebers. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1979.
- JONES, CH. M. and G. R. MINOT: Infections (catarrhal) Jaundice. An attempt to establish a clinical entity. *Boston med. J.* **1923 II**, 531.
- KÄMMERER, H.: *Münch. med. Wschr.* **1939 I**, 226.
- KATHE: Das sog. Schlammfieber in den Jahren 1926 und 1927. *Zbl. Bakter. Orig.* **109**, 284 (1928).
- Über Leptospireninfektionen: WEILSche Krankheit, Schlammfieber, Erntefieber usw. *Ärztebl. Schlesien* **1938**, H. 12/13.
- Hepatitis epidemica in Schlesien. 18. Tagg Ver. Mikrobiol. Wien 1939. *Zbl. Bakter. Orig.* **144**, 89* (1939).
- KENT, H. u. TH. RUBEL: Über Veränderungen der Erythrocytenzahl bei Lebererkrankungen. *Z. klin. Med.* **128**, 472 (1935).
- KENTZLER, J.: Beitrag zur Agglutination der Typhus-Coligruppe bei ikterischen Kranken. *Wien. klin. Wschr.* **1907 II**, 1350.
- KERCKSIG, FR.: Von einer epidemischen Gelbsucht. *J. prakt. Arzneikde u. Wundarzneikde* **7 III**, 94 (1799).
- KIENAST, H.: *Münch. med. Wschr.* **1939 I**, 38.
- KIRALYFI, G.: Die bakteriologische und chemische Untersuchung der Galle in vivo; diagnostisches Verfahren in der Frühdiagnose des Typhus abdominalis. *Berl. klin. Wschr.* **1912 II**, 1985.

- KIRCHNER: Eine Epidemie von fieberhafter Gelbsucht. Dtsch. mil.ärztl. Z. **17**, 193 (1888).
- KIRSTEN, J. u. E. PAPANIKOLAOU: Blutbild und Blutzusammensetzung bei hepatitischem Ikterus. Med. Klin. **1930 II**, 1855.
- KISSEL, A. A.: Über infektiösen Ikterus bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **48**, 234 (1898).
- KLEIN, O.: Insulin und Lebererkrankungen. Z. klin. Med. **102**, 229 (1926).
- KLINGELHOEFFER: Beitrag zum Ikterus epidemicus. Berl. klin. Wschr. **1876 I**, 76.
— Kurze Bemerkung zur Ätiologie des epidemischen katarrhalischen Ikterus. Berl. klin. Wschr. **1877 I**, 703.
- KÖHNHORN, C.: Über Gelbsuchtepidemien. Berl. klin. Wschr. **1877 I**, 89, 104, 132.
- KÖNIGSTEIN, R.: Über die agglutinierende Eigenschaft der Galle und des Serums beim Ikterus. Wien. klin. Wschr. **1903 I**, 985.
- KRASSNOBAJEV, T.: Eine Familienepidemie von infektiösem Ikterus. Jb. Kinderheilk. **43**, 458 (1897).
- KRAUS, FR.: Über Ikterus als „führendes“ Symptom. Berl. klin. Wschr. **1921 I**, 725.
- KROHNE: Über das Auftreten von Ikterus catarrhalis epidemicus im Regierungsbezirk Stade. Klin. Jb. **25**, 308 (1911).
- KUTTNER, L. u. W. LÖWENBERG: Die Bedeutung der bakteriologischen Untersuchung des Duodenalsaftes für die Klinik der Abdominalerkrankungen. Med. Klin. **1926 II**, 1398.
- LAIGNEL-LAVASTINE: L'infection éberthienne biliaire aigue. Gaz. Hôp. **1909**, 955, 991.
- LANDOUZY: Fièvre bilieuse ou hépatique. Gaz. Hôp. **1883**, 809, 913.
- LANGER, J.: Über gehäuftes Auftreten von Ikterus catarrhalis bei Kindern in Prag und dessen Umgebung. Prag. med. Wschr. **1905 I**, 319, 335, 350, 378.
- LANGSTEIN, L. u. H. MEERWEIN: GRUBER-WIDALSche Serumreaktion bei Ikterus. Wien. klin. Wschr. **1903 I**, 787.
- LAUDA, E.: Differentialdiagnose und Therapie ikterischer Zustände. Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 526.
- LAVERAN: C. r. Soc. Biol. Paris **59**, 439 (1905).
- LEICK, B.: Drei Fälle von fieberhaftem infektiösem Ikterus. Dtsch. med. Wschr. **1897 I**, 701, 719, 754.
- LEMIERRE: Iktère infectieux bénin d'origine paratyphique. Semaine méd. **1910**, 574.
- LEMIERRE, A. et P. ABRAMI: L'ictère pneumococcique. Presse méd. **1910 I**, 83.
- LENHARTZ, H.: Akute Leberinsuffizienz im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **37**, 139 (1927).
- LEPEHNE, G.: Akute und subakute Leberatrophie. Dtsch. med. Wschr. **1921 I**, 800.
— Pathogenese des Ikterus. Erg. inn. Med. **20**, 221 (1921).
— Über den sog. „Ikterus catarrhalis“. Klin. Wschr. **1926 I**, 1042.
- LERMAN, J.: A comparison of arsphenamin a. catarrhal jaundice, with special reference to the blood picture. Amer. J. med. Sci. **178**, 54 (1929).
- LESLIE, F. E.: An epidemic of catarrhal jaundice. Boston. med. J. **1909 II**, 622.
- LEWIN, C.: Über Ikterus im Kriege. Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 479.
- LINDEMANN: Eine Endemie katarrhalischer Gelbsucht. Z. prakt. Med. **1874**, 384.
- LINDSTEDT, F.: Beitrag zur Kenntnis des Ikterus catarrhalis mit besonderer Rücksicht auf die Inkubationszeit, dessen epidemischen Formen. Ark. inn. Med. (dtsch.) **51**, 583 (1919).
— Zur Kenntnis des „Ikterus catarrhalis“. Münch. med. Wschr. **1923 I**, 170.
- LIPPMANN, A.: Zur Pathogenese des „Ikterus catarrhalis“. Med. Klin. **1922 I**, 1176.
- LISNEY, A. A.: Epidemic catarrhal jaundice in school children. Brit. med. J. **1937**, 703.
- LOEPEL, M.: Sur l'ictère catarrhal. Progrès méd. **1936**, 986.
- LÖWENBERG, W.: Experimentelle Untersuchungen über die bakterizide Wirkung des Duodenalsaftes unter normalen Verhältnissen und bei pathologischer Bakterienansiedlung im Duodenum. Arch. Verdgskrkh. **37**, 274 (1926).
- LOEWENHARDT, E. R.: Zur Frage der Cholangitis lenta. Klin. Wschr. **1923 I**, 192.
- LOHMÜLLER, W.: Feldfieber in der ärztlichen Landpraxis. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1993.
- LÜRMAN: Eine Ikterusepidemie. Berl. klin. Wschr. **1885 I**, 20.
- LUSCHI: Semaine méd. **1909**, 502.
- LYON, D. M. and G. BUCHANAN: Spirochaetal jaundice. Lancet **1925 I**, 505.
- LYON, E. u. J. DEUTSCH: Akute Leberatrophie im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **32**, 292 (1922).

- LYONS, E.: Epidemic jaundice. *Brit. med. J.* **1912**, 794.
- MCCABE, J. and J. F. HART: Recovery following jaundice with ascites. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 859 (1935).
- MCLEOD, K.: *Brit. med. J.* **1904**, 677.
- MACKIE, T. J. and D. G. S. McLACHLAN: Report of an investigation into an outbreak of infectious jaundice. *Edinburgh med. J.*, N. s. **39**, 455 (1927).
- MADSEN, TH.: Einfluß der Jahreszeiten auf den Verlauf einiger Infektionskrankheiten auf Grundlage von dänischem Material. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **47**, 557 (1935).
- M. A. J.: Epidemic jaundice among school children. *Lancet* **1914 I**, 1573.
- MATHIAS, H. B.: Jaundice in South Afrika. *Brit. med. J.* **1904**, 675.
- MATTHES, H.: Über Ikterus epidemicus. Inaug.-Diss. Berlin 1880.
- MATTHES, M.: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten, S. 394. Berlin 1921.
- MEERSSEMAN: *Lyon méd.* **1934**, 270.
- MEGELE: WIDALSche Serumreaktion bei Leberabszeß. *Münch. med. Wschr.* **1903 I**, 598.
- MEINERT, E.: Ikterus-Epidemie. *Jber. Ges. Natur- u. Heilk. Dresden* **1890**, 129.
- MENDE, L.: Epidemische Gelbsucht in den Jahren 1807 und 1808. *J. prakt. Heilk.* **31 VIII**, 79 (1810).
- MEULENGRACHT, E.: La pathogénie de l'ictère et le diagnostic fonctionnel du foie. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **16**, 19 (1926).
- *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **16**, 542 (1926).
- MEYER, KURT: Die Bedeutung des Enterokokkus für die Infektionen der Harn- und Gallenwege. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2291.
- MINKOWSKI, O.: Zur Pathogenese des Ikterus. *Z. klin. Med.* **55**, 34 (1904).
- Die nosologische Stellung der akuten gelben Leberatrophie. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 I**, 491.
- MJASSNIKOW, A. u. W. Tschilipenko: Studie zur Ikterusfrage bei akuten Lebererkrankungen. *Z. klin. Med.* **110**, 140 (1929).
- MONTFORD, T. M.: Epidemic jaundice in North Leicestershire. *Brit. med. J.* **1934**, 330.
- MORITZ, D. v. u. A. ILLÉNY: „Leptospirosis thyphosa im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **78**, 193 (1939).
- MORITZ, S.: Epidemic jaundice in war time. *Brit. med. J.* **1915**, 602.
- MÜLLER, INEZ: Zur Statistik der Lebererkrankungen im Zeitraum von Januar 1914 bis März 1922.
- MÜLLER, L. R.: Über den Icterus infectiosus. *Dermat. Wschr.* **1916 I**, 505.
- NAUNYN, B.: Über Cholangitis. *Dtsch. Wschr.* **1911 II**, 2017.
- NAUWERCK, C.: Zur Kenntniss der fieberhaften Gelbsucht. *Münch. med. Wschr.* **1885 I**, 579.
- NETTER: *Semaine méd.* **1910**, 580.
- NETTER, A. et L. RIBADEAU-DUMAS: Intervention fréquente du bacille paratyphique. A. de BRION et KAYSER dans l'étiologie des ictères fébriles. *C. r. Soc. Biol. Paris* **59**, 436 (1905).
- — Remarques sur la date d'apparition de l'agglutination et sur sa persistance plusieurs années après l'infection. Nouveaux cas d'ictère dus à des infections paratyphoïdes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **59**, 450 (1905).
- — Les infections paratyphoïdes dans l'enfance. XVI. Congr. internat. Méd., Sect. X: Pédiatr. Budapest **1910**, 331.
- NEUGEBAUER, H.: Zur Pathogenese des Ikterus catarrhalis. *Wien. klin. Wschr.* **1912 I**, 514.
- NEUMANN, H.: Bemerkungen über die gewöhnliche Gelbsucht und ihr Vorkommen in Berlin. *Dtsch. med. Wschr.* **1899 II**, 574.
- NICOLAYSEN, L.: Beobachtungen über epidemischen katarrhalischen Ikterus. *Dtsch. med. Wschr.* **1904 I**, 878.
- OPITZ, K.: Über Gastro-Duodenitis icterica epidemica. *Z. Med. beamte* **26**, 837 (1913).
- OSLER, W.: Note on acute infectious jaundice. *Lancet* **1915 II**, 605.
- PAL, J.: Zur Lehre vom Icterus bei Infektionskrankheiten. *Wien. klin. Wschr.* **1894**.
- PECK, H.: An outbreak of epidemic catarrhal jaundice in Derbyshire. *Brit. med. J.* **1901 II**, 1659.
- PETREN, G.: Untersuchungen über die Blutgerinnung bei Ikterus nebst einigen Worten über die sog. cholämischen Blutungen. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **58**, 487 (1924).
- PFUHL: Zur Geschichte der „Weillschen Krankheit“. *Berl. klin. Wschr.* **1891 I**, 1178.
- PICK, E.: Über die Entstehung von Ikterus. *Wien. klin. Wschr.* **1894 I**, 478, 500, 518, 537.
- PICKARDT, E.: Ikterus und Lebererkrankungen. *Med. Klin.* **1922 II**, 1413.

- PICKLES, W. N.: Incubation period in epidemic catarrhal jaundice. *Lancet* **1931 I**, 994.
- PIELSTICKER, F.: Die akute infectiöse stomatogene Hepatose. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 I**, 289.
- PINNIGER, W. J. H.: A series of cases of catarrhal jaundice occurring in epidemic form. *Brit. med. J.* **1911**, 1353.
- PIBBIE, G. D.: Epidemic catarrhal jaundice in school children. *Brit. med. J.* **1937 II**, 828.
- PLEHN: *Med. Klin.* **1922 I**, 389.
- PLETZER: Ikterus epidemicus. 7. Jber. *Gesdh.zustand Bremen* **1889**, 33.
- PLOWRIGHT, CH. B.: On an epidemic of jaundice in KING's Lynn, 1895. *Brit. med. J.* **1896**, 1321.
- POIGNARD, R. N.: Catarrhal jaundice occurring in epidemic form. *Brit. med. J.* **1912**, 72.
- PONDAL, L.: Epidémies d'ictère infectieux. *Nourrisson* **23**, 17 (1935).
- POPOVICI-LUPA u. V. PETRESCU-COMAN: Epidemischer benigner Ikterus bei Kindern. *Msehr. Kinderheilk.* **70**, 57 (1937).
- POPPER, H.: Über seröse Hepatitis. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 207.
- u. A. WIEDMANN: Über gonotoxischen Ikterus. *Z. klin. Med.* **131**, 258 (1937).
- PORGES, O.: Zur Symptomatologie und Therapie der Lambliasis. *Med. Klin.* **1938 I**, 580.
- POSSELT, A.: Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. *Erg. Path.* **17 II**, 719 (1915).
- PRAUSNITZ, C. u. LUBINSKI: Untersuchungen über das „Schlammfieber“. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2052.
- PROCTER, J. A. and G. WARD: The sequel to a case of epidemic catarrhal jaundice. *Brit. Jb. Childr. Dis.* **13**, 164 (1916).
- PULVERMACHER, L.: Zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. *Dermat. Z.* **24**, 576, 648 (1917).
- Weitere Beiträge zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. *Dermat. Z.* **27**, 191 (1919).
- QUEIROLO: Ictère épidémique. *Semaine méd.* **1909**, 501.
- QUINCKE: Die Krankheiten der Leber. *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Bd. 18. Wien: Alfred Hölder 1899.
- R. i. L.: Icterus catarrhalis. *Med. Welt* **1931 II**, 1440.
- RADOSAVLJEVIC, A. et M. SEKULIC: La sédimentation des hématie dans les ictères. *Progrès méd.* **1932**, 1750.
- RANDOLPH, CH.: Epidemic jaundice. *Brit. med. J.* **1912**, 1547.
- RANKIN, W.: Epidemic jaundice. *Brit. med. J.* **1894**, 1122.
- RATHERY, F. et M. RUDOLF: Les maladies de la nutrition en 1932. *Paris méd.* **1932 II**, 5.
- RAYMOND, ORTICONI et PARISOT: Formes et débuts anormaux de la fièvre paratyphoïde. *Presse méd.* **1915**, 508.
- REHN, H.: Eine Ikterus-Epidemie. *Jb. Kinderheilk.* **3**, 197 (1870).
- REIS, v. D.: Über die Bakterienflora des Darms. *Z. exper. Med.* **34**, 385 (1923).
- REISS, E. u. W. JEHN: Alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **108**, 187 (1912).
- REITER, H. u. RAMME: Beiträge zur Ätiologie der WEILSchen Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1916 II**, 1282.
- RENVERS: Zur Pathologie des Ikterus. *Dtsch. med. Wschr.* **1896 I**, 357.
- RETZLAFF, K.: Zur Lehre vom katarrhalischen Ikterus. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 I**, 798.
- Experimentelle und klinische Beiträge zur Pathologie des Ikterus. *Z. exper. Med.* **34**, 133 (1923).
- RICHTER, P. T.: Über Insulinbehandlung hepatargischer Zustände. *Med. Klin.* **1924 II**, 1381.
- RIESS, L.: Bemerkungen zur Pathologie der akuten Leberatrophie. *Berl. klin. Wschr.* **1920 I**, 537.
- RIMPAU, W.: Über das Vorkommen von Schlamm-(Ernte)Fieber in Südbayern im Sommer. *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 921.
- Weiteres zur Epidemiologie des Feldfiebers in Südbayern. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1977.
- H. SCHLOSSBERGER u. J. KATHE: Über Leptospirosen in Deutschland. *Zbl. Bakter. Orig.* **141**, 318 (1938).
- ROLLESTON, H. D.: Naval medicine in the great war. *Lancet* **1917 I**, 255.

- RUDDER, B. DE: Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1938.
- Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig: Georg Thieme 1934.
- RUGE, H.: Ein Beitrag zur Gelbsuchtfrage, einfache (katarrhalische) Gelbsucht und sog. Gelbsucht nach Salvarsan. Z. klin. Med. **101**, 684 (1925).
- Gelbsucht in ihrer ätiologischen Bedeutung. Klin. Wschr. **1925 I**, 1166.
- Einige Beobachtungen über das Auftreten von Gelbsucht unter besonderer Berücksichtigung von 1642 Fällen in der Marine. Z. klin. Med. **103**, 272 (1926).
- Zehn Jahre Gelbsucht in der Marine (1919—1929), Beobachtungen an 2500 Fällen. Erg. inn. Med. **41**, 1 (1931).
- Die sogenannte katarrhalische Gelbsucht. Med. Welt **1932 I**, 77.
- SACHS, H.: Experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination, Baktericidie (Lyse) und Komplementbindung. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgegeben von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 3/I, S. 240. 1930.
- SACQUÉPÉE: Infection paratyphoïde B. avec ictère par rétention et méningite bénigne. Semaine méd. **1910**, 580.
- Ictère infectieux typhoïdique, rechute sous forme de fièvre typhoïde compliquée de pleurésie séro-fibrineuse et de pleurésie hémorragique. Semaine méd. **1910**, 612.
- SACQUÉPÉE, E.: Ictère grave streptococcique. Gaz. Hôp. **1909**, 152.
- et S. FRAS: Note sur la pathogénie de l'ictère catarrhal: rôle de bacilles typhique, paratyphiques et du colibacille. C. r. Soc. Biol. Paris **59**, 533 (1905).
- SAINT-VEL, O.: Note sur une forme d'ictère grave chez les femmes enceintes. Gaz. Hôp. **1862**, 538.
- SANDALL, T. E.: Epidemic catarrhal jaundice. Lancet **1906 II**, 122.
- SCHIFF, E. u. H. ELIASBERG: Icterus simplex. Mschr. Kinderheilk. **25**, 563 (1923).
- SCHITTENHELM: Über den sog. Ikterus catarrhalis. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 930.
- Die WEILsche Krankheit. Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von MOHR u. STAEHELIN, 2. Aufl., Bd. I, S. 694. 1925.
- SCHNEEKLOTH, G.: Über Ikterus infectiosus epidemicus. Inaug.-Diss. Kiel 1900.
- SCHWARZWALD, B.: Zur Frage der Gelbsucht an der Front. Wien. klin. Wschr. **1916 II**, 1607, 1639.
- SÉE: L'épidémie d'ictère. Gaz. Hôp. **1872**, 201.
- SEGGER, C.: Die Krankenbewegung bei dem Königl. Bayr. I. Armée-Corps während des deutsch-französischen Krieges 1870/71. Dtsch. mil.ärztl. Z. **1872**, 34, 89.
- SELANDER, PER: Epidemischer und sporadischer Ikterus. Acta paediatr. **23** Suppl., 4 (1939).
- SERGEANT, B.: Epidemic catarrhal jaundice in school children. Brit. med. J. **1937 II**, 703.
- SEYFARTH, S.: Beobachtung einer Übertragung von Ikterus catarrhalis. Mschr. Kinderheilk. **53**, 398 (1932).
- SILBERGLEIT, H. u. FÖCKLER: Über das Auftreten von Ikterus und akuter, gelber Leberatrophie bei Syphilitikern im Anschluß an Neosalvarsanbehandlung. Z. klin. Med. **88**, 333 (1919).
- SKORMIN, B.: Über die verschiedenen Formen des Ikterus im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **56**, 176 (1902).
- SNYDER, J. R.: Eight cases of jaundice. South. med. J. **15**, 703 (1922).
- SCHIER, R., J. PARNET et R. HENRY: Ictère bénin et infection à bacille paratyphique C type KUNZENDORF. Zbl. Bakter. Orig. **133**, 401 (1939).
- SOMMER, PAUL: Über Ikterus catarrhalis im Kindesalter. Inaug.-Diss. Kiel 1896.
- SPENGLER, FRITZ: Hat der Ikterus in den letzten Jahren zugenommen? Inaug.-Diss. Berlin 1921.
- STANIEK, A.: Beitrag zur Funktionsprüfung des Pankreas. Med. Klin. **1910 I**, 1023.
- STARCK, v.: Jb. Kinderheilk. **47**, 215 (1898).
- STEINBERG: Über Agglutination von Typhusbazillen durch das Blutserum Ikterischer. Münch. med. Wschr. **1904 I**, 469.
- STEINITZ, H.: Gehäuftes Vorkommen von Ikterus bei Diabetikern. Klin. Wschr. **1931 I**, 698.
- STERN, R.: Über den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Berl. klin. Wschr. **1903 I**, 681, 712.
- STITZER: Über Ikterus epidemicus. Wien. med. Presse **1876**, 426, 464, 496, 530, 571.

- STOCKINGER, W. u. G. WENZEL: Über gehäuftes Vorkommen von Ikterus katarrhalis bei Diabetikern. *Med. Klin.* **1938 I**, 641.
- STOKES, J. J., R. RUEDEMANN and W. S. LEMON: Epidemic infectious jaundice and its relation to the therapy of syphilis. *Arch. int. Med.* **26**, 520 (1920).
- STRANSKY, E.: Beiträge zur Frage des Ikterus im Säuglingsalter. *Mshr. Kinderheilk.* **23**, 500 (1922).
- STRASSER, A.: Casuistischer Beitrag zur Kenntnis der fieberhaften Gelbsucht. *Dtsch. med. Wschr.* **1893 I**, 344.
- STRAUSS, H.: *Med. Welt* **1931 II**, 1440.
- STRISOWER, R.: Beiträge zur Frage des Ikterus mit besonderer Berücksichtigung der Duodenalsaft- und Serumuntersuchung. *Wien. Arch. inn. Med.* **3**, 153 (1922).
- STROEBE, F.: Krankheiten der Leber und der Gallenwege. *Handbuch der inneren Medizin*, herausgeg. von MOHR und STAEHELIN, Bd. III, S. 1262. 1938.
- STUART, R. D.: The occurrence of WEILS disease among miners in the west of Scotland. *J. of Hyg.* **39**, 316 (1939).
- SYLVEST, E.: *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **88**, 1003 (1926).
- SYMMERS, D.: Epidemic acute hemorrhagic jaundice of toxic origin. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 1153 (1920).
- TARASSOFF, S.: Histoire sommaire de l'ictère infectieux et des leptospiroses dans l'union des républiques soviétistes socialistes. *Off. internat. d'Hyg. Publ.* **26 I**, 690 (1934).
- THEWLIS, E. and W. S. MIDDLETON: The leukocytic picture in catarrhal jaundice (cholangitis). *Amer. J. med. Sci.* **169**, 59 (1925).
- THISTED, A.: *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **88**, 823 (1926).
- THURSFIELD, W. N.: Epidemic jaundice. *Brit. med. J.* **1894**, 522.
- TILLEGREN, J.: Über die Prognose der akuten Hepatitis. *Verh. med. Kongr.* **40**, 391 (1928).
- TODD, A. T.: Post-salvarsan jaundice. *Lancet* **1921 I**, 632.
- TOOMEY, N.: Clinical aspects of sporadic hepatitis. *N. Y. med. J. a. med. Rec.* **135**, 313 (1932).
- TOOTH, H. H. and E. G. PRINGLE: Jaundice among the british troops in northern Italy. *Lancet* **1919 II**, 144, 248.
- TROISIÈRE, J.: L'ictère commun. Ses formes cliniques. *Paris méd.* **1925 I**, 509.
- UHLENHUTH und FROMME: Experimentelle Untersuchungen über die sogenannte WEILSche Krankheit (ansteckende Gelbsucht). *Med. Klin.* **1915 II**, 1202, 1264.
- ULRIK, AX.: Contagiose Fälle von epidemischer Gelbsucht. *Jb. Kinderheilk.* **44**, 458 (1897).
- UMBER: Zur Klinik der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. *Dtsch. med. Wschr.* **1919 I**, 537.
- UMBER, F.: Zur akuten Leberatrophie. *Berl. klin. Wschr.* **1920 I**, 125.
- Der Infekt der steinfreien Gallenwege. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 573.
- Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas. *Handbuch der inneren Medizin*, herausgeg. von MOHR und STAEHELIN, Bd. 3/II. S. 1. Berlin 1926.
- Erkrankungen der steinfreien Gallenwege und ihre Folgen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **44**, 289 (1932).
- UNGAR: Vorstellung einiger Fälle von epidemischem Ikterus. *Dtsch. med. Wschr.* **1915 I**, 574.
- VAISEY, J. F.: An epidemic of infectious jaundice. *Brit. med. J.* **1911 I**, 935.
- VÉGHÉLYI, P.: Giardiasis in children. *Amer. J. Dis. Childr.* **56**, 1231 (1938).
- VIÉL, E.: *Münch. med. Wschr.* **1939 I**, 381.
- VIGUIER, E.: Epidémie d'ictère infectieux bénin et contribution à l'étude du syndrome solaire hépato-pancréatique. *Arch. Méd. mil.* **43**, 429; **44**, 25 (1904).
- VIRCHOW, R.: Über das Vorkommen und den Nachweis des hepatogenen, insbesondere des katarrhalischen Ikterus. *Virchows Arch.* **32**, 117 (1865).
- WADSWORTH, A., H. V. LANGWORTHY, F. C. STEWART, A. C. MOORE and M. B. COLEMAN: Infectious jaundice occurring in New York State. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 1120 (1922).
- WALLGREN, A.: An epidemic of catarrhal jaundice (epidemic hepatitis). *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **26**, 118 (1928).
- Über Hepatitis epidemica (Ikterus catarrhalis). *Med. Welt* **1932 I**, 3.
- WECHSELMANN, W. u. H. WRESCHNER: Zur Frage der Provokation von Ikterus und Leberatrophie durch Salvarsan bei Infektionen der Leber und Gallengänge. *Med. Klin.* **1922 I**, 1080.

- WEIGELT, W.: Blutveränderungen bei Ikterus und akuter, gelber Leberatrophie. Dtsch. med. Wschr. **1921 II**, 1221.
- WEIL, A.: Über eine eigentümliche, mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende akute Infektionskrankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **39**, 209 (1886).
— Zur Ätiologie der WEILschen Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **1916 I**, 130.
- WEISSENBERG, S.: Eine Ikterusepidemie. Dtsch. med. Wschr. **1912 II**, 1456.
- WEITZ: Klin. Wschr. **1922 II**, 2021.
- WESSEL, C.: Recherches sur l'hépatite à propos de quelques cas d'ictère opérés. Acta chir. scand. (Stockh.) **58**, 533 (1924).
- WHITE, C. R.: Epidemic jaundice in South-Africa. Brit. med. J. **1902**, 1950.
- WHYTE, G. D.: Note of the fragility of the red cells in conditions associated with jaundice. Lancet **1914 I**, 383.
- WICHELS u. BRINCK: Beiträge zur Pathogenese der Gastritis. Z. klin. Med. **123**, 312 (1933).
- WIDAL, F., A. LEMIERRE et R. BENARD: Ictère infectieux bénin hémotogène au cours d'une septicémie para-coli bacillaire. Gaz. Hôp. **1909**, 1830.
- WIENER, E.: Eine besondere Form des Ikterus infectiosus (Febris icterica albanica). Med. Klin. **1917 I**, 559.
- WILLCOX, W.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **25**, 24 (1931/32).
- WILLCOX, W. H.: The epidemic jaundice of campaigns. Brit. med. J. **1916**, 297.
— Jaundice with special reference to types occurring during the war. Brit. med. J. **1919**, 639, 671, 706.
— Jaundice with special reference to types occurring during the war. Lancet **1919 I**, 929.
- WILLETT, J. C., E. SIGOLOFF and C. L. PFAU: An institutional outbreak of epidemic jaundice. J. amer. med. Assoc. **106**, 1644 (1936).
- WILLIAMS, D. O.: Epidemic jaundice. Brit. med. J. **1911 II**, 1653.
- WILLIAMS, H.: Epidemic jaundice in New-York State 1921/22. J. amer. med. Assoc. **80 I**, 532 (1923).
- WOLTER, F.: Die epidemische Gelbsucht (Hepatitis epidemica). Kinderärztl. Prax. **1939**, 173, 229.
- YENIKOMSHIAN, H. A. and E. W. DENNIS: An outbreak of epidemic jaundice at Hamet, Lebanese Republic. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **32**, 189 (1938).
- YOUNG, W. S.: Epidemic jaundice. Brit. med. J. **1894**, 463.
- ZAHORSKY, J.: South. med. J. **15**, 704 (1922).
- ZETTEL, CARL: Über Ikterus-Epidemien im späteren Kindesalter. Inaug.-Diss. Jena 1899.
- ZIMMERN, F.: Spätikterus nach Salvarsan. Dermat. Z. **27**, 138 (1919).

Einleitung.

Es ist wohl bekannt, daß Gelbsucht zahlreiche infektiöse Prozesse hin und wieder begleiten kann. Pneumonie, Sepsis, Erysipel, Malaria, typhöse und paratyphöse Erkrankungen, Ruhr, Influenza, Rückfallfieber, Lues, Lamblien, Coli und Enterokokkeninfektionen, ja sogar Tuberkulose, Gonorrhöe, Cholera, Pest können mit Ikterus einhergehen (POSSELT, PAL, LAVERAN, NAUNYN, KRAUS, LEPEHNE, FRAENKEL, HOPPE-SEYLER, KIRALYFI, KELSCH, MENDE, SACQUÉPÉÉ und FRAS, BRAZZOALA, ARZT, BUDDE, LEWIN, FELSENREICH und SATKE, ANDERS, CRUCE, BIRCH, WILLCOX, BERGER, RIML und HAUSBRANDT, LEMIERRE und ABRAMI, ABRAMI, RICHET und MONOD, BOULARAND — zit nach BAUER, CHALIER, CHWALLA, HÖFERT, POPPER und WIEDMANN). Bei Gelbfieber und WEILscher Krankheit bildet die Gelbsucht sogar ein Leitsymptom.

Die WEILsche Krankheit — Icterus infectiosus — wurde von WEIL 1886 auf Grund ihres eigenartigen klinischen Bildes zu einer selbständigen nosologischen Einheit erhoben (vgl. auch LANDOUZY, CHAUFFARD, FIEDLER). In ihrer typischen Ausprägung wohl charakterisiert (schwere Allgemeinerkrankung mit zentralen Erscheinungen, hohem Fieber mit der typischen Einknickung der

Kurve wenige Tage nach dem Beginn, Gelbsucht, Nephritis, starken Muskel-, vor allem Wadenschmerzen, Herpes labialis) überschneidet sie sich bei leichteren Fällen häufig mit dem „gewöhnlichen“ Ikterus, darunter mit der uns hier beschäftigenden „*Hepatitis epidemica*“. Die Verwechslung war in früheren Zeiten wahrscheinlich nicht selten, sie kommt auch heute immer wieder vor (vgl. BLUMENBERG, L. R. MÜLLER, HECKER und OTTO, PFUHL, SYLVEST u. a. m.). Nachdem 1915 INADA, IDO, HOKI, KANEKO und ITO in Japan und HÜBENER mit RETTER und UHLENHUTH mit FROMME den Erreger der WEILSchen Krankheit in *Leptospira icterohaemorrhagiae* s. *icterogenes* entdeckt haben, wurde es möglich, tierexperimentelle und serologische Methoden auszuarbeiten (vgl. GAEHTGENS), die eine Erkennung des *Icterus infectiosus* auch in Zweifelsfällen sichern.

Es wurde trotz aller Verwechslungen bereits frühzeitig erkannt, daß es neben dem schwereren Syndrom des *Icterus infectiosus* und neben nur gelegentlich mit Gelbsucht einhergehenden verschiedenen sonstigen Infektionen eine meist gutartig und leicht verlaufende Gelbsucht gibt, die in Form von Epidemien ja sogar Pandemien aufzutreten pflegt. 1745 hat eine derartige Epidemie auf Minorca CLEGHORN (zit. nach COCKAYNE) beschrieben. Sehr eindeutig ist die aus dem Jahre 1761 von HERLITZ stammende Beschreibung einer Ikterusepidemie in Göttingen. HERLITZ, der die Krankheit selbst überstanden hat, spricht von einer gutartigen epidemischen, hauptsächlich im Winter auftretenden, manchmal von einem leichten Fieber („*febricula*“) eingeleiteten, 1—2 Wochen anhaltenden, zuerst auf den Skleren erscheinenden Gelbsucht. Biliöser Urin, Druckgefühl und manchmal Schmerzen im rechten Epigastrium. Ein Bild, wie es uns auch heute bei epidemischer Hepatitis wohl vertraut ist. Die häufig zitiertem aus dem Jahre 1772 stammenden Aufzeichnungen von BRUENING erlauben demgegenüber kaum den Schluß zu ziehen, daß auch ihm die epidemische Gelbsucht bekannt war. Die von KERCKSIG 1799 in Lüdenscheid in der Mark beobachtete epidemische Gelbsucht läßt sich wiederum unschwer als Hepatitis epidemica identifizieren. Das gleiche gilt von der 1807/08 in Greifswald und Umgebung von MENDE beschriebenen epidemischen Gelbsucht. MENDE unterscheidet sie wohl von der manchmal die Pneumonie und das dazumal in der Gegend noch heimische Wechselstieber (Malaria) begleitenden Gelbsucht. Seit der Zeit sind zahlreiche Epidemien dieser meist gutartigen Krankheit sowohl in Städten und Dörfern, als auch in geschlossenen Lebensgemeinschaften — vor allem Truppenteilen — beschrieben worden.

Es fehlte zwar nicht an Stimmen, die sich gegen die Aufstellung einer besonderen Krankheitseinheit wandten. NAUWERCK warnte bereits 1888 davor. EPPINGER vertrat die Auffassung, es handle sich bei dieser scheinbar epidemischen Gelbsucht um eine zufällige Häufung nicht infektiöser Erkrankungen. SCHWARZWALD wollte sogar die Gelbsuchtausbrüche unter den Truppen auf psychogene Ursachen zurückführen und stritt ihnen die epidemische Ausbreitung ab. NAUNYN, ohne die infektiöse Ursache der epidemischen Gelbsucht abzustreiten, lehnte ihre ätiologische Selbständigkeit ab. LEWIN vertrat einen ähnlichen Standpunkt. Die klinischen vor allem aber die epidemiologischen Zusammenhänge haben jedoch der gegenteiligen Auffassung zum Durchbruch und Siege verholfen. Bereits Ende des vorigen Jahrhunderts vertraten zahlreiche Ärzte die Ansicht — es handele sich bei der epidemisch auftretenden gutartigen

Gelbsucht um eine ansteckende Krankheit, sui generis (CHAUFFARD, KELSCH 1885, HEITLER 1887, BOTKIN 1888 — zit. nach KISSEL, HENNIG 1890, FLINDT 1890 — zit. nach EHRSTRÖM u. a. m.). Sie haben diese Krankheit, soweit es bei der damaligen Untersuchungsmethodik möglich war, auch deutlich von dem WEILSchen Icterus infectiosus unterschieden. In der neueren Zeit hat vor allem LINDSTEDT (1919) diesen Standpunkt besonders konsequent und deutlich vertreten. Heute besteht kein Zweifel mehr, daß es sich hierbei tatsächlich um eine besondere, infektiöse Krankheit, die in einem großen Teil der Fälle von Gelbsucht begleitet wird, handelt.

Eine Einigung über eine einheitliche Bezeichnung dieser Krankheit besteht heute noch nicht. Die alte VIRCHOWSche Auffassung, daß Icterus catarrhalis soviel bedeutet, als Katarrh der Portio intestinalis ductus choledochi, dessen Folge ein Verschluß der Papilla vateri durch einen Schleimpfropfen ist, ist heute seit langem ad acta gelegt. Auch die NAUNYNSche Ansicht über den Icterus als einen vorwiegend enterogen bedingten cholangitischen Prozeß konnte den klinischen und pathologo-anatomischen Tatsachen nicht gerecht werden (s. S. 238). Immer mehr, besonders in den letzten Jahrzehnten, hat sich die Erkenntnis Raum verschafft, daß es sich bei der epidemischen Gelbsucht nicht um die Folge einer lokalen Erkrankung der Magendarmschleimhaut, sondern um eine allgemeine infektiöse Erkrankung mit dem Hauptsitz des pathogenetischen Prozesses in dem Leberparenchym handelt (HEITLER, CHAUFFARD, KELSCH, BOTKIN, BONDI und KÖNIG, POSSELT, BAUER, MINKOWSKI, LINDSTEDT, LOEPER, EPPINGER, GARNIER, LEPEHNE, WALLGREN u. v. a.). Die Bezeichnungen wie „Icterus catarrhalis“, „Icterus duodenalis“, „Epidemic catarrhal jaundice“, „epidemische Gastroduodenitis“ (GRAARUD 1887) bzw. „Gastroduodenitis icterica epidemica“ (OPITZ 1913) mußten daher als irreführend aufgegeben werden. Aber auch die heute häufig gebräuchlichen Namen, wie „Icterus simplex“ (von v. BERGMANN vorgeschlagen), „epidemische Gelbsucht“, „Icterus epidemicus contagiosus oder infectiosus“, „Common infective hepatic jaundice“, „ictère épidémique“, „zweite Gelbsucht“ (die erste wäre die WEILSche Krankheit; EHRSTRÖM) werden dem klinischen Bilde insofern nicht ganz gerecht, als ein nicht geringer Teil dieser Erkrankungen zwar mit Krankheitserscheinungen seitens der Leber aber ohne Gelbsucht verläuft (s. dazu S. 219). Die von LINDSTEDT 1919 eingeführte Bezeichnung „Hepatitis epidemica“ (FINDLAY spricht von „infective hepatitis“), die der Eigenart der Krankheit am besten Rechnung trägt, erwirbt sich mit Recht immer mehr Anhänger (vgl. EHRSTRÖM, STROEBE, DENES u. a. m.). Auch ich will mich im weiteren dieses Namens bedienen.

Die Hepatitis epidemica ist keineswegs eine seltene Krankheit. Gerade in den letzten Jahren erleben wir ihre neuerliche Ausbreitung in Deutschland wie im Ausland. Auch ist sie, wie eingangs besprochen, bereits wenigstens seit etwa zwei Jahrhunderten wohlbekannt. Die über sie existierende Literatur ist kaum zu übersehen. Um so befremdender wirkt die weitgehende Vernachlässigung der Hepatitis epidemica in den einschlägigen Lehr- und Handbüchern und ihr Unbekanntsein in der Praxis. Man gewinnt geradezu den Eindruck, daß das einheitliche klinisch-epidemische Bild der „Hepatitis epidemica“ ob all den physiologisch-pathologischen Streitigkeiten um die Pathogenese des sog. „Icterus catarrhalis“ zerpfückt worden und unbemerkt geblieben ist. Im Handbuch von MOHR und STAHELIN, Auflage von 1925, wird sie innerhalb des Kapitels über

die WEILSche Krankheit kurz abgehandelt (SCHITTENHELM). Im Lehrbuch der Infektionskrankheiten von JOCHMANN (1924), im Lehrbuch der experimentellen Bakteriologie und Infektionskrankheiten von KOLLE und HETSCH, in der 3. Auflage des Handbuches der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS und UHLENHUTH wird die Hepatitis epidemica übergangen. In der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten von KRAUS und BRUGSCH (1919 bis 1923) wird sie bei der Differentialdiagnose der WEILSchen Krankheit kaum erwähnt. Die gleiche Behandlung widerfährt ihr in der „Neuen Deutschen Klinik“. In der 4. Auflage des v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANNschen Handbuches der Kinderheilkunde (1931) findet man sie in einem kleinen Anhang zum Typhuskapitel unter der ominösen Bezeichnung „Icterus catarrhalis“ (LANGER, Bd. 2, S. 357). Man könnte lange so fortfahren. Die ausländische einschlägige Literatur schneidet nicht besser ab (vgl. SELANDER). Eine bessere Berücksichtigung findet sie im Lehrbuch der Kinderheilkunde von FEER (1938) und in der neusten Auflage von MOHR-STAEHELIN (1934—38), wo sie allerdings in dem ersteren unter den Erkrankungen der Leber (KLEINSCHMIDT), in dem zweiten unter den Krankheiten der Verdauungsorgane (STROEBE) und nicht an dem ihm gebührenden Platz unter Infektionskrankheiten zu finden ist. Auch in dem Lehrbuch der Kinderheilkunde von DEGKWITZ, ECKSTEIN, FREUDENBERG u. a. (1933) ist die Hepatitis epidemica genügend berücksichtigt worden (FREUDENBERG und BRÜHL; S. 406). Dasselbe gilt von dem Handbuch der Viruskrankheiten von GILDEMEISTER, HAAGEN und WALDMANN (1939; HAAGEN und MAUER, Bd. 2, S. 733). Auch in der wissenschaftlichen Literatur wird die Hepatitis epidemica häufig mit dem WEILSchen Ikterus verwechselt (vgl. z. B. TOOTH und PRINGLE 1919, WADSWORTH, LANGWORTHY, STEWART, MOORE und COLEMAN 1922, HINDLE und BROWN 1925, TARASSOFF 1934 u. a. m.).

Es ist daher nicht weiter verwunderlich, wenn man auch in der breiten Praxis eine ziemliche Ratlosigkeit einem epidemischen Auftreten der „Hepatitis epidemica“ gegenüber findet. In der „Medizinischen Welt“ 1931 findet man eine Anfrage aus der Praxis (R. I. L.), aus der, wie übrigens auch aus einem Teil der darauf erteilten Antworten (s. z. B. STRAUSS), eine erstaunliche Ahnungslosigkeit über die Existenz einer „Hepatitis epidemica“ hervorgeht. Bei Beantwortung einer analogen Anfrage aus dem Jahre 1939 in der Münch. med. Wschr. (KÄMMERER) wird an WEIL, an einen cholangitischen Prozeß, nur nicht an „Hepatitis epidemica“ gedacht. HOLM (1939) hat in gewissem Sinne recht, wenn er im Vorwort zu seiner sorgfältigen Monographie über die Gelbsucht in den Wilhelmsburger Zinnwerken unter anderem folgendes sagt: „Es handelt sich um eine Hepatitis epidemica, die bisher in Deutschland nicht bekannt war, jedenfalls nicht ihrer Bedeutung entsprechend beachtet und gewertet wurde. . .“ Bei den in dem betreffenden Betrieb jahraus, jahrein sich einstellenden Gelbsuchtsfällen war zunächst — „auch den Kliniken die Aufklärung der Krankheit und ihrer Ursache nicht gelungen“. Die Diagnosen verschiedener Krankenhäuser lauteten: „Hepatischer Ikterus (zeitweilig mit dem Zusatz: Durch gewerbliche Schädigung), mechanischer Ikterus, Icterus catarrhalis (manchmal mit dem Zusatz: Durch gewerbliche Schäden), Leberschädigung durch Gewerbegifte, beginnende Lebercirrhose, Bleivergiftung (mit dem Zusatz: Subicterus), chronische Arsen-Wasserstoffvergiftung.“ Die infektiöse Ursache wurde abgelehnt, da man die WEILSchen Spirochäten nicht fand. Und das in den Jahren 1933/39!

Ich selbst konnte 1937/38 in der Praxis immer wieder Diagnosen WEILSche Krankheit, Typhus, Ruhr, Bauchgrippe (vgl. WILLIAMS), Icterus catarrhalis. Vermutungen, daß es sich um eine neue ansteckende Krankheit handelt, erleben. Die „Hepatitis epidemica“ wurde nicht genannt.

I. Das klinische Bild und die Pathogenese der Hepatitis epidemica.

1. Inkubation.

Man findet in der Literatur genügend Fälle beschrieben, wo die Errechnung der Inkubation der Hepatitis epidemica dadurch möglich war, daß der Erkrankte nur eine kurze Zeit mit der in Frage kommenden Ansteckungsquelle in Berührung war oder die Krankheit in vorher gesundes Milieu von auswärts eingeschleppt wurde. *Im Durchschnitt errechnet man eine Inkubationsdauer von 1—4, seltener 8 Wochen.* HATIEGAN schätzt sie auf 2—5 Tage. WILLIAMS beschreibt eine Einschleppung der Gelbsucht durch einen Kranken ins Krankenhaus, wo 8—9 Tage danach die ersten Erkrankungen unter dem Pflegepersonal auftraten. VAGUIER erhielt durchschnittlich 8—12 (3—18) Tage. GLOVER und WILSON 3—20 Tage. ICKERT will eine Inkubationszeit von $6 \times (\pm 1)$ Tagen errechnet haben; eine Genauigkeit, die schon deshalb nicht möglich ist, als bei dem häufig schleichenden Beginn der Erkrankung man nur selten in der Lage ist, den ersten Krankheitstag genau anzugeben. RUGE hat bei einer Erkrankung des Bettnachbars eines Hepatitiskranken in einem Marinelazarett die Inkubationsdauer von 8 Tagen errechnet. OPITZ erhält an Hand von mehreren Erkrankungen innerhalb einer und derselben Familie eine Dauer von 8—15 (33) durchschnittlich 12 Tagen. CARNOT und WEILL-HALLÉ gelangen an Hand mehrerer zusammenhängender Infektgruppen auf 12—14. ULRIK berichtet über ein 8jähriges Mädchen, das 14 Tage nach der Trennung von einem Hepatitiskranken an Gelbsucht erkrankte. ARZT sah während der Hepatitisepidemie in Süd-mazedonien im Herbst 1916 zwei Urlaubsheimkehrer 10—15 Tage nach der Wiedereingliederung in die verseuchte Truppe erkranken. VON BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ beobachteten das Einschleppen der Krankheit in ein Kinderheim durch zwei Hepatitis infizierte Jungen. Die weiteren Erkrankungen an Hepatitis traten 13—16 Tage (minimale Inkubationszeit) nach dem Ausbruch der Gelbsucht bei den infizierten Neuankömmlingen auf. BLUMER sah Inkubationszeiten von 2—28 Tagen. WALLGREN errechnete $\frac{7}{14}$ — $\frac{29}{39}$ Tage, im Durchschnitt 2 bis 4 Wochen. BLOCK 14—28 Tage. BEAUCHAMP 20, DEINES 22 Tage. SEYFARTH sah ein 5jähriges diphtheriekrankes Kind 23 Tage nach der einmaligen Berührung mit einer infizierten Laborantin erkranken. PINNINGER 2—3, JONES und MINOT 2—3 $\frac{1}{2}$ (errechnet an einer Familienepidemie), SERGEANT 4 Wochen. BATES errechnet an Hand der Verschleppung der Gelbsucht durch entlassene Kranke die Inkubation auf etwa 26 Tage für Erwachsene und ältere Kinder und 15—21 Tage für kleinere Kinder. GRAARUD auch NICOLAYSEN erhalten 2—3 Wochen. LINDSTEDT fand bei der Einschleppung der Krankheit durch einige Soldaten aus ihrem Heimatsort in die Truppe einen Mindestwert von 14 und einen Höchstwert von 56 Tagen. Nur in einem Fall betrug die Inkubation 11 Tage. Er hält 2—4 Wochen für den durchschnittlich wahrscheinlichsten Termin. PICKLES errechnet an einer Kette von Infektionen in Familien und

bei Freundesgruppen eine durchschnittliche Inkubation von etwa 1 Monat. L. R. MÜLLER hat eine Inkubationsdauer von 5 Wochen beobachtet. FLAUM glaubt Inkubationszeiten von 23—175 Tagen errechnen zu können; KROHNE — von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen, ja Monaten. Viele weitere ähnliche Berichte sind vorhanden.

LÜRMAN (1885), der eine Hepatitisepidemie unter der Belegschaft eines Bremer Werkes angeblich im Anschluß an eine Revaccination (s. S. 268) beobachtet hat, errechnet zum Teil eine viel längere Inkubationsdauer — bis zu 8 Monaten. SELANDER hat zwar bei einer Kranken, die 3 Tage lang in Kontakt mit Gelbsuchtpatienten war, eine Inkubationszeit von 15—18 Tagen gesehen. Er neigt trotzdem dazu, auf Grund der Errechnung der Zeiten, nach denen die in einem allgemeinen Krankenhaus gelegenen, nicht Gelbsuchtkranken nach der Entlassung aus dem Spital an Hepatitis erkrankten, eine Durchschnittsdauer der Inkubation von 2—4 Monaten anzunehmen. Er weist daraufhin, daß die Verseuchung der Krankenhäuser in Schweden mit Hepatitis eine sehr starke ist, und die Morbidität unter den innerhalb von 4 Monaten vor der Gelbsuchterkrankung entlassenen Patienten um ein vielfaches höher ist, als unter der übrigen Bevölkerung (25,3—34,2% von 217, bzw. 292 Personen). Vor allem bei Erwachsenen soll die Inkubation lang sein. SELANDER geht so weit, daß er die Existenz zweier verschiedener Infektionskrankheiten, der eigentlichen „epidemischen Hepatitis“ mit kurzer und der „endemischen“ Hepatitis (entspricht dem sporadischen Ikterus; s. S. 281) mit langer Inkubationszeit annehmen will.

Es sei übrigens darauf hingewiesen, daß lange Inkubationszeiten auch durch die Übertragung der Krankheit durch unerkannte abortive Fälle (s. S. 265) und gesunde Keimträger (s. S. 265) vorgetäuscht werden können (vgl. BATES, SELANDER).

2. Prodrome.

Dem eigentlichen Ausbruch der Krankheit, der nicht selten aus voller Gesundheit eintritt, gehen häufig mehr oder weniger ausgesprochene Prodromalerscheinungen voraus. Der Kranke wird reizbar, appetitlos, verstimmt; klagt über leichte Ermüdbarkeit, Schwäche in den Beinen, Schwindelanfälle. Übelkeit, Magen-Darmstörungen (Verstopfung, leichter Durchfall) können sich frühzeitig einstellen. Kinder werden manchmal ungehorsam und lügen (FRAZER). Hin und wieder treten kurzdauernde spasmodische Leibscherzen auf. Die Dauer der Prodrome beträgt meistens nur wenige Tage. Sie kann sich aber auch auf über 15 Tage (HOLM), in seltenen Fällen sogar bis zu 4 Wochen (v. BENZÜR, LÜRMAN, KERCKSIG, VIGUIER) ausdehnen.

3. Verlauf der Erkrankung.

Der Krankheitsverlauf kann meist in zwei Stadien getrennt werden:

1. Ein fieberhaftes Initialstadium mit ausgesprochenen Allgemeinbeschwerden häufig auch mit gastrointestinalen Symptomen und ohne Gelbsucht.
2. Ein fieberfreies ikterisches Stadium.

Die Krankheitserscheinungen beginnen nur selten plötzlich. Meistens verdichten sie sich aus den Prodromen. Es stellt sich ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl mit Kopfschmerzen ein. Die Temperaturerhöhung übersteigt selten $1-1\frac{1}{2}^{\circ}\text{C}$. Das Fieber kann auch gänzlich fehlen, es kann in seltenen Fällen

auch 40° erreichen (COURMONT, DEINES). Das hält meistens nur wenige Tage an. So ergibt sich der wenig charakteristische Fieberverlauf wie er in der Abb. 1 wiedergegeben ist.

Hin und wieder wird ein Frösteln oder sogar ein richtiger Schüttelfrost beobachtet (TROISIER, HISCOCK, ROGERS, DESZIMIROVICS u. a.). Es besteht Appetitlosigkeit und Übelkeit. Ein manchmal heftiges Erbrechen kann sich einstellen. Es treten häufig, keineswegs aber immer, Erscheinungen seitens des Darmes auf. Bald ist der Kranke durchfällig, bald obstipiert. Er klagt über ein Druckgefühl im Epigastrium, das sich kurz vor dem Ikterusbruch bis zu kolikartigen Schmerzen steigern kann, so daß Verwechslungen bald mit Cholelythiasis, bald mit Appendicitis vorkommen können. Die druckempfindliche Leber ist meist deutlich vergrößert. Nur selten wird sie von einer Milzschwellung begleitet. So vergehen 1, 2—7,

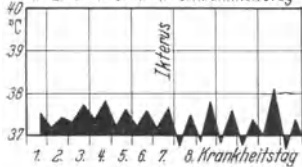
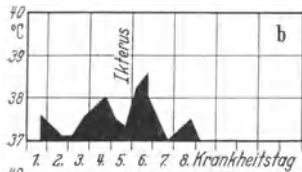
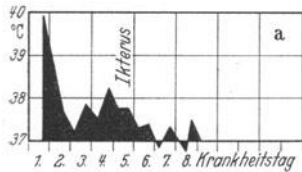


Abb. 1 a und b. Verlauf der Temperaturkurve bei frühuntersuchten Fällen von epidemischem Ikterus. (Nach SELANDER, S. 173.)

ja manchmal (das selten) 14 und sogar 20 Tage (MENDE, KISSEL, RILLIET, BAGINSKY, REHN, HATIEGAN, NEUMANN, AUERBACH, UMBER, TROISIER, KLINGELHOEFFER, WEISSENBERG, ICKERT, GLOVER und WILSON, GARNIER, LINDSTEDT, SCHIFF und ELIASBERG, BLUMER, WILLCOX, WIENER, LISNEY, BATES u. a. m.). Gleich im Beginn der Erkrankung wird der Harn des Patienten dunkel bis zur Farbe des dunklen Biers. Die Stühle beginnen sich aufzuhellen. Eine vollständige Acholie wird selten erreicht. Jetzt stellt sich bei gleichzeitigem Rückgang des Fiebers die Gelbsucht ein. Die Skleren werden als erste gelb. Ihnen folgt Gesicht, Hals, Körper und Gliedmaßen. Die Intensität des Ikterus ist starken Schwankungen unterworfen. Er kann sich nur auf die Skleren be-

grenzen, er kann auch ganz ausbleiben. Mit dem Auftreten des Ikterus gehen die allgemeinen Beschwerden meist erheblich zurück. GARNIER und REILLY sprechen geradezu von einem Vertreiben der übrigen Krankheitserscheinungen durch die Gelbsucht. Der Patient kann sich, bis auf einen leichten Druck in der Lebergegend vollkommen wohl fühlen. Sogar der Appetit kehrt häufig wieder, nur große Mattigkeit bleibt noch eine Zeit lang bestehen. In etwa 8 Tagen bis zu einigen Wochen, nur selten Monaten, ist die Gesundheit wieder da.

Diese Einteilung des Krankheitsverlaufes in zwei Perioden wird als typisch für die Hepatitis epidemica aus verschiedenen Ländern und Teilen der Welt und aus verschiedenen Zeiten ganz übereinstimmend beschrieben. Sie ist jedoch nicht immer streng durchführbar. Häufig fehlen irgendwie nennenswerte Beschwerden und die Krankheit wird überhaupt erst durch das Auftreten der ikterischen Hautverfärbung erkannt. Andererseits können das Fieber und allgemeine Krankheitserscheinungen über das Gelbsuchtstadium hinaus anhalten. Ja der Krankheitsbeginn kann durch ein gleichzeitiges Einsetzen des Fiebers und der Gelbsucht gekennzeichnet sein. Trotz alledem findet man bei genauer Untersuchung auch bei den Fällen mit verwaschenem Verlauf häufig die beiden Stadien, wenn auch in Rudimenten wieder. Die zwei Stadien der Hepatitis

epidemica scheinen L. HESS zu der Meinung verleitet zu haben, Ikterus trete manchmal als eine Folgeerscheinung einer Schädigung des Leberparenchyms durch einen unmittelbar vorangegangenen Infekt ein. Er spricht daher vom Ikterus als einem „zweiten“ Kranksein (vgl. auch DIETL). Dieser Eindruck wird besonders dann hervorgerufen, wenn die allgemeinen Erscheinungen sich bessern, bevor die Gelbsucht bemerkt wird.

Die Dauer des Gelbsuchtstadiums schwankt durchschnittlich von 1—4, seltener 8 Wochen. GÉRONNE gibt 8—10 Tage, MENDE 11—17 Tage, HISCOCK und ROGERS, auch DOLLEY 10 Tage bis 3 Wochen an. WEISSENBERG rechnet mit einem Mittel von 14 Tagen. KÖHNHORN spricht von 5—77 Tagen. DEINES von 1—3 Wochen. BAUER gibt einen Durchschnitt von 4 Wochen an. HOLM sah die Krankheitsdauer schwanken von 1—8 Wochen bis über ein Vierteljahr. JONES und MINOT schätzen die Dauer auf 2 Wochen bis zu 4 Monaten. HESS spricht von vielen Wochen. v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ von einigen Tagen bis zu mehreren Monaten. HOLM erwähnt einen Fall, der allerdings an den Folgen einer durch Hepatitis epidemica erworbenen Lebercirrhose 1³/₄ Jahre hinsiechte, bevor diese in völlige Besserung übergegangen war.

Der Verlauf ist, bis auf wenige noch zu besprechende Fälle, meist ohne nennenswerte Beschwerden und komplikationslos. Eine große Mattigkeit, eine manchmal weitgehende Anämie (s. weiter unten S. 227) und ein erheblicher Gewichtsverlust charakterisieren diesen Krankheitsabschnitt. RUGE errechnete — einschließlich leichte Krankheitsfälle — eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 2¹/₂ kg (in einzelnen Fällen bis zu 8 kg). JONES und MINOT sahen einen Kranken in einem Monat 15 kg abnehmen, ICKERT hat sogar einen Gewichtsverlust von 20 kg beobachtet (vgl. auch WILLET, SIGOLOFF und PFAU). KISSEL weist daraufhin, daß diese an sich harmlose Abmagerung die Eltern der Kranken am meisten beunruhigt. Sowohl die Abmagerung, wie Anämie bedingen eine langsame Wiederherstellung, die in keinem Verhältnis zu der eigentlichen Leichtigkeit der Krankheit steht. Mißstimmung und Depression in der Rekonescenz sind nicht selten (MATHIAS).

Der Verlauf der Hepatitis epidemica ist im größten Teil der Fälle ein leichter. Die meisten Erkrankungen verlaufen ambulatorisch, viele davon ohne zum Arzt zu kommen. Zahlreiche gelbsuchtkranke Kinder besuchen die Schule weiter, Erwachsene bleiben in der Arbeit, Soldaten machen Dienst. Es ist keine Seltenheit, daß die Krankheit überhaupt nicht von dem Kranken selbst, sondern durch Außenstehende, denen die Gelbfärbung des Patienten auffällt, zuerst bemerkt wird. KISSEL weist daraufhin, daß es ihm wegen der Leichtigkeit der Fälle stets Schwierigkeiten bereitet hat, die Eltern, die ihre kranken Kinder zur poliklinischen Beratung mitgebracht haben, zu überreden, sie im Krankenhaus zu lassen.

Fälle ohne Gelbsucht, die dann meist auch sonst abortiv verlaufen, sind häufig. Bei jeder Hepatitisepidemie treten in unmittelbarer Umgebung der ikterischen Fälle — nur unter solchen Bedingungen werden sie überhaupt wohl erkannt — mehr oder weniger zahlreiche unter gleichen Erscheinungen (Schmerzen im rechten Epigastrium, Leberschwellung, Appetitlosigkeit, Erbrechen, dunkler Urin u. ä. m.), nur entsprechend leichter verlaufende gelbsuchtfreie Erkrankungen auf. MINKOWSKI berichtet über eine Häufung ikterusfreier Hepatitiden während einer Hepatitisepidemie in Breslau 1920/21 (vgl. auch BITTORF und FALKEN-

HAUSEN, GÉRONNE, NICOLAYSEN, WEISSENBERG, HATEGAN, BATES, HOLM, BLUMER, WILLIAMS, CARRAU, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ; JONES und MINOT, BROWN-HOLDERNESS). LINDSTEDT weist auf die Häufigkeit von leichten Verdauungsstörungen in der Umgebung der Hepatitisfälle hin. Auch SOLBERG beobachtete eine Häufung leichter dyspeptischer Störungen in Begleitung der Hepatitis epidemica (vgl. auch COURMONT). Ob die von v. BENCZÜR beschriebenen, hartnäckigen, gelbsuchtfreien Muskelrheumatismen, die eine Hepatitisepidemie begleitet haben, auch als abortive Fälle derselben betrachtet werden können, erscheint fraglich.

So gutartig eine Hepatitis epidemica im großen und ganzen zu verlaufen pflegt und so gut dementsprechend die Prognose dieser Krankheit im allgemeinen

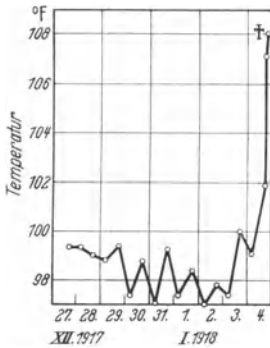


Abb. 2.
Gelbsucht vor der Aufnahme.
Erbrechen am 31. Dezember.
Benommenheit am folgenden
Tag. Delirien am 2. Januar.
Tod in Koma am 4. Januar.
Autopsisch: Akute gelbe Leber-
atrophie.

(Aus JONES und MINOT.)

auch ist, muß trotz alledem eine gewisse Vorsicht bei der Prognosestellung angeraten werden. Denn hin und wieder wird man durch eine, meist plötzlich aus dem zunächst unbedenklichen Verlauf eintretende, schlimme Wendung überrascht. Diese tritt meistens am Ende der zweiten Woche ein. Sie kann sich jedoch sofort in den ersten Tagen der Gelbsuchtperiode oder auch erst nach 4 Wochen und noch später einstellen (vgl. WILLCOX). Unter steigender oder fallender Temperatur tritt eine Prostration von Somnolenz, Bewußtlosigkeit, Delirien auch von großer motorischer Unruhe begleitet ein. Allgemeine Zuckungen und Krämpfe mit Schaum aus dem Mund, gellendes Aufschreien, Steigerung der Reflexe werden beobachtet. Keine Urämie. Selten Meningismus (WILLIAMS, CARRAU). Widerlicher Geruch der Ausatemungsluft ähnlich dem Geruch von roher Leber oder von Raubtieren wird angegeben. LENHARTZ spricht vom „Foetor hepaticus“, und führt diesen eher auf die Ausdünstungen der Haut, als die Atmungs-

luft zurück. Störungen der Atmung und Herz Tätigkeit. Weite, träge reagierende Pupillen. Der Tod tritt in Koma ein (KISSEL, EHRSTRÖM, WILLCOX, WIENER, CARRAU u. a. m.). WILLIAMS sah ein 5jähriges Mädchen unter encephalitischen Erscheinungen sterben. Bei letzterem fand sich Galle in cerebrospinaler Flüssigkeit. Die Sektion ergibt stets schwere Veränderung der Leber von der Art der akuten oder subakuten gelben Atrophie (s. weiter unten S. 235). Die übrigen Organe sind gar nicht oder wenig betroffen. SCHITTENHELM (3 Sektionen) erwähnt unter anderem Hämorrhagien in der Pleura, Perikard und Meningen. Auch der ganze, eben geschilderte, klinische Verlauf der tödlich endenden Fälle unterscheidet sich in nichts von dem der akuten gelben Leberatrophie. Der Ikterusgrad ist für die Prognose nicht maßgebend.

SELANDER errechnet aus Schweden, wo die Krankheit seit einer Reihe von Jahren meldepflichtig ist, eine Letalität von 0,2—0,4%. Sonst sind die prozentualen Angaben bei Hepatitis epidemica nur sehr beschränkt möglich. Denn erstens entgeht ein großer Teil dieser gutartigen Seuche der ärztlichen Kontrolle. Zweitens — das gilt besonders für die Angaben aus der Zeit vor und während des Weltkriegs — man kann nie sicher übersehen, wie weit auch WELLSche Fälle mitgezählt sind. Ich muß daher auch verzichten die Letalitätsverhältnisse nach dem

Alter zu untersuchen. Es kann nur festgestellt werden, daß der schlimme Ausgang bei Hepatitis epidemica, bis auf einige wenige Fälle, über die weiter unten die Rede sein wird, eine Ausnahme ist. KISSEL hat 6 Todesfälle im Alter von 1 Jahr 10 Monaten bis 4 Jahre beobachtet. v. STARCK berichtet von einem tödlichen Verlauf bei einem 2 $\frac{1}{4}$ Jahre alten Kinde. EHRSTRÖM berichtet über Todesfälle bei einem 10jährigen Mädchen und einem 11jährigen Jungen. LINDSTEDT bei einem 11jährigen Jungen, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ bei einem 6 und einem 13jährigen Jungen. WILLIAMS sah 2 Todesfälle auf etwa 700 Kranke (ein 5jähriges Mädchen und ein 14jähriger Junge). MEINERT sah unter 518 Kranken (Sachsen) 8 Todesfälle. Auch Erwachsene können der Hepatitis epidemica zum Opfer fallen (HOPPE-SEYLER, SCHITTENHELM, LEPEHNE u. a. m.). Während des Nordamerikanischen Sezessionskrieges verstarben unter 42569 erkrankten Soldaten 161. RUGE errechnete bei hepatitiskranken Angehörigen der Marine, eine Letalität von 0,13%. Alte Leute, falls sie überhaupt erkranken (s. S. 254), sollen die Krankheit schwerer als Kinder bzw. Jugendliche überstehen (LESLIE, YENIKOMSHIAN und DENNIS). MEINERT berichtet über 2 Todesfälle bei 60 bzw. 68jährigen Patienten. YENIKOMSHIAN und DENNIS verloren unter 43 Kranken neben 5 Graviden 2 ältere Männer.

Ganz schlecht ist die Prognose der Hepatitis epidemica bei Graviden, vor allem in den letzten Schwangerschaftsmonaten. Hier wird diese leichte Krankheit zu einer mörderischen Seuche und zwar während der sonst völlig normal also milde verlaufenden Epidemien. Bereits KERCKSIG (1799) berichtet über einen sehr schweren Hepatitis epidemica Verlauf bei 5 Schwangeren. 3 abortierten, 2 von diesen starben. SAINT-VEL und BALLOT sahen 1858 auf *Martinique* (Kl. Antillen) unter 30 gelbsuchtkranken Graviden 20 nach einem Abort oder Frühgeburt sterben. Sie befanden sich alle im 4.—8. Monat. Die Ausstoßung der Frucht erfolgte meistens in der 2.—3. Krankheitswoche. Die Krankheit begann stets zunächst gutartig. Vor dem Tode stellten sich auch hier Delirien, Prostration, Somnolenz und endlich Koma ein. Wäßriges Erbrechen wurde zu gleicher Zeit beobachtet. Die gleichen Symptome werden auch von den anderen Autoren angegeben. KLINGELHOEFFER beobachtete bei 4 hepatitiskranken im 6.—7. Monate befindlichen Frauen Frühgeburten und tödlichen Ausgang. WEISSENBERG verlor eine Frau im 7. Monat. PERETZ verlor 22 von 25 hepatitiskranken Graviden (88%!). HENNIG, auch BLUMER erwähnen die Häufigkeit des Abortierens und des Todes bei gelbsuchtkranken Graviden. CANTACUZÉNE spricht sogar von Abort und tödlichem Ausgang bei hepatitiskranken Schwangeren als von einer Regel. ANIGSTEIN und MILINSKA (Polen) verloren 3 solche Kranke. YENIKOMSHIAN und DENNIS verloren bei einer Epidemie im Libanon (1938) 5 gravide Frauen. Die Sektion ergab auch hier die subakute gelbe Leberatrophie (vgl. auch CUMMING, BLUMER, CANTACUZÉNE). QUEIROLO verlor von 12 hepatitiskranken Graviden 10. Nach seinen Erfahrungen kann eine rechtzeitige Einleitung des Abortes lebensrettend sein.

Rezidive bei Hepatitis epidemica werden zwar von vielen Beobachtern aber als selten, zum Teil äußerst selten, geschildert (WILLCOX, LESLIE, CANTACUZÉNE, BLUMER u. a. m.). MEINERT sah 4 Rezidive unter 518 Kranken, DEN HARTOG — 2 unter 200, GARNIER und REILLY — 4 unter 1300. Bei manchen Epidemien gehören sie jedoch keineswegs zu den Ausnahmen. Sie können sowohl als Nachschub bei noch nicht abgeklungenem Ikterus oder auch als echte Rezidive 1 bis

8 Wochen nach dem Abklingen der Krankheit sich einstellen (NEUMANN, WEISSENBURG, COCKAYNE, SELANDER u. a. m.). RUGE rechnet — ihm stand ein Material von etwa 1500 Kranken zur Verfügung — mit 1—1,2% Rezidiven. HOLM sah 3 unter 463 Kranken, BATES 1 unter 65, SELANDER — 22 Rezidive unter etwa 1200 Krankheitsfällen. Ein zu frühes Aufstehen, eine Überanstrengung, ein Diätfehler werden häufig als die auslösende Ursache angegeben (KATHE, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ u. a.). Ein Rezidiv wie Nachschub können in jeder Beziehung schwerer als die anfängliche Krankheit verlaufen. Die ikterische Hautverfärbung wird manchmal überhaupt erst während des Rezidivs recht erkennbar. Auch der Übergang eines Rezidivs in eine tödlich verlaufende gelbe Leberatrophie ist mehrfach bekannt geworden.

Die Komplikationen insbesondere gefährliche (die akute gelbe Leberatrophie kann man nicht eigentlich als Komplikation betrachten; sie ist vielmehr der schwerste Ausdruck eines normalen Verlaufes der Hepatitis epidemica) sind bei Hepatitis epidemica sehr selten. Bei einem Teil von ihnen handelt es sich wohl nicht um einen ursächlichen Zusammenhang, sondern um ein zufälliges Zusammentreffen (vgl. auch SELANDER). LANGER erwähnt die Bildung von Konkrementen in der Gallenblase, eitrige Cholangitis, Hydrops der Gallenblase. BLOCH sah im Anschluß an eine Hepatitis epidemica längerdauernde Cholecystitis ähnliche Zustände. Auch BLUMER spricht von einem etwas häufigeren Vorkommen von cholecystitischen Erscheinungen im Verlaufe der Hepatitis epidemica. GARNIER und REILLY erwähnen sekundäre Infektion der Gallenwege durch Paracoli, Staphylokokken und Streptokokken. Die sich anschließenden septischen Erkrankungen können sogar zum Tode führen (ein sehr seltenes Vorkommnis). HATIEGAN hat einmal einen Leberabsceß beobachtet. WIENER hat akute Myokarditis und Bronchopneumonie beobachtet. SELANDER sah in 7 Fällen Ascites oder Pleuraexsudat oder beides. WALLGREN verlor ein 2 Monate altes Kind an einer Hemiplegie infolge einer Gehirnhämorrhagie. POULTON (zit. nach BATES) sah bei einem Hepatitis epidemica Fall eine Epididymo-Orchitis sich entwickeln. BATES erwähnt, wohl als einziger, 2 Todesfälle an generalisierter Tuberkulose 2 bzw. 4 Monate nach einer überstandenen Hepatitis epidemica. Es handelte sich um 11 bzw. 17 Jahre alte Kranke, die vor der Gelbsucht angeblich völlig gesund gewesen sind. SELANDER konnte durch eine Reihe von Leberfunktionsproben bei Patienten, die Hepatitis epidemica vor 3—56 Monaten durchgemacht hatten, bei einigen von diesen noch unbedeutende Störungen nachweisen. Es sei übrigens erwähnt, daß operative Eingriffe auffallend gut von Hepatitiskranken überstanden werden. CLAY MICHIE berichtet über eine glatt verlaufende Magengeschwüroperation bei einem an schwerer Gelbsucht leidenden jugendlichen Erwachsenen. Auch die operativen Eingriffe infolge der oben erwähnten (s. auch S. 233) Fehldiagnose Appendicitis oder Cholelythiasis werden von Hepatitiskranken gut überstanden.

Bemerkenswert ist die Erfahrung MEINERTS, daß eine überstandene Hepatitis epidemica einen günstigen Einfluß auf die Entwicklung des Kindes haben kann. . . . „Mein Kind war noch nie so gesund und kräftig, zeigte noch niemals so guten Appetit, wie seit dieser Krankheit.“ Eine Beobachtung, die man nicht selten auch nach den anderen Infektionskrankheiten (wie Scharlach, Masern u. a.) machen kann.

Zahlreich sind Versuche, die Hepatitis epidemica je nach der Schwere ihres Verlaufes in verschiedene Gruppen („gravis“, „simplex“, „levis“, „mitis“ usw.) zu trennen. Demgegenüber muß betont werden, daß Übergänge von der leichtesten abortiven ikterusfreien Form bis zu einer schweren mit typhoider Fieberkurve verlaufenden oder in die gelbe Leberatrophie übergehenden Hepatitiserkrankung fließend sind. Eine Aufstellung besonderer Krankheitstypen, außer der üblichen klinischen Einteilung in leichte und schwere Krankheitsbilder, ist daher kaum möglich. Auch BAUER, GARNIER und REILLY, LINDSTEDT warnen vor Konstruktion verschiedener Hepatitistypen. Manche Autoren gehen so weit, daß sie die Hepatitis zum Teil auf Grund ganz nebensächlicher Symptome sogar in mehrere gesonderte Krankheiten aufspalten wollen. So unterscheidet TROISIER „ictère commun“ — ohne und „ictère infectieux“ (mit WEIL nicht zu verwechseln!) — mit Fieber. Eine Einteilung, die der Kritik nicht stand hält, da das Verhalten des Fiebers bei Hepatitis epidemica während der einer und derselben Epidemie recht verschieden sein kann (s. S. 224). Auch der Versuch von HURST und SIMPSON (1934) außer der Hepatitis epidemica („Epidemic catarrhal jaundice“) noch eine „infective hepatic jaundice“ zu unterscheiden kann nicht als gelungen betrachtet werden. Die von ihm angegebenen Symptome, wie das Fehlen der präikterischen Erscheinungen, Auftreten des hellen Stuhls und des dunklen Urins unmittelbar vor dem Ausbruch der Gelbsucht, leichter Anstieg der Temperatur bei Beginn des Ikterus mit allgemeinem Kranksein verbunden, lange Dauer der recht schwach ausgeprägten ikterischen Verfärbung der Haut entbehren jeglicher Eigenart und passen genau ebenso gut auf Hepatitis epidemica.

Es sind jedoch auch einige wenige Gelbsuchtsepidemien beschrieben, deren Zugehörigkeit zur Hepatitis epidemica wenig wahrscheinlich erscheint. WIENER beobachtete 1916 im Felde in Albanien während der Sommermonate eine akut einsetzende mit Ikterus, Hauterythem und Meningismus verlaufende Krankheit, die er als „Febris icterica albanica“, bezeichnete. SYMMERS beschrieb als „epidemic acute hemorrhagic jaundice of toxic origin“ einen in New York Dezember 1919 aufgetretenen sehr malignen Ikterus. Es erkrankten 16 Männer verschiedenen Alters. 9 davon starben an akuter gelber Leberatrophie (Antopsiediagnose). Die Krankheit verlief mit Hämorrhagien der Haut und Schleimhäute, Gelbsucht, blutigem Erbrechen und Stuhl, Petechien und schweren Störungen des Bewußtseins. Im Urin Albumen und granulierte Zylinder. Spirochäten konnten nicht gefunden werden. Epidemiologische Einzelheiten sind vom Autor nicht angegeben worden. Auch die von KAMP und WERNÖE (zit. nach SELANDER) 1917 auf der Insel Bornholm beobachtete Ikterusepidemie („Icterus endemicus bornholmiensis“) läßt sich in das Bild der Hepatitis epidemica nicht einreihen. Diese, hauptsächlich Kinder erfassende Krankheit, verlief recht maligne oft mit schwierigen Diarrhöen. Auch Bronchopneumonien, Myokarditiden, Leber- und Gehirnabscesse sind vorgekommen. Auch die von TILLGREN beschriebene bösartige Gelbsucht-epidemie in Stockholm 1927 wird von BERGSTRAND und SELANDER nicht als eine H. ep.-Epidemie, sondern als eine Krankheit sui generis angesprochen. BERGSTRAND stützt seine Meinung besonders auf die Tatsache, daß die meisten Patienten von TILLGREN — es handelte sich hauptsächlich um Erwachsene — als Kinder bereits eine H. ep. überstanden haben.

4. Besprechung der einzelnen Symptome.

Allgemeine und zentrale Erscheinungen. Die, die Krankheit von Anfang an häufig begleitenden Kopfschmerzen können sehr stark sein und auch auf die Gelbsuchtperiode übergreifen ja manchmal wochenlang anhalten (KROHNE). Der Meningismus ist eine ausgesprochene Ausnahme (WIENER). Erbrechen mit Mattigkeit und Apathie im Beginn der Erkrankung können beim Kleinkinde einen meningealen Prozeß vortäuschen. Schlaflosigkeit ist nicht selten. Schmerzen

bei der Bewegung der Augen (HISCOCK und ROGERS) kommen vor. Allgemeine Muskel-, Rücken- und Gliederschmerzen — „alle Knochen tun einem weh“ . . . sind zwar nicht charakteristisch, aber sie kommen vor allem im Beginn der Krankheit vor (FLESCHE, PECK, TROISIÈRE, MATHIAS, MEINERT u. a. m.), und können in den seltenen Fällen, wo sie auch auf die Waden übergreifen, ernste differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber der WEILSchen Krankheit verursachen. Auch rheumatische Beschwerden sind beobachtet worden (HATIEGAN, VIGUIER, FINDLAY, SELANDER). SELANDER erwähnt Rheumatoid hauptsächlich bei Erwachsenen; POPOVICI-LUPA und PETRESCU-COMAN sahen bei Kindern rasch vorübergehende Gelenkschmerzen. HATIEGAN hat eine Neuritis des Plexus brachialis beobachtet. DAMSCH und CRAMER sahen bei manchen Kindern — nur Kinder unter 7 Jahren waren betroffen — das Auftreten einer kataleptischen Starre der Extremitäten mit einer ausgesprochenen Flexibilitas cerea. Der Zustand konnte mehrere Tage andauern. Ein Befund, der einzig dasteht. Schwindel kommt vor (MONTFORD). Somnolenz und Delirien werden von MEINERT erwähnt. OPITZ hat einmal Ohnmachtsanfälle beobachtet. Bei hohem Fieber und besonders vor dem Tode können Delirien und Aufregungszustände auftreten, die in Bewußtlosigkeit und Koma übergehen. Eine leichte Verstimmung, auch üble Laune, Depression sieht man häufig während des Gelbsuchtstadiums. JEHN, der 1885 eine Epidemie in einer Irrenanstalt erlebt hat, beobachtete eine größere Reizbarkeit bei gelbsüchtigen Geisteskranken. Tobsuchtsanfälle schienen demgegenüber eher gemildert zu sein. Am wenigsten war die klinische Äußerung der Melancholie alteriert. GRAM (zit. nach SELANDER) erwähnt vorübergehende Reflexstörungen. Ein vorübergehendes, höchstens 2—3 Tage anhaltendes Gelbsehen wird nur ganz selten erwähnt (LÜRMAN, VIGUIER). Die meisten Ärzte, die darauf besonders geachtet haben, konnten es nie feststellen (KISSEL, KLINGELHOEFFER, LINDEMANN u. a. m.). Auch Photophobie ist selten (MONTFORD). ROLLESTON sah in Gallipoli während einer Gelbsuchtepidemie unter dem englischen Heer Ende 1915 periphere Neuritiden, die an Beri-Beri erinnerten. Sie waren wahrscheinlich mit durch die ausschließliche Ernährung mit sterilen Konserven bedingt (vgl. auch WILLCOX).

Temperaturverhalten. Das Verhalten des Fiebers ist bereits S. 217 bei der Besprechung der beiden Stadien der Hepatitis epidemica ausreichend geschildert. Hier sei nur noch besonders betont, daß der Fieverlauf bei Hepatitis epidemica nichts charakteristisches bietet und alle Übergänge von einer gänzlich fieberfreien Form (über 60% unter 1552 erwachsenen Kranken, RUGE) über die mäßigen Fieberattacken bis zu dem schweren weit auf das ikterische Stadium übergreifenden Fieber typhoiden bzw. septischen Charakters zeigen kann (HATIEGAN, LINDSTEDT, RUGE u. a.). Die beiden letzten Formen der Fieberkurve (Continua, Intermittens) sind allerdings keineswegs häufig, wie überhaupt ein schwerer Verlauf der Hepatitis epidemica recht selten ist. In einer Reihe von Fällen mit einem leichten initialen Fieber („fébricule“ nach GARNIER und REILLY), die erst bei der Entwicklung der Gelbsucht erfaßt werden, wird das Fieber zweifellos überhaupt übersehen (vgl. SELANDER).

ICKERT will übrigens bei seinen Fällen „die alle 5—7 Tage wiederkehrende Temperatursteigerung“ beobachtet haben. Diese Steigerung war meistens unbedeutend und nur bei sehr genauer Verfolgung des Temperaturverlaufes erkennbar. LINDEMANN, VIGUIER, LESLIE sahen im ikterischen Stadium eine

Hypothermie unter 36° bei axillarer Messung. TROISIER hat Temperaturen von 35,5—36° gemessen. Diese Erscheinung entfiel hauptsächlich auf den Beginn des ikterischen Stadiums, hielt 3—4 Tage an und betraf etwa 10% der Kranken.

Rachen und Umgebung. *Herpes labialis* ist bei Hepatitis epidemica eine ungewöhnliche Erscheinung und für die Differentialdiagnose gegenüber der WEILSchen Krankheit von Bedeutung. Die Beobachtungen von HATIEGAN, der unter mehreren hundert gelbsuchtkranken Soldaten (1919 in Ungarn) 20—25% *Herpes labialis* gesehen hat, von WESSEL (Kopenhagen), der einmal unter 14 Kranken dasselbe beobachtet hat, und analoge Wahrnehmungen von *Deszimirowics* bei Gelbsuchtausbrüchen an der Ostfront 1915 stehen so ziemlich allein da. Die Erfahrungen von HATIEGAN erscheinen umso bemerkenswerter, als die von ihm beobachtete Epidemie, bis auf die ungewöhnliche Häufung hochfieberhafter Fälle (bis 40°), sonst allem Anschein nach eine einwandfreie Hepatitisepidemie war (gutartiger Verlauf, fehlen der Nephritiden, Epidemiebeginn im Juli mit einem Höhepunkt im Oktober, Ausbreitung auf weite Umgebung — etwa 60 Dörfer waren mit befallen — usw.).

Anginen und Laryngitiden werden als einleitende Erscheinungen bei manchen Epidemien bei einem Teil der Fälle erwähnt. Sie gehören aber keineswegs zum typischen Krankheitsbilde. MEINERT sah unter 513 Kranken einige Male leichte Anginen. BATES sah bei einem Teil der Kranken einen primären Rachenkatarrh. FRAZER beobachtete anlässlich einer Schulepidemie bei einem Teil der Kranken Tonsillenschwellung und sogar graue Membrane, die keine Diphtheriebacillen enthielten und ohne Serum innerhalb weniger Tage schwanden. GRAARUD sah in einigen seiner Fälle eine Angina follicularis. BUCHBINDER hat im Beginn der Hepatitis epidemica häufig Anginen beobachtet. POPOVICI-LUPA und PETRESCU-COMAN bezeichnen eine Angina bei Hepatitis epidemica als selten. 3 Fälle von BEAUCHAMP begannen mit Laryngitis und einer leichten Angina (vgl. auch POIGNARD, GLOVER und WILSON, TOOMEY u. a. m.). LISNEY beobachtete in einem einzigen Fall unter vielen eine Angina. COCKAYNE sah in einigen Fällen eine leichte einleitende Rhinitis. MONTFORD erwähnt das allerdings seltene Vorkommen der Halsadenitis. Nasenbluten wird hin und wieder in verschiedenen Stadien beobachtet (WEISSENBERG, STRASSER, DESZIMIROVICS, BALLOT, MEINERT — 1mal auf 513 Kranke — u. a.). BATES sah 5mal Nasenbluten unter 65 Patienten. Es trat jedesmal etwa 1 Tag vor dem Ausbruch der Gelbsucht auf. Die Zunge kann vollkommen sauber und feuchtrosa bleiben, sie kann aber auch mit einem weißen bzw. dicken, grauen Belag überzogen sein (vgl. SCHIFF und ELIASBERG, HALL, RANKIN, CLAY MICH, VIGUIER, WILLCOX u. a. m.). Ein Geruch aus dem Munde wird von manchen erwähnt (DESZIMIROVICS).

VIGUIER sah im Beginn der Krankheit eine Konjunktiveninjektion ohne die eigentliche Conjunctivitis. BATES beschreibt eine Conjunctivitis bei kleinen Kindern. HATIEGAN beobachtete einmal eine Parotitis im Anschluß an Hepatitis epidemica. WEISSENBERG eine doppelseitige eitrige Mittelohrentzündung. Beides augenscheinlich zufällige Nebenfunde.

Atmungsorgane. Eine Erkrankung der Atmungsorgane bei Hepatitis epidemica wird zwar aus einigen Epidemien gemeldet, gehört aber keineswegs zu dem typischen Krankheitsbilde. BÄUMLER beobachtete 1890 eine Epidemie in Freiburg, die er als eine Grippe mit Gelbsucht anspricht. Es scheint sich um

eine Hepatitis epidemica-Epidemie mit besonders starker Häufung der katarrhalischen Erscheinungen seitens der Atmungswege gehandelt zu haben. Zahlreiche Fälle verliefen jedenfalls unter dem Bilde einer typischen Hepatitis ohne jegliche katarrhalischen Erscheinungen seitens der Atmungswege. MEINERT, auch v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ weisen darauf hin, daß Grippe und Hepatitis epidemica zu gleicher Zeit auftreten können, ohne sich gegenseitig irgendwie zu beeinflussen bzw. zu Mischbildern zu verschwimmen. SELANDER beobachtete katarrhalische Erscheinungen bei etwa einem Viertel seiner Kranken. Er schreibt ihnen keine weitere Bedeutung zu und weist auf die Möglichkeit hin, daß es sich zum Teil um die von Hepatitis epidemica unabhängigen Folgen der herbstlich-winterlichen Zeit handelte. KISSEL sah bronchitische Erscheinungen im Beginn bei 7 von 96 hepatitiskranken Kindern. Nach TOOMEY ist Husten bei Hepatitis epidemica selten und tritt wahrscheinlich unabhängig von der Grunderkrankung auf. Von 26 Gelbsuchtfällen von JONES und MINOT begann demgegenüber die Hälfte mit katarrhalischen Erscheinungen der oberen Atmungswege. Von 52 Hepatitiskranken von STOKES, RUEDMANN und LEMON zeigten 41% im Beginn „grippale“ Erscheinungen. Auch RUGE sah manche Fälle mit einem grippartigen Beginn. BATES bezeichnet Bronchitis als häufig bei Kleinkindern. BALLOT sah asthmaähnliche Nachtzustände vorübergehender Natur bei Hepatitiskranken.

Puls, Herz. Während des Fiebers besteht meist eine Pulsbeschleunigung, die auch bei mäßiger Temperatursteigerung bis zu 120 Schlägen pro Minute gehen kann (KISSEL, SCHIFF und ELIASBERG, TOOMEY, GRAY, WILLCOX, MATHIAS u. a. m.). Auch beim ersten Aufstehen der Rekonvaleszenten beobachtet man manchmal einen labilen leicht hochschnellenden Puls (VIGUIER). Nach der Entfieberung im Beginn des Gelbsuchtstadiums wird sie nicht selten durch eine Verlangsamung abgelöst. Das gilt hauptsächlich für Erwachsene (KLINGELHOEFFER, LÜRMAN, LINDEMANN, RUGE — über die Hälfte der Fälle —, HATIEGAN, WEISSENBERG). KISSEL sah unter 96 hepatitiskranken Kindern nur bei 3 eine Pulsverlangsamung. REHN — bei 2 und 31, SCHIFF und ELIASBERG — nur 1mal bei einem 11jährigen Knaben (60 Schläge pro Minute; vgl. auch AUERBACH, NEUMANN). Bei Erwachsenen kommt sie häufiger vor. BONDI und KÖNIG beobachteten sie etwa bei der Hälfte von 49 Kranken, ICKERT bei 2 Drittel der von ihm beobachteten kranken Soldaten u. ä. m. Sie erreicht Werte von 50—60 (TROISIERS, WILLCOX) bis 40—48 (BALLOT), 44 (BUCHBINDER), ja 38—46 (VIGUIER) Schlägen pro Minute.

GIMBERT stellte auf der Höhe der Erkrankung eine vorübergehende Herzerweiterung fest. Auch GUNSON, GUNN und WILLCOX haben bei kranken Soldaten eine leichte Erweiterung des rechten Herzens beobachtet, die 4—5 Tage anhielt und bei den bettlägerigen Patienten keine Erscheinungen der Herzschwäche hervorrief. Selten war dabei ein systolisches Geräusch hörbar. Bei Sektionen sieht man eine fettige Degeneration des Herzmuskels (vgl. auch FINDLAY und DUNLOP). GIMBERT auch SELANDER stellten während des Gelbsuchtstadiums eine leichte Senkung des Blutdruckes fest. TOOMEY will demgegenüber eine vorübergehende Blutdrucksteigerung während der Gelbsucht beobachtet haben.

LANGER sah in 2 Fällen ein stärkeres Hervortreten der Venae epigastricae.

Blut und Blutbild. Im Beginn und auf der Höhe der Gelbsucht können sowohl die Hämoglobinzahlen wie die Zahl der Erythrocyten vorübergehend

etwas vermehrt sein (WEIGELT, v. BENCZÜR, CZONICZER und MOLNAR, KENT und RUBEL, KIRSTEN und PAPANIKOR). FALITSCHEK spricht von einer Bluteindickung. Im Verlaufe der weiteren Erkrankung, besonders falls diese sich langwierig gestaltet, kann sich eine weitgehende Anämie einstellen. KRAUSE hat Hämoglobinwerte von 45% und Erythrocytenzahlen von 3,5 Millionen beobachtet (vgl. auch ICKERT, YENIKOMSHIAN und DENNIS). JONES und MINOT sahen die Verminderung der Erythrocyten vor allem auf der Höhe der Gelbsucht. Sogar leichte Fälle zeigten ein Zurückgehen der Zahl der roten Blutkörperchen um etwa eine Million. Bei schweren Fällen sank ihre Zahl bis 3 ja 2 Millionen herab. Die Hämoglobinzahlen verhalten sich entsprechend. Diese Anämien sind nur von einer geringen Dauer. In der Rekonvaleszenz werden innerhalb weniger Wochen wieder normale Zahlen erreicht.

Im Gegensatz zu SCHIFF und ELIASBERG, die nie eine Beeinflussung des roten Blutbildes gesehen haben, berichten einige Autoren über das Auftreten einer geringen Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen. JONES und MINOT sahen Mikro- und Makrocyten, auch Erythrocyten mit feinen fadenförmigen Fortsätzen als Zeichen des Zerfalls.

SCHIFF und ELIASBERG (vgl. auch WHITE) fanden eine starke Steigerung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen. Die Hämolyse setzte erst in der 0,32—0,38%igen NaCl-Lösung ein (gegenüber 0,42—0,44% der Norm; vgl. auch CHALIER). Das traf auch für leichte Ikterusfälle zu. In ganz abortiv, mit höchstens Spuren ikterischer Hautverfärbung, ohne nachweisbare Bilirubinämie verlaufenden Fällen, blieb die Resistenz des Erythrocyten normal. HOESCH sah dementsprechend eine um so stärkere Steigerung der Resistenz der roten Blutkörperchen, je schwerer der Krankheitsfall und je stärker die Gelbsucht war. CANTACUZÉNE fand bei 25 von ihm daraufhin untersuchten Kranken die Erythrocytenresistenz in allen Stadien der Krankheit, außer in der Rekonvaleszenz, merklich erhöht. Die Resistenzwerte kehrten in der Rekonvaleszenz noch vor dem endgültigen Schwund der Gelbsucht zur Norm zurück.

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist auf der Höhe der Erkrankung verlangsamt (RADOSAVLJEVIC und SEKULIC). SELANDER fand in der 1. Gelbsuchtswoche für Mädchen und Frauen Werte von 18,9—22,9 mm, für Knaben und Männer von 10,1—15,6 mm nach WESTERGREEN. Das Maximum wurde in der 2. und 3. Krankheitswoche erreicht (16,6 mm bei Männern und 24,9 mm bei Frauen).

Die Blutungszeit fand WEIGELT bei Hepatitis epidemica verlängert, die Gerinnungszeit verlangsamt. PETRÉN berichtet demgegenüber von einer normalen oder sogar verkürzten Gerinnungszeit. JONES und MINOT haben die Zahl der Thrombocyten zunächst normal gefunden. Beim Zurückgehen der Gelbsucht nimmt ihre Zahl bei leichten Fällen sogar zu. Es treten dabei sehr kleine und sehr große Formen auf — ein Zeichen der überstürzten Neubildung.

RUGE und THEWLIS und MIDDLETON (vgl. auch JONES und MINOT, SCHIFF und ELIASBERG, GEILL, v. BENCZÜR, LISNEY) haben bei je 30—40 Hepatitis-kranken das weiße Blutbild fortlaufend untersucht. Im Beginn der Erkrankung (präikterisches Stadium) konnte nicht selten eine Leukocytose bis 10 bis 16000 Zellen beobachtet werden. Dieser entsprach eine leichte Vermehrung der Neutrophilen. Die Leukocytose geht rasch zurück und ungefähr zu gleicher Zeit mit dem Ikterus stellt sich eine Leukopenie ein. Kommt der Kranke mit

Gelbsucht in das Krankenhaus, findet man die Leukopenie bereits vor. Die Zahl der weißen Blutkörperchen geht auf 3—4000 zurück. Je schwerer der Verlauf, um so ausgesprochener der Leukocytensturz. Bei schweren Fällen gehen die Zahlen auf 2000, ja sogar 1200 (!) zurück. THEWLIS und MIDDLETON schreiben dem Leukopeniegrad eine prognostische Bedeutung zu. Die Leukopenie hält durchschnittlich 1—2 Wochen an und die Zahl der weißen Blutkörperchen erreicht zu der Zeit, wo die Gelbsucht zurückzugehen anfängt, ihren niedrigsten Stand. Während der Leukopenie ist die Zahl der Neutrophilen vermindert, die Zahl der Lymphocyten, und zwar bei nicht zu starker Leukopenie auch absolut, vermehrt. HATIEGAN erwähnt Zahlen bis zu 70%. EHRSTRÖM demgegenüber, der augenscheinlich mit leichteren Fällen zu tun gehabt hat, fand normale Lymphocytenwerte. Junge Lymphocytenformen, sogar Lymphoblasten, können auftreten. Die Besserung wird von einer allmählichen Zunahme der Zahl der polynucleären eingeleitet. Gleichzeitig tritt eine Linksverschiebung ein. Sie ist umso ausgeprägter, je schwerer die Erkrankung ist. Myelocyten und Jugendformen der Neutrophilen sind während der ganzen Krankheitsdauer in 1—3% anzutreffen. Gleich im Anfang der Krankheit stellt sich eine Monocytose ein. Die Zahl der Monocyten kann 15—44% betragen. Ihre Vermehrung ist um so ausgeprägter, je schwerer der Krankheitsverlauf. Die Monocytose klingt in der Rekonvaleszenz ab, sie hält bei langwierigem Verlauf entsprechend länger an. Die Wendung zur Genesung wird durch leicht ansteigende Lymphocytenwerte angezeigt. Die Zahl der Eosinophilen ist in leichteren Fällen meist vermehrt (2—8,5%). LISNEY weist daraufhin, daß besonders bei Landkindern die Eosinophilie häufig auf Verwurmung zurückgeführt werden muß. Bei schweren Fällen können die Eosinophilen vollkommen fehlen. Sie erscheinen dann erst mit dem Abklingen der monocytären Phase wieder, wobei eine merkliche Vermehrung eintreten kann (bis 7,3% — ICKERT; 5—15% — ANIGSTEIN und MILINSKA). Die Basophilen sind während der ganzen Krankheitsdauer selten zu finden.

RUGE betont mit Recht, daß das Blutbild bei Hepatitis epidemica alle Phasen, die eine Infektionskrankheit charakterisieren, durchläuft (neutrophile Kampfphase, monocytäre Abwehr und Überwindungsphase und lymphocytär-eosinophile Heilphase). Die starke Ausprägung der Monocytose führt RUGE auf eine Schädigung des Reticuloendothels zurück.

Gallenfarbstoff im Blut steigt kurz vor Beginn des ikterischen Stadiums erheblich an. Nach RUGE erhält man die direkte VAN DEN BERGH-Probe. POPOVICI-LUPA und PETRESCU-COMAN erhielten in den ersten Ikterustagen eine direkte, später eine biphasische Reaktion. SCHIFF und ELIASBERG fanden demgegenüber bei den Kranken, die vom Oktober 1921 bis Anfang Januar 1922 eingeliefert wurden, trotz Bilirubinurie und Gallensäureausscheidung im Urin, bei reichlichem Gallenfarbstoff im Blutserum nur die indirekte Reaktion. Bei den nach Januar 1922 eingelieferten Fällen fanden sie eine prompte direkte Reaktion, ohne daß irgendwelche Änderung des sonstigen klinischen Bildes vorgelegen hätte. Es bestand in den meisten Fällen eine starke Hypercholesterinämie (0,3—0,5% gegen normale 0,11—0,17%). Ein Parallelismus zwischen dem Bilirubin- und Cholesteringehalt des Blutes konnte nicht überall nachgewiesen werden. Auch ein Verhältnis zu dem Ausfall der direkten oder indirekten Reaktion und der Schwere der Erkrankung bestand nicht. KATHE fand bei Hepatitis epidemica stets eine mehr oder minder starke TAKATA-ARA-Reaktion. SOMMER

stellte bei 30 leichten Fällen nur 6mal, bei 40 schweren 34mal eine positive *Takata-Ara* fest.

ICKERT beobachtete bei 4 hepatitiskranken Soldaten mit einer unverdächtigen Anamnese eine vorübergehende leichte Hemmung der Hämolyse (\pm bis $++$) in der 2.—3. Krankheitswoche.

Milz. Die Angaben über das Verhalten der Milz bei Hepatitis epidemica sind recht uneinheitlich. Mit so einer Regelmäßigkeit und Intensität wie beim WEILSchen Icterus infectiosus, tritt die Milzschwellung bei Hepatitis epidemica jedenfalls nicht auf. SCHITTENHELM, WEISSENBERG, HATIEGAN, WIENER haben eine Milzvergrößerung bei Hepatitis epidemica nicht selten beobachtet. KISSEL spricht sogar von einem Milztumor. SCHIFF und ELIASBERG, LANGER fanden eine Milzschwellung bei etwa einem Drittel der von ihnen beobachteten Kinder. Sie war nie hochgradig — nicht größer als ein Quersfinger über den Rippenbogen hinaus. BRUGSCH und SCHÜRER sahen bei Truppenepidemien so gut wie stets eine vergrößerte Milzdämpfung, fast bei der Hälfte war die Milz palpabel. POPOVICI-LUPA und PETRESCU-COMAN fanden bei hepatitiskranken Kindern stets eine perkutorisch vergrößerte Milz. FLESH konnte die Milz beinahe immer palpieren. BATES sah sie nur in 15% von 65 Krankheitsfällen vergrößert. NEUMANN, SOMMER, RUGE (1,8%) u. a. m. haben demgegenüber nur selten eine Milzvergrößerung beobachtet. Auch SELANDER sah sie selten, etwas häufiger bei Kindern. Die Milzschwellung tritt am Ende des ersten Stadiums (nach MEINERT am 2. bzw. 3. Krankheitstage) ein und geht erst mit dem Schwund des Ikterus zurück. In einzelnen Fällen kann sie denselben wochenlang überdauern. Die endgültige Erholung eines solchen Kranken bleibt dann gewöhnlich aus (BAUER). BUCHBINDER sah eine weiche nicht schmerzhaftige Milzschwellung nur vorübergehend im Beginn der Erkrankung auftreten. Ein Zusammenhang mit der Schwere der Gelbsucht und dem Grade der Milzschwellung soll nicht bestehen (SCHIFF und ELIASBERG). Bei Sektionen findet man eine stark injizierte große „infektiöse“ Milz (TROISIÈRE, FINDLAY und DUNLOP).

Haut. Pruritus wird nur bei einigen Epidemien und hauptsächlich bei Erwachsenen als häufig erwähnt (KLINGELHOEFFER, WEISSENBERG, PECK). RUGE sah es bei 11,4% von 1552 erwachsenen Kranken. Im allgemeinen wird er als selten geschildert (vgl. NEUMANN, KISSEL u. a.). LINDEMANN sah unter 31 Erwachsenen nur 1mal, AUERBACH unter 18 älteren Kindern nur 2mal Jucken. CANTACUZÉNE bei $\frac{1}{3}$ der Fälle (Erwachsene). SCHIFF und ELIASBERG haben bei Kindern das Jucken nie beobachten können. Auch wenn es da ist, pflegt es recht schwach zu sein und belästigt den Kranken nur unbedeutend.

MENDE sah bei einigen Patienten ein auffallend starkes Schwitzen im ersten Stadium der Krankheit. Flüchtige Exantheme, meist kurz vor dem Auftreten der Gelbsucht, werden bei manchen Epidemien als ein seltenes Ereignis erwähnt (NEUMANN, ARZT, GLOVER und WILSON, HALL, WESSEL, WILLIAMS, MONTFORD). Sie sind urtikariell oder auch scarlatinoid bzw. morbilloid. PECK sah unter 69 Kranken 2mal eine Urticaria. BATES — unter 65 einen 2 Tage lang anhaltenden morbilloiden Ausschlag kurz vor dem Ikterusausbruch. MATHIAS bezeichnet Erytheme und Urticaria bei Hepatitis epidemica in Süd-Afrika als nicht selten. Noch seltener ist eine Neigung zu Hautblutungen (EHRSTRÖM, VIGUIER, ICKERT, WILLCOX). ARZT hat 2mal Purpura rheumatica ähnliche Ausschläge bei erwachsenen, hepatitiskranken Soldaten gesehen. Er hat außerdem kleinste

Hauthämorrhagien in der Axillargegend beobachtet. COCKAYNE beschreibt ebenfalls das Auftreten von Petecchien (vgl. auch MEINERT). SCHIFF und ELIASBERG, die bei Hepatitiskranken nie Hautblutungen feststellen konnten, fanden auch die RUMPEL-LEEDESche Probe stets negativ.

TOOMEY beobachtete bei schlecht genährten Kindern das Auftreten von Furunkulose.

Die Gelbsucht ergreift, wie bereits oben erwähnt, zuerst die Skleren und breitet sich anschließend Richtung Gesicht, Körper, Gliedmaßen aus. Sie kann alle Abstufungen von dem schwachen gelb bis zur gelbbraunen oder olivenbraunen Tönung mit deutlicher Verfärbung auch der Schleimhäute zeigen. Die Intensität und Dauer der Gelbsucht braucht nicht unbedingt mit den sonstigen Krankheitserscheinungen gleichsinnig zu verlaufen (vgl. SCHIFF und ELIASBERG). GRAARUD glaubt Beobachtungen gemacht zu haben, daß bei starkem Brechen der Ikterus schwach bleibt. Er will das auf die durch den starken Druck der Bauchpresse bewirkte bessere Entleerung der Gallenblase und der Gallengänge zurückführen. Die ikterische Verfärbung der Haut geht mit der Genesung in der umgekehrten Reihenfolge wie gekommen zurück. Am längsten bleiben die Skleren behaftet. Bei Rezidiven kehrt der Ikterus wieder zurück, manchmal heftiger als zuvor.

Bei manchen Kranken bleibt die Gelbsucht nur auf die Skleren beschränkt. Und die Zahl der ganz ohne Gelbsucht bleibenden Kranken erscheint um so größer, je aufmerksamer man die Umgebung der ikterischen Kranken auf solche Fälle durchforscht. Die ikterusfreien Kranken bleiben um so leichter unbemerkt, als sie auch sonst einen kurzen, abortiven Verlauf der Erkrankung zu zeigen pflegen (s. S. 219). GRAY sah 25% von 70 hepatitiskranken Kindern und Erwachsenen ohne Gelbsucht bleiben. CANTACUZÉNE im Weltkrieg — in manchen Regimentern bis zu 50%. WILLIAMS sah unter 8 Krankenhauspersonalangehörigen, die von einer Patientin infiziert wurden, 5 ohne Gelbsucht erkranken. WILLETT, SIGOLOFF und PFAU — 6mal unter 32 erkrankten Studenten eines Internats. v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ beobachteten bei einer Jungenstiftesepidemie neben den 4 Ikterusfällen etwa 15 weitere ohne Gelbsucht auftreten (vgl. auch BATES, HOLM, BROWN, HOLDERNESS, MINKOWSKI, JONES und MINOT u. a. m.).

Nieren, Urin. Nephritische Erscheinungen sind bei Hepatitis epidemica äußerst selten. PECK sah unter 69 Hepatitisfällen einmal eine Nephritis. Auch bei Sterbenden findet man zwar Albumen, aber so gut wie nie eine Nephritis (TROISIER). Tritt zu einer fieberhaften Gelbsucht eine Nephritis hinzu, so liegt der Verdacht auf infektiösen Ikterus nahe. Einfache meist leichte Albuminurie kommt bei manchen Epidemien vor (KISSEL, RUGE, EHRSTRÖM, WESSEL, JONES und MINOT). TOOMEY sah sie bei 15% der erwachsenen Kranken auftreten. In den Fällen von BATES dauerte die Albuminurie ohne Zylinder bis zu 8 Tagen. SCHIFF und ELIASBERG sahen bei hepatitiskranken Kindern nur selten Albuminurie (vgl. auch HISCOCK und ROGERS); im Sediment fanden sich gelbgefärbte Epithelien und gelegentlich hyaline Zylinder. WILLCOX fand Zylinder nur selten und nur bei schweren Fällen. ICKERT sah bei etwa $\frac{1}{6}$ seiner Hepatitiskranken (Soldaten) Eiweiß im Urin mit hyalinen und granulierten Zylindern, Nierenepithelien und Leukocyten im Sediment. HATIEGAN sah nur bei sehr schweren Fällen Spuren von Eiweiß und gallig gefärbte Zylinder im Urin. Bei

Sektionen findet man Degenerationserscheinungen des Nierenepithels. SCHITTENHELM fand demgegenüber (3 Sektionen) keine Veränderungen.

Selten wird ein Brennen beim Wasserlassen bzw. sogar ein schleimiger Ausfluß aus der Harnröhre — Folge einer Schleimhautschwellung — beobachtet (HENNIG, ICKERT).

Bereits vor dem Eintritt der Gelbsucht erscheinen Gallenfarbstoffe und zwar, sowohl Urobilin und Bilirubin wie Urobilinogen, vermehrt im Urin und wird dieser dunkelbraun (wie dunkles Bier). Die tägliche Harnmenge nimmt ab, spezifisches Gewicht zu. POPOVICI-LUPA und PETRESCU-COMAN sprechen geradezu von einer Oligurie. MATHIAS hat demgegenüber nie eine Verminderung der Harnmenge bei Hepatitis epidemica beobachtet. Die vermehrte Gallenfarbstoffausscheidung tritt übrigens auch in den abortiven Fällen, wo der Hautikterus ausbleibt, ein. Urobilinogen kann im Beginn des Gelbsuchtstadiums bei fortgesetzter, stark vermehrter Ausscheidung des Bilirubins vorübergehend für 2—7 Tage verschwinden (BAUER). Danach steigt die Urobilinogenausscheidung bei allmählich sinkenden Bilirubinmengen. Diese Regelmäßigkeit kann durch meist kurzdauernde Rezidive des Urobilinogenfehlers mehrfach unterbrochen werden. Die Unterbrechung der Urobilinogenausscheidung bei feststehender Bilirubinausfuhr beweist das Auftreten einer vorübergehenden Acholie im Darm (s. S. 234). Allmählich verschwindet Bilirubin im Harn — ungefähr gleichzeitig oder kurz vor dem endgültigen Abklingen der Gelbsucht. Die Intensität der Urobilinurie kann innerhalb eines Tages Schwankungen zeigen. Anschließend verschwindet Urobilin, nach einem vorübergehenden kurzen Anstieg. Die Urobilinogenausscheidung kann die Gelbsucht um Wochen überdauern, allerdings bei Kranken, die nicht so recht zur Erholung kommen können. Auch Gallensäuren lassen sich im Harn nachweisen. Sie fehlen bei abortiven Fällen (SCHIFF und ELIASBERG). Indican findet man gewöhnlich nicht (HATIEGAN).

Im präikterischen Stadium findet man nicht selten im Urin Aceton und einen Acetongeruch aus dem Munde (SCHIFF und ELIASBERG). BATES fand es bei 24 von 26 Fällen. In 20 Fällen war Aceton bereits am 1. Krankheitstage da. Seine Menge ging mit jedem Tage zurück und am 5.—6. Tage war der Urin acetonfrei. In Verbindung mit schwerem Erbrechen kann die Acetonausscheidung ein acetonämisches Erbrechen vortäuschen (vgl. HERRMANN). HAMPSON glaubt sogar an Zusammenhänge mit diesem. Dagegen spricht der Umstand, daß auch Erwachsene davon betroffen werden. BATES hat es bei fünf 26—40 Jahre alten Hepatitiskranken beobachtet. Diese Acetonurie kann weder mit Erbrechen noch mit Hunger oder Temperatur in Verbindung gebracht werden. Sie wird keinesfalls stets vom Erbrechen begleitet. Man beobachtet sie auch bei den wohlgenährten Kranken mit gutem Appetit und ohne Fieber. Die Autoren sind darüber einig, daß diese Acetonurie vielmehr als ein der Zeichen der gestörten Lebertätigkeit und zwar des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels anzusehen ist (SCHIFF und ELIASBERG, BATES).

Es besteht im Verlaufe der Krankheit auch eine allmählich ansteigende alimentäre Galaktosurie, die ihren Höhepunkt manchmal bereits Ende der ersten Krankheitswoche, manchmal erst später erreicht. Bei den von REIS und JEHN daraufhin untersuchten 17 Kranken reagierte nur einer normal auf Galaktosezufuhr. 40 g Galaktose führten bei Hepatitis epidemica zu einer starken

und anhaltenden Galaktosämie (LÖWENBERG). Auch die Dextrose und Lävulosezufuhr verursachen einen starken Anstieg und ein langes Verweilen der alimentären Hyperglykämiekurve. Die Rückkehr zur normalen Toleranz nimmt durchschnittlich 2—3 bis 5 Wochen in Anspruch. Die alimentäre Galaktosurie kann jedoch die Gelbsucht wochenlang überdauern (BAUER). Dem entspricht eine Verlangsamung der Rekonvaleszenz. REIS und JEHN sind der Meinung, daß eine starke alimentäre Galaktosurie geradezu als pathognomonisch für einen sog. Icterus catarrhalis zu werten ist. BAUER findet dieselbe bei epidemischem „katarrhalischem“ Ikterus als ein konstantes und charakteristisches Zeichen (vgl. auch BONDI und KÖNIG, NEUGEBAUER). ICKERT fand eine alimentäre Lävulosurie — allerdings nur bei den schwersten Fällen. Sowohl alimentäre Galaktosurie, wie Lävulosurie werden als Zeichen einer diffusen Erkrankung des Leberparenchyms gewertet (vgl. BAUER, REIS und JEHN, GÉRONNE, HOHLWEG, ICKERT u. v. a.). BRAILOVSKY und GENKIN fanden bei Hepatitis epidemica kranken Kindern, bei denen nach einer Verabreichung von 1,5 g Saccharose pro Kilo Körpergewicht per os das Verhalten des Zuckers, des Glykogens und der Milchsäure im Blut untersucht wurde, eine herabgesetzte Glykogensynthese in der Leber bei verminderter Regulation der Glykolyse.

SCHIFF und ELIASBERG fanden in dem präikterischen Stadium die MILLONsche Probe im Urin häufig positiv. Sie nehmen daher eine schwere Alteration des intermediären Eiweißstoffwechsels für die Zeit an. GÉRONNE (auch COCKAYNE) fand in einem nicht unerheblichen Prozentsatz der schwereren Krankheitsfälle Leucin und Tyrosin im Harn, was ebenfalls auf eine Störung im Eiweißstoffwechsel deutet. Mit der Besserung des Krankheitszustandes schwanden die beiden Aminosäuren aus dem Urin. Auch diese Befunde müssen als Zeichen einer Schädigung des Leberparenchyms gedeutet werden (BAUER, REIS und JEHN, GÉRONNE, SCHIFF und ELIASBERG).

Magendarm, Leber. Wie oben erwähnt wird der Beginn einer Hepatitis epidemica meist durch eine Reihe von Erscheinungen seitens des Magen-Darmkanals eingeleitet. Appetitlosigkeit, Sodbrennen, Übelkeit können sich bereits im Prodromalstadium einstellen. Einfache Nausea kann sich bis zum galligen unstillbaren Erbrechen steigern. Obstipation ist ebenso häufig wie ein leichter Durchfall. RUGE unterscheidet einen besonderen enteritischen fieberhaften Typ der Krankheit. Auch Colitiden sind im Verlauf der Hepatitis epidemica beschrieben worden (HATIEGAN). *Es muß jedoch ausdrücklich betont werden, daß zahlreiche Hepatitis epidemica Fälle auch ohne jegliche Erscheinungen seitens des Magens bzw. Darmes verlaufen können* oder dieselben sich erst nachträglich im Anschluß an Hepatitis entwickeln (KISSEL, L. R. MÜLLER, BESNIER, LINDSTEDT, GÉRONNE, SCHIFF und ELIASBERG, LEPEHNE, BUCHBINDER, WICHELS und BRINCK, LIPPMANN u. a. m.). ICKERT sah in 17% seiner Fälle überhaupt keine klinischen Äußerungen seitens des Magens oder des Darmes. RUGE in 18,2% von 1552 Kranken. CLAY MICHIE fand bei 10% seiner 218 Kranken keine objektiven Zeichen einer katarrhalischen Entzündung des Magendarms. FLESH sah nur selten Magendarmstörungen bei Hepatitis epidemica. WESSEL fand zwar stets eine leichte Hyperchlorhydrie, jedoch keine Verstärkung der Magensaftsekretion. Die Peristaltik verhielt sich normal und auch die Röntgenuntersuchung entdeckte keine Funktionsstörungen des Magendarms. BUCHBINDER fand im Anfang subazide, später hyperazide Werte. Die häufige Unversehrtheit der

Magendarmschleimhaut bei Hepatitis epidemica ist vielfach autoptisch belegt (NEUGEBAUER). HURST und SIMPSON fanden bei der Sektion eines 16jährigen am 8. Krankheitstage verstorbenen Jungen völlig normalen Magen, Duodenum und Darm. HESS erwähnt allerdings bei einem 2jährigen an der Hepatitis epidemica verstorbenen Kinde eine katarrhalische Gastritis und eine sehr starke zum Teil hämorrhagische Entzündung des Zwölffingerdarms und oberen Dünndarms. Die Unterscheidung eines hepatalen und eines duodenalen Krankheits-typs, wie ihn FELSEUREICH und SATKE versucht haben, ist kaum angängig. Es gibt eben höchstwahrscheinlich nur eine hepatale Hepatitis epidemica und die jeweiligen katarrhalischen Magendarmerscheinungen spielen nur eine begleitende Rolle. Klinisch läßt sich die Trennung infolge zahlreich vorhandener Zwischenformen und der Unmöglichkeit festzustellen, inwieweit der jeweilige Magenkatarrh als eine Ursache oder eine Folge zu betrachten ist, nicht durchführen.

Die Leber schwillt bereits kurz vor dem Eintritt der Gelbsucht an. Die Schwellung der Leber wird nur von wenigen Ärzten bei einem Teil der Krankheitsfälle vermißt. BONDI und KÖNIG haben sie nur bei 3 unter 49 Fällen (6,12%) nicht gesehen. BATES sah sie bei 63% von 65 Fällen. RUGE beobachtete nur bei der Hälfte seiner Fälle eine deutliche Schwellung der Leber. LÜRMAN, REHN wollen die Lebervergrößerung bei Hepatitis epidemica nur selten beobachtet haben. Bei derartigen Mitteilungen muß man an ein Übersehen einer geringen Vergrößerung der Leber denken. Die Schwellung erreicht ihr Maximum mit dem Eintritt der Gelbsucht und soll um so ausgeprägter sein, je stärker und anhaltender der Ikterus. SCHIFF und ELIASBERG fanden am meisten den rechten Leberlappen betroffen. Der untere, bald als hart und scharf, bald als glatt und weich, bald als stumpf angegebene Rand der Leber kann bis zur Nabelhorizontale reichen (KISSEL, WEISSENBERG, RUGE u. a.). BRUGSCH und SCHÜRER sahen den unteren Lebertrand 2—3 Querfinger über den Rippenbogen hinausgehen. Die Leber ist druckempfindlich. Ihre Vergrößerung ist meist von unangenehmen Sensationen, Druckgefühl in dem rechten Epigastrium bis zu schweren kolikartigen Schmerzen begleitet. Diese Beschwerden sind so ausgesprochen, daß sogar kleine Kinder sie meist genau in die Lebergegend lokalisieren. Die Ursache dieser Schmerzen wird meist in der Spannung der Leberkapsel durch die plötzliche Vergrößerung des Organs gesehen (s. WESSEL). POPPER will sie auf ein Gallenblasenödem zurückgeführt wissen. Bei heftigeren Schmerzen liegt eine Verwechslung mit Cholelythiasis nahe. WESSEL berichtet über 9 Hepatitisfälle, die auf Gallensteine operiert wurden. Es fanden sich in keinem Fall Gallensteine, sondern nur eine vergrößerte Leber. SELANDER berichtet über 2 Laparatomien aus dem gleichen Grunde. Die Schmerzen können sich auch in der Gegend des Appendix lokalisieren, und da auch eine entsprechende Muskelresistenz sich einstellen kann, zu einer Fehldiagnose und Appendikotomie führen (SELANDER, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ u. a.). BURMANN erwähnt außer Appendicitis- bzw. Cholecystitis ähnlichen Erscheinungen auch Zustände, die an eine Peritonitis zu denken veranlaßten. SELANDER hat außerdem 27 Fälle beobachtet, wo sich ein Seitenstechen bei tiefer Atmung mit Ausstrahlung in die rechte Schulter einstellte, so daß pleurale Beschwerden vorgetäuscht wurden. Alle diese Schmerzen verschwinden meist schlagartig in den ersten Tagen des ikterischen Stadiums. In der Rekonvaleszenz geht die Leberschwellung allmählich zurück.

Einzelne Autoren konnten manchmal eine Schwellung der Gallenblase beobachten (in 10% der Fälle WILLCOX, LEPEHNE). GLOVER und WILLCOX konnten bei einer Reihe ihrer Kranken die Gallenblase palpieren. WESSEL fand bei Laparatomie der Hepatitis epidemica-Kranken die Gallenblase bald prall gefüllt, bald leer, bald normal. SCHITTENHELM fand sie bei 3 Sektionen klein.

Der Verlauf der Galleausscheidung in den Darm läßt sich zunächst am Aussehen des Stuhls verfolgen. Kurz vor dem Eintritt der Gelbsucht wird der Stuhl häufig aber keineswegs immer hell. Nicht selten entfärbt er sich vollkommen. GARNIER glaubt kein Verhältnis zwischen der Faecesentfärbung und der Schwere der Gelbsucht feststellen zu können. GÉRONNE hat unter 30 Hepatitiskranken bei 14 Galle im Stuhl gefunden. Auch LINDSTEDT sah häufig keine Acholie (vgl. auch KISSEL, UMBER u. a.). Eine Reihe von einzelnen Untersuchungen des Stuhles und des Duodenalsaftes schien zunächst die ziemlich verbreitete Meinung, daß die Galleausscheidung in den Darm bei Hepatitis epidemica im Verlaufe der Krankheit zeitweise vermindert, jedoch nie vollständig unterbrochen sei, zu bestätigen. GARNIER fand den Ausführungsgang stets frei. Auch bei entfärbten Faeces ließen sich Galle und Pankreasfermente im Duodenalsaft feststellen. ICKERT untersuchte den Duodenalsaft von 7 typischen Fällen der Hepatitis epidemica. Er fand darin sowohl wie Pankreasfermente — die Gallenmengen waren gegen die Norm etwas vermindert (vgl. auch FRUGONI und CANNATA). BOSSERT fand bei häufiger Duodenalsondierung die Galle fast immer normal gefärbt. STANIEK fand im Stuhl von 8 „Icterus catarrhalis“ Kranken Trypsin. SCHIFF und ELIASBERG haben das Duodenum bei 26 hepatitiskranken Kindern sondiert. Nur in einem Fall fand sich eine vollständige Acholie. Sonst enthielt der goldgelbe Duodenalsaft stets reichlich Galle. Cholesterin fehlte demgegenüber immer. HOESCH fand den Choledochus stets frei.

Die fortlaufenden Untersuchungen des Urins und des Duodenalinhaltes, wie sie vor allem von BAUER und von JONES und MINOT ausgeführt wurden, klären die Verhältnisse der Galleausscheidung im Verlauf der Hepatitis epidemica. Die bereits oben besprochene von BAUER zu Beginn der Gelbsucht festgestellte 2—7tägige Unterbrechung der Urobilinogenausscheidung im Urin weist auf das Bestehen einer vorübergehenden Acholie des Darmes hin. Daß eine solche Acholie eine direkte Folge des Leberversagens und nicht etwa eines Verschlusses der Gallenwege sein kann, zeigt ein sezierter Fall von LINDSTEDT, wo trotz der klinisch vollständigen Acholie kein Hindernis und keine Retentionszeichen in den Gallenwegen nachgewiesen werden konnten. JONES und MINOT, die den Duodenalinhalt fortlaufend während der Krankheit bei einer Reihe von Patienten untersucht haben, fanden zwar Galle stets da; ihre Menge war jedoch im Beginn des Gelbwerdens stark vermindert. Der Duodenalsaft enthielt zu dieser Zeit viel Schleim und Eiter, was die Verf. als Zeichen einer Entzündung deuten. Anschließend — der Höhe des Ikterus entsprechend — setzt eine um das mehrfache gegen die Norm erhöhte Galleausfuhr in das Duodenum ein, so daß der Inhalt desselben mahagonifarben erscheint. Je schwerer der Fall, desto ausgesprochener dieser Befund. Gleichzeitig erscheinen im Duodenalsaft abnorme Gallenfarbstoffe, so Cholecyanin, und weit über die Norm hohe Mengen von Urobilinogen. Mit der Rekonvaleszenz kehren allmählich die normalen Verhältnisse zurück.

Bei Laparatomien wie, bei der Gutartigkeit der Hepatitis epidemica seltenen, Autopsien war es möglich die Leber auch einer pathologo-anatomischen Unter-

suchung zu unterziehen. WESSEL entnahm bei 3 fälschlicherweise auf Cholelithiasis operierten Hepatitiskranken jeweils ein Stückchen Leber. Die mikroskopische Untersuchung ergab im wesentlichen eine interstitielle Hepatitis mit unregelmäßigem Übergreifen auf Parenchym. Es bestand eine periportale zellige mitunter in Lobuli eindringende Infiltration. Die Zeichnung war verwischt und es fand sich eine fettige Degeneration vor. NORDMANN war ebenfalls in der Lage anlässlich von 4 Laparatomien bei schweren „katarrhalischen“ Ikterusfällen Leberexcisionen vorzunehmen. Er fand schwere Parenchymschädigungen bei freien Gallenwegen (vgl. auch CANTACUZÉNE, ADLER, LENHARTZ, POPPER). Auch LEPEHNE hebt den Befund von meist freien nur wenig angegriffenen Gallenwegen hervor. GASKELL berichtet über Sektion eines 5jährigen Mädchens, die im 3. Krankheitstag einer Hepatitis epidemica an den Folgen einer Tonsillektomie (Blutung) verstarb. Er fand eine akute Hepatitis bei vollkommen normalen von jeglichen Entzündungserscheinungen freien Gallengängen. HURST und SIMPSON fanden bei der Sektion eines 16jährigen an einer Hepatitis epidemica verstorbenen Jungen normale Gallengänge und eine Rundzelleninfiltration in der GLISSON-schen Kapsel nebst Nekroseherden in parietalen Teilen der Leber. Auch WALLGREN fand bei einer Autopsie eine parenchymatöse Hepatitis ohne irgendwelche Veränderung der Gallengänge. In einem anderen Fall fand derselbe Autor bei sonst freien Gallengängen ein stark angeschwollenes Drüsenpaquet an ihrer Verzweigungsstelle. Das Paquet könnte in diesem Fall eine mechanische Behinderung des Gallenabflusses bewirken. EPPINGER hat an einer Verwundung verstorbene gelbsuchtkranke Soldaten seziiert. Er fand keine katarrhalische Entzündung der Gallenwege. Es bestand eine diffuse Zerstörung des Leberparenchyms mit Schwellung der Leberzellen und multiplen, kleinen Nekroseherden („forme fruste“ der akuten gelben Leberatrophie). Bei den an sich seltenen Todesfällen an Hepatitis epidemica (s. S. 220) findet man autoptisch beinahe stets akute gelbe Leberatrophie, bzw. Vorstadien derselben ohne nennenswerte Beteiligung der Gallengänge (SCHITTENHELM, TROISIER, LINDSTEDT, FRUGONI, GARDENGHI und ANCONA, NEUMANN, FINDLAY und DUNLOP, BAUER, GASKELL, YENIKOMSHIAN und DENNIS u. a. m.). Aufhebung der regelmäßigen Läppchenstruktur. Schwellung und schlechte Färbbarkeit der Zellkerne. Fettige Parenchymdegeneration. Detritusmassen untergegangener Zellen. Bei akut verlaufenden Fällen findet man entzündliche Vorgänge neben nekrobiotischen. Bei subakuter Verlaufsweise treten die regressiven Vorgänge der Autolyse (Sprossung der Gallengänge, Vordringen bindegewebiger Narbenzüge, Übergang zu der Lebercirrhose) hinter die reparatorischen zurück. KISSEL fand bei der Sektion eines an den Folgen einer Hepatitis epidemica verstorbenen Kindes eine fettige Degeneration der Leberzellen. SCHITTENHELM (3 Sektionen) sah freie Gallenwege und akute gelbe Leberatrophie mit entzündlicher kleinzelliger Reaktion. CLAY MICHIE sah unter 218 an Gelbsucht erkrankten Soldaten der amerikanischen Besatzungstruppen im Rheinland 3 tödlich verlaufende Fälle akuter gelber Leberatrophie. HESS berichtet über einen Hepatitis epidemica Fall bei einem 2jährigen Kinde, welcher „fast wie eine akute gelbe Leberatrophie“ verlief. Die Sektion ergab eine Wucherung des periportal Bindegewebes, leuko- und lymphocytäre Infiltration in der Umgebung der Gallengänge und kleine zentrale Leberzellennekrosen. RUGE fand bei einem Todesfall im Anschluß an einen Rückfall der Hepatitis epidemica großknotige Lebercirrhose, die er als ein Regenerationsstadium der

subakuten Leberatrophie deutet. EHRSTRÖM sah bei einem 24jährigen Bauer im Anschluß an eine Hepatitis eine hypertrophische Lebercirrhose sich entwickeln. Ausgang in Heilung nach einer $\frac{1}{2}$ jährigen Krankheitsdauer. Auch BAUER und MCCABE mit HART beobachteten je 2 Fälle mit subakuter Leberatrophie, cirrhotischen Erscheinungen und Ascites im Anschluß an eine Hepatitis epidemica. Alle 4 Fälle gingen in Genesung über. Die Kranken waren über 15 Jahre alt. FINDLAY führt das auf die bessere Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes beim Kinde zurück (vgl. auch CARRAU). WALLGREN stellte bei einem 3jährigen Kinde, das etwa $\frac{1}{2}$ Jahr nach der überstandenen Hepatitis epidemica ad exitum kam, eine Schrumpfleber mit Cirrhose fest. Es lagen eine Stauungsmilz und Oesophagusvaricen vor. JONES und MINOT konnten bei Laparatomie 2 Fälle der Lebercirrhose bei H. ep. feststellen. FREUDENBERG und BRÜHL erwägen die Möglichkeit, daß manche kryptogene kindliche Cirrhosen auf unbemerkt gebliebene Hepatitiden zurückzuführen sind. *Hepatitis epidemica verläuft also unter dem Bilde einer vorwiegend parenchymatösen Leberentzündung. Die wenigen schweren Fälle — die Krankheit ist im allgemeinen eine gutartige — gehen in akute gelbe Leberatrophie über, die häufig mit dem Tode endet. Die leichten Gelbsuchtsfälle und die tödliche Leberatrophie sind die Endglieder einer und derselben Krankheit.*

Dementsprechend wird immer wieder die Beobachtung erhoben, daß Hepatitis-epidemien von einer starken Vermehrung der akuten gelben Leberatrophie begleitet werden. TILLGREN hat, anläßlich einer hauptsächlich Erwachsene von 18—68 Jahren betreffenden Hepatitis epidemica — Epidemie in Stockholm 1927, unter von 30 von ihm beobachteten Erkrankungen 15 von dem Typus akuter gelber Leberatrophie gesehen (s. allerdings S. 223). Die Vermehrung der Hepatitis epidemica Erkrankungen nach dem Weltkriege in Deutschland wurde auch von einer Vermehrung der akuten Leberatrophie begleitet (GOTTSTEIN, PICKARDT, MINKOWSKI, HUBER und KAUSCH, MATHES, STRÜMPFEL, BUSCHKE, HOESCH, HART, UMBER, RIESS, RUGE, LYON und DEUTSCH, MÜLLER-INEZ u. a.). FRANZ MÜLLER (zit. nach HUBER und KAUSCH) erlebte 1919 in Ingolstädter Lazaretten eine Häufung von akuten gelben Leberatrophien. In einem halben Jahr starben daran von 21 schweren Ikterusfällen — 13 Soldaten. Ein Unterarzt, der sich bei der Sektion einer Gelbsuchtleiche verletzte, starb 6 Wochen später an akuter gelber Leberatrophie. BERGLUND weist auf die gleiche Parallelität in Schweden, Dänemark England, USA., Japan in den Jahren 1918 bis 1923 hin. Auch das jahreszeitliche Verhalten beider Krankheitsbilder war das gleiche. WALLGREN beschreibt eine starke Vermehrung der gelben Leberatrophie während der Hepatitisepidemie in Gotenburg-Schweden 1925/26. BERGSTRAND sammelte für die Jahre 1925, 1926, 1927 während der Hepatitis epidemica Epidemie in Schweden 97 Fälle der subakuten Lebernekrose. Diese war früher in Schweden äußerst selten (s. Abb. 3). Trotz der denkbar großen epidemiologischen und klinischen Übereinstimmung der akuten gelben Leberatrophie mit der Hepatitis epidemica hält er sie für eine besondere Krankheit. Auch SELANDER hält den Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsbildern nicht für erwiesen. BLUMER beobachtete das gleiche Verhalten der Morbidität an akuter gelber Leberatrophie im Staate Alabama (USA.). 1914—1916 starben da jährlich etwa 5 Menschen daran. 1917 waren es 13, 1918 — 65 Fälle. Gleichzeitig stieg die Häufigkeit der Hepatitis epidemica. BLUMER hält einen ursächlichen

Zusammenhang beider Krankheiten für unverkennbar. Auch in Massachusett trat gleichzeitig mit der Häufung der Hepatitis epidemica 1920—1923 eine Häufung der akuten gelben Leberatrophie auf (JONES und MINOT). COCKAYNE hebt hervor, daß sich die meisten akuten gelben Leberatrophien im Beginn wie die gewöhnliche „katarrhalische“ Gelbsucht verhalten. Ihre besondere Häufigkeit im Herbst und Winter (s. S. 244), das durchaus gewöhnliche Vorkommen bei Kindern, Jugendlichen und Graviden (s. S. 251), alles das stimmt mit den epidemiologischen Eigenheiten der Hepatitis epidemica gut überein. COCKAYNE glaubt daraus auf eine einheitliche Ätiologie und Pathogenese der beiden Krankheitsbilder schließen zu müssen. Die Entwicklung zur akuten gelben Leberatrophie bestimme die verminderte Widerstandsfähigkeit der Leber (so bei Graviden, vgl. auch QUEIROLO).

Pathogenese. Eine Hepatitis epidemica beginnt zunächst mit allgemeinen Krankheitserscheinungen wie Fieber, allgemeines Unwohlsein, Veränderungen im Blutbild usw. *Sie verhält sich also zunächst, wie eine, den ganzen Körper ergreifende, Infektionskrankheit* (HEITLER, BOTKIN). In dem weiteren Verlauf kommt es

zur Schädigung der Leber und diese wird nun zum Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens. Die schmerzhafteste Schwellung dieses Organs, erhebliche Störungen des Kohlehydrat-, Eiweiß- und Pigmentstoffwechsels, Gelbsucht treten ein. Die pathologisch-anatomischen Befunde zeigen vor allem verschiedene Grade des Befallenseins des Parenchyms bis zu dem Bilde der akuten gelben Leberatrophie. Die subakute und akute gelbe Leberatrophie, bei Überlebenden mit einem entsprechenden Übergang in die Lebercirrhose, sind natürliche Endzustände der an sich seltenen schweren Fälle der Hepatitis epidemica. Die Erscheinungen seitens des Magens und Darms fehlen bei einem erheblichen Teil der Hepatitiskranken. Bei einem weiteren Teil sind sie nur eine Folge der Lebererkrankung. Ein Verschuß des Ductus choledochus, wie das zahlreiche Untersuchungen des Duodenalinhaltes und der Ausscheidung der Gallenfarbstoffe im Stuhl und Urin gezeigt haben, besteht höchstens vorübergehend eine kurze Zeit, und das nicht bei allen Kranken. Laparatomen und Autopsien zeigten stets frei durchgängige Gallenwege. Diese waren in einem großen Teil der Fälle unverändert bzw. zeigten nur geringe entzündliche Prozesse. Daß auch eine Acholie bei Hepatitis epidemica keineswegs mit einem Verschuß der Gallenwege einherzugehen braucht, sondern ihre Ursache auch in einer Insuffizienz der

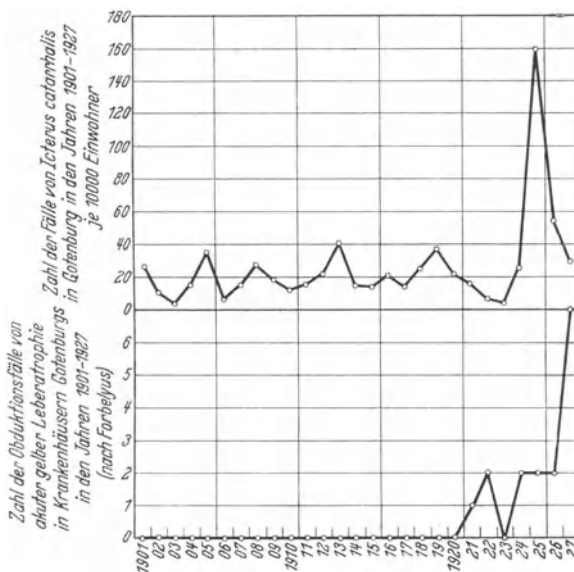


Abb. 3. (Nach FORBELYUS, aus BERGSTRAND, S. 15.)

Lebersekretion liegen kann, zeigt der oben S. 234 zitierte Sektionsbefund von LINDSTEDT, wo bei klinisch nachgewiesener, vollständiger Acholie, jegliche Hindernis bzw. Retention in den Gallenwegen fehlte (vgl. auch LEPEHNE). Gegen eine wesentlichere Bedeutung der Stauung beim Zustandekommen des Krankheitsbildes, spricht übrigens auch der Umstand, daß die Leberschwellung wochenlang, die beobachtete Stauung höchstens einige wenige Tage anhält (vgl. ANIGSTEIN und MILINSKA). Diese Erfahrungen, als auch die Tatsache, daß Magendarmkatarrhe keineswegs eine Disposition zur Gelbsucht schaffen und für gewöhnlich ohne Ikterus verlaufen und gerade im Säuglingsalter und im Sommer, wo Diätfehler und Gastroenteritiden an der Tagesordnung sind, die Hepatitis epidemica selten ist, machen die alte, übrigens längst ad acta gelegte Auffassung von VIRCHOW (vgl. auch GROSS, GILBERT und DOMINICI) über die Verstopfung der Papilla vateri durch einen Schleimpfropf infolge eines Duodenitis als Ursache des Ikterus nicht haltbar. Auch die NAUNYNSche (s. auch UMBER, UNGAR) Hypothese, über die primäre enterogene ascendierende Cholangitis und die dadurch hervorgerufene Kompression der feinen Gallenwege als Ikterusursache, ist heute auf Grund der oben erwähnten klinischen wie pathologo-anatomischen Befunde aufgegeben worden. Falls eine Cholangitis vorhanden ist, liegt der Gedanke an eine sekundäre Ausscheidungscholangitis näher (vgl. LEPEHNE, LIPPMANN u. a.).

Diese Befunde veranlaßten die meisten Autoren zum Teil bereits seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts, die Wirkung der schädigenden Noxe bei H. ep. in das Leberparenchym zu verlegen (POSSELT, EPPINGER, RENVERS, BAUER, MINKOWSKI, FLINDT, WALLGREN, RETZLAFF, KRAUS, SCHITTENHELM, MEULEN-GRACHT, LAUDA, EHRSTRÖM, ASCHOFF, v. BERGMANN, LINDSTEDT, HOPPE-SEYLER, LOEPER, JONES und MINOT). *Das Krankheitsbild wird als eine Folge der Leberentzündung, einer Hepatitis, aufgefaßt.* An dem Zustandekommen der Gelbsucht beteiligt sich auch, allerdings erst in zweiter Reihe, der Zerfall der roten Blutkörperchen.

Und da nicht nur das klinische Bild, sondern, wie wir es weiter sehen werden, auch das epidemiologische Verhalten (Auftreten von Epidemien, Übertragbarkeit) der Hepatitis epidemica an ihrer infektiös-epidemischen Natur keinen Zweifel lassen, stellt man sich die Hepatitis als die Folge einer entsprechenden Wirkung des noch unbekanntes Erregers bzw. seiner Gifte, vor. Wie Arsen, Phosphor, Chloroform, Pilzgifte u. ä. m. bei chemischer Vergiftung, wirkt hier der betreffende Erreger auf das Lebergewebe ein. Den genauen Weg seines Vordringens anzugeben, wird erst möglich sein, wenn wir über seine Natur mehr wissen werden. COCKAYNE — er vergleicht die Pathogenese der Hepatitis epidemica mit der der Parotitis epidemica — glaubt an ein Eindringen des Erregers durch den Nasen-Rachenraum und mit dem Blutstrom in die Leber (bei Parotitis eben in eine andere Drüse — Parotis). SCHIFF und ELIASBERG sprechen ebenfalls von hämatogener Leberschädigung (vgl. auch STOKES, RUEDEMANN und LEMON, WIDAL und Mitarbeiter). WESSEL glaubt an Zufuhr des schädigenden Agens mit dem Portalkreislauf. Auch LEPEHNE vertritt die Ansicht, daß der infektiöse Moment auf dem Wege per os und dann über Vena portae die Leber erreicht. Die oben erwähnte häufige Unversehrtheit des Magendarms und der Gallengänge, auch die häufige Sterilität bzw. uneinheitliche banale Flora des Duodenalsaftes bei Hepatitis epidemica-Kranken sind gewichtige Argumente gegen eine ascendierende enterogene Infektion der Leber (vgl. LÖWENBERG, RENVERS).

Allein stehen die Befunde von VIGUIER, der während einer typischen Hepatitis epidemica Epidemie unter Soldaten niemals eine Lebervergrößerung — vielmehr meist eine „Leberverkleinerung“ beobachtet haben will. Das Spannungsgefühl und Schmerzhaftigkeit des Epigastriums, führt er auf eine Pankreatitis und die Erkrankung des Plexus solaris zurück. Er spricht geradezu von „Infection solaire ictérique“. Zucker im Urin konnte er bei seinen Fällen nie finden. Irgendwelche Tatsachen, die seine immerhin keine Erklärungsmöglichkeiten für die klinischen Eigentümlichkeiten der Hepatitis epidemica bietende und in einem Widerspruch mit Sektionsbefunden stehende Auffassung stützen würden, vermag VIGUIER nicht anzuführen. GUTHRIE erwägt übrigens die Möglichkeit des Vorhandenseins einer Pankreatitis neben der Hepatitis. Er will auf diese die Schmerzen im Epigastrium bei den Krankheitsfällen ohne Gelbsucht zurückführen. Er verkennt dabei, daß die Leberschmerzen in keiner Weise unmittelbar an die Gelbsucht gebunden sind, sondern einzig und allein an die während der Krankheit auftretende Vergrößerung dieses Organs.

Zusammenfassung.

1. Der klinische Verlauf der Hepatitis epidemica zeigt, daß es sich um ein einheitliches, eigenartiges Krankheitsbild handelt. Sie läßt sich bereits klinisch von den ausgeprägten Fällen der WELLSchen infektiösen Gelbsucht, die mit schweren Myalgien, Nephritis, hohem Fieber von charakteristischem Verhalten, Intoxikation, Herpes labialis verläuft, unschwer unterscheiden. *Hepatitis epidemica verhält sich wie eine den ganzen Körper ergreifende Infektionskrankheit mit ausgeprägten Allgemeinerscheinungen Fieber und verschiedenen Phasen des weißen Blutbildes.* Hepatitis epidemica hat eine ausgesprochene Inkubationszeit. Das Krankheitsbild der Hepatitis epidemica ist in der Form wie wir es auch heute kennen, bereits in der Mitte des 18. Jahrhundert beschrieben worden und seit der Zeit unverändert geblieben. Es ist das gleiche in allen europäischen Ländern, Kleinasien, Japan, China, Indien, Afrika, Nord- und Südamerika, Australien.

2. *Zum Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens wird gleich nach dem Beginn der Erkrankung eine Leberentzündung mit ausgesprochener Schädigung des Leberparenchyms.* Das wird eindeutig durch klinische wie pathologisch-anatomische Tatsachen belegt. Die häufig fehlenden katarrhalischen Prozesse im Magendarm und in den Gallenwegen spielen nur eine sekundäre Bedeutung. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der Erreger der Hepatitis epidemica auf hämatogenem Wege in die Leber gelangt und sich da ansiedelt. Die Hepatitis kann zur akuten bzw. subakuten gelben Leberatrophie führen, die mit dem Tod enden kann. *Es ist sehr wahrscheinlich, daß zahlreiche Fälle der akuten gelben Leberatrophie nichts anderes als schwer verlaufende Fälle der Hepatitis epidemica sind. Für gewöhnlich ist jedoch die Prognose der Hepatitis epidemica gut.* Nur für Gravide in späten Schwangerschaftsmonaten wird sie in hohem Ausmaße infaust.

Das klinische Bild bezeichnet die epidemische Hepatitis als eine gutartige Infektionskrankheit.

II. Epidemiologie.

Wie ich bereits oben angedeutet habe sind die allermeisten zahlenmäßigen Angaben über Hepatitis epidemica ungenau. Die Gutartigkeit, der gewöhnlich leichte Verlauf und die relativ geringe Morbidität (s. S. 250) der Krankheit bringen es mit sich, daß sehr zahlreiche Krankheitsfälle vom Arzt, ja selbst von der näheren Umgebung unbeachtet bleiben. Ganze Epidemien können vorbeiziehen ohne als solche erkannt, geschweige schon registriert zu werden. Bis

auf die Arbeiten aus den Ländern, wo die Hepatitis epidemica wenigstens in einigen Bezirken meldepflichtig ist (Schweden, Dänemark), oder die Arbeiten, wo das epidemiologische Material durch diesbezügliche Durchuntersuchung und Befragen der Gesamtbevölkerung — diese Arbeiten erstrecken sich naturgemäß nur auf kleinere Landschaften — gewonnen wurde, sind daher die zahlenmäßigen Daten über das epidemiologische Geschehen bei Hepatitis epidemica wenig vollständig. Trotzdem ersteht vor einem beim Durcharbeiten der Literatur und der eigenen Erfahrungen ein genügend klares Bild der Epidemiologie der Hepatitis epidemica. Nur muß vielfach auf die Angabe von genauen Zahlen verzichtet werden.

1. Epidemien.

Daß es bei der Hepatitis epidemica sich um eine epidemisch ausbreitende Krankheit handelt, war von den meisten Ärzten, die mit den einzelnen Ausbrüchen in Berührung gekommen sind, erkannt. HERLITZ 1761 war sich darüber

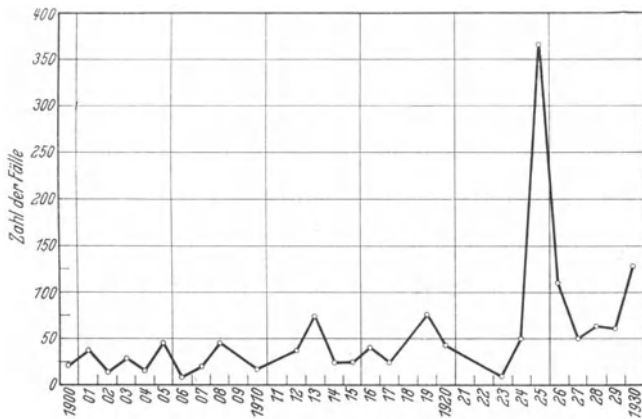


Abb. 4. Anzahl Fälle von Hepatitis acuta (Icterus catarrhalis) in Gothenburg während der Jahre 1900/30 nach den Berichten der Bezirksärzte. (Aus WALLGREN.)

genau ebenso im Klaren, wie KERCKSIG 1799 oder MENDE 1810. Die modernen Ansichten darüber sind bereits in der heute immer mehr sich durchsetzenden Bezeichnung „Hepatitis epidemica“ festgelegt.

RUGE hat eine wertvolle Übersicht über die Hepatitis-Morbidität bei der deutschen Marine zum Teil auch beim Heer für die Zeitperiode 1874—1930 gegeben. Aus dieser ersieht man, daß sich Hepatitiserkrankungen keineswegs gleichmäßig über diese Zeit verteilen. Vielmehr läßt sich eine Welle während des Abschnittes von 1874—1878 (bei der Zivilbevölkerung sind die Jahre 1868 bis 1875 mit einer Reihe von Epidemien belastet; HENNIG, AUERBACH, KÖHNHORN, MATTHES) und eine zweite während des nachfolgenden Abschnittes von 1879—1887 (bei der Zivilbevölkerung — 1889—1893; MEINERT, HENNIG, DAMSH und CRAMER, FLESCHE, NEUMANN) feststellen. MEINERT gibt in seiner ausgezeichneten Untersuchung der Hepatitis Epidemie in Sachsen 1889/90, daß zu gleicher Zeit Gelbsuchtepidemien aus Böhmen, Schlesien, Schwarzwald, Ostfriesland, Holstein, Posen und Rußland gemeldet wurden. Von 1888—1912 kommen beim Heer und Marine nur sporadische Fälle vor. 1922—1924 erfolgt ein erneuter Anstieg

von einer noch nie gekannten Höhe. Zwischen 1920 und 1929 sind in der deutschen Marine mit der Stärke von 14500 Mann mehr Gelbsuchtsfälle eingetreten, als zwischen 1894—1912 mit zusammen einer Million Mann bzw. während des Krieges 1914—1918 bei der Gesamtstärke über 970000 Mann. Vor dem Kriege 1900—1914 betrug die Morbidität bei der Marine 1,6—2,0‰ der Iststärke, 1919—1923 4,4—25‰, 1923 28,7‰.

Die Kurve der Abb. 4 gibt den Verlauf der Hepatitis epidemica in Schweden, Bezirk Gotenburg für die Jahre 1900—1930 wieder (WALLGREN). In Gotenburg sind die Bezirksärzte seit 1900 verpflichtet, Hepatitisfälle zu melden. Wenn auch WALLGREN damit rechnet, daß durch diese Meldungen nur etwa ein Viertel

der tatsächlich vorgekommenen Fälle erfaßt wurde (die übrigen $\frac{3}{4}$ behandelten Privatärzte) bekommen wir an Hand dieser Zahlen wenigstens eine ungefähre Morbiditätskurve. Auch hier sieht man neben den kleinen Wellen aus den Jahren 1913 und 1919 einen starken Anstieg in den Jahren 1925 (365 Fälle), 1926 (125 Fälle) und 1930 (125).

Aus der älteren skandinavischen Literatur läßt sich zurückverfolgen, daß in Norwegen eine Reihe von Epidemien in den Jahren 1885—1900 aufgetreten sind (GRAARUD, NICOLAYSEN). Und in der neueren Zeit sind die Jahre 1930—1934 wieder verseucht (Schweden; WALLGREN, CASTERFORS).

In der Abb. 5 ist die Morbiditätskurve der Hepatitis epidemica aus Dänemark (ANDERSEN) wiedergegeben. Auch da ist diese Krankheit seit einigen Jahren meldepflichtig. Hier sieht man einen Anstieg in den Jahren 1933/34.

Beim Verfolgen der Hepatitisliteratur auch von verschiedenen anderen Ländern erfährt man, daß diese Krankheit auch da zu bestimmten Zeitpunkten besonders oft aufgetreten ist. In England z. B. häufen sich die Berichte über diese Krankheit besonders für die Zeiten um 1890—1895 herum (RUSSEL, GULLEN, HAWTHORN, RANKIN, YOUNG, HALL, GUTHRIE, BARTLETT, HOLMES, PLOWRIGHT); dann wieder in den Jahren 1905—1917 (SANDALL, CAMPBELL, GUTHRIE, WILLIAMS, VAISEY, BROWN HOLDERNESS, COCKAYNE, POIGNARD, GIBSON, RANDOLPH, PROCTER und WARD, GRAY u. a.) und 1925—1938 (HINDLE und BROWN, MACKIE und Mc LACHAN, PICKLES, FINDLAY, GLOVER und WILSON, HAMPSON, ELLIOT und BEATTIE, MONTFORD, FRAZER, BATES, BEAUCHAMP, BRASHFORD, SERGEANT, LISNEY).

In USA. und Kanada sind Hepatitisepidemien in den Jahren 1857—1862, 1880—1890 (BLUMER), 1908—1923 (LESLIE, BLUMER, WADSWORTH, WILLIAMS und HUNTINGTON, BURMANN, HERRMANN, JONES und MINOT, HISCOCK und ROGERS u. a.) und 1931—1934 (FRAZER, WILLET und SIGOLOFF) besonders aufgefallen.

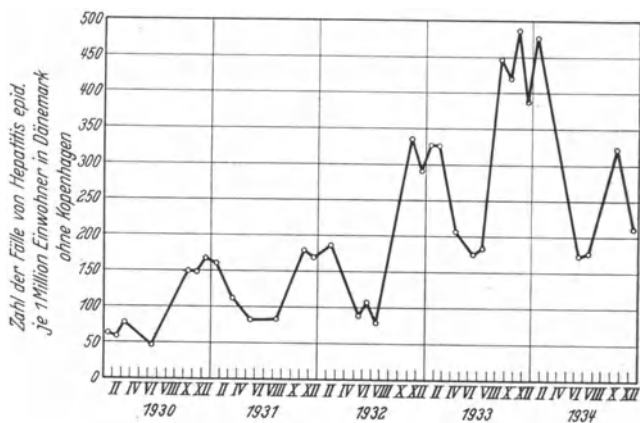


Abb. 5. (Aus ANDERSEN.)

Man ersieht daraus, daß die Morbiditätskurve der *Hepatitis epidemica* gleich der der bekannteren Infektionskrankheiten von Zeit zu Zeit ausgesprochene Erhebungen, d. h. epidemische Ausbrüche zeigt. Eine zeitlich gebundene periodische Gesetzmäßigkeit im Auftreten der epidemischen Ausbrüche der *Hepatitis epidemica* läßt sich zur Zeit, infolge der oben besprochenen Unzulänglichkeit der uns zur Verfügung stehenden Literaturangaben, nicht herausarbeiten. Ist es doch so, daß während der großen Hepatitisepidemien nur einzelne interessierte Ärzte über die gerade von ihnen beobachteten Ausbrüche in einzelnen kleineren Landschaften oder Wohngemeinschaften berichten. Aus der Häufung derartiger Berichte, die wie einzelne Gebirgsspitzen sich über dem Meere der Nichtbeachtung und Gleichgültigkeit, in dem das eigentliche Epidemiekontinent versunken ist, erheben, und aus dem Hinweis einzelner der Berichterstatter, daß — „soweit ihm zu Ohren gekommen ist“ — auch in Nachbardörfern und Bezirken zu gleicher Zeit Gelbsucherkrankungen häufig waren, kann man auf eine Epidemie schließen (näheres s. bei v. BORMANN, BADER, DEINES und Unholtz). Es ist auch infolge dieses Mangels an Angaben nur selten möglich, sich ein vollständiges Bild über die Entwicklung und den Verlauf der Seuche zu machen.

Epidemien der *Hepatitis epidemica* können sich, ungeachtet der jeweils relativ geringen Morbiditätszahlen, wie sie für diese Krankheit charakteristisch sind (s. S. 250), zu Pandemien, die zahlreiche Länder erfassen, entwickeln.

So erkennt man in der Nachkriegszeit deutlich 2 pandemische Wellen. Die Anfänge der einen Pandemie fallen in die ersten Kriegsjahre. In England und USA. lassen sie sich sogar bis zu den Jahren 1909 bzw. 1910 zurückverfolgen. Die eigentliche starke Ausbreitung entfällt vor allem auf die Jahre 1920—1922. In Deutschland sieht man ein besonders starkes Zunehmen in den Jahren 1920 bis 1921 (BRANDENBURG, MATTHES, L. R. MÜLLER, MORAWITZ, KRAUSE, HIRSCH, MINKOWSKI, WECHSELBAUM, SCHIFF und ELIASBERG, GERHARDT, GUTMANN, STRÜMPFEL, KREHL, STRASSBURGER, DE LA CAMP, SCHWENKENBECHER, BEYREIS u. a.). Nach SPENGLER war die Zahl der Gelbsuchtpatienten in der Universitäts-Poliklinik Berlin von 1915 bis 1918—1920 um etwa 400% angewachsen. Aus Skandinavien (einschließlich Finnland) liegen seit 1917 eine Reihe von Berichten über die rapid ansteigende Hepatitis-morbidität vor (TILGREN, SELANDER, LINDSTEDT, FLAUM, MALMROS und PERSSON, BERGSTRAND, WALLGREN, EHRSTRÖM); am meisten scheint das Jahr 1918 betroffen zu sein. In USA. waren es die Jahre 1921—1923, wo die Gelbsucht am häufigsten war. BLUMER konnte für diese Zeit 78 Einzelepidemien zusammenstellen. In den Jahren 1916—1919 waren es nur 10, im Jahre 1920 — 12 gewesen (vgl. auch WADWORTH, WILLIAMS und HUNTINGTON, BURMANN, HERRMANN, JONES und MINOT, HISCOCK und ROGERS).

Seit 1930 bis heute befinden wir uns ebenfalls in einer pandemischen Welle der *Hepatitis epidemica*. In der Schweiz machte sich der Anstieg der Hepatitis-morbidität bereits vor 1930 bemerkbar (BLOCH); in Deutschland — seit 1934 und hält bis heute an (CHOMET, DEINES, HOLM, KATHE, HESS, VIÈL, v. BORMANN und Mitarbeiter u. a.). Aus Frankreich liegen mehrere Berichte aus den Jahren 1933—1934 (COURMONT, MEERSSEMAN, GARDIRE u. a.) vor. Aus England werden seit 1931 sehr zahlreiche Einzelepidemien beschrieben (die Autoren s. oben S. 241). Aus USA. und Kanada wird auch seit 1931 — allerdings nur über einige wenige Epidemien berichtet. Um so stärker sind, wie bereits oben S. 241

ausgeführt wurde, die skandinavischen Länder und Dänemark befallen. Und zwar scheint in Skandinavien die soeben besprochene Epidemie der Nachkriegsjahre nie recht zur Ruhe gekommen zu sein und sich seit 1930 in einem neuen Aufblühen zu befinden. Auch aus verschiedenen anderen Ländern liegen in der letzten Zeit mehrere Berichte vor (Holland-DEN HARTOG; Estland-KIENAST; Syrien-YENIKOMSHIAN und DENNIS; Argentinien-PONDAL, CUMMING; Spanien, Rumänien-COURMONT).

Seit der Zeit, wo die epidemische Gelbsucht von der medizinischen Literatur beachtet wird, gab es kaum einen Krieg, welcher nicht von einer Hepatitis-epidemie, die hauptsächlich die kämpfenden Truppen befiel, häufig aber auch auf die übrige Bevölkerung übergriff, begleitet wurde. Bei den Franzosen hat dieser Umstand der Hepatitis epidemica, sogar die Bezeichnung „jaunisse des camps“ eingebracht (SARRAILHÉ und CLUNET). Auch darin gleicht die Hepatitis epidemiologisch vielen anderen Infektionskrankheiten. Die Massierung vieler Jugendlicher und ungünstige, ungewohnte Lebensbedingungen, die viel Gelegenheit zur Schwächung der Abwehrbereitschaft des Körpers bieten, treffen im Kriege zusammen¹. Im amerikanischen Sezessionskriege 1861—1862 erkrankten unter den Regierungstruppen in der Atlantischen Region 21 963 von 1 087 041 Mann, in der zentralen Region 20 497 unter 1 101 758 Mann und in der pazifischen Region 109 unter 29 160 Mann. Zu gleicher Zeit sind in USA. einige Epidemien auch unter der zivilen Bevölkerung beobachtet worden (BLUMER). Auch der amerikanisch-spanische Krieg (1893) war von einer Hepatitis-epidemie unter den kämpfenden Truppen begleitet. Das gleiche wird vom französisch-italienischen Krieg (1866—1867) berichtet (MARTIN, zit. nach MATHIAS). Während des deutsch-französischen Krieges 1870—1871 hat SEGGELE über eine auffallende Häufung der Gelbsucht in dem ersten bayrischen Armeekorps berichtet. Von 33 380 Mann des Korpsbestandes erkrankten 799 (2,4%). Ein Infanterieregiment zeigte eine Morbidität von 5%, zwei weitere Bataillons je 5,1 bzw. 4,5%. Etwa zu gleicher Zeit beobachtete SEÉ ein gehäuftes Auftreten der Gelbsucht unter der Bevölkerung von Paris. Zur selben Zeit und unmittelbar anschließend trat in Deutschland, aber auch in Skandinavien, die Hepatitis epidemica überhaupt häufiger auf (AUERBACH, KÖHNHORN, LINDEMANN, RUGE, GRAARUD). Aus dem Zulu-krieg wird über Hepatitis epidemica berichtet (GIRAUD, zit. nach MATHIAS). Im Burenkrieg (1899—1902) ergriff Hepatitis epidemica das ganze Land (MATHIAS, COCKAYNE, WHITE, DOLBERG), kämpfende Truppen wie Zivil. Es sind 5648 Kranke, hauptsächlich jugendliche Männer, soweit bekannt ohne Todesfälle, gezählt worden.

Im Weltkriege hat die Hepatitis epidemica, wie bereits oben S. 242 erwähnt, alle kämpfenden Truppen am heftigsten gegen Ende des Krieges 1917—1918 heimgesucht. Aus Deutschland-Österreich liegen Berichte von SCHITTENHELM, BRUGSCH und SCHÜRER, ARZT, HATIEGAN u. v. a. vor. Aus Rumänien — die von CANTACUZÈNE. Von den anderen Verbündeten — von verschiedensten Fronten (Westfront, Norditalien, Dardanellen, Mesopotamien, Ägypten) berichten WILLCOX, CUMMING, GUNSON und GUNN, ROLLESTON, LOEPER, GARNIER und REILLY u. v. a.).

¹ Bereits aus den Napoleonischen Feldzügen berichtet LARREY über das epidemische Auftreten der Gelbsucht unter ägyptischer, französischer, preußischer und polnischer Armee (IZÁR). Arch. Méd. mil. 86, 393 (1927).

Epidemien der Hepatitis epidemica können sich also über viele Länder ausbreiten und hiermit einen pandemischen Charakter annehmen. Sie pflegen auch Kriege zu begleiten.

2. Der Verlauf einer Hepatitisepidemie und die jahreszeitliche Verteilung der Erkrankungen.

Der Verlauf einer Hepatitisepidemie zeigt keine Besonderheiten. Die Abb. 6 gibt eine typische Verlaufskurve einer derartigen Epidemie aus einem odenwäldischen Dorf (v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ). Es ist wichtig für die spätere Besprechung der Übertragungswege (s. S. 264) schon jetzt festzustellen, daß von einem explosionsartigen Beginn, wie dies etwa bei den durch Nahrungsmittel bzw. Wasser übertragenen Seuchen beobachtet wird, hier nicht

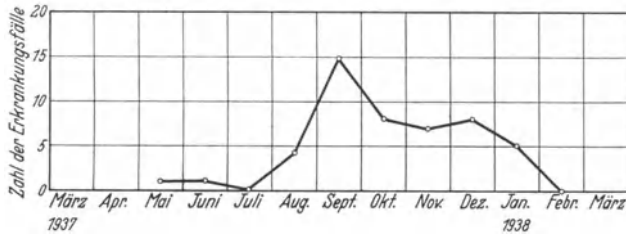


Abb. 6. Epidemie in Wilhelmsheld. (v. BORMANN, BADER, DEINES, UNHOLTZ.)

die Rede sein kann. Es handelt sich vielmehr um eine recht flache Kurve. Einem etwas steileren, innerhalb von 1—2 Monaten sich vollziehender Anstieg folgt eine etwa 3 Monate lang anhaltende, von einer besonders hohen Spitze gleich in ihrem Anfang unterbrochene Continua von etwa 3 Monaten, die von einem etwa 2 Monate langen Abstieg abgeschlossen wird. Einen ähnlichen Verlauf zeigen die meisten Hepatitisepidemien.

Wie bei den meisten epidemischen Erkrankungen ist auch die Morbidität an Hepatitis epidemica an bestimmte Jahreszeiten gebunden. Und zwar fängt in sehr vielen Berichten die Epidemie mit einzelnen Fällen im Sommer an (vgl. Abb. 6). Es folgt ein allmählicher Anstieg im Herbst. Die größte Höhe wird im Laufe des Winters erreicht, wobei die Wintermonate Oktober, November und Dezember (manchmal noch Januar und Februar) die größte Zahl der Erkrankungen aufzuweisen pflegen. Im Laufe des Februar bis April erlischt dann die Epidemie, wobei sich die einzelnen Nachzüglerfälle noch bis in den nächsten Sommer hinschleppen können. Diese Gesetzmäßigkeit erkennt man bereits aus der Kurve der Abb. 5 (in relativen Zahlen auf eine Million Einwohner bezogen). Hier allerdings, da es sich um Summierung zahlreicher Einzelepidemien in ganz Dänemark handelt, sieht man auch entsprechend höhere Zahlen für einzelne Monate. Die Abb. 7 zeigt den Morbiditätsverlauf der Hepatitisepidemie in Dresden 1889—1890 nach Monaten verteilt (MEINERT); die Abb. 8 die durchschnittliche jahreszeitliche Verteilung der Hepatitisepidemien in Dänemark für die Jahre 1928—1933 (MADSEN). Die letzte Kurve ist aus einer Vergleichstabelle mit dem jahreszeitlichen Verlauf anderer Infektionskrankheiten herausgenommen. Ihre Zahlen sind daher um den Vergleich zu ermöglichen zu sog. Indexzahlen um eine Mittelzahl 100 herum gruppiert umgerechnet. Aus dieser Kurve ersieht man, daß in Dänemark die Hepatitis epidemica eine Spitze

im November, eine Depression im Dezember und eine neue Steigerung im Januar zeigt. Das Minimum fällt auf Juli. Die Tabelle 1 bringt endlich eine jahreszeitliche Zusammenstellung einer Reihe von Epidemien aus der Literatur. Da, wo keine Zahlen für einzelne Monate zugänglich waren, sind die haupt-

sächlich beteiligten Monate mit Kreuzen bezeichnet. Aus dieser Tabelle geht die besonders starke, häufig ausschließliche Beteiligung der Spätherbst-Wintermonate ebenfalls eindeutig hervor. Auch die allermeisten der Autoren, deren Beobachtungsmaterial in der Tabelle nicht gebracht werden konnte, bezeichnen die Hepatitis epidemica als eine vorwiegende Herbst-Winterkrankheit (RUGE, LISNEY, KIENAST, NEUMANN, BLUMER, HENNIG, WALLGREN, HOLM, NEILL, CUMMING, SCHNEEKLOTH u. a. m.). ZAHORSKY beobachtete in St. Louis (USA.) beinahe jedes Jahr (1911—1922) einige im September und Oktober auftretende Hepatitisfälle. Hin

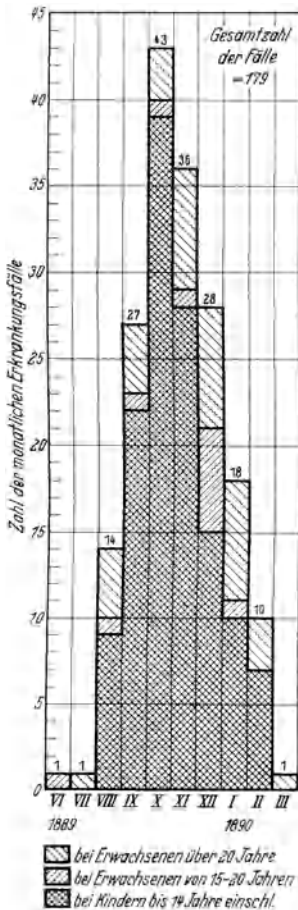


Abb. 7. Absolute Zahlen der monatlichen Erkrankungsfälle (Dresden). (AUS MEINERT.)

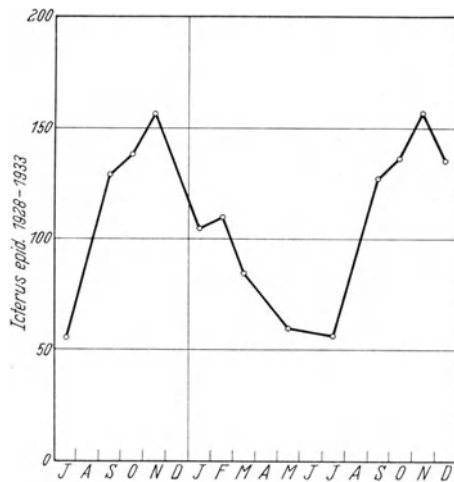


Abb. 8. (AUS MADSEN.)

und wieder schollen sie zu einer Epidemie an. Auch die Ausbrüche der Hepatitis während der Kriege sind hauptsächlich an diese Jahreszeit gebunden. Nach BLUMER entfallen 72% aller Erkrankungen auf Herbst bis Winter. Die große Epidemie während des nordamerikanischen Sezessionskrieges entfiel z. B. hauptsächlich auf Herbst und Winter 1861—1862. Auch im Weltkriege konnte die gleiche Gesetzmäßigkeit beobachtet werden.

Wie streng die Bindung der Hepatitis epidemica an die klimatischen Eigenheiten der bestimmten Jahreszeiten ist, zeigen am besten die Berichte aus der südlichen Hemisphäre der Erde. Hier bleibt die Hepatitis epidemica ebenfalls eine Herbst-Winterkrankheit. D. h. den südlichen klimatischen Verhältnissen

Tabelle 1.

	Monat													Zusammen
	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	1.	2.	3.	4.		
FLESH 1894—1903, Ungarn	7	4	12	5	15	27	36	29	16	13	11	11	186	
PLOWRIGHT, Engl., 1895	1	4	1	—	1	11	14	2					34	
KISSEL 1895/96	—	2	2	1	12	26	18	12	10	7	4	2	96	
LANGER 1898—1904	10	9	23	9	38	77	72	66	48	32	24	19	145	
KROHNE 1908—1909	1	1	1	—	1	2	10	9	15	10	5	3	58	
OPITZ 1912/13						1	4	7	11	1	3	1	28	
TOOTH u. PRINGLE, engl. Trupp. i. n. Italien 1918					16	58	38	5	3				120	
POPOVICI-LUPA, Bukarest 1934/35					5	7	8	2	4	1	1	5	33	
DEINES, Dossenheim 1937					2	11	17	10	4				44	
KATHE 1938, Schlesien				4	35	32	39	22					132	
BIRMINGHAM 1842 (zit. nach AUER- BACH)						×	×	×						
REHN, Hanau 1868/69					×	×	×	×	×	×				
KLINGELHOEFFER 1874/75						×	×	×	×	×	×			
MATTHES, Berlin 1875					×	×	×	×						
LÜRMAN, Bremen 1883/84						×	×	×	×	×	×	×		
DAMSCH u. KRAMER 1893			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
NICOLAISEN, Oslo 1901					×	×	×	×	×	×	×	×		
LESLIE, England 1908/09						×	×	×	×	×	×	×		
WEISSENBERG, Rußland 1909/10						×	×	×	×	×	×	×		
GUTHRIE, England 1911—12							×	×	×					
ICKERT, D. Truppen 1915/16								×	×					
GRAY, England 1917					×	×	×	×						
HATIEGAN 1919			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
HERMAN, USA. 1921/22							×	×	×	×	×	×		
ANOSSOW, Kostroma Rußland 1925/26								×	×	×	×	×		
BLOCH, Schweiz 1932					×	×	×	×	×	×	×	×		
1933/34							×	×	×	×	×	×		
FRAZER, Canada 1934/35						×	×	×	×	×	×	×		
SERGEANT, England 1937								×	×	×	×	×		

(Mit den × sind die am meisten betroffenen Monate vermerkt).

entsprechend tritt sie in den Landschaften südlicher Hemisphäre während des nördlichen Frühlings und Sommers besonders häufig auf. Während des Burenkrieges und des Zulukrieges trat die Hepatitis epidemica in Südafrika hauptsächlich von Februar bis Juni auf (Bloemfonteinepidemie-COCKAYNE, MATHIAS, WHITE, DOLBERG). Auch die von CARRAU 1932 in Montevideo (Uruguay) beobachtete Epidemie war eine ausgesprochene Herbst und Winterkrankheit an die entsprechenden Zeiten der südlichen Hemisphäre gebunden. Über die gleichen Verhältnisse wird aus Argentinien berichtet (M. A. J.).

Über die jahreszeitliche Verteilung der Hepatitis epidemica in den Tropen erfahren wir aus der Beschreibung der Epidemie 1858 auf Martinique (Kl. Antillen, etwa 14° nördliche Breite) durch BALLOT und SAINT-VEL. Die Epidemie begann März/April, erreichte ihre Höhe Mai/Juli und klang August-November mit der einsetzenden Regenzeit ab. Die von ANDERSON in Indien 1904 beobachtete Hepatitisepidemie entfiel auf die Monate Mai/Juni.

Ausnahmen von dieser Gebundenheit an Herbst-Winter sind nicht zahlreich und sie entfallen beinahe alle entweder auf Ausbrüche in isolierten Heimen und

sonstigen Anstalten, oder auf Kriegszeiten. So die von BASHFORD beschriebene Epidemie unter den Angestellten eines Londoner Postamts. 48 Erkrankungen entfielen auf Juni/Juli 1934. GLOVER und WILSON (England) beobachteten eine Schulinternatepidemie, die in der II. Julihälfte 1930 ausbrach. VIGUIER beschrieb eine Manöverepidemie, die sich im Juli 1903 abspielte. Die von SEGGEI 1870 bis 1871 in dem Bayerischen I. Armeekorps beobachtete Epidemie zeigte ihre höchste Steigerung im März und erlosch im Mai. LINDEMANN hat 1873 in Friedenszeit bei einem Truppenteil eine von Februar bis Mai anhaltende Epidemie beobachtet. Die von SCHITTENHELM in Baranowitschi in Rußland 1916 bei deutschen Truppen beobachtete Epidemie hat ihre Hauptentwicklung von Mai bis Juli durchgemacht. Es waren über 1000 Erkrankungen gemeldet. GULLEN sah 1893 in Süd Boswells (England) einen kleinen Ausbruch von 15 Fällen im Juli auftreten. RANKIN (1893) eine Epidemie, die auf Juli/August entfiel. Wenn auch die Möglichkeit, daß bei einiger dieser Ausbrüche eine Verwechslung mit WEILScher Krankheit, die bekanntlich vorwiegend in der Sommerzeit aufzutreten pflegt, vorliegt, nicht ausgeschlossen werden kann, so steht doch die Diagnose Hepatitis epidemica für eine Reihe dieser in der Sommerzeit aufgetretenen Epidemien fest. SCHITTENHELM betont z. B., daß es sich bei den von ihm beobachteten Erkrankungen nicht um die WEILSche Krankheit gehandelt hat. Diese sommerlichen Epidemien der Hepatitis epidemica bleiben jedoch Ausnahmen. Die Regel bleibt: *Hepatitis epidemica ist eine epidemische Krankheit, die vorwiegend im Herbst und Winter auftritt.*

3. Kontagiosität der Hepatitis epidemica.

Bereits das epidemische Verhalten der Hepatitis epidemica mit allmählicher Entwicklung und mehrmonatlichem Anhalten jeweiliger Epidemie spricht dafür, daß es sich um eine ansteckende Krankheit handelt. *Die Kontagiosität der Hepatitis ist auch an Hand von zahlreichen einwandfreien Beispielen, wo ein Hepatitis-kranker oder Rekonvaleszent die Gesunden aus seiner Umgebung angesteckt hat, bewiesen.* NICOLAYSEN gibt folgende Berichte zweier norwegischer Distriktsärzte wieder. SCHOU beschreibt den Ausbruch einer Epidemie an der Westküste Norwegens 1888. Der erste Krankheitsfall trat bei einem Manne auf, dessen Bruder soeben aus dem etwa 200 km entfernten Bergen kam, wo er die Hepatitis epidemica gerade überstanden hatte. Die Epidemie blieb hauptsächlich auf zwei miteinander in Verbindung stehende Höfe beschränkt und umfaßte 14 Fälle. Der Distriktsarzt THODE beschrieb im Norden von Norwegen eine Gelbsuchtepidemie, die zwei, 17 km voneinander entfernt wohnende Familien, erfaßte. Die Krankheit befiel zuerst eine von den beiden Familien. Ein junges Mädchen, die Angehörige der zweiten bis dahin gesunden Familie, besuchte die kranke Familie und erkrankte anschließend auch an Gelbsucht. Sie infizierte alle Mitglieder ihrer Familie, Kinder wie Erwachsene. Eine andere Infektionsquelle kam bei der Abgelegenheit der Höfe nicht in Frage. LINDSTEDT (1921) berichtet über eine Epidemie der Gelbsucht in einem Stockholmer Krankenhaus. Im März erkrankt ein 8jähriger an tuberkulöser Spondylitis leidender Knabe auf der chirurgischen Abteilung. 30—40 Tage später folgen 4 weitere Fälle aus seiner engsten Umgebung (3 Kinder und eine Pflegerin). Nach einem weiteren Monat erkrankt die Mutter eines der letztgenannten Kinder. WILLIAMS beschreibt einen Fall der Hepatitis epidemica bei einer Kranken, deren Kinder daheim

Gelbsucht hatten. Sie war im Krankenhaus in einer hepatitisfreien Stadt untergebracht. Sie infizierte nach und nach, innerhalb 27 Tagen 8 Pflegepersonen ihrer Umgebung. CANTACUZÉNE beschreibt einen Fall, wo ein hepatitiskranker Urlauber seine dreiköpfige Familie infiziert und die Infektion in die Nachbarschaft weiterleitet. Ein anderer Kranker verschleppt die Ansteckung in eine bis dahin gesunde Kompanie, ein dritter in eine Wohnbaracke, wo 8 Insassen erkrankten. JONES und MINOT berichten über einen Fall, wo ein Mann heim nach Boston zurückkehrt, nachdem er kurz vorher in Chicago Ikterus überstanden hat. 3 Wochen nach seiner Rückkehr erkrankt seine junge Frau. 2 Tage danach legt sich seine, zu dem gleichen Haushalt gehörende Schwägerin. 3 Wochen später erkranken der Sohn und die Tochter der Familie, eins davon nur mit Darmstörung und Fieber ohne Ikterus. Eine Tante besuchte die Kinder und erkrankte 3½ Wochen später ebenfalls. LESLIE beschreibt einen Fall, wo ein 18jähriges Mädchen sich bei der Arbeit in einem mit Gelbsucht verseuchten Dorf infiziert. Erkrankt kehrt sie in ihr, 6 englische Meilen entferntes, Heim zurück. 10 Tage später erkrankt ihr Vater und noch 10 Tage später ihre 2 Brüder und eine Schwester. Nachdem die Patientin sich leidlich erholt hat, geht sie wieder in die Arbeit, diesmal in ein neues 4 englische Meilen von ihrem Heim entferntes noch gelbsuchtfreies Dorf. In dem Hause, wo sie arbeitet, erkranken bald die Hausfrau und ein Kind und in den Nachbarhäusern treten 5 weitere Fälle auf. VAISEY berichtet über einen Fall, wo ein 8jähriges Mädchen sich in einem 3 englische Meilen entfernten Dorf angesteckt hat, darauf ihre 2 Geschwister infizierte und eine Epidemie in ihrem eigenen Dorf einleitete. v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ beobachteten das Einschleppen der Gelbsucht in ein Schülerheim (s. S. 216) durch 2 über Weihnachten daheim in verseuchter Umgebung gewesenem Jungen. BATES beschreibt die Rückkehr von 2 Jungen, die sich soeben von überstandener Gelbsucht erholt haben, in ihre Abteilungen des Kinderheims. Sie kehrten am 24. bzw. 25. 12. 35 zurück. In einer der Abteilungen erkrankten innerhalb Januar 18. in der anderen im Laufe des Januar und Februar 12 weitere Kinder. Soweit Beispiele einer klaren Übertragung der Hepatitis in eine bis dahin gesunde Umgebung durch eine kranke oder soeben diese Krankheit überstandene Person. Diese Beispiele könnten nach Belieben vermehrt werden.

Auch die häufige Ausbreitung der Krankheit innerhalb der miteinander durch Arbeits- oder Wohngemeinschaft verbundenen Menschengruppen spricht für die ansteckende Natur der Hepatitis epidemica. Sehr häufig beobachtet man das Umsichgreifen der Hepatitis epidemica innerhalb eines Kreises der Spielkameraden. Die Abb. 9 bringt ein Beispiel einer derartigen Ausbreitung der Gelbsucht innerhalb eines Kreises von Nachbarkinder-Gespielen in einem odenwäldischen Dorf (v. BORMANN, BADER, DEINES, UNHOLTZ). Von einem hepatitiskranken 8jährigen Mädchen infizierten sich unmittelbar und mittelbar nach und nach ihre 10jährige Schwester und 8 weitere 5—10 Jahre alte Kinder. PICKLES bringt eine ähnliche Kette mit 15 zusammenhängenden Infektionen (vgl. auch OPITZ, SANDAL, VAISEY, GUTHRIE, GRAY, WALLGREN, SOMMER u. a. m.). Die Gelbsuchtausbreitung unter der Belegschaft eines Zinnwerkes ist von HOLM beschrieben. Auch Schulepidemien, die überhaupt eine große Rolle bei der Verbreitung der Hepatitis epidemica spielen können, gehören dazu. FRINGUET beschreibt z. B. eine Infektionskette, wo 7 Schüler aus verschiedenen Dörfern

erkrankt waren. 3 Jungens und 2 Mädels darunter waren jeweils Sitznachbarn. 47 von den an Gelbsucht erkrankten Studenten einer amerikanischen Hochschule (HISCOCK und ROGERS) gaben 74 angebliche Infektionsquellen an. Bei genauer Nachprüfung erwies es sich, daß die gleichen Infektionsquellen mehrfach genannt wurden und die angeblichen 74 Personen in Wirklichkeit nur einen Teil der 47 Kranken selbst ausmachten und sich unter ihnen befanden. Bestimmte Wohn- und Speisegenossenschaften dieser Hochschule waren besonders stark befallen. 62% der Kranken entfielen auf 2 von 7 Speiseklubs. Eine Reihe der Angehörigen der anderen Klubs waren wiederum mit einigen der Mitgliedern der stark verseuchten Klubs eng befreundet. LANGER berichtet über eine Ikterusepidemie innerhalb eines Freundinnenkreises. Acht 10—12jährige Klassen- bzw. Turngenossinnen infizierten sich gegenseitig und erkrankten nacheinander in der Zeitspanne vom 18. 9. 04 bis zum 2. 1. 05.

Alltäglich ist das Vorkommen mehrerer Infektionen innerhalb einer Familie. NICOLAYSEN hat 12 Familien bzw. Wohnungen mit insgesamt 34 Kranken beobachtet. DEINES in Dossenheim — 6 Familien mit 17 kranken Kindern. v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ in Wilhelmsfeld 12 Familien mit 29 Erkrankungen, im Buch am Ahorn 10 Familien mit 22 Kranken, in Altneudorf 7 Familien mit 15 Kranken. In allen 4 Ortschaften (einschließlich Dossenheim) teilten 33 kranke Kinder das Bett mit je einem meist ungefähr gleichaltrigen Geschwister. In 15 Fällen wurde der Bettgenosse infiziert. Die gleichzeitige Gesamtmorbidität der Kinder betrug in den Dörfern höchstens 25%. KATHE sah in einer Familie 5 in einer anderen 9 Kinder erkranken. In Peine (OPTITZ) entfielen 28 Kranke auf 15 Haushaltungen. In je 2 davon waren je 4 bzw. 3 Kinder erkrankt.

Auch über die Häufung von Hepatitiserkrankungen innerhalb größerer Wohngemeinschaften, Kinderheimen, Internaten, Lagern, Gefängnissen u. ä. m. wird häufig berichtet. GLOVER und WILSON berichten über eine Epidemie in einem Schulinternat, wo unter anderem in einem der Schlafräume 7 von 9 Schülern erkrankt waren. BROWN HOLDERNESS beschreibt eine Hepatitisepidemie in einem Mädcheninternat, wo ebenfalls hauptsächlich bestimmte Zimmer befallen wurden. BLOCH beschreibt eine Gelbsuchtepidemie in einer Studentenarbeitskolonie in der Schweiz. LOEPER, auch ANDERSON erwähnen je eine Gefängnisepidemie. v. BERGMANN sah eine Epidemie in einer Polizeikaserne. Sehr häufig ist die Gelbsucht dementsprechend im Heer beobachtet worden. Hier sei nur der Friedensformationen gedacht (über die Kriegsepidemien s. oben S. 243). Von den 80 von HENNIG seinerzeit zusammengestellten Epidemien betrafen 26 nur Militär, 6 Militär und Zivil. FRÖHLICH bezeichnet die epidemische Gelbsucht geradezu als eine „Militärkrankheit“. Hier darf allerdings nicht außer Acht gelassen werden, daß ein Gelbsuchtausbruch in Kasernenverhältnissen eher

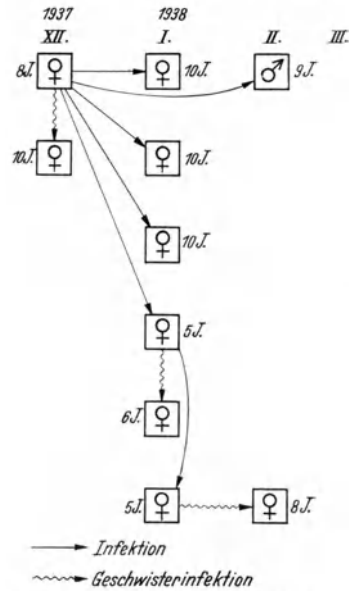


Abb. 9. Ein Beispiel der Ausbreitung der Hepatitis epidemica innerhalb eines Kreises von Spielfreundinnen und Freunden. (Aus v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ.)

gemerkt und entsprechend gewürdigt wird, als es im normalen Leben meist der Fall ist. Beim Ausbruch der Gelbsucht bei Truppen werden vorwiegend bestimmte Truppenteile, die zusammen wohnen und üben ergriffen. Sehr aufschlußreich für die Bedeutung der Übertragung bei der Ausbreitung der Hepatitis epidemica sind die Untersuchungen von RUGE über die Morbiditätsverhältnisse innerhalb der deutschen Marine. Er konnte nachweisen, daß die an Bord wohnenden Mannschaften häufiger erkranken, als die auf dem Land (1923 betrug die Morbidität an Bord 41,83‰, auf dem Lande 18,47‰). Die Morbidität der Mannschaften an Bord war um so größer, je kleiner das Schiff. Sie verhielt sich auf Linienschiffen, Kreuzern, Torpedobooten und Tendern wie 1:1, 4:2:3. Die weniger eng wohnenden Offiziere und Deckoffiziere waren entsprechend seltener befallen. Zieht man die durch Infektion besonders bedrohten Ärzte von den Offizieren ab, so verhält sich die Morbidität der Offiziere bzw. der Deckoffiziere zu denen der Mannschaften wie 1:14 bzw. 1:5,5. Daß das relativ höhere Alter der Offiziere allein keine genügende Erklärung dieses Unterschieds gibt, beweist die Tatsache, daß die Erkrankungszahl der Ärzte bzw. des Sanitätspersonals höher liegt, als die der übrigen Offiziere bzw. Mannschaften. 13,32‰ Ärztemorbidität stehen 3,59‰ Offizieren bzw. Beamtenmorbidität gegenüber. 21,76‰ Morbidität des Sanitätsunterpersonals stehen 16,5‰ Unteroffiziere bzw. Mannschaftsmorbidität gegenüber. Diesen Zahlen liegt ein Krankenmaterial von über 1500 Fällen aus den Jahren 1919—1929 zugrunde.

Durch die angeführten Tatsachen — direkte Übertragung von einer kranken bzw. rekonvaleszenten Person auf gesunde Umgebung, Häufung der Erkrankungen innerhalb eines Kreises von Gespielen, einer Familie, Arbeits- oder Wohngemeinschaft, darunter auch Truppenteilen, die Steigerung der Morbidität bei den engeren Wohnverhältnissen —, ist die Ansteckungsfähigkeit der Hepatitis epidemica genügend bewiesen. Heute gibt es bis auf EPPINGER, der die Übertragbarkeit der Hepatitis epidemica als nicht erwiesen bestreitet (vgl. auch HATIEGAN, NEUMANN), kaum noch Ärzte mit eigener Erfahrung, die daran zweifeln würden.

4. Der Grad der Übertragbarkeit der Hepatitis epidemica.

Die Kontagiosität der Hepatitis epidemica ist, soweit man diese an der Zahl der in der Umgebung eines Kranken auftretenden neuen Krankheitsfälle beurteilt — und nur diese Art der Beurteilung ist bei einer Krankheit, deren Erreger zur Zeit weder bakteriologisch noch tierexperimentell zu fassen ist, möglich — keineswegs besonders hoch. Neben den oben S. 249 besprochenen, mehrfachen Familieninfektionen erlebt man immer wieder Fälle, wo nur ein einziges Geschwisterkind unter vielen erkrankt. Wie ebenfalls oben erwähnt, fanden v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ, daß von 33 gelbsuchtkranken Kindern, die das Bett mit einem zweiten Geschwister teilten, 15 den gesunden Bettgenossen infizierten. Über die Hälfte blieb also, trotz der innigsten Berührung mit dem Kranken und ungeachtet des Umstandes, daß es sich durchweg um Kinder im Alter unter 10 Jahren handelte, gesund; ein immerhin sehr hoher Prozentsatz für derartige Expositionsverhältnisse. Über ähnliche Wahrnehmungen wird von verschiedenen Seiten berichtet (vgl. NICOLAYSEN, VIGUIER, LIPPMANN).

Die Morbiditätszahlen, so ungenau und verschieden die Angaben (s. S. 239) bei Hepatitis epidemica auch sind, weisen dementsprechend nie hohe Werte auf.

Tabelle 2.

Autor	Alter in Jahren																				Erwach- sene	Jeweilige Zahl der Kranken
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	25				
KISSEL	—	8	20	18	9	14	6	5	3	3	1	5	4									
SOMMER	—		7		12	14	8	9	2	1	2	3	2			3						
NEUMANN (Berlin)	6	16	54	57	76	55	136	25	11			43										
PLESCH		5	7		16						8											
LANGER	1	1	18	27	24	17	22	10	9	3	8	4	1									
OPITZ				1			4	2	4	1	6	4	4									
LISNEY			6				29					6										
BATES					27							20					12					
NICOLAYSEN			8				26					15										
POPOVICI-LUPA . .	1	1			20							11										

OPITZ sah in Peine 28 von 287 Einwohnern erkranken, also etwa 10%. VAISEY von 300—25; YENIKOMSHIAN und DENNIS von 800—37; MONTFORD und DEINES sogar nur 45 bzw. etwa 50 von jeweils 2674 bzw. etwa 4300 Einwohnern. PICKLES 250 von 5700, GLOVER und WILSON 200—300 von 6000. BLUMER —5—67‰ (USA.). In Dänemark betrug die Hepatitismorbidität für die Jahre 1930—1934, seitdem diese Krankheit meldepflichtig ist, —0,34—3,0% (ANDERSEN und TULINIUS). BERGSTRÖM gibt für Gotland (Schweden) für die Jahre 1929—1932 eine Morbidität von 2,4% an. DE BETTENCOURT und DA SILVA (Portugal 1924, zit. nach SELANDER) bei einem Ort von 860 Einwohnern — 25%. WICKSTRÖM in Finnland (zit. nach SELANDER) bei einem Dorf von 350 Einwohnern — 40%.

Um ein richtiges Bild über den Grad der Übertragbarkeit der Hepatitis epidemica zu bekommen, ist es jedoch notwendig, sich zunächst über die Empfänglichkeit einzelner Altersstufen gegenüber der Hepatitis epidemica zu orientieren. Es ist aus der Zusammenstellung in der Tabelle 2 zu ersehen, daß die Anfälligkeit gegenüber der Hepatitis epidemica nicht etwa gleichmäßig über alle Lebensalter sich erstreckt, sondern meistens im Kindesalter eine bedeutend höhere ist. Sehr demonstrativ zeigen das die aus der Dresdener Epidemie 1889 bis 1890 (MEINERT) und aus Wilhelmsburg bzw. Hamburg (HOLM) stammenden Zusammenstellungen (Abb. 10 und 11).

Überall ist das Kindesalter bei weitem bevorzugt. Diese Erfahrung wird von den meisten Ärzten bestätigt (RILLIET und BARTHEZ, HAGENBACH, UNGAR, REHN, COCKAYNE, BURMANN, RANKIN, GULLEN, BARTLETT, HOLMES, GRAARUD, MONTFORD, COURMONT, MATTHES u. v. a.). Von 40 von GIBSON in England beobachteten Hepatitisepidemien erstreckten sich 35 beinahe nur auf Kinder. Man erhält dementsprechend für Kinder höhere Morbiditätszahlen. v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ errechneten für Wilhelmsfeld während einer Herbst-Winter Epidemie eine Morbidität für Kinder unter 15 Jahren von rund 15% (48 Kinder von etwa 315 Dorfkindern bei einer Gesamtbevölkerung von etwa 680 Einwohnern). Von den erwachsenen Personen erkrankte nur eine. In einem anderen Dorf, Buch am Ahorn, erkrankten 26 Kinder unter 15 Jahren von etwa 100 und nur 4 Erwachsene. In Peine errechnete OPITZ wie oben S. 251

erwähnt, eine Gesamtmorbidität von etwa 10% (28 Kranke auf 287 Einwohner): für die Schulkinder umgerechnet (21 Kranke von 33) betrug sie 64%. HOLM sah in der gleichen Gegend in einem Kinderheim 12,2—20% der Belegschaft,

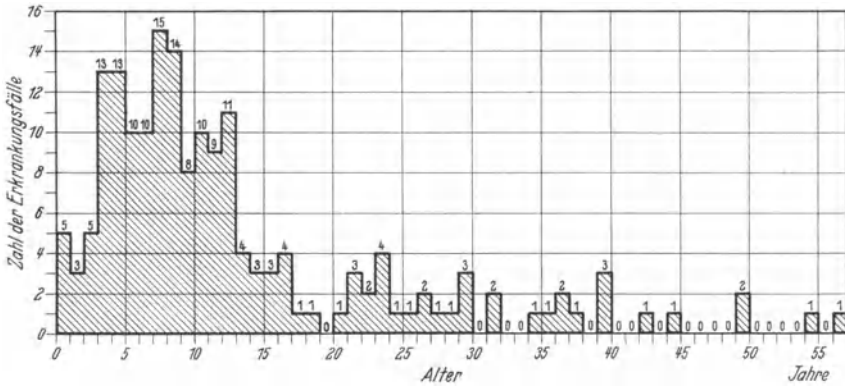


Abb. 10. Verteilung der Fälle in Dresden auf die einzelnen Altersklassen. (Aus MEINERT.)

auf einem Zinnwerk unter den Erwachsenen 12,3% (74 von 530) erkrankten: in Gemeinden betrug die Hepatitismorbidität 2—11,3% (durchschnittlich 6%). KATHE errechnete anlässlich einer Hepatitisepidemie in einem schlesischen Dorf etwa 14%; es erkrankten insgesamt 132 Personen unter 934 Einwohnern.

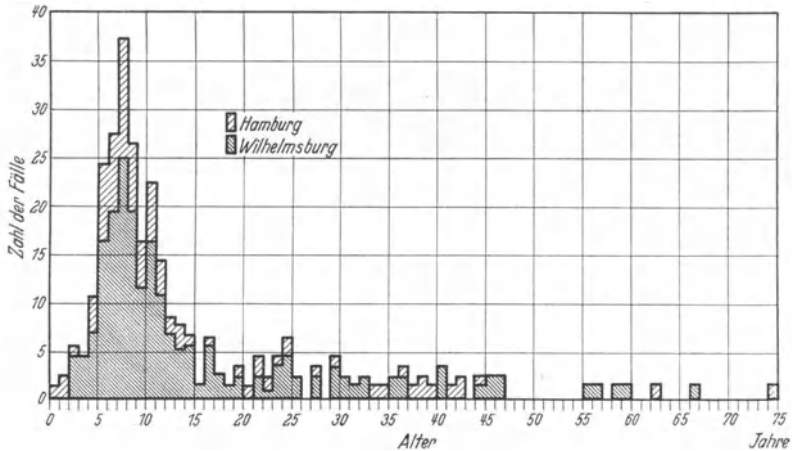


Abb. 11. Schulalterskurve. (Aus HOLM.)

Die Morbidität betrug unter den bis 14jährigen (Gesamtzahl 1225) 46,7%, unter den 15—20jährigen 13,9% und unter den über 20jährigen 2%. BERGSTRÖM gibt für Gotland (Schweden), für die Stadt eine Gesamtmorbidität von 3,5%, für das Alter 10—15 Jahre 17,52%; fürs Land entsprechend 1,9 bzw. 4,59%.

Es fällt jedoch bei allen diesen Zusammenstellungen auf, daß es sich keineswegs um ein gleichmäßiges Absteigen der Krankheitshäufigkeit mit dem steigenden Alter handelt. Vielmehr ist das Spiel und Schulalter — also das Alter zwischen 4—5—10 Jahren im Vergleich zu den jüngeren Jahrgängen zum Teil bedeutend bevorzugt (vgl. auch COCKAYNE, CAMPBELL, URICH, zit. nach BLOCH,

WILLIAMS, FLESCH, THURSFIELD, STUART). WALLGREN spricht von einer besonderen Anfälligkeit des Alters kurz vor dem Schulbeginn und in den ersten Schuljahren. Unter 59 gelbsuchtkranken Kindern unter 15 Jahren, die NICOLAYSEN in Oslo beobachtet hat, waren nur 8 unter 5 Jahren. Bei den oben erwähnten Epidemien in Wilhelmsfeld und Buch am Ahorn (v. BORMANN und Mitarbeiter) befanden sich von den 48 bzw. 26 kranken Kindern einmal 30 im Alter von 6—10 Jahren, das andere Mal 22 im Alter von 6—15 Jahren. Auch GIBSON sah bei 40 von ihm zusammengestellten Epidemien vorwiegend Schulkinder erkranken. Bei der Verbreitung der Hepatitis epidemica scheint die Exposition der Kinder des Spielalters, die durch natürliche (Eingliederung in die „Straßenkinder“-Spielgruppen) wie künstliche (Kinderschulen, Kindergärten) Spielgemeinschaften gefördert wird, eine besonders große Rolle zu spielen. Einige Jahre später tritt dann die Schule an ihre Stelle. Folgende Beobachtung von v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ sei in diesem Zusammenhang erwähnt. Im Gegensatz zu dem Anstieg der Morbidität in den anderen von ihnen beobachteten Dörfern mit dem Beginn des Schulalters, verschob sich dieser in Dossenheim auf das etwas frühere Alter. 26 von 41 kranken Kindern (60%) waren hier im Alter von 3—6 Jahren, 1 Kind war 2 Jahre alt. Dossenheim war das einzige Dorf, wo 2 Kindergärten bestanden, welche von allen über 3 Jahre alten Kindern besucht wurden. So war hier die Altersexposition im Sinne einer höheren Gefährdung der Spielalterkinder verschoben. Die Bedeutung der Schulen bei Ausbreitung der Hepatitis epidemica wird von vielen Ärzten unterstrichen (MACKIE und McLACHLAN, FRAZER). WILLIAMS (USA.) berichtet, daß in einer Schule 14 von 36 in einem Schulraum arbeitenden Kindern innerhalb von 2½ Monaten erkrankten. In einer anderen Schule blieben nur 2, in einer dritten nur 1, in der vierten kein einziges Kind verschont. Nach MEINERT waren 65% der Kranken Schulkinder. Es ist dabei besonders von Wichtigkeit, daß die in der Schule geschlossenen Freundschaften auch außerhalb der Schule bestehen bleiben.

Analoge Verschiebung der Altersanfälligkeit erlebt man nicht selten auch bei anderen Infektionskrankheiten, insofern es sich um Kinder aus dünn besiedelten Landschaften und Stadtteilen handelt; also um Kinder, die vor dem Eintritt in einen Kindergarten bzw. in die Schule keine Gelegenheit haben, sich durch Berührung mit anderen zu infizieren (vgl. DE RUDDER, S. 79). Bei Hepatitis epidemica ist dieses Verhalten stets klar ausgeprägt. Auch in den Großstädten ist die Altersverteilung unter den Hepatitiskranken, wie man das aus der oben angeführten Tabelle 2 ersehen kann, nicht anders als auf dem Lande (Berlin-NEUMANN; Dresden-MEINERT; Hamburg-HOLM). Die Erklärung dieser Erscheinung hängt vermutlich mit der geringen Übertragbarkeit der Hepatitis epidemica zusammen. Bei starker Kontagiosität einer Krankheit wird häufig eine bereits geringe Expositionsgelegenheit genügen, um eine Infektion und somit auch eine Abwehrreaktion seitens des Makroorganismus zu veranlassen — ganz gleich ob diese Reaktion klinisch „stumm“ bleibt oder sich zu einer als Krankheit erkennbaren Manifestation entwickelt. Bei einer Krankheit mit einer schwachen Kontagiosität wird das Haften der Infektion augenscheinlich eine viel intensivere Berührungsmöglichkeit mit dem Makroorganismus, also eine entsprechend ausgedehntere Exposition, brauchen. Und diese wird erst im Spiel- bzw. Schulalter geboten (es wird hier von der Voraussetzung ausgegangen, daß Hepatitis

epidemica durch Tröpfcheninfektion weitergetragen wird; vgl. weiter unten S. 265). In diesem Sinne spricht auch die häufig gemachte Erfahrung, daß in den Schulen hauptsächlich jüngere Klassen befallen werden (so HOLM, FRAZER). Eine gute Illustration dazu ist auch die oben S. 253 besprochene Verschiebung der Morbidität auf das jüngere Alter in Dossenheim durch stärkere Exposition der Kleinkinder in den Kindergärten. Mit der Verschiebung des Beginns der stärkeren Exposition nach abwärts senkt sich auch das Alter der Morbiditätssteigerung. Auch die von BERGSTRÖM erwähnte Tatsache, daß auf dem Lande die Morbidität der höheren Altersklassen höher ist als in der Stadt, spricht für die Bedeutung der Exposition zur Erlangung der Hepatitisimmunität.

Säuglinge erkranken, ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten, nur selten an Hepatitis epidemica. Ja auch die Erkrankung der Kinder unter 2 Jahren ist nicht häufig (SOMMER, LANGER, v. STARCK, AUERBACH, GRAARUD, PECK, SKORMIN, BODERT). SELANDER rechnet mit 2,9—6,5% der Gesamtzahl der Kranken, die das 2. Jahr noch nicht erreicht haben. NEUMANN sah unter 430 Kranken 5 Säuglinge (56 Tage, 2½ Monate, 4 Monate, 8 und 9 Monate) erkranken. Bei zweien davon war die Diagnose fraglich (gleichzeitige Pneumonie). POPOVICI-LUPA und PETRESCU-COMAN — ein 1—2 Monate altes Kind. Ein Säugling, von seiner schwerkranken Mutter ernährt blieb gesund. HASSMANN erwähnt ein 1½ Monate altes hepatitiskrankes Kind; STRANSKY — 2 etwa 2 Monate alte Säuglinge. MEINERT sah 5 Kinder unter 1 Jahr an Hepatitis epidemica bei Dresdener Epidemie (s. Abb. 10) erkranken. 1 davon war 2 und 1 — 3 Wochen alt. FLESCH sah im Laufe von 10 Jahren seiner Arbeit an einem Kinderkrankenhaus mit einem Durchlauf von 160000 Patienten für diese Zeit nur einen einzigen und zwar 1 Monat alten hepatitiskranken Säugling. HENOCH erwähnt einen Säugling von 8 Wochen und einen von 5 Monaten.

Auch *Erwachsene* können an Hepatitis epidemica erkranken. Selten kann auch das hohe Alter betroffen werden. VAISEY hat zwei 60jährige daran erkranken sehen; REHN und PECK je einen 70jährigen; HAGENBECK — eine 73jährige; PLOWRIGHT 70 und 80jährige Personen. Ganze Epidemien jedoch, wo unter gewöhnlichen Verhältnissen — also weder bei der Kasernierung noch bei einer sonstigen Massenansammlung der jugendlichen Erwachsenen — bevorzugt Erwachsene erkranken würden, sind selten. KLINGELHOEFFER sah während einer Epidemie in Heusenstamm bei Offenbach/Main nur Leute im mittleren Alter niemanden unter 20 Jahren erkranken. WEISSENBERG (Südrußland) sah Hepatitis epidemica alle Altersstufen befallen, reiferes Alter (20—50 Jahre) war etwas bevorzugt (vgl. auch TILGREN, LÜRMAN). Demgegenüber wird das 3. Lebensjahrzehnt, wenn auch in einem viel geringeren Ausmaße als das Kindesalter, von Hepatitis epidemica deutlich bevorzugt (BASHFORD, PLOWRIGHT, ANDERSON u. a. m.). BONDI und KÖNIG, die das Vorkommen der Hepatitis epidemica unter Erwachsenen untersucht haben, fanden unter 49 ihrer Patienten 59,2% aus dem dritten Lebensjahrzehnt. 75,5% gehörten zu dem Alter von 16—30 Jahren. Von 430 NEUMANNschen Kranken befanden sich 42% unter 10 Jahren und 27% entfielen auf das Alter von 20—30 Jahren. Einen entsprechenden kleinen Anstieg der Morbiditätskurve sieht man in den Abb. 10 u. 11. In dem gleichen Sinne spricht das oben besprochene häufige Befallensein der Wohn- und Arbeitsgemeinschaften von jugendlichen Menschen, vor allem der Truppenteile. Auch bei den Hepatitisepidemien der kämpfenden Truppen werden

vorwiegend jüngere Jahrgänge befallen (so im Burenkrieg-COCKAYNE). Das kommt ebenfalls ebenfalls aus der Abb. 12, wo die hepatitiskranken Arbeiter eines Zinnwerkes nach ihrem Alter im Verhältnis zu dem Alter der Gesamtbelegschaft gestuft sind (HOLM). Man sieht deutliche Verschiebung der Krankenzahl zugunsten der jüngeren Gruppen. Am schlimmsten ist das Alter von (16) 20—30 Jahren befallen. Die genaueren Morbiditätszahlen für dieses Alter gibt RUGE für die deutsche Marine an. Sie sind bereits oben besprochen und schwanken je nach der Epidemielage von 1,6—28,07‰. SEGGELE errechnete 1871 bei einem besonders verseuchten Bataillon eine Morbidität von 5,1% in einem anderen von 4,5%.

Auch diese zweite Erhebung der Morbiditätskurve im 3. Dezennium könnte mit der geringen Kontagiosität der Hepatitis epidemica und der entsprechend geringen Durchseuchung der Bevölkerung mit dieser Krankheit in Zusammenhang gebracht werden. Falls ein erheblicher Teil der Bevölkerung von der Durchseuchung mit Hepatitis epidemica nicht erfaßt bleibt, so bleibt auch seine Immunität gegenüber dieser Krankheit mangelhaft. Wenigstens soweit die Bedeutung der serologischen Reifung nicht in den Vordergrund gerückt wird. So müssen bei nächster stärkerer Expositionsgelegenheit weitere Krankheitsfälle auftreten. Diese Gelegenheit bietet sich beim Zusammenströmen junger Menschen beim Heer, Hochschulen u. ä. m. In diesem Sinne läßt sich auch die Beobachtung von RUGE deuten, daß unter den Soldaten wiederum die jüngsten am häufigsten erkranken. Drei Viertel seiner Fälle stand unterhalb des 23. Lebensjahres. Die Rekruten erkrankten am häufigsten. Auch bei einer Studentenepidemie sahen HISCOCK und ROGERS vorwiegend die jüngsten Lehrgänge erkranken; die Verfasser selbst führen das auf eine größere Pflege des Gemeinschaftslebens unter diesen zurück.

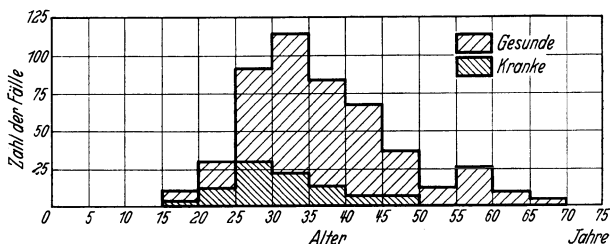


Abb. 12. (Aus HOLM.)

Der Grad der Übertragbarkeit der Hepatitis epidemica ist nicht groß. Am häufigsten erkranken die Kinder unter 15 Jahren. Darunter werden vor allem die Kinder des Spiel- und Schulalters betroffen. Am nächsthäufigsten erkranken die Jugendlichen im zweiten Lebensjahrzehnt. Dieses fällt besonders durch Erkrankungen unter den Truppen auf. Diese beiden Erhebungen der Morbiditätskurve werden augenscheinlich durch die besonders hohe Exposition dieser beiden Altersstufen bedingt. Bei der geringen Kontagiosität der Hepatitis epidemica reicht einerseits die Exposition des Kleinkindesalters zu einer ausgedehnten Durchseuchung nicht aus, andererseits bleiben auch nach der Schulzeit noch so viele nicht immun, daß es bei der nächsten stärkeren Expositionsgelegenheit (Militär, Hochschule u. ä.) zu einem erneuten Ausbruch der Erkrankungen kommen muß. Säuglinge erkranken an Hepatitis epidemica nur sehr selten.

Der Grad der Übertragbarkeit der Hepatitis epidemica ist nicht groß. Am häufigsten erkranken die Kinder unter 15 Jahren. Darunter werden vor allem die Kinder des Spiel- und Schulalters betroffen. Am nächsthäufigsten erkranken die Jugendlichen im zweiten Lebensjahrzehnt. Dieses fällt besonders durch Erkrankungen unter den Truppen auf. Diese beiden Erhebungen der Morbiditätskurve werden augenscheinlich durch die besonders hohe Exposition dieser beiden Altersstufen bedingt. Bei der geringen Kontagiosität der Hepatitis epidemica reicht einerseits die Exposition des Kleinkindesalters zu einer ausgedehnten Durchseuchung nicht aus, andererseits bleiben auch nach der Schulzeit noch so viele nicht immun, daß es bei der nächsten stärkeren Expositionsgelegenheit (Militär, Hochschule u. ä.) zu einem erneuten Ausbruch der Erkrankungen kommen muß. Säuglinge erkranken an Hepatitis epidemica nur sehr selten.

5. Immunität nach Hepatitis epidemica.

Man ersieht aus dem soeben besprochenen, daß die Altersverteilung der Hepatitismorbidität im großen und ganzen einer solchen bei übertragbaren

Krankheiten mit bleibender Immunität entspricht. Am häufigsten erkranken die Kinder, mit dem steigenden Alter senken sich die Morbiditätszahlen ganz erheblich, ein Zeichen der Durchimmunisierung der Bevölkerung im Kindesalter, wobei diese sowohl durch Überstehen einer manifesten Erkrankung oder latenten Infektion erworben werden kann (vgl. auch WALLGREN). Die Hepatitis epidemica ist daher in unseren Verhältnissen eine Krankheit der Kinder und der Jugendlichen. Auch KATHE erklärt die Altersverteilung der Hepatitis epidemica-Morbidität durch Erlangen einer Dauerimmunität durch stumme Feiung. Nur SELANDER will aus dem Grunde, daß die Zahl der manifesten Gelbsuchtfälle recht gering ist, in dem Abfall der Anfälligkeit mit dem steigenden Alter ein Zeichen einer ansteigenden „unspezifischen Resistenz“ sehen.

Die Seltenheit der Erkrankungen im Säuglingsalter, die man bei Hepatitis epidemica eindeutig beobachtet, muß für die mit Immunitätsentwicklung einhergehenden Infektionskrankheiten (Scharlach, Diphtherie, Masern u. a.) geradezu als typisch bezeichnet werden. Inwieweit diese Säuglingsunempfindlichkeit durch Übertragung der Immunstoffe mit der Muttermilch oder vorübergehendem Ererben der fertigen Schutzstoffe oder durch andere in den Besonderheiten des Säuglingsorganismus selbst beruhende Mechanismen verursacht wird, bleibe dahingestellt.

Es liegen auch eine Reihe von Beobachtungen vor, die die Entwicklung einer Dauerimmunität nach dem Überstehen der Hepatitis epidemica zu beweisen scheinen. RUGE weist darauf hin, daß bei den von ihm beobachteten gelbsuchtkranken Matrosen nur 2% eine frühere Erkrankung an Gelbsucht in der Anamnese aufwiesen. Wenn BLOCH die Beweiskraft dieser Angabe bestreitet — in der Marine seien in den Jahren von 1920 bis 1929 überhaupt nur etwa 1% von Ikteruskranken (1600 Fälle auf etwa 150000 Mann) gewesen — so beruht das auf einem Mißverständnis. Die Zahl der Marineangehörigen in Deutschland betrug damals nur etwa 15000 Mann. HOLM fand während einer Betriebs-epidemie unter 463 Erkrankungen nur 7 Doppel- und 1 3malige Erkrankung vor. Diesen 2% Zweiterkrankungen standen 20% der Gesamtmorbidität gegenüber. Auch KIENAST sah die Wiederholung einer Hepatitis epidemica-Erkrankung nur selten. WICKSTRÖM (zit. nach SELANDER) sah unter 1160 Kranken nur einen zum zweitenmal befallen. LINDSTEDT beobachtete 3 Erkrankungen unter 5 Kindern einer Familie. Die beiden gesund gebliebenen haben die Krankheit bereits im früheren Alter überstanden. Auch sonst hält er die Hinterlassung einer Immunität durch Überstehen der Gelbsucht für sicher. Die gleiche Meinung vertritt KATHE. KELSCH (zit. nach NEUMANN) hat in Arras 2 Jahre nacheinander eine Epidemie beobachtet. Es erkrankte nie der gleiche Mensch zum zweitenmal. Eine Erfahrung, die übrigens jeder, der die Gelegenheit gehabt hat mehrere nacheinander folgende Epidemiewellen der Hepatitis epidemica im gleichen Ort zu beobachten, bestätigen wird. Auch BARTHEZ und RILLIET sahen nur Kranke, die zum erstenmal befallen waren. NEUMANN vertritt auf Grund seiner Beobachtungen ebenfalls die Auffassung, eine überstandene epidemische Gelbsucht lösche „die Neigung zur erneuten Erkrankung aus“ (vgl. auch FREUND).

Die Bevorzugung der Kinder und der Jugendlichen durch Hepatitis epidemica, die die Krankheit unter gewöhnlichen Verhältnissen zu einer vorwiegenden Kinderkrankheit macht, und die für zahlreiche Infektionskrankheiten mit Dauerimmunität typische Unempfindlichkeit des Säuglingsalters gegenüber der Infektion, machen

es sehr wahrscheinlich, daß das Überstehen einer Hepatitis epidemica mit der Entwicklung einer Dauerimmunität einhergeht. Eine Reihe von direkten in dem gleichen Sinne sprechenden Beobachtungen bestätigt diese Auffassung.

6. Weitere zur Erkrankung an Hepatitis epidemica disponierende Momente.

Geschlecht. Im Kindesalter ist die Verteilung der Krankheit auf beide Geschlechter, wenigstens soweit es sich um ein größeres Krankengut handelt, ungefähr gleich (MEINERT, BARTHEZ und RILLIET, REHN, HAGENBACH, NEUMANN, KLINGELHOEFFER, WILLIAMS, BLUMER, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ). Unter den 287 kranken Schülern, die HOLM beobachtet hat, waren 143 Jungens und 144 Mädchen. NICOLAYSEN und WEISSENBERG sahen ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Auch im allerdings recht kleinen Krankengut von FLESC (14 Jungens, 22 Mädchen), PLOWRIGHT (13 Jungens, 21 Mädchen), SERGEANT (14 Jungens, 27 Mädchen) — demgegenüber POPOVICI-LUPA und PETRESCU-COMAN 18 Jungens und 15 Mädchen — trifft man ähnliche Verhältnisse. BEYREIS sah 1921 in Kiel unter den Schülern 3,8‰, unter den Schülerinnen — 9,3‰ erkranken.

Bei Erwachsenen, da die Männer durch die Militärzeit ungleich stärker exponiert werden, überwiegt schon durch die Häufigkeit der Militärepidemien das männliche Geschlecht bei weitem. PECK hat unter einer vorwiegend aus Erwachsenen bestehenden Krankengruppe 50 Männer und 19 Frauen erkranken sehen. BRUGSCH findet entsprechend das Verhältnis 2:1. SELANDER beobachtete bei 20—25jährigen eine Morbidität des Mannes von 35,9‰, von Frauen 19‰. COURMONT glaubt allerdings bei jungen Frauen eine etwas erhöhte Bereitschaft festgestellt zu haben.

Rasse. Auf die Zugehörigkeit der Kranken zu einer bestimmten Rasse im anthropologischen Sinne des Wortes hat kaum einer der Verfasser geachtet. In einer Reihe von Berichten sind jedoch verschiedene Völker der Erde erwähnt (ich muß mich daher im weiteren begnügen, ebenfalls nur Völker und nicht Rassen zu nennen), so daß der Schluß nicht schwer wird, daß *höchstwahrscheinlich die meisten Rassen der Hepatitis epidemica gegenüber empfänglich sind*. WEISSENBERG, der 1909—1910 eine 44 Fälle umfassende Gelbsuchtepidemie in Elisabetgrad (Rußland) beobachtet hat, erwähnt, daß die Russen und Juden, die das Städtchen hauptsächlich bevölkerten, ungefähr zu gleichen Teilen unter den Kranken vertreten waren. Außerdem erkrankte je ein Deutscher und Türke. HATIEGAN sah ungarische wie deutsche Truppen gleichmäßig erkranken. ARZT der 1916 eine Epidemie in Süd-mazedonien und Albanien beobachtet hat, erwähnt, daß die gefangenen Serben in gleicher Weise wie deutsche bzw. österreichische Soldaten erkrankten (s. auch DESZIMIROVICS). CARRAU beschreibt eine Epidemie aus Uruguay, CUMMING und PONDAL aus Argentinien. LESLIE (USA.) glaubt brünette Menschen an schwereren Formen erkranken gesehen zu haben. COSTA, ROMARY, MONTEL und BOYER, auch YENIKOMSHIAN und DENNIS beschrieben Epidemien unter Syrern. WILLCOX sah in Mesopotamien (1917 bis 1918 im Heer der Verbündeten sowohl Inder (0,3% Morbidität) wie Europäer (0,6% Morbidität) erkranken. ANDERSON, BUCHANAN, McLEOD beobachteten Hepatitis epidemica unter Indern in Indien, OSLER in Schulen und Dörfern Ägyptens. SNYDER (USA.) sah unter 8 kranken Kindern ein Mulattenkind. SAINT-VEL berichtet aus der Epidemie auf der Insel Martinique aus dem Jahre

1858 über die Erkrankungen von reinen Weißen (Europäer, wie da geborene Kreolen), wie Negern und Indianern. Alle 3 Gruppen waren im gleichen Ausmaße betroffen. TROISIER (auch COSTA) beobachtete eine Hepatitisepidemie in einem Bataillon der Senegalneger im Weltkriege an der Westfront. Es erkrankten sowohl die weißen Offiziere, wie Unteroffiziere als auch die schwarzen Mannschaften (s. auch FORGUES). DAVIS und WHITEHEAD und CROUCH sah sie im Sudan, NOE und NOYUE 1921 in Senegal, BEEUWKES, WALCOT und KUMM 1930 in Nigerien auftreten (zit. nach FINDLAY, DUNLOP und BROWN). Auch in Japan soll sie vorkommen (COCKAYNE). ROBINSON (zit. nach SELANDER) sah eine Militärepidemie unter chinesischen Truppenteilen in Shantung (1928—1929).

Landschaft und klimatische Einflüsse. Bereits bei der Aufzählung der Völker, bei denen Hepatitis epidemica beobachtet werden konnte, war eine weite Ausbreitung dieser Krankheit in klimatisch und landschaftlich sehr verschiedenen Gegenden der Welt zu erkennen. In ganz Europa und Nordamerika ist sie heimisch. Im Weltkrieg wurde sie in den Dardanellen, Ägypten und Mesopotamien beobachtet (WILLCOX, CARNOT und WEILL-HALLÉ, GUNSON und GUNN, OSLER). YENIKOMSHIAN und DENNIS sahen sie in der Lybanon-Republik (Syrien). ANDERSON in Indien. In Westafrika und Südafrika ist sie wohlbekannt (FINDLAY, WHITE, DOLBERG, COCKAYNE). COCKAYNE erwähnt ihr Vorkommen in Australien (FALKNER) und Japan. Im tropischen Amerika wurde sie 1832 und 1858 auf Martinique (BALLOT, SAINT-VEL) beobachtet. In Südamerika von PONDAL (Tukuman) und CUMMING in Argentinien, von CARRAU in Uruguay *Die Krankheit ist also vollkommen kosmopolitisch.*

Es sind genügend Versuche gemacht worden, das Vorkommen der Hepatitis epidemica an bestimmte landschaftliche Voraussetzungen zu binden. Vor allem war das Suchen eines Zusammenhanges mit Wasseransammlungen in Analogie mit der WEILSchen Krankheit naheliegend. So glaubte ICKERT feststellen zu können, daß die Hepatitisepidemien den Flußläufen entlang verlaufen. Er glaubte, daß seine Krankheitsfälle vor allem an die Niederungen und Sumpfbgebiete gebunden wären. Er konnte keinen Fall auf den umgebenden Höhen auftreten sehen (vgl. KATHE, KROHNE). HOLM glaubt die Einwohner von Moor und Marsch häufiger erkrankt gesehen zu haben als die des höher gelegenen Geest. Diese Vermutungen lassen sich nicht mit den Tatsachen in Übereinstimmung bringen. Gerade die gegenwärtige in Deutschland verlaufende noch keineswegs abgeschlossene Hepatitisepidemie zeigt uns am besten, daß die Art der Landschaft für diese Krankheit kaum von größerer Bedeutung sein kann. In den bergigen, hügeligen Dörfern des Odenwaldes, auf den flachen Wellen der fränkischen Landschaft, in den sumpfigen Niederungen in Stade, in Sachsen, Schlesien, Hannover, Hamburg — überall ist die Hepatitisepidemie und zwar unabhängig von den jeweils vorhandenen Wasseransammlungen zu Hause. Das gleiche berichtet COURMONT aus Frankreich.

Auch eine Abhängigkeit von der Art der menschlichen Siedlung (Dorf, Großstadt) kann, wenigstens solange uns eine genauere statistische Erfassung der Hepatitismorbidität verschlossen bleibt, nicht festgestellt werden. Zwar weist ANDERSEN für Dänemark ein Überwiegen der Hepatitismorbidität auf dem flachen Lande (s. auch S. 280) nach. WALLGREN auch BERGSTRÖM haben in Gotland-Schweden gerade das Gegenteil davon beobachtet. In Visby betrug die Morbidität 3,5%, auf dem Lande nur 1,9%. Auch bei der jetzigen Epidemie

in Deutschland sieht man Großstädte, wenigstens eindrucksmäßig, in gleichem Maße wie das Land betroffen.

Bemerkenswert ist die von manchen Autoren beobachtete Bindung der Hepatitisepidemien an gleiche Straßenzüge und Stadtbezirke (NICOLAYSEN, NEUMANN, DAMSCH und CRAMER). LANGER hat in Prag sogar das Bevorzugen bestimmter Häuser durch Hepatitis epidemica beobachtet. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß bei manchen Epidemien noch eine weitgehendere Begrenzung auf einzelne Räume beobachtet werden konnte. Bei einer Epidemie in einem Londoner Postamt erkrankten 48 15—36 Jahre alte Angestellte innerhalb eines Monats an Hepatitis (VI/VII 1934; BASHFORD). Nur die in 4 Räumen arbeitenden Beamten wurden befallen. Die übrigen blieben verschont. PINNIGER berichtet über die Erkrankung von 8 Kindern, von V bis IX 1911 unter 2000 Insassen eines Kinderspitals. Alle 8 Fälle entfielen auf eine einzige Abteilung der 5 Häuser. NEUMANN glaubt an die Entwicklung von Keimen an bestimmten Orten. Vielleicht läßt sich auch diese Lokalisierung von einigen Epidemien auf die S. 250 besprochene geringe Kontagiosität der Hepatitis epidemica zurückführen.

Die oben S. 244 dargestellte Häufung der Hepatitis epidemica im Herbst und Winter ist oft auf eine Steigerung der Krankheitsanfälligkeit der Bevölkerung infolge einer ungünstigen Beeinflussung durch Wetterunbill, zurückgeführt worden. Bereits HERLITZ (1761) und KERCKSIG (1799) brachten die Gelbsucht-epidemien in Verbindung mit ungünstigen Witterungsverhältnissen. Heute, nachdem DE RUDDER auf die wichtige Bedeutung des meteorologischen Geschehens und des Klimas für das Auftreten der Infektionskrankheiten erneut hingewiesen hat, liegt diese Betrachtungsweise besonders nahe. Zahlreiche Ärzte brachten und bringen das Auftreten der Hepatitis epidemica mit Erkältung in Zusammenhang (HENNIG, FRÖHLICH, RANKIN, COURMONT, GRAARUD, QUINCKE u. a.). RUGE glaubte feststellen zu können, daß die meisten Ikterusfälle bei den Armeekorps aufgetreten sind, die in besonders niederschlagreichen Gegenden Deutschlands untergebracht waren. 1901—1912 waren es hauptsächlich Süddeutsche Truppenteile (830 mm Niederschlagshöhe mit 186,5 Regentagen pro Jahr gegenüber 640 mm Niederschlagshöhe mit 177,8 Regentagen für die gleiche Zeit in Norddeutschland). Die Jahre 1922—1923 zeigten allerdings eine wesentlich andere Verteilung der Gelbsucht, die sich nicht ohne weiteres mit der Niederschlagsmenge in Zusammenhang bringen ließ. So war die Wehrmacht in Bayern bei einer Niederschlagshöhe für 1922—1923 von 1072,7 mm (gegen gewöhnlich 830 mm) mit 6,3—7,5⁰/₁₀₀ schwächer befallen als Sachsen mit 881 mm (gewöhnlich 640 mm) und 10—12,5⁰/₁₀₀. RUGE glaubt an Hand des Krankenmaterials von Heer und Marine für die Jahre 1901—1913 eine gewisse Parallelität zwischen der Regenhöhe und der Zahl der Erkrankungen in der Preußischen bzw. Bayrischen Armee nachweisen zu können. Die Kurven für Gelbsucht haben ihren Gipfel im Oktober, die der Regenhöhe im Juli erreicht. Er glaubt daher, daß die Gelbsucht eine Zeitlang nach der höchsten Feuchtigkeit auftritt. Ein ähnliches Verhalten will er auch in den Jahren 1902 und 1924 gesehen haben. Wenn man die von ihm zusammengestellten Kurven jedoch näher ansieht, so kann man diese Parallelität kaum herauslesen. Der Umstand, daß die Regenhöhe ihren Gipfelpunkt im Juli und die Gelbsucht im Oktober erreicht, zeigt nur das Bestehen einer jahreszeitlich gebundenen Gesetzmäßigkeit für beide Erscheinungen. Ein näherer Zusammenhang beider läßt sich auf

Grund des von RUGE zusammengestellten Materials nicht erbringen. Eine Abhängigkeit der Hepatitis epidemica-Morbidität von den Temperaturschwankungen konnte auch RUGE nicht feststellen. Eine ähnliche Meinung wie RUGE hat übrigens auch GRAARUD vertreten. Er wies daraufhin, daß die meisten von den 22 in Norwegen 1860—1881 registrierten Epidemien bei mildem, regnerischem Herbst nicht strengem Winter und kühlem Frühjahr auftraten. Auch sonst liest man vielfach über das Auftreten der Hepatitisepidemien während auffallend nasser oder wechselnder aber nicht kalter Herbst- und Winterzeiten (Sachsen 1889—1890 — MEINERT, Hanau 1868—1869 — REHN, Greifswald 1807 — MENDE, Lüdenscheid 1794 — KERCKSIG). BEYREIS erwähnt, daß das Ende der im Herbst 1921 in Kiel ausgebrochenen Hepatitisepidemie mit dem Einbruch der strengen Kälte im Dezember und Januar zusammenfiel. Der Herbst selbst war sehr stürmisch und von wechselnder Witterung. Entsprechend wird manchmal auf das gleichzeitige Auftreten von Pneumonien hingewiesen (MENDE, GARDÈRE).

Es ist im allgemeinen üblich geworden, die jahreszeitlichen Schwankungen in der Morbidität verschiedener Infektionskrankheiten mit der durch klimatisch-metereologische Verhältnisse bedingten Krankheitsbereitschaft des Makroorganismus in Zusammenhang zu bringen (vgl. dazu DE RUDDER). Die Widerstandskraft desselben wechsele mit den Jahreszeiten. Nach der Meinung MADSENS sind hierbei vor allem Lichtschwankungen maßgebend. Er geht soweit, daß er die Jahreskurven der Infektionskrankheiten für einen der besten Indikatoren von den im Laufe des Jahres vor sich gehenden physiologischen Veränderungen des Körpers hält. Die Bedeutung der jahreszeitlichen Schwankungen der Immunitätslage des Körpers, die zum Teil mit metereologischen zum Teil mit ernährungsphysiologischen und ähnlichen Einflüssen in Verbindung stehen, zum Teil durch die periodischen Veränderungen der Lebensweise des Menschen (Zusammendrängung in engere Räume während des Winters) bedingt werden, dürfen selbstverständlich nicht unterschätzt werden. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, daß auch die Mikroorganismen, gleich allem Lebenden, höchstwahrscheinlich ihren jahreszeitlichen Zyklus durchmachen. Diese Vorgänge sind uns, die wir uns hauptsächlich um die Eigenschaften unserer Haus-Brutschrankbakterien kümmern, noch sehr wenig bekannt. Keinem wird einfallen, sich darüber zu wundern, daß Steinpilze nur im Hochsommer-Herbst anzutreffen sind. Ähnliche periodische Schwankungen müssen auch in der Biologie der Krankheitserreger erwartet werden. Und es ist sogar durchaus wahrscheinlich, daß eine Reihe von regelmäßigen Schwankungen in dem epidemiologischen Geschehen der Infektionskrankheiten mit den entsprechenden der Virulenz und Pathogenität einzelner Erreger ursächlich zusammenhängt (vgl. auch MADSEN; s. weiter unten S. 271).

Stand und Beschäftigung des Patienten. Die meisten Autoren betonen, daß die Hepatitis epidemica keinen Standes- bzw. Berufsunterschied kennt (vgl. AUERBACH, LÜRMAN, WEISSENBERG, REHN, KLINGELHOEFFER, MEINERT, CARRAU). Kinder der Reichen wie der Armen; Land- wie Stadtbevölkerung, Stubenarbeiter und im Freien Beschäftigte, Handwerker und Arbeiter wie Akademiker werden in gleicher Weise befallen.

Schädigungen durch falsche bzw. mangelhafte Ernährung. Die Angabe eines Diätfehlers in der Anamnese eines Ikteruskranken seitens der Eltern und Kranken

ist sehr häufig. Bald sind es Früchte, bald Weihnachtsgebäck, bald eine fette Gans, bald ein Schlachtfest, bald ein Exzeß im Alkohol (vgl. LANGER, GÉRONNE, RANKIN, POPPER, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ). HAWTHORN erwägt die auslösende Bedeutung des Verzehrs von billigen Süßigkeiten bei Kindern. ADDISON beschuldigt die süßen roh gegessenen Kastanien. CLAY MICHIE glaubt der Bratwurst und den sauren Weinsorten beim Zustandekommen der Gelbsucht bei amerikanischen Soldaten der Besatzungstruppe eine gewisse Rolle einräumen zu müssen. BIRCH-HIRSCHFELD (zit. nach LANGER) erwähnt eine gleichzeitige Erkrankung von 3 Kindern nach dem Genuß von verdorbenen Kartoffeln.

Bei der Prüfung dieser Zusammenhänge ist die größte Vorsicht am Platze. Die häufig mit Darmerscheinungen und meist mit Gelbsucht einhergehende Hepatitis epidemica verleitet den Laien wie den Arzt in einer Darmstörung die Erklärung zu suchen, und so wird manchmal eine entsprechende anamnestiche Ursache zurecht gesucht. Die Bedeutung einer falschen Ernährung in der Schaffung einer Disposition zur Hepatitis epidemica darf andererseits nicht abgelehnt werden. Eine Reihe von Beobachtungen, die in diesem Sinne sprechen, liegen vor. SPENGLER spricht von der Möglichkeit, daß eine unbekömmliche oder gar als widerwärtig empfundene Nahrung das Auftreten der Gelbsucht begünstigen könnte. SEGSEL führte die in dem ersten Bayrischen Armeekorps 1870—1871 aufgetretene Gelbsucht auf den ununterbrochenen Genuß von gesalzenem Rindfleisch zurück. Der Genuß von frischem Ochsenfleisch war infolge der Rinderpest untersagt. Als Getränk diente nur Rotwein. Die gleich daneben stationierte Kürassierbrigade genoß dasselbe Fleisch. Die Kürassiere, zusammen 1240 Mann, würzten ihr Essen mit Löwenzahnsalat und blieben von der Gelbsucht vollkommen verschont. Auch in einer Infanteriekompanie, wo der Hauptmann diesen Salat ebenfalls einführte, trat kein einziger Fall von Gelbsucht auf. SEGSEL bringt das Auftreten von Gelbsucht mit einer fetten und abwechslungsarmen Kost in Verbindung. Auch KÖHNHORN erklärt eine Hepatitisepidemie in einem Truppenteil mit der Einseitigkeit der Kost (Schweinefleisch und Hülsenfrüchte), die bei den Leuten zum Schluß geradezu Ekel verursachte. Die Unmöglichkeit, sich das Essen nach Geschmack zu wählen als eine mitdisponierende Ursache, hebt auch HOPPE-SEYLER hervor. RUGE, den starken Anstieg der Gelbsucht bei der deutschen Marine in der Nachkriegszeit besprechend, erwägt die Möglichkeit einer Leberüberlastung durch die Zufuhr von schwer verdaulichen Fetten mit Margarine. In der Vorkriegszeit gab es bei der Marine nur Butter und Schmalz und die Leute selbst brachten ihre Erkrankung häufig mit dem Genuß von Margarine in Zusammenhang (vgl. auch QUINCKE).

Die oben besprochene Hepatitisepidemie, die bereits während des Krieges beginnend, in den Nachkriegsjahren ihre Höhe erreicht hat, wurde vielfach auf die Nachwirkungen der Hungerblockade und die mangelhafte Ernährung des deutschen Volkes in der Nachkriegszeit zurückgeführt. Man vermutete eine Widerstandsschwächung der glykogenverarmten Leber, ja sogar eine Schädigung derselben (SPENGLER, KRAUS, GUTMANN, PLEHN, HOPPE-SEYLER, GOTTSTEIN, BITTORF, FALKENHAUSEN, MINKOWSKI u. a.). Der Umstand, daß es sich damals nicht um eine sich auf Deutschland begrenzende Epidemie, sondern um eine weit in die Welt hinausgreifende Pandemie gehandelt hat, spricht gegen diese

Annahme. Denn gleich dem ausgehungerten Deutschland und dem in dem größten Hungerelend darniederliegenden Rußland, waren auch satte Staaten, wie Skandinavien, England, USA., Besatzungstruppen im Rheinland (GLAY MICHIE) u. a. betroffen. Und zwar erkrankten, wie bereits oben erwähnt, sowohl Kinder der armen wie die der reichen Bevölkerungsschichten. Im Kriege waren die Truppen aller kämpfenden Staaten im gleichen Maße befallen.

Schädigung durch Gifte und andere Krankheiten als Ursache der Hepatitis epidemica. HOLM widmete, anlässlich einer Gelbsuchtepidemie in den Wilhelmsburger Zinnwerken, eine sorgfältige Untersuchung dem Problem ob nicht eine Schädigung der Leber durch Gewerbegifte (Blei, Arsen u. a.) als ein die Krankheit begünstigendes Moment in Frage kommen könnte. Er hat in diesem Zusammenhang auch die diesbezüglichen Verhältnisse in einem Bleiwerk untersucht. Es gelang ihm nicht, irgendwelche überzeugendere Zusammenhänge zutage zu fördern. Es besteht übrigens bei den allermeisten Hepatitisepidemien, die gewöhnlich ja Kinderepidemien sind, gar keine Veranlassung nach irgendwelchen Zusammenhängen mit Gewerbegiften zu fahnden. Aus dem gleichen Grunde ist es überflüssig nach dem chronischen Alkoholmißbrauch, schweren chronischen Infektionen u. ä. m. als einer auslösenden Ursache der Hepatitis epidemica zu suchen (vgl. NEUGEBAUER). Die in Süddeutschland immerwährend vorkommenden Versuche der Eltern des kranken Kindes, die Erkrankung auf das Verzehren der mit Arsenverbindungen behandelten Trauben zurückzuführen, halten der Kritik nicht stand. Es läßt sich gar keine Verbindung zwischen dem Trauben bzw. sonstigen Früchteessen und Gelbsuchtepidemien feststellen (v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ).

LINDSTEDT erwähnt einen Fall, wo die Schädigung der Leber durch vorherige Sanarthritinjektionen naheliegend war. RUGE einen Fall, wo eine Schädigung durch Arsenalalbuminat vorlag.

Das Problem der *Gelbsucht bei Lues* ist eine alte Streitfrage. Es besteht für uns keine Veranlassung in diese hier einzugreifen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß eine Reihe von den mit diesem Problem sich beschäftigten Ärzten die Meinung vertritt, daß es sich um eine Hepatitis epidemica, die sich eines durch Lues bzw. Salvarsanbehandlung geschwächten Organismus besonders leicht bemächtigt, handelt. RUGE weist nach, daß in ihrem epidemiologischen Verhalten und ihrem klinischen Verlauf sich die beiden Gelbsucharten bis in die kleinsten Einzelheiten gleichen (LERMAN will einige, allerdings nicht überzeugende Unterschiede ausfindig gemacht haben; vgl. auch ZIMMERN). Die „Luesgelbsucht“, deren Häufigkeit ebenfalls seit 1919 stark zugenommen hat (vgl. BUSCHKE und LANGER; TODD, SPENGLER, STOKES, RUEDEMANN und LEMON, MEULENGRACHT), weist das gleiche Blutbild und den gleichen Fieberverlauf auf, wie die eigentliche Hepatitis epidemica. Nur verläuft sie häufig, der primären Schwächung des Körpers durch Lues entsprechend, schwerer und ihre Sterblichkeit ist auch etwas höher. RUGE schließt, daß . . . „die Gelbsucht nach Salvarsan nichts anderes ist“ . . . „als eine einfache Gelbsucht mit dem Zusatz, daß für sie der Boden durch die Syphilis und die nachfolgende, eingreifende Behandlung vorbereitet worden ist. Sie sind also beide infektiöser Art“ (vgl. dazu auch BERGSTRAND, PULVERMACHER, TODD, CLAY MICHIE, REHDER, BECKMANN, GARNIER und REILLY u. a.).

Bei *Diabetikern* ist mehrfach eine epidemieartige Häufung ikterischer Erkrankungen festgestellt worden (FLAUM, MALMROS und PERSSON, RATHERY und

RUDOLF, STEINITZ, STOCKINGER und WENZEL, ELDT). DIBOLD, auch FLAUM halten diese für epidemische Gelbsucht. BADE spricht von einer Resistenzverminderung der Diabetikerleber ohne einheitliche Ätiologie. SELANDER versucht die größere Häufigkeit der Hepatitis epidemica bei Diabetikern auf die häufigere Inanspruchnahme der Krankenhäuser durch diese und die sich daraus ergebende größere Infektionsgelegenheit zurückzuführen.

WILLCOX weist daraufhin, daß 1918—1919 in der englischen Armee bei den Dardanellen die Gelbsuchtepidemie 3 Wochen nach der Ruhrepidemie folgte (höchstwahrscheinlich ein saisonmäßiges Zusammentreffen). Er will der Ruhr eine vorbereitende Bedeutung zuschreiben. Die von manchen Autoren als ein unterstützendes Moment beschuldigte *Grippe* (MEINERT, KROHNE) scheint nach den Untersuchungen von v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ mit Hepatitis epidemica nichts zu tun zu haben. Die genannten Autoren konnten jedenfalls keinen epidemiologischen Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheiten bei gleichzeitigem Auftreten in der gleichen Gegend feststellen. GLOVER und WILSON konnten keinen Zusammenhang zwischen der *Tonsillenentfernung* und dem Auftreten der epidemischen Gelbsucht feststellen.

Überanstrengung, psychische Einflüsse. Müdigkeit, Überanstrengung werden häufig besonders bei Erwachsenen als eine Ursache der Gelbsucht angegeben (s. KIRCHNER, LINDEMANN). RUGE bringt dieses Moment mit unter die Ursachen, die die besondere Häufigkeit der epidemischen Hepatitis bei Rekruten bedingen. Das wäre eben die Soldatenkategorie, die dem Dienst auch dem neuen Leben, vielleicht auch den neuen Ernährungsverhältnissen, am wenigsten angepaßt ist.

Die psychischen Einflüsse, erwägt als eine der Ursachen der Gelbsuchtepidemien bereits MENDE (1807—1808). Er stellt Überlegungen an, ob vielleicht Angst, Schrecken und Sorgen in der damaligen, politisch bewegten Zeit die Gelbsucht eventuell begünstigen konnten. Unter dem Hinweis jedoch, daß gerade Hausväter und Hausmütter relativ verschont blieben, und Ausländer, junge Kaufleute, Studierende, männliche und weibliche Dienstboten — lauter Menschenkategorien, denen MENDE nur wenig Sorge zumutet — recht häufig erkrankten, lehnt er diese Vermutung ab. SCHWARZWALD geht demgegenüber so weit, daß er die zahlreichen Ikteruserkrankungen im Weltkriege unter den Truppen der Ostfront nicht auf eine Infektion sondern überhaupt auf eine psychogene Ursache zurückgeführt haben will. Er weist daraufhin, daß nur 0,03—0,2% der Gesamttruppe an Ikterus erkrankt gewesen sind. Bronchitismorbidität betrug z. B. zu gleicher Zeit 0,2—0,5%. Er erwähnt das Beispiel eines 10jährigen Mädchens, das zum Genuß von Eiern gezwungen — diese widerwillig verzehrt und am nächsten Tag an Gelbsucht erkrankt. Auch zitiert er den Fall von LOEBY von einem Mädchen, das am nächsten Tage nach ihrer Entlobung an Ikterus erkrankte. UMBER berichtet über das Auftreten von Ikterus bei einem 33 Jahre alten völlig gesunden Mädchen nach einem heftigen, von Ohnmacht begleiteten Schreck nach Empfang eines Telegramms (vgl. auch BUDD). Bei gelbsuchtkranken Soldaten fiel ihm ein deprimierter Gesichtsausdruck auf. Er glaubt den Ikterus in einem Truppenteil, der mehr Gelegenheit hatte, in Reservestellung zu kommen, seltener festgestellt zu haben. 7 von seinen 50 Fällen haben Schreck und Furcht als Ikterusursache angegeben. Er will daher die Gelbsucht auf Verschuß des Ductus choledochus über das autonome System und auf die Gleichgewichts-

störung der sekretorischen Lebertätigkeit auf psychisch nervösem Wege zurückgeführt wissen. Die SCHWARZWALDSche Annahme beruht nicht nur auf sehr fadenscheinigen Beweisen (die Morbiditätsprozentsätze sind nur daher so klein, weil auch die gänzlich verschont gebliebenen Truppen mit in die Berechnung aufgenommen worden sind; die deprimierte Stimmung ist vor allem eine Folge der Erkrankung usw.), sondern widerspricht all dem, was wir auf dem Gebiete der Klinik, der Pathogenese und der Epidemiologie über Hepatitis epidemica bis jetzt wissen. Gegen derartige Annahmen spricht auch der Umstand, daß die Hepatitis epidemica hauptsächlich eine Kinderkrankheit ist.

Damit soll nicht abgestritten werden, daß die psychischen Momente beim Ausbrechen der Hepatitis epidemica — wie bei mancher Infektionskrankheit — eine mitbestimmende Rolle spielen können.

Eine allgemein gültige, besonders in die Augen stechende, den Ausbruch der Hepatitis epidemica begünstigende Ursache konnte unter den soeben untersuchten, disponierenden Momenten nicht festgestellt werden. Das war auch kaum zu erwarten, denn die Widerstandskraft des Organismus kann sowohl durch eine Mehrzahl der von der Außenwelt herkommenden Einflüsse, wie durch eine im gegebenen Augenblick besonders intensiv einwirkende Ursache gebrochen werden. Es ist daher durchaus wahrscheinlich, daß sowohl metereologisch-klimatische Einwirkungen wie Schädigungen durch mangelhafte und unrichtige Ernährung, Anstrengungen und Erkältungen, vielleicht auch psychische Momente, den menschlichen Organismus für eine Hepatitis epidemica sturmreif machen können. Bei den auf Schiffen lebenden Matrosen z. B. können, wie RUGE es anführt, die wesentlich veränderten Lebensbedingungen, wie geringe Bewegungsfreiheit, schlechte Luft, Fehlen des Tageslichtes, Mangel an körperlicher Betätigung in frischer Luft usw. eine entsprechende schädigende Rolle spielen. CANTACUZÈNE gibt eine Beschreibung des Verlaufes der Hepatitisepidemie bei der rumänischen Armee im Herbst und Winter 1917, die drastisch all die Möglichkeiten einer Summierung von verschiedenen zur Erkrankung disponierender Momente vor Augen führt. In die Flucht geschlagen, verzweifelt, durch schwere körperliche Strapazen vor Müdigkeit zusammenbrechend, infolge einer völlig ungenügenden Verpflegung unterernährt, ja zum Teil hungernd, zerlumpt, obdachlos und daher der Kälte und allem Wetterunbill preisgegeben, durch gleichzeitige Epidemien des Fleckfiebers und febriler Durchfälle weiter geschwächt, wird die rumänische Armee von einer Hepatitisepidemie stärksten Ausmaßes ergriffen. Einzelne Regimenter zählen Krankheitsfälle nach Hunderten. Auch Todesfälle sind vorgekommen.

7. Die Übertragungsweise der Hepatitisepidemica.

In den Fällen, wo der Verlauf einer Übertragung verfolgt werden konnte, handelte es sich beinahe stets um eine Übertragung von Mensch zu Mensch. Oben S. 247 sind bei der Besprechung der Kontagiosität der Hepatitis epidemica eine Reihe von entsprechenden Beispielen angeführt worden. *Zahlreiche, neuerdings wohl die meisten, Autoren halten die direkte Kontaktübertragung bei Hepatitis epidemica für die Regel* — so OPITZ, LINDSTEDT, NICOLAYSEN, HISCOCK und ROGERS, QUEIROLO, SERGEANT, ELLIOT, WILLIAMS, TROISIÈRE, HOLM, WALLGREN, KATHE, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ u. v. a. Heute, wo der Erreger der Hepatitis epidemica noch unbekannt ist und auch tierexperimentell nicht

erfaßt werden kann, ist es schwer zu ermitteln, ob die Ansteckung auf dem Wege der Tröpfcheninfektion oder durch das Verschlucken der keimhaltigen Absonderungen bzw. durch beides (wie das auch von manchen anderen Infektionskrankheiten, so Scharlach, Polio myelitis bekannt ist) vermittelt wird. ANDERSEN weist auf den Umstand, daß in Dänemark in den Jahren 1930—1934 die Hepatitis-morbidität auf dem Lande eine viel höhere war als in Kopenhagen (5,2—30⁰/₁₀₀ gegenüber 3,44⁰/₁₀₀). Das spräche gegen die Bedeutung der Tröpfcheninfektion. Scharlach und Diphtheriemorbiditätszahlen verhielten sich gerade umgekehrt. Daß es sich hierbei um keine feststehende Regel handelt zeigt, daß BERGSTRÖM, wie oben erwähnt, in Gotland (Schweden) gerade das Gegenteil erlebt hat: 3,5% Morbidität in der Stadt und 1,9% auf dem Land. Die relative Seltenheit der Nasen-Rachenerscheinungen und der ausgesprochen intestinale Charakter der Erkrankung spricht mehr für die zweite Möglichkeit. WEITZ glaubt an einen ähnlichen Infektionsweg wie bei Typhus und Paratyphus. Das epidemieartige Umsichgreifen der Hepatitis epidemica durch Kontaktinfektionen alleine, ohne daß eine Nahrungsmittel- bzw. Wasserübertragung jemals glaubhaft gemacht werden könnte, spricht andererseits so überzeugend für die Tröpfcheninfektion, daß heute die meisten Autoren sich für diese entscheiden (s. KATHE, LESNEY, COCKAYNE, MEINERT, WILLIAMS u. a. m.). WALLGREN betont die Unmöglichkeit, die Übertragung bei Zimmergenossen auch durch die größte Sauberkeit zu verhindern; dieses ist leicht bei den durch Schmierinfektion übertragbaren Krankheiten wie Typhus-, Paratyphus erreichbar. Er spricht sich ebenfalls für die Tröpfcheninfektion aus. BEAUCHAMP, der in einer Familie drei mit Pharyngitis bzw. sogar Tonsillitis eingeleitete Hepatitis-erkrankungen gesehen hat, hält ebenfalls die Tröpfcheninfektion für wahrscheinlich. VIGUIER, auch POIGNARD, halten auf Grund ähnlicher Beobachtungen den Rachen für den primären Infektionssitz.

Ähnlich wie es bei den meisten anderen Infektionskrankheiten der Fall ist, kann die *Übertragung der epidemischen Hepatitis durch klinisch Gesunde als sichergestellt gelten*. LINDSTEDT (vgl. auch SERGEANT) hält die *im Inkubationsstadium sich befindlichen Kranken* bereits für infektiös. Bei der Verfolgung einer Epidemie stößt man tatsächlich nicht selten auf Ausbrüche von beinahe gleichzeitigen Familienerkrankungen, wo mehrere Geschwister kurz nacheinander, innerhalb einiger weniger Tage erkranken, wobei mit Sicherheit festgestellt werden kann, daß nur eins von den Kindern mit einem Hepatitis-kranken in Berührung gekommen war. Derartige Beobachtungen sprechen durchaus für die Infektiosität der noch in der Inkubation sich befindlichen Personen, falls man nicht Inkubationen von 1—2 Tagen manchmal sogar nur von mehreren Stunden zulassen will. Bewiesen ist die Möglichkeit einer Übertragung von Hepatitis epidemica durch eine in dem Inkubationsstadium befindlichen Patientin durch eine Beobachtung von SEYFARTH. Eine Laborantin entnimmt bei einem in einer Boxe isolierten an Rachendiphtherie kranken Kinde eine Blutprobe. 12 Tage danach erkrankt sie an Hepatitis epidemica. Das 12 Tage vor dem Ausbruch der Krankheit, 18 Tage vor dem Eintritt der Gelbsucht bei dieser Laborantin mit ihr in eine kurze Berührung gekommene Kind erkrankt 23 Tage danach an Hepatitis epidemica.

Die Übertragung durch Rekonvaleszenten ist vielfach beobachtet worden. Einige von diesen Fällen sind oben S. 247 bereits angeführt (so Fall SCHOU, Fall JONES und MINOT, Fall LESLIE, s. auch KATHE, PINNINGER u. a.). *Endlich kann die*

Übertragung durch gesunde Keimträger heute durch mehrere entsprechende Beobachtungen als bewiesen gelten. CARNOT und WEILL-HALLÉ berichten über die Infektion von 6 Geschwistern mit Hepatitis durch eine Gouvernante, die kurz vorher mit einem gelbsuchtkranken Kinde in Berührung gekommen war und selbst gesund blieb. BASHFORD beschreibt das Übertragen der Hepatitis während einer Epidemie unter den Angestellten eines Postamtes durch eine gesunde Angestellte, die auch späterhin gesund blieb. v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ sahen mitten in einer Dorfepidemie ein 14jähriges idiotisches und blindes Mädchen erkranken, welches, da es in einem abseits gelegenen Hof wohnte, von niemandem besucht wurde. Die 25—27jährigen Geschwister des Kindes, die dem gleichen Haushalt angehörten, verkehrten freundschaftlich mit 8 ungefähr gleichaltrigen jungen Leuten aus dem anderen Hof, auf welchem ein 13jähriger Junge hepatitiskrank darnieder lag. In einem anderen Dorf erkrankte ebenfalls während einer Hepatitisepidemie die 75jährige Mutter des Dorflehrers. Sie wohnte sehr abgesondert und kam mit keinem der Kinder in Berührung. Ihr Sohn kam in der Schule als Lehrer dauernd mit gelbsuchtkranken Kindern zusammen und hatte ausgiebig Gelegenheit gehabt, sich mit Keimen zu beladen. Auch die von der alten Frau verkonsumierte Milch wurde von der gesunden Schwester eines kranken Kindes gebracht (vgl. auch BATES).

Die Übertragung der Hepatitis epidemica vermittelt infizierter Speisen bzw. Wasser wurde hin- und wieder angenommen (vgl. BRUGSCH und SCHÜRER), konnte jedoch nie mit Sicherheit erwiesen werden. Der Gang der Entwicklung einzelner Epidemien mit einem allmählichen Anstieg, zahlreichen Kontaktinfektionen, mehrmonatlicher Dauer und allmählichem Abklingen spricht gegen eine Nahrungsmittel- bzw. Wasserepidemie. Sogar innerhalb einer Familie erkranken die betroffenen Mitglieder meistens nicht schlagartig alle auf einmal, sondern allmählich nacheinander. Auch die Vorliebe der Hepatitis epidemica für die Spätherbst-Winterzeit spricht gegen die alimentäre Natur der Infektion (vgl. WALLGREN). Bei zahlreichen Epidemien wurde die Rolle von verschiedenen Nahrungsmitteln, darunter vor allem Milch und Wasser als Infektionswege untersucht. Stets ohne Erfolg (vgl. NICOLAYSEN, ICKERT, COCKAYNE, VIGUIER, COSTA, LISNEY, SERGEANT, PECK, KIENAST, DEINES, COURMONT, BASHFORD, SELANDER, BLOCH u. v. a.). HISCOCK und ROGERS beschrieben eine Gelbsuchtepidemie auf einer amerikanischen Hochschule (s. oben S. 249), wobei beinahe alle 69 kranken Studenten innerhalb von etwa 2 Wochen erkrankten. In diesem Fall könnte man also beinahe von einem explosiven Ausbruch sprechen. Aber auch hier konnte, trotz sorgfältiger Nachprüfung kein Zusammenhang mit Speise, Trank oder Eßgeschirr ermittelt werden. GLOVER und WILSON beobachteten einen Hepatitisausbruch in einem Internat, wo innerhalb von 4 Tagen 43 von 89 Jungens erkrankten. Auch hier konnte eine alimentäre Noxe mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Verschiedene Häuser hatten getrennte Küchen und verschiedene Milch- und Wasserversorgung. Die Verfasser weisen auf ähnliche Vorkommnisse bei Grippeepidemien hin und bleiben bei der Annahme einer Tröpfcheninfektion. WILLCOX ist einer der wenigen neueren Autoren, der nicht häufiger Kontaktübertragung der Hepatitis von Mensch zu Mensch gesehen haben will, als das bei typhösen Erkrankungen der Fall zu sein pflegt. Er glaubt bei Hepatitisepidemie im englischen Heer 1918—1919 in Mesopotamien ähnliche Ausbreitungsverhältnisse wie bei Darmkrankheiten (Ruhr, Typhus, Paratyphus)

beobachtet zu haben. Auch trat diese ungefähr gleichzeitig mit den intestinalen Krankheiten auf. So hält er eine intestinale Infektion durch Nahrungsmittel bzw. Wasser für wahrscheinlich. Irgendwelche Beweise für die Richtigkeit dieser Meinung bringt er nicht bei. Auch BRUGSCH und SCHÜRER erwägen die Möglichkeit von Nahrungsmittelerpidemien bei gehäuften Ausbrüchen der Hepatitis in Truppenteilen. LINDSTEDT läßt ebenfalls bei gleichzeitigen Ausbrüchen die Möglichkeit einer gemeinsamen Infektionsquelle durch Speisen, Getränke u. a. zu (vgl. auch KISSEL). Unter den 70 von HOESCH beobachteten Hepatitisfällen waren 12 Hoteldiener oder Metzger. HOESCH hält es für eine Mitbestätigung für die Aufnahme des infektiösen Agens durch den Intestinaltractus. HOLM hält unter gewissen Umständen die Milchinfektion neben der Kontaktinfektion für nicht ausgeschlossen. Er will diese Meinung mit der Tatsache stützen, daß unter 236 seiner Hepatitiskranken 146 rohe Milch tranken, unter 150 Gesunden aus der gleichen Umgebung es nur 55 taten. HOLMES, RANDOLPH, PLOWRIGHT, RANKIN bringen die Hepatitis mit verschmutztem Wasser in Zusammenhang. URIZIO beweist demgegenüber, daß eine Sterilisierung des Wassers in verdächtigen Fällen nie einen Einhalt der Hepatitisausbreitung gebieten konnte.

Die Vermutung von ANDERSEN und TULNIUS, daß die Hepatitisepidemie durch den Verbrauch des Fleisches von gelbsuchtkranken Schweinen verbreitet wird, findet weiter unten S. 280 ihre Besprechung. Die Annahme, der alleinigen oder auch nur hauptsächlichen Bedeutung der alimentären Übertragung bei der Hepatitisausbreitung erscheint zwar nach alle dem soeben angeführten wenig wahrscheinlich. Es sei jedoch hier noch einmal betont, daß die oben besprochene disponierende den Weg der Infektion bahnde Bedeutung eines Diätfehlers oder sonstiger alimentärer Schädigung bei Hepatitis epidemica nicht ohne weiteres in Abrede gestellt werden darf.

In Analogie mit den Verhältnissen bei dem WEILSchen infektiösen Ikterus wurde vielfach nach Zusammenhängen mit dem Baden und Ratten gefahndet. Ohne Erfolg. Wie KATHE, der bei einer Dorfepidemie das Baden in dem anliegenden See an den mit Abwässern verunreinigten Stellen als mögliche Infektionsquelle mitherücksichtigt hat, mit Recht sagt, die spätherbstliche und winterliche Zeit der meisten Epidemien schließt diese Möglichkeit aus. Auch ein Zusammenhang mit Rattenausbreitung konnte nicht festgestellt werden (vgl. LISNEY, BASHFORD, PICKLES, BLUMER, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ). WILLCOX sah Gelbsuchtepidemien in den völlig rattenfreien Wüsten Messopotamiens.

Die Übertragung durch Insekten — Mücken, Flöhe, Läuse — wurde vielfach erörtert (vgl. v. BENZÚR, ARZT). ICKERT sah bei einem Mann die Krankheit 14 Tage nach dem ersten Mückenausschwärmen ausbrechen. WEITZ glaubte durch Entlausung die Ausbreitung einer Hepatitisepidemie erfolgreich bekämpfen zu können. TOOMEY schreibt, ohne einen Beweis dafür anzutreten, den Hundeflöhen eine Bedeutung bei der Übertragung der Hepatitis epidemica zu. Alle diese Vermutungen bleiben jedoch unbewiesen. Die Jahreszeit spricht gegen die Bedeutung von Mücken bzw. auch Fliegen als Überträger. Der Hinweis von ICKERT, daß man auch im Winter Mücken in den Häusern findet, hinkt insofern, als die Mücken zu dieser Jahreszeit selten stechen. Die Hepatitisepidemien konnten auch in den Gegenden, wo weder Läuse, noch Flöhe oder Wanzen vorhanden waren, beobachtet werden (v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ).

Eine angebliche indirekte Übertragung der Hepatitis epidemica durch infizierte Gegenstände wird einige Male beschrieben. NICOLAYSEN erwähnt einen Fall, wo ein Mann in einer hepatitisfreien Stadt von einem kranken Freund in Oslo einen Brief erhalten hat. 11 Tage später erkrankte er an typischer Hepatitis. Er blieb der einzige Fall in der Stadt. BLUMER berichtet über einen Fall, wo die Krankheit nach seiner Meinung vermittels einer Steppdecke übertragen wurde. HOESCH — über die Erkrankung einer Laborantin, die viel mit den Haaren der Hepatitiskranken zu tun hatte.

Eine Sonderstellung nehmen einige Hepatitis epidemica-Ausbrüche ein, die auf die Möglichkeit einer Übertragung dieser Krankheit durch keimhaltige Instrumente und Injektionsstoffe hinweisen. FLAUM (1923) beschreibt den Ausbruch einer Hepatitisepidemie unter Diabetikern der Med. Klin. in Lund (Schweden). Von 34 Diabetikern erkrankten 28. In der Umgebung nur wenig Gelbsuchtfälle. Verfasser vermutet eine Übertragung der Infektion durch den Schnepfer, mit welchem die Laborantin auch bei Gelbsuchtkranken Blutproben entnommen hat. LÜRMAN hat im Herbst (Oktober 1883) eine Gelbsuchtepidemie unter dem Personal einer Schiffbaugesellschaft in Bremen ausbrechen sehen. Die Epidemie dauerte bis April 1884. Es erkrankten von 12—1500 Personen der Belegschaft 191. In der Stadt waren zu gleicher Zeit nur einzelne Ikterusfälle festgestellt. Die erkrankten Personen wohnten in verschiedenen Lebensverhältnissen, haben sich ganz verschieden gepflegt, gehörten verschiedenen Lebensaltern, verschiedenen Berufen und Gesellschaftsschichten an. Trinkwasser wurde nur von einem Teil der Kranken aus der gleichen Quelle bezogen. Das einzige was den Kranken gemeinsam war, war die am 13. 8. 83 durchgeführte Pockenimpfung. Es hat sich erwiesen, daß all die Kranken mit ein und derselben Lymphe geimpft wurden. Der Erfolg der Impfung, der meistens ausblieb, war ohne Einfluß auf den eventuellen Ausbruch der Gelbsucht. Arbeiter, die vor dem Impftermin aus der Fabrik entlassen wurden, erkrankten nicht. Mehrere kurz nach der Vaccination entlassenen erkrankten in ihrer neuen und zwar gelbsuchtfreien Lebensumgebung. JEHN beobachtete ebenfalls 1883 eine Gelbsuchtepidemie in einer Irrenanstalt in Merzig. Von 510 Personen der Anstaltsbevölkerung (Beamte mit Familien eingerechnet) erkrankten 150. Außerhalb der Anstalt fehlten die Gelbsuchterkrankungen vollkommen. Verfasser findet für die Epidemie keine Erklärung, außer der am 5.—6. bzw. 21. 5. 83 durchgeführten allgemeinen Pockenimpfung. 62—65% der Geimpften zeigten Pusteln. Von den mit Erfolg geimpften erkrankten 40%, von den ohne Pusteln gebliebenen nur 8%. Die Epidemie entwickelte sich plötzlich mit einer etwa 4 Tage, vom 30. 8.—2. 9. sich erstreckenden Acme und einem Nachschub von ähnlicher Heftigkeit 11 Tage später. Die Erkrankungen beschränkten sich nur auf die geimpften Personen. JEHN glaubt daher an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Pockenimpfung und der Gelbsuchtepidemie. Im gleichen Jahre sind übrigens ungewöhnlicherweise mehrere Gelbsuchtepidemien im Saargebiet beobachtet worden. Sehr wichtig ist in Verbindung mit der weiter unten besprochenen Übertragungsmöglichkeit der Hepatitis epidemica durch das menschliche Serum, die Feststellung von PLETZER, daß sowohl LÜRMAN wie JEHN mit einer humanen Lymphe, die von angeblich gesunden Kindern eingesammelt wurde, geimpft haben. Beide Lymphproben stammten aus Ostpreußen. Bei beiden Epidemien traten keine weiteren Kontaktinfektionen auf, was mit der Vorstellung, daß es sich mehr um eine hämatogene

Infektion gehandelt hat, gut übereinstimmt. Wundscharlach oder Diphtherie sind auch wenig ansteckend, da die Möglichkeit einer Tröpfcheninfektion wegfällt. BROWN HOLDERNESS erwähnt den Ausbruch der Hepatitis epidemica in einem Mädcheninternat 10 Tage nach der Durchführung einer Revaccination. Im Gegensatz zu LÜRMAN und JEHN fand er keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Ereignissen. So unwahrscheinlich es auch zunächst erscheint, ist die Möglichkeit der Übertragung einer Infektion durch eine infizierte Vaccine, insbesondere nach der Feststellung von PLETZER, daß es sich um eine humane Lymphe handelte nicht gänzlich von der Hand zu weisen. PROPERT (zit. nach FINDLAY) berichtet über eine Übertragung der Hepatitis epidemica mit dem Masernrekonvaleszenten Serum. 7 Kinder erhielten je 4,5 ccm von dem gleichen Mischserum. 78—83 Tage später erkrankten alle 7 Kinder, und zwar nur sie unter den zahlreichen Insassen eines Heimes für geistesschwache Kinder, an schwerer Hepatitis epidemica. Drei davon starben an akuter gelber Leberatrophie. 2 Monate später erkrankten 2 nicht gespritzte Kinder, die mit den Kranken in Kontakt waren, an Hepatitis epidemica. MACNALTJ impfte mit dem gleichen Mischserum etwa 82 weitere Kinder. Von diesen erkrankten 37 an Gelbsucht. 7 davon starben. FINDLAY weist auch darauf hin, daß Fälle der Übertragung der Pferdehepatitis durch Antianthraxserum wohlbekannt sind (SLAGSVOLD). Auch die 95 bekannt gewordenen Ikterusfälle nach der Impfung mit Gelbfieber vaccine betrachtet FINDLAY als Hepatitis epidemica — Erkrankungen infolge der Verabfolgung des in dem Impfstoff damals noch enthaltenen Normalmenschenserums.

Die große Wahrscheinlichkeit der Bedeutung von Kontaktinfektion bei der Verbreitung der Hepatitis epidemica hat verschiedene Ärzte veranlaßt, sich mit der Frage der *Isolierung der Kranken zu befassen*. BATES hält eine Isolation von 4 Wochen Dauer für angezeigt. SERGEANT hält für wünschenswert nach Möglichkeit auch die noch im Inkubationsstadium sich befindlichen Kranken zu isolieren. So empfiehlt er die, während einer Hepatitis epidemie nur erbrechen den Kinder von den gesunden zu trennen. Nach LISNEY sollen auch Kinder aus der Umgebung von Hepatitiskranken eine Woche lang isoliert bleiben. Schließung der Schulen hält er für überflüssig. Alle diese Maßnahmen sind bei einer derartig leichten Krankheit wie Hepatitis epidemica kaum berechtigt. Außerdem ist bei einer wahrscheinlich vorwiegend durch Tröpfcheninfektion sich verbreitenden Seuche und beim Vorhandensein zahlreicher unerkannt bleibender abortiver Fälle und gesunder Keimträger, eine Bekämpfung durch Isolierung zu Erfolglosigkeit verurteilt.

8. Entstehung einer Hepatitis epidemie.

Die Ausbreitung einer bereits in Entwicklung begriffenen Hepatitis epidemie läßt sich bei oberflächlicher Betrachtung auf Kontaktinfektionen zurückführen. Da, wo solche sich nicht nachweisen lassen, kann man sich immer, und in einem Teil der Fälle bestimmt mit Recht, auf unerkannte abortive Fälle bzw. auf gesunde Keimträger als zunächst unsichtbare und doch verbindende Maschen eines Epidemiegspinstes berufen. Werden jedoch die Zusammenhänge zurück zum Beginn der Epidemie verfolgt, so stößt man zum Schluß, wie das übrigens auch bei den meisten sog. Infektionskrankheiten nicht anders der Fall ist, auf einige Ausgangserkrankungen, bei denen die jeweilige

Infektionskette nach vorne abreißt. Man steht vor einer Reihe von einzelnen „spontan“ oder „primär“ und mitten in einer epidemiefreien Zeit entstandener Ausgangserkrankungen der künftigen Epidemie. Eine Hepatitisepidemie kündigt sich meist durch ein ungefähr gleichzeitiges Auftreten mehrerer solcher „primärer“ Fälle, die zunächst ohne jeden Zusammenhang miteinander zu stehen pflegen. So traten in der von MEINERT beobachteten und sorgfältig beschriebenen Epidemie VIII 1889—II 1890 in Dresden die ersten Krankheitsfälle gleichzeitig an 5 verschiedenen Punkten auf. Von diesen Punkten aus folgte die allmähliche Ausbreitung der Epidemie. Zu gleicher Zeit trat eine Reihe weiterer voneinander unabhängiger „primärer“ Erkrankungen in ganz Sachsen auf. Auch ließ sich kein bestimmtes Einfallstor feststellen. LESLIE berichtet über ganz ähnliche Verhältnisse — er spricht von primären „Nuclei“ einer Epidemie (vgl. auch OPITZ, KROHNE, LISNEY, SERGEANT, BLUMER u. a.). v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ beobachteten die gleiche Entwicklung von Epidemien in einigen Dörfern. Sind einmal die „primären“ Fälle die „Epidemienuclei“ da, so kann die weitere Entwicklung der Seuche auf die übliche Weise durch immer mehr um sich greifende Kontaktinfektionen, die schließlich in ihrem Gesamtgefüge eine Epidemie abgeben, erklärt werden. *Woher kommen jedoch die „primären“ Krankheitsfälle?*

Oben S. 257 wurde die Bedeutung der *Disposition* und der, den menschlichen Organismus schädigenden, ihn seiner Widerstandskraft beraubenden und für Hepatitis epidemica sturmreif machenden — disponierenden — Umgebungseinflüsse besprochen. Aber sogar das Zusammentreffen der ungünstigsten Verhältnisse, wie sie z. B. bei der ebenfalls obenerwähnten von CANTACUZÉNE beschriebenen Katastrophe, wie sie die rumänische Armee im Herbst 1917—1918 erlebte, vorgekommen sind, können uns zwar eine Aufklärung über die starke Ausbreitung und über den schweren Verlauf einer Epidemie abgeben, vermögen aber keine Antwort nach ihrem Ursprung zu geben. Auch die zweifellos vorhandenen, jahreszeitlichen Schwankungen im Ablauf der Funktionen des menschlichen Organismus (s. z. B. HOPPMANN und REMEN) vermögen das nicht. Diese Verlegenheit begegnet uns beim Versuch, das Entstehen von Epidemien vieler anderer Infektionskrankheiten zu erklären in gleichem Ausmaße. Und sie ist mit daran schuld, daß jedesmal von WOLTER versucht wird, die betreffende Krankheit auf toxisch-miasmatische Ursachen zurückzuführen. So auch in diesem Fall. Auf Grund einer Analyse der von HOLM beschriebenen Gelbsuchtepandemie in den Wilhelmsburger Zinnwerken, aus der hervorgeht, daß auch diese sich auf „primäre“, anscheinend spontan entstandene Fälle zurückführen läßt, versucht WOLTER auf völlig unzulängliche Art auch Hepatitisepidemien durch eine miasmatische Intoxikation der Bevölkerung zu erklären (näheres darüber s. S. 273).

Nur wenn wir uns von dem Standpunkt, die Erklärung einer Epidemie sei hauptsächlich in der Biologie des Menschen zu suchen, loslösen und den Schwerpunkt des epidemiologischen Geschehens auf das Gebiet der Biologie des Erregers verlegen, können wir mit Hypothesen, die im Bereiche der uns wohlbekannten Naturerscheinungen liegenbleiben, auskommen. Die periodischen Schwankungen in der Intensität der Vermehrung und Ausbreitung sind uns für viele lebendigen Wesen bekannt. Keinem wird es einfallen, Schmetterlinge im Winter zu fangen. Und es gibt ausgesprochene Pilzjahre, wie es Obstjahre und Mäuseplagejahre

gibt. Es wäre sehr unwahrscheinlich, wenn auch die Spaltpilze in ihrer Entwicklung nicht ähnliche jahreszeitliche wie auch in größeren Zeitabständen vorkommende Schwankungen zeigen würden. Bei den mit dem Menschen verbundenen, ja seinen Rachen, seinen Darm, seine Haut oder seine nächste Umgebung ständig bewohnenden Keimen, würde das mit der Virulenz- (Vermehrungsintensität-) Steigerung und könnte mit der Pathogenitätssteigerung gleichbedeutend sein. MEINERT spricht von einer gesteigerten Vitalität der endemisch bereits vorhandenen Keime. Die Folge dieses Ausbreitens der Keime, die soeben noch als friedliche Schmarotzer bei uns vegetiert haben und nur hin und wieder, bei den für den Makroorganismus dispositionell besonders ungünstigen Umständen, zu einer sporadischen Erkrankung führten, muß das spontane Auftreten einer Reihe von Erkrankungen sein. Das Hinzutreten von nachfolgenden Kontaktinfektionen führt je nach der weiteren Entwicklung der Erreger entweder zu einer bloßen Erhöhung der Morbidität, oder zu einer regelrechten Epidemie bzw. sogar Pandemie. Flaut die Entwicklungswelle der Erreger ab, so geht auch die Epidemie zurück. *Die Disposition der Bevölkerung kann zu einem großen Teil die Ausmaße der Epidemie und ihre Schwere mitbestimmen.* Die gleiche Erregerwelle bei einer gesunden kräftigen Bevölkerung als leichte Epidemie verrauschend, kann höchstwahrscheinlich bei einer verelendeten Menschengruppe zu einer deletären Seuche führen (vgl. oben S. 264 das Zitat von CANTACUZÉNE). *Die Erklärung des Entstehens und Vergehens von Epidemien müssen wir jedoch in der Biologie des Erregers selbst suchen.* Mit Hilfe dieser Annahme können wir auch das Auftreten der Epidemien der Hepatitis epidemica uns klar machen. Wobei es der weiteren Forschung vorbehalten bleibe, zu entscheiden, ob der Erreger der Hepatitis epidemica unbedingt an den menschlichen Organismus gebunden ist, oder er außerhalb desselben leben kann und wir also mit noch anderen Erregerreservoirs zu rechnen haben.

Zusammenfassung.

1. *Die Hepatitis epidemica pflegt in Form von ausgesprochenen Epidemien aufzutreten. Diese Epidemien können sich auch über viele Länder ausbreiten und somit einen pandemischen Charakter annehmen. In den Kriegen pflegt die Ausbreitung der Hepatitis epidemica stark zuzunehmen, und zwar befällt sie vor allem die Truppenteile. Die Hepatitis epidemica tritt am häufigsten während der Herbst- und Winterzeit auf.*

2. *Die Kontagiosität der Hepatitis epidemica steht fest. Diese ist an Hand von zahlreichen Beispielen einwandfrei gezeigter direkter Übertragung der Krankheit, ihrer häufigen Ausbreitung innerhalb der Arbeits- und Wohngemeinschaften, Spielkameradschaften, Schulen, Familien, Truppenteilen bewiesen. Bei engeren Wohnverhältnissen steigt die Ansteckungsgefahr.*

Der Grad der Übertragbarkeit der Hepatitis epidemica und somit auch ihre Morbidität sind nicht groß. Am häufigsten erkranken die Kinder unter 15 Jahren, und zwar ist das Spiel- und Schulalter bevorzugt. An zweiter Stelle folgen die jugendlichen Erwachsenen (das 3. Lebensjahrzehnt). Das stärkere Befallen dieser Altersgruppen wird mit ihrer größeren Exposition im Vergleich zu den unter ihnen und zwischen ihnen liegenden Altersgruppen in Verbindung mit besonderer dispositioneller Beanspruchung des Militäralters in Zusammenhang gebracht. Bei der geringen Kontagiosität der Hepatitis epidemica reichen die Expositions-

gelegenheiten des frühen Kindesalters höchstwahrscheinlich nicht aus, um schon zu dieser Zeit eine genügende Durchseuchung herbeizuführen. Ein Teil der Kinder bleibt aus dem gleichen Grunde auch noch bis zur Militärzeit bzw. dem Eintritt ins Berufsleben, wo eine erneute günstige Expositionsgelegenheit sich bietet und zu einem neuen allerdings erheblich schwächeren Morbiditätsanstieg führt, nicht gefeit.

Die Erkrankungs-ziffer geht sonst mit dem steigenden Alter immer weiter zurück. *Das kann nur mit der Erwerbung einer Dauerimmunität durch Überstehen der Krankheit oder durch ein unterschwelliges Abreagieren mit dem Erreger erklärt werden. Eine Reihe von Beobachtungen bestätigt die Auffassung, daß das Überstehen einer Hepatitis epidemica mit der Entwicklung einer Dauerimmunität einhergeht.* Säuglinge erkranken an Hepatitis epidemica nur sehr selten. Auch darin ähnelt die Hepatitis epidemica den meisten der übrigen Infektionskrankheiten.

3. Beide Geschlechter werden von der Hepatitis epidemica gleich oft befallen. Nur im Beginn des dritten Lebensjahrzehnts verschiebt sich das Verhältnis zuungunsten des männlichen Geschlechts, was wohl auf die stärkere Exposition desselben durch das Militär und Berufsleben zurückzuführen ist. Angehörige der meisten Rassen können an Hepatitis epidemica erkranken. Unmittelbare landschaftliche und klimatische Einflüsse auf das Entstehen der Hepatitis epidemica lassen sich nicht ermitteln. *Eine Schaffung der Krankheitsdisposition durch ungünstige Wetterverhältnisse, Ernährungs-mängel, Schädigungen durch andere Krankheiten (so Lues), Überanstrengung ist jedoch sehr wahrscheinlich.*

4. *Die Übertragung der Hepatitis epidemica geschieht von Mensch zu Mensch. Die Möglichkeit der Übertragung durch Rekonvaleszenten, durch die sich im Inkubationsstadium der Krankheit noch Befindlichen und durch gesunde Keimträger ist nachgewiesen. Der Weg über den Rachen vermittelt der Tröpfcheninfektion ist sehr wahrscheinlich. Die Möglichkeit einer Infektion über den Magen-Darm ist nicht ausgeschlossen.* Das Vorkommen einer alimentären Infektion durch infizierte Speisen bzw. Getränke ist nicht sehr glaubhaft. Insekten und andere Tiere spielen als Vermittler der Infektion keine Rolle. *Demgegenüber scheint nachgewiesen zu sein, daß die Hepatitis epidemica durch infizierte humane Vaccine und menschliche Rekonvaleszenten-eren übertragen werden kann.*

5. *Um die Entstehung einer Hepatitis-epidemie zu erklären, genügt die Annahme einer Dispositionsveränderung der Bevölkerung in keiner Weise.* Dadurch werden vor allem die ersten Krankheitsfälle einer Epidemie, die erfahrungsgemäß ungefähr gleichzeitig ohne einen nachweisbaren Zusammenhang miteinander in verschiedenen Orten auftreten, nicht erklärt. *Nur die Annahme, daß die Vermehrungsfähigkeit und Pathogenität der beim Menschen oder in seiner nächsten Umgebung schmarotzenden Erreger von Zeit zu Zeit eine Verstärkung erfahren, kann das Entstehen einer Hepatitis-epidemie verständlich machen.*

III. Ätiologie.

In der vorbakteriologischen Ära war die übliche Annahme, daß eine epidemische Krankheit *durch giftige Ausdünstungen* tellurisch-terrestrischen Ursprungs, die *Miasmen*, hervorgerufen wird, auch auf die Hepatitis epidemica angewandt (QUINCKE, KELSCH, HENNIG, FRÖHLICH u. v. a.). STITZER (1875) beschuldigte z. B. Ausdünstungen aus einem verstopften Abflußrohr eines Abspülsteines,

die faulenden Stoffe in Dachrinnen u. ä. HENNIG (1889) schreibt den lokal miasmatischen Einflüssen eine große Bedeutung zu. Er erwähnt mehrere Ausbrüche, die er mit Erdarbeiten in Zusammenhang bringt. QUEIROLO vertritt noch 1909 die Ansicht, daß die spontanen Fälle der Hepatitis epidemica durch Erreger, die in mit Humus überladener Erde entstehen und vom Winde verweht werden, verursacht werden. 1915 spricht MORITZ von der Möglichkeit der Einatmung des Virus mit den Ausdünstungen des verunreinigten Bodens oder der Kadaver des Krieges. Heute steht WOLTER mit seiner Annahme, daß bei der Hepatitis epidemica es sich nicht um eine kontagiöse Krankheit, vielmehr um eine Intoxikation der Bevölkerung mit gasförmigen Produkten eines siechhaften Bodens handelt, wohl allein da. Hier ist nicht der Ort, eine Diskussion über die sehr zweifelhafte Berechtigung an die Stelle des lebenden Erregers giftige Miasmen zu setzen, zu entfesseln. Für uns ist es nur wichtig festzustellen, daß sich die WOLTERSche Hypothese in einem nicht zu überbrückenden Widerspruch mit dem, was uns bis jetzt von dem epidemiologischen Verhalten der Hepatitis epidemica, ihrer Kontagiosität, ihrer Übertragungsart usw. bekannt ist, steht. Sie muß daher gleich der alten, miasmatischen Auffassung als von Tatsachen überholt betrachtet werden.

Zahlreich waren die Versuche, die Hepatitis epidemica in ein *ätiologisches Sammelserium* aufzulösen. EPPINGER lehnt die Übertragbarkeit der Gelbsucht rundweg ab und rückt verdorbene Nahrung als ätiologisches Moment in den Vordergrund (vgl. auch KRAUSE, BRUGSCH, CARNOT). NAUNYN bezeichnet Hepatitis epidemica als „keine eigene Krankheit mit *einem* Krankheitserreger, sondern eine sehr gemischte Gesellschaft zum guten Teil noch unbekannter Herkunft“ (vgl. auch WIDAL, LEMIERRE und BENARD, JONES und MINOT, WILLCOX, FRAENKEL, BANTI). Viele Autoren glaubten an die Steigerung der Virulenz über die gewöhnlichen Darmbewohner und an ihre ascendierende Invasion über die Gallenwege, wobei verschiedene Erreger-Staphylokokken, Coli, Typhus und Paratyphus genannt wurden (vgl. GOUGET, HOPPE-SEYLER, SAQUÉPÉE und FRAS u. a. m.). SAQUÉPÉE und FRAS begründen ihre Ansicht über Pluralität der Hepatitis epidemica-Erreger durch zum Teil hohe Agglutinationswerte, die sie im Blut der Hepatitiskranken bald mit dem Typhus, bald Paratyphus A oder B, bald Colistäbchen (bis zur Verdünnung 1:2000) gefunden haben. Von manchen Autoren werden besonders die Streptokokken hervorgehoben (vgl. EHRMANN). BERGSTRAND glaubt an die ätiologische Bedeutung der vergrünenden Streptokokken bei akuter gelber Leberatrophie.

Heute steht es fest, daß Hepatitis epidemica eine Krankheit sui generis ist. Sie zeigt ein eigenartiges, seit Jahrhunderten bekanntes, klinisches Bild mit einem entsprechenden pathologischen Befund. Auch epidemiologisch verhält sie sich wie eine nosologische Einheit mit nachgewiesener Kontagiosität. Ihre Ätiologie kann daher nur durch die Existenz eines besonderen spezifischen Erregers erklärt werden.

Einige von den Autoren glauben den Erreger der Hepatitis epidemica in der *Coligruppe* sehen zu müssen. HASSMANN beobachtete bei einem Ikteruskranken 1½ Monate alten Brustkinde eine Verdrängung der Bifidusflora des Darmes durch Paracoli-Colistäbchen, die sich durch das Serum des Kindes agglutinieren ließen. In der Rekonvaleszenz trat wieder Bifidus an ihre Stelle. Auch GRUNKE weist auf die mögliche Bedeutung des Coliinfektes des Duodenum und der Gallenwege in der Ätiologie des „Icterus simplex“. LUSCHI fand bei einer Leiche in der Leber

und Galle Paracolistäbchen. WILLCOX hält das Wildwerden gewöhnlicher Coli bzw. Faecalisstäbchen bei Gelbsucht, wie der Pneumokokken oder Influenzastäbchen bei Erkältungskrankheiten für wahrscheinlich. Auch PONDAL, der im Urin der Kranken häufig Eiter und Coli gefunden hat, neigt zu der Annahme, Coli könnte der Erreger der epidemischen Gelbsucht sein. VIGUIER will eine Soldatenepidemie auf das Einatmen des Humusstaubes von einer Stelle, wo über ein Jahrzehnt vorher ein Abtritt war, zurückführen. Als Ursache spricht er die vielleicht im Staub noch enthaltenen Colistäbchen (sic!) an. Eine recht abenteuerliche Vermutung. An sich sind das alles Befunde, die bei einem ständigen Darmbewohner ebensogut als Zufallsfunde gedeutet werden können. Die meisten Bearbeiter der Frage vermißten Coli in der Leber und den Gallengängen. FLESCHE konnte keine Agglutination von Colistämmen aus dem Stuhl der Kranken mit ihrem eigenen Serum erzielen.

DRESEL und MARCHAND haben eine starke Agglutination von *Ruhrbacillen* mit dem Blut von 5 Ikterusfällen beobachtet. FLEXNER-Stämme wurden am deutlichsten zum Teil bis zu einer Verdünnung 1:200 agglutiniert. Nur 2 von diesen Gelbsuchtfällen waren akute Erkrankungen. Die 3 weiteren Fälle verteilten sich je auf eine Cirrhose, ein Coliempyem der Gallenblase und ein Carcinom der Gallenblase. Trotzdem vermuten DRESEL und MARCHAND, daß der Erreger der Gelbsucht den Ruhrbacillen nahestehe und mit diesen eine Gruppenagglutination erziele. WILLCOX sah 1917—1918 in den Dardanellen und Mesopotamien die Hepatitis epidemica 3 Wochen nach der Ruhrepidemie auftreten. Auch klinische Überschneidungen konnten beobachtet werden. Er erwägt daher die Möglichkeit auch eines ätiologischen Zusammenhanges. Auch RUGE sah das Serum der Gelbsuchtkranken nicht selten mit Y, seltener mit FLEXNER- oder SHIGA-KRUSE-Stämmen agglutinieren. Er hält diese jedoch für unspezifisch, um so mehr als gesunde Kontrollen ebenfalls positive Ausschläge geben konnten.

Mit viel gewichtigeren Gründen suchen zahlreiche Forscher den Erreger der Hepatitis epidemica in der *Typhus-Paratyphusgruppe*. Ein argentinischer Arzt (M. A. J.) glaubt einen engen epidemiologischen Zusammenhang zwischen Unterleibstyphus und Hepatitis epidemica feststellen zu können und führt diese auf eine direkte Invasion der EBERTHSchen Stäbchen in die Gallenwege aus dem Darm zurück. Eine ähnliche Meinung vertreten auch LAIGUEL und LAVASTINE. RUGE konnte unter 17 Ikteruskranken bei 8 positive Typhusagglutinationen in einer Verdünnung von 1:50—1:400 (in dieser Verdünnung 2mal) und 1mal eine positive Paratyphus-A-Agglutination in einer Verdünnung von 1:100 nachweisen. Mit Paratyphus B agglutinierte das Blut von 9 Patienten; 1mal darunter in einer Verdünnung 1:400. Von den 22 gelbsuchtkranken Luetikern haben entsprechend elf, zwei bzw. zehn Fälle agglutiniert (in je 2 Fällen mit Typhus bzw. Paratyphus-B noch in einer Verdünnung 1:400). Bei 3 von 110 darauf untersuchten Fällen (2,7%) konnte RUGE im Stuhl Paratyphus-B-Stäbchen nachweisen. Diese Befunde veranlassen RUGE zur Annahme, daß ein der Typhus-Coligruppe nahestehender Erreger die Ursache der epidemischen Hepatitis vielleicht sein könnte. Er stellt die Vermutung auf, „daß der als Erreger vermutete Bacillus im Lebergewebe selbst steckt und sich so einem Nachweis entzieht, nachdem er während der Inkubationszeit auf dem Blutwege oder im Magen-Darmkanal aufwärts zur Leber gewandert ist. Der Paratyphus B spielt vielleicht die Rolle eines Begleitbacteriums“.

CANTACUZÉNE hat 1917 in Rumänien eine ausgedehnte Ikterusepidemie bei den rumänischen Truppen beobachtet. Er fand in einem Drittel der darauf untersuchten Blutkulturen ein gramnegatives bewegliches Stäbchen. Gelatine wurde nicht verflüssigt, Indol nicht gebildet. Auf *Drigalski* wuchsen diese Stäbchen in blauen Kolonien. Sie haben vergärt — Glucose, Lävulose und Galaktose. Hin und wieder auch Maltose und Mannit. Saccharose, Lactose, Inulin und Dextrin blieben unverändert. 12 von den darauf untersuchten Stämmen agglutinierten mit Paratyphus B-Serum bis zu den Verdünnungen 1:500 und 1:2000. Nur 2 Stämme wurden nicht agglutiniert. Das Blut der Kranken agglutinierte unregelmäßig bald den einen bald den anderen von den Stämmen. Die gleichen Bakterien fand CANTACUZÉNE im Stuhl, einmal auch bei einer Milzpunktion und einmal in der Galle eines Verstorbenen. Aus dem Blut konnten sie nur während des Fiebers gezüchtet werden. Niemals fand er andere pathogene Keime. 10 Personen, die vor einem halben Jahr gegen Typhus und Paratyphus geimpft wurden, wurden versuchsweise außerhalb der Epidemie mit Reinkulturen der CANTACUZÉNESchen Stämme infiziert. 8 davon tranken die Reinkulturen, 2 wurden intravenös gespritzt. Die beiden Gespritzten blieben gesund; einer von den 8, die Kulturen getrunken haben, zeigte 24 Stunden später eine Temperatursteigerung von $1\frac{1}{2}^{\circ}$. 6 weitere zeigten eine leichtere Temperatursteigerung, die 2 Tage anhielt und von einer leichten Gelbfärbung der Skleren, Übelkeit und Empfindlichkeit der Gallenblase begleitet wurde. Der eine erkrankte schließlich mit einer leichten aber typischen ikterischen Hepatitis, die 10 Tage lang anhielt. Verfasser vermutet, daß es sich um atypische Paratyphusbacillen handelt, die ikterogene Eigenschaften angenommen haben. Er glaubt dabei an die Möglichkeit einer Modifikation von Paratyphusstäbchen bei den gegen Paratyphus geimpften Soldaten. Er führt als Beweis einen Fall an, wo in einer Familie aus 6 Mitgliedern die Geimpften an Ikterus, die Nichtgeimpften an typischem Paratyphus erkrankten. In der Russischen und Türkischen Armee, wo die Impfungen nicht durchgeführt waren, trat angeblich kein Ikterus auf. Zu gleicher Zeit herrschte diese Krankheit in der Rumänischen und in der verbündeten Armee bei Dardanellen, die beide durchgeimpft waren. Wenn auch diese letzte Vermutung CANTACUZÉNES kaum einer Kritik standhalten kann — handelt es sich doch bei den meisten Hepatitisepidemien unter der Zivilbevölkerung um nichtgeimpfte Personen — so verdienen doch seine bakteriologischen Befunde die größte Beachtung. Das um so mehr, als eine eigentliche Nachprüfung dieser Befunde nicht vorhanden ist, da nur die wenigsten Autoren in der Lage waren, die Kulturen aus dem Blut der fiebernden Hepatitiskranken anzulegen. Denn, wie oben bereits besprochen, gelangen ja die meisten Patienten in die Behandlung bereits nach dem Ausbruch der Gelbsucht.

RAYMOND, ORTICONI und PARISOT sahen im Herbst 1915 eine Häufung typischer Fälle von Hepatitis epidemica unter paratyphösen Kranken. Aus dem Blut konnten sie häufig Paratyphus B-Stäbchen züchten. FRUGONI und CANNATA untersuchten bakteriologisch die Ausscheidungen von 48 Patienten. Sie fanden 11mal Paratyphus B und 1mal Typhusstäbchen in der Galle; 3mal Paratyphus B im Stuhl. 15 Seren agglutinierten Typhuserreger in einer Verdünnung 1:50 bis 1:100; 16 Paratyphus B-Stäbchen in einer Verdünnung 1:50—1:200. Alle Kranke waren gegen diese beiden Krankheiten geimpft. Die Verfasser nehmen eine Infektion mit einem wenig virulenten Stamm der Paratyphusgruppe an.

CARNOT und WEILL-HALLÉ isolierten bei 5 Fällen der Hepatitis epidemica (die Verfasser selbst sind irrtümlicherweise der Meinung, sie hätten es mit WEILLScher Krankheit zu tun) aus dem Stuhl paratyphusähnliche Keime. Die Stämme agglutinierten in hohen Verdünnungen mit dem Serum der Patienten. Typhus und Paratyphuserreger konnten nicht agglutiniert werden. CARNOT und WEILL-HALLÉ sprechen von einem „ikterogenen“ Stäbchen aus der Paratyphusgruppe mit „einer besonderen Affinität zu den Gallenwegen“. FRUGONI, GARDENGI und ANCONA fanden bei einem Drittel ihrer hepatitiskranken Soldaten entweder im Stuhl oder Galle Paratyphus B-ähnliche, viel seltener Paratyphus A-ähnliche Stäbchen. ANIGSTEIN und MILINSKA, die Gelbsucht 1921/22 in Polen beobachtet haben, haben 67 Blutseren mit 17 verschiedenen Salmonellen-Stämmen agglutiniert. Stamm STANLEY agglutinierte mit 56 von den Seren. Manche von diesen Seren agglutinierten noch in einer Verdünnung von 1:6400. Kontrollversuche mit 85 normalen Seren ergaben nur in 3 Fällen eine positive STANLEY-Agglutination. ANIGSTEIN und MILINSKA glauben daher, daß Bacillen, die der Breslau-Gruppe, besonders aber dem Stamm STANLEY nahestehen, eine Rolle in der Ätiologie der Gelbsucht spielen müssen. Aus dem Blute von 3 Schwerkranken konnten sie Bacillen züchten, die biochemisch dem Paratyphus B, serologisch dem Paratyphus C entsprachen. Auch aus dem Harn eines Kranken konnten sie die gleichen Bacillen züchten. 4 weitere aus dem Harn gezüchteten Stämme agglutinierten unspezifisch. Diese paratyphusähnlichen Bacillen waren Kaninchenpathogen; in der Leber der Tiere konnte trübe Schwellung der Leberzellen, nekrotische Herde im Parenchym und Pericholangitis festgestellt werden. Die Autoren nehmen an, daß auch beim Menschen die Schädigung der Leberzellen durch diese im Blut kreisenden Bacillen hervorgerufen wird.

NETTER und RIBADEAU-DUMAS fanden bei 10 Hepatitiskranken Agglutinationswerte im Serum für Paratyphus A von $\frac{1}{40}$ — $\frac{1}{800}$. Von den gleichen Seren agglutinierten 9 Typhusstäbchen in Verdünnungen $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{40}$, und 4 GÄRTNER-Stäbchen in Verdünnungen $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{200}$, in jedem einzelnen Fall schwächer als Paratyphus A-Erreger. Noch 4 weitere Gelbsuchtfälle verhielten sich serologisch wie Paratyphus A, einer agglutinierte Paratyphus B und einer GÄRTNER-Stäbchen. Weiterhin verliefen 19 von den 32 als Paratyphus A mit Hilfe der WIDALSchen Reaktion erkannten Fällen mit Gelbsucht. Verfasser schreiben daher dem Paratyphus A-Bacillus eine ätiologische Rolle bei Hepatitis epidemica zu. COSTA, ROMARY, MONTEL und BOYER fanden im Blute von 4 aus 7 Fällen epidemischer Gelbsucht ebenfalls atypische Paratyphus A-Bacillen. SOHIER, PARNET und HENRY haben aus dem Blute einer gutartigen Gelbsucht Paratyphus C-Keime („s. cholera suis var. KUNZENDORF“) gezüchtet. CARDUCCI fand auch paratyphusähnliche Bacillen bei Hepatitis epidemica (vgl. auch NELL, BOURDINIÈRE, WIDAL, LEMIERRE und BENARD. HATIEGAN hat im Stuhl und Urin von 25 ausgesuchten schweren Fällen keine brauchbaren bakteriologischen Befunde erhoben. Das Blut der Kranken agglutinierte in einer Verdünnung bis 1:50 bis 1:1000 mit Typhus oder Paratyphus A oder B. Bei 50 Fällen hat er die mit Hilfe der Duodenalsonde gewonnene Galle untersucht. In 62% dieser Fälle wuchs aus der Galle ein sehr lebhaft bewegliches Stäbchen, das weder mit Typhus- noch Paratyphuseren agglutinierte. Das Stäbchen war kurz und schlank und wuchs auf Nährböden wie Coli. Nur 20% der Krankenserum agglutinierten dieses Stäbchen in geringen Verdünnungen (1:50—1:150). Es aggluti-

nierten vorwiegend die Seren der Patienten, von denen die betreffenden Stämme stammten. Blutseren von 10 Kontrollkranken ohne Gelbsucht agglutinierten diese Stämme in einer Verdünnung 1:50. Unter 20 Kontrollfällen gelang es bei keinem einzigen, aus der Galle solche Stäbchen zu züchten. In 5 Gelbsuchtfällen mit septischem Fieber konnten die gleichen Stäbchen auch aus dem Blute gezüchtet werden. Aus dem Stuhl demgegenüber nie. Verfasser glaubt an eine enterogene Infektion durch das Fleisch notgeschlachteter Tiere, das von Soldaten gegessen wurde.

Diesen positiven, serologischen und bakteriologischen für eine Verwandtschaft des Erregers der Hepatitis epidemica mit Typhus-Paratyphus-Gruppe sprechenden Befunden, stehen eine Menge von negativen Befunden gegenüber (BRUGSCH und SCHÜRER, KRAUSE, MATHIAS, LÖWENBERG, PONDAL, MEERSSEMAN, DONDI, WILLCOX, LANGER, SCHIFF und ELIASBERG, BASHFORD, TROISIER, LISNEY, HOTTINGER und JÄGGI — zit. nach BLOCH, BATES, WADSWORTH, LANGWORTHY, STEWART, MOOR und COLEMAN, POPOVICI-LUPA und PETRESCU-COMAN, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ, auch DRESEL und MARCHAND, soweit es die Typhus-Paratyphus-Gruppe angeht, u. v. m.). DONDI fand keine Beziehungen auch zu Bang oder Melitensis. TOOMEY geht sogar so weit, daß er zwei gutartige Gelbsuchtsarten, eine durch paratyphusähnliche Keime, die andere durch Virus verursachte unterscheiden will. Nun weisen GARNIER und REILLY mit Recht darauf hin, daß der Befund eines Keimes im Blut noch keineswegs bedeute, daß dieser Keim auch tatsächlich der Erreger der in Frage kommenden Krankheit ist. Gerade Paratyphuserreger finde man beim Scharlach, bei Masern, bei Tuberkulose, bei Pneumonie, bei Maltafieber, bei Leukämie, bei Pappataci, bei Ruhr, bei Malaria, beim Fleckfieber. So betrachten die beiden Autoren die CANTACUZÉNESCHEN Befunde z. B. als eine sekundäre Infektion. Sie selbst fanden bei Icterus epidemicus auch Paracolibacillen, die 1:50 agglutiniert wurden. Sie sprechen diese allerdings nicht als Erreger an. Von den serologischen Befunden wurden viele bei den gegen Typhus und Paratyphus schutzgeimpften Soldaten erhoben. Auch wird von vielen Seiten immer wieder darauf hingewiesen, daß in einem ikterischen Serum der Gehalt an unspezifisch agglutinierenden Stoffen, unabhängig von der Herkunft der Gelbsucht, und nicht nur gegen Typhus-Paratyphus-Gruppe, sondern z. B. auch gegen Tuberkulosestäbchen, Cholera vibrionen, *Pyocyanus* häufig steigt (SACHS, GRÜNBAUM, ECKARDT, MEGELE, LANGSTEIN und MEERWEIN, KÖNIGSTEIN, JOACHIM, STEINBERG, EISENBERG und KELLER). BARKER und SLADEN haben z. B. bei 6 Fällen WEILSCHER Infektion agglutinatorisch verwandtschaftliche Beziehungen zu einem Paratyphusstamm gefunden (die Verfasser selbst wollen eine andere Diagnose ihren Fällen beilegen). Es sei allerdings erwähnt, daß diese unspezifisch agglutinierende Fähigkeit des ikterischen Serums nicht von allen Forschern bestätigt werden konnte (vgl. KENTZLER, STERN, BLUMENTHAL). Endlich darf nicht außer acht gelassen werden, daß es sich in einigen Fällen tatsächlich um von Gelbsucht begleitete Paratyphen oder Typhen handelt, und nicht um eine echte Hepatitis epidemica. *Trotz aller dieser Einwände sind die Befunde, die zugunsten einer Paratyphus verwandten Ätiologie der Hepatitis epidemica sprechen, von einem solchen Format, daß man nicht einfach an ihnen vorbei zur Tagesordnung übergehen kann. Erst eine ernstliche Nachprüfung an Hand eines zahlreichen Materials wird diese Frage endgültig — wahrscheinlich im negativen Sinne — lösen können.*

Die hin und wieder, vor allem in der Praxis, vertretene Ansicht — *Hepatitis epidemica* sei eine „Art“ Grippe, hält der Kritik nicht stand. Wie bereits oben S. 263 besprochen, bestehen zwischen beiden Krankheiten weder epidemiologische noch klinische Zusammenhänge. BONOME (zit. nach COCKAYNE) fand zwar im Blut, Leber und Milz zweier hepatitiskrankter Kinder Influenzastäbchen in Reinkultur. WADWORTH, LANGWORTHY, STEWART, MOORE und COLEMAN fanden jedoch im Nasen-Rachenraum der Hepatitiskranken Influenzastäbchen nicht häufiger als sonst. COMBY (zit. nach LANGER) sah unter 218 influenzakranken Kindern nur einmal Ikterus. LANGER konnte bei Ikteruskranken nie eine deutliche Ausprägung von Influenzasymptomen feststellen (vgl. auch TOOTH und PRINGLE, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ u. a. m.). LESLIE (USA.) sah 1907 in einem Bezirk Grippe, gänzlich ohne Gelbsucht, auftreten. Ein Jahr später 1908/09 wurde der gleiche Bezirk von *Hepatitis epidemica* heimgesucht. Diesmal fehlte die Grippe vollständig. Auch RANKIN, GULLEN, FLESCHE lehnen jede Beziehung der *Hepatitis epidemica* zur Influenza ab (demgegenüber STOKES, RUEDEMANN und LEMON).

GUTHRIE (zit. nach COCKAYNE) sah 6 Kinder und eine Krankenschwester an *Parotitis epidemica* erkranken. Gleichzeitig erkrankten eine weitere Schwester an Gelbsucht und noch eine an *Parotitis epidemica* mit Erbrechen und Schmerzen im Epigastrium. GUTHRIE spricht die Vermutung aus, daß es sich hier um eine Wechselwirkung zwischen *Parotitis*, Pankreatitis und *Hepatitis* handeln könnte. Wohl ein zufälliger Befund.

Darmprotozoen wurden ebenfalls in Verbindung mit *Hepatitis epidemica* gesetzt (s. GIBSON). WESTPHAL fand häufig im Stuhl wie Duodenalsaft der Gelbsuchtkranken *Lambli*a intestinalis. Er glaubt an engere Beziehung dieser Befunde zum Krankheitsbilde. Demgegenüber sei hervorgehoben, daß der *Lambli*asis einem wohl definierten, klinischen Bild mit chronischer Enteritis, allgemeinem Kräfteverfall, auch Beschwerden seitens der Gallenblase und Appendix, jedoch stets ohne Gelbsucht, entspricht (VÉGHÉLYI, CADE und MILHAUD, v. FRIEDRICH, HEILMANN, PORGES, BREIER). v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ konnten *Lambli*en nur ausnahmsweise in dem Duodenalinhalte von Hepatitiskranken feststellen (vgl. auch FELSENRICH und SATKE).

Einige Male sind *Ascariden* in Verbindung mit *Hepatitis epidemica* gebracht worden (LOBSZOW, BLASSBERG). Diese Meinung, geschweige daß sie weder das klinische Bild, noch die Epidemiologie der *Hepatitis epidemica* erklären könnte, konnte in keiner Weise bestätigt werden. JEHN hat bei 144 hepatitiskranken Insassen einer Irrenanstalt mehrfach auf Verwurmung geachtet und keine entdecken können (s. auch TOOTH und PRINGLE, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ).

DESZIMIROVICS, der im Frühjahr 1915 an der Ostfront zahlreiche Gelbsuchterkrankungen unter den Truppen beobachtet hat, fand im Blut *kleine Ringe* und *merozoitenartige Gebilde*. Auch gametenartige Körper glaubte er nachgewiesen zu haben. Er vermutet daher, daß es sich um eine Abart der, vielleicht tropischen Malaria von einer geringen Virulenz handelt. Seine Untersuchungen hat er in Südostgalizien ausgeführt, wo Malaria endemisch ist. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß er einer Täuschung, in dem er eine bestehende Malariainfektion für die Ursache der Gelbsucht gehalten hat, zum Opfer gefallen ist. BEYREIS hat bei der Kieler Epidemie 1921 zahlreiche dicke Tropfen auf Parasiten untersucht,

stets mit negativem Erfolg. ANDERSON fand unter 16 Ikteruskranken in einer malariaverseuchten Gegend Indiens in keinem einzigen Fall Malariaparasiten im Blut.

Eine Reihe von Autoren versucht verständlicherweise in Analogie mit der WEILSchen Krankheit eine Spirochäte als Erreger der Hepatitis epidemica ausfindig zu machen (ARZT, v. BENCZÚR). WILLETT, SIGOLOFF und PFAU beschreiben eine Epidemie der Gelbsucht unter den Mitgliedern eines katholischen Internats in St. Louis (Oktober 1934). Von 132 Konviktmitgliedern erkrankten nach und nach 38, außerdem erkrankte einer von dem erwachsenen Personal und ein Kind, das im Internat gearbeitet hatte. Zwar blieben 4 Meerschweinchenversuche mit Blut, auch die Untersuchungen von 48 Urin- und Auswurfproben im Tierversuch und im Dunkelfeld ohne Resultat. Auch die weiteren Meerschweinchenpassagen von primären Versuchstieren blieben erfolglos. Dafür wurden in allen Behältern mit dem Weihwasser meerschweinchenapathogene Leptospiren festgestellt. Nachdem eine Desinfektion des Weihwassers vorgenommen wurde, hörte die Epidemie auf. So glaubt der Verfasser eine milde Leptospireninfektion in Erwägung ziehen zu müssen. Zieht man jedoch in Betracht, daß die Morbidität innerhalb des Konvikts bereits vor der Durchführung der Säuberungsmaßnahmen eine recht hohe war und zu gleicher Zeit in verschiedenen Staaten von USA. Gelbsuchtepidemien herrschten, so scheint die Annahme des Erlöschens der Epidemie infolge der Durchseuchung der Konviktbelegschaft wahrscheinlicher. Bei den im Weihwasser gefundenen Spirochäten wird es sich wohl um apathogene Wasserleptospiren gehandelt haben. Um ähnliche Keime wird es sich bei dem Befund von MANINE, CRISTAN und PLAZY (zit. nach POPOVICI-LUPA) von *L. icterogenes*-ähnlichen Spirochäten im Harn von Hepatitiskranken handeln (vgl. auch ELLIOT). GARNIER und REILLY, die eine Leptospirenätiologie für Hepatitis epidemica ablehnen, haben ebenfalls hin und wieder bei Hepatitiskranken saprophytäre Meerschweinchen apathogene Leptospiren gefunden (vgl. auch HINDLE).

Auch PETTIT (zit. nach BATES) erwägt die Möglichkeit des Vorhandenseins neben der WEILSchen Krankheit einer zweiten leichteren Spirochätengelbsucht. Diesen Vermutungen gegenüber stehen zahlreiche, zum Teil sehr gründliche tierexperimentelle, bakteriologische und serologische Untersuchungen auf das Vorhandensein der Spirochäten bzw. ihrer Antikörper im Blut, Urin, Duodenalsaft, Leber und Milz von den Verstorbenen und Operierten, Leber- und Milzpunktaten, Stuhl der Hepatitiskranken. Diese Untersuchungen blieben sämtlich ohne Erfolg (LISNEY, PONDAL, BATES, DONDI, COURMONT, WILLCOX, YENIKOMSHIAN und DENNIS, ICKERT, SCHIFF und ELIASBERG, NEILL, BLUMER, HESS, GRUMBACH, BLOCH, HISCOCK und ROGERS, WADWORTH, LANGWORTHY, STEWART, MOORE und COLEMAN, CUMMING, BASHFORD, MONTFORD, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ u. v. a.). Auch kennen wir in dem sog. Schlamm oder Erntefieber (Wasserfieber der russischen Autoren) eine durch gutartigere Verwandte der *Leptospira icterogenes* die *L. gryppo-thyphosa* hervorgerufene Krankheit. Diese verläuft nur ganz selten mit Gelbsucht (vgl. BASCHENIN, MURATOVA und JABLOKOV, EPSTEIN und TARASSOW — zit. nach RIMPAU, SCHLOSSBERGER und KATHE, PRAUSNITZ und LUBINSKI, RIMPAU, LOHMÜLLER, JOERDENS, v. MORITZ und ILLÉNYI). Das gleiche gilt für die durch *L. canicola* hervorgerufene Gastroenteritiden (RIMPAU). Es ist wichtig, daß sich gerade KATHE, der

Mitentdecker der *L. gryppo-typhosa* und Kenner des Schlammfiebers, gegen die Leptospiren und für die Virusätiologie der Hepatitis epidemica ausspricht.

An dieser Stelle sei der Ansicht von PIELSTICKER, der im Sommer 1920 in Essen eine mit Gingivitis einhergehende Hepatitisepidemie beobachtet hat, gedacht. Er brachte die Krankheit mit der PLAUTSchen Fusospirochätose im Zahnfleisch des Kranken in Zusammenhang.

Die heute am meisten vertretene Auffassung über die Ursache der Hepatitis epidemica ist wohl die *Virusätiologie* (KATHE, SERGEANT, FINDLAY und Mitarbeiter, LOEPER, LISNEY, KIENAST, HOLM, RIMPAU). Außer des rein negativen Beweises — der Unmöglichkeit einen sichtbaren Keim, für das Entstehen der Hepatitis epidemica verantwortlich zu machen, sprechen dafür die oben S. 269 besprochenen Erfahrungen von PROPERT, MACNALT und FINDLAY mit der Übertragung der Hepatitis epidemica durch steriles Menschenserum. Auch die von FINDLAY, DUNLOP und BROWN beobachtete Laboratoriumsinfektion eines Mitarbeiters mit den sterilen Blutseren von Hepatitiskranken (der betreffende war der einzige, der in dem Laboratorium mit den Seren, und zwar seit Wochen, in Berührung kam; seine Umgebung war frei von Hepatitiskranken) spricht im gleichen Sinne. Weniger überzeugend sind die Hinweise von FINDLAY auf die Inkubationslänge, Leukopenie mit relativer Verminderung von Polymorphkernigen, als weitere Beweise für die Virusnatur des Erregers.

Der Volksmund bringt häufig die Hepatitis epidemica mit *Zoonosen* verschiedener Art in Verbindung. An erster Stelle steht wohl die Maul- und Klauenseuche. Hier handelt es sich nur um einen Aberglauben. Nicht nur, daß die seltenen Infektionen des Menschen mit Aphthen unter einem gänzlich anderen, dem Krankheitsbild der Tiere ähnlichen Syndrom zu verlaufen pflegen, auch eine epidemiologische Verbindung zwischen beiden Krankheiten konnte nie festgestellt werden (MEINERT, HESS, v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ). Auch irgendwelche Zusammenhänge mit den Krankheiten anderer Tiere (Hunde, Katzen, Geflügel) scheinen nicht zu bestehen. ANDERSEN und TULINIUS versuchen neuerdings die Hepatitis epidemica mit der Hepatitis der Schweine in Verbindung zu bringen. Bei gelegentlicher Ausbreitung einer Hepatitisinfektion aus einem Fleischerhaus, wo das Fleisch eines gelbsüchtigen Schweines verzehrt wurde, sind sie auf diese Möglichkeit aufmerksam geworden. Der hohe Prozentsatz der Erkrankungen auf dem Lande (Dänemark 5,2—30‰ für die Jahre 1930—1934) im Vergleich zu Kopenhagen (3,44‰) spräche gegen die Tröpfcheninfektion, stimme aber mit dem größeren Verzehr des nachlässiger als in der Großstadt kontrollierten Schweinefleisches in Form von nicht ausreichend sterilisierten Wurst- und Räucherwaren. Verfasser wollen eine Paralleltät des Verlaufes der Hepatitis epidemica des Menschen und der Schweine sehen. Wie aus Abb. 13 leicht zu ersehen ist, besteht diese nicht. Es gelang ihnen durch Verfütterung von 50—100 ccm des Duodenalsaftes von hepatitiskranken Menschen bei den auf Hungerdiät gesetzten Schweinen, Gelbsucht und Hepatitis hervorzurufen. Der Versuch gelang bei 13 von 17 Tieren. Diese konnte dann auf weitere Schweine übertragen werden. 2 Versuche mit dem intravenös gespritzten Krankenblut ergaben keine sicheren Resultate. Die mit der Leber der kranken Schweine gefütterten Ratten starben innerhalb von etwa 2—4 Tagen. Meerschweinchen und Hühner blieben gesund. Chorio-Allantois-Kulturen mißlangen. Diese sehr interessanten Versuche bedürfen weiterer Nachprüfung.

v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ gelang in keinem von den von ihnen untersuchten von Hepatitis epidemica ergriffenen Dörfern das Vorkommen der Schweinegelbsucht festzustellen. Diese kam in den betroffenen Bezirken zum Teil seit Jahrzehnten nicht vor.

Bis auf die Untersuchungen von ANDERSEN und TULINIUS ist es bis jetzt nicht möglich gewesen, ein für Hepatitis epidemica empfängliches Tier zu finden, was die Versuche über Ätiologie dieser Krankheit äußerst erschwert. Meerschweinchen, Affen-Macac. mulatta und rhesus, Cercopithecus aethiops — Igel, Hunde, Katzen, Ratten, Mäuse, Frettchen, Kaninchen, Feldmäuse, Hühner, Tauben — intravenös, intraperitoneal, subcutan, intracerebral und intranasal mit Vollblut, Serum, Nasenspülwasser, Urin, Stuhl der Hepatitiskranken, zum Teil aus dem

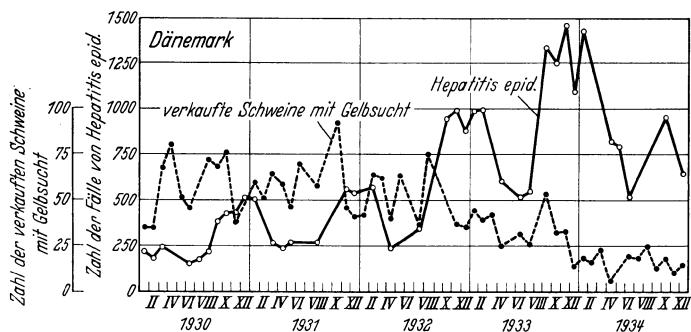


Abb. 13. (Aus ANDERSEN.)

präakterischen Stadium der Krankheit entnommen, gespritzt bzw. instilliert, blieben stets gesund (FINDLAY, MACCALLUM und MURGATROYD, JONES und MINOT, THEWLIS und MIDDLETON, BEEUWKES, WALCOTT und KUMM; BATES¹; v. BORMANN, BADER, DEINES und UNHOLTZ u. a.). Nur ICKERT will gesehen haben, daß die mit 1—5 ccm Blut von Hepatitiskranken intraperitoneal gespritzten Meerschweinchen 6 Tage nach der Injektion eine Gewichtsabnahme zeigten. Und diese wiederholte sich 2—3mal (6./7., 12./13., 20 und 27. Injektionstag). ICKERT glaubt auch bei Kranken alle 6 Tage einen leichten Fieberanstieg beobachtet zu haben (s. oben S. 224). Er spricht von einem „6-Tagefieber“ und hält den Meerschweinchenversuch für die Differentialdiagnose des Icterus epidemicus für wichtig. Die von ihm festgestellten Gewichtsabnahmen betragen von 644 auf 600 und 615 auf 590 (sic!). Das sind Gewichtsschwankungen, wie man sie innerhalb eines Tages, je nachdem ob man das Tier vor oder nach der Fütterung wiegt, erzielen kann. Von einer krankhaften Gewichtsabnahme kann hier keine Rede sein. Die von COSTA und TROISIER mit einem aus Leber eines Kranken isolierten Virus bei Versuchen mit Kaninchen und Hunden angeblich erhaltenen Erfolge, harren einer Nachprüfung.

Sporadischer katarrhalischer Ikterus.

Zahlreiche Ärzte bezweifeln heute die Existenz eines selbständigen Krankheitsbildes, welches bald als „idiopathischer“ bald als „sporadischer“ Ikterus

¹ Siehe auch „Epidemic jaundice“. In Lancet 1931 I, 1197.

bzw. katarrhalischer Ikterus bezeichnet wird. Der sporadisch auftretende sog. „katarrhalische Ikterus“ läßt sich weder klinisch noch epidemiologisch von der Hepatitis epidemica unterscheiden (NEUMANN, TROISIER, LINDSTEDT, BLUMER, ANIGSTEIN und MILINSKA, STOKES, RUEDEMANN und LEMON). Der Verlauf, die Veränderungen im Blutbild (s. JONES und MINOT), die Prognose u. a. m. sind bei beiden Formen identisch. Die geringfügigen Unterschiede, die man hin und wieder zwischen den beiden Syndromen zu konstruieren versucht, reichen bei der oben geschilderten Unbeständigkeit der einzelnen Symptome der Hepatitis epidemica in keiner Weise aus, um die beiden Krankheitsbilder klinisch auseinanderzuhalten und somit zu zwei verschiedenen klinischen Einheiten zu erheben (vgl. BLOCH, COSTA und TROISIER). Auch die „sporadische“ Gelbsucht tritt hauptsächlich im Herbst und Winter auf. Die Über-

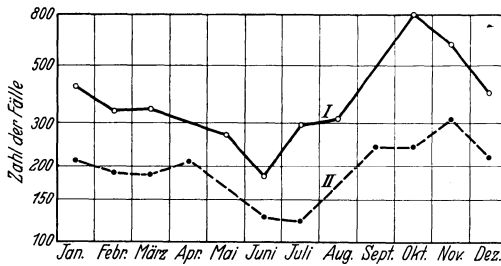


Abb. 14. Anzahl der Fälle von I. epidemischem, II. sporadischem Ikterus in Schweden in den Jahren 1931–1937, nach Monaten aufgeteilt. (Aus SELANDER, S. 105).

einstimmung der Kurve ihrer jahreszeitlichen Morbidität mit der entsprechenden Kurve der epidemischen Fälle tritt mit aller Deutlichkeit aus der, der Arbeit von SELANDER entlehnten Abb. 14 hervor (vgl. auch WALLGREN, BLUMER). Die „gewöhnliche katarrhalische“ und die epidemische Gelbsucht bilden epidemiologisch ein Ganzes (NEUMANN). Die Altersverteilung des sporadischen

Ikterus ist im Gegensatz zu der landläufigen Meinung keine andere als bei Hepatitis epidemica (WALLGREN). *Dementsprechend werden die einzeln auftretenden Fälle der „einfachen“ Gelbsucht heute von sehr vielen als sporadische Fälle der Hepatitis epidemica angesprochen* (RUGE, LINDSTEDT, YENIKOMSHIAN und DENNIS). FREUDENBERG und BRÜHL nehmen dementsprechend für sporadische Fälle der Gelbsucht auch die gleiche infektiöse Genese wie für Hepatitis epidemica an (vgl. auch COCKAYNE).

SELANDER, der das Problem der Identität der sporadischen Gelbsucht mit der epidemischen zum Gegenstand einer sehr sorgfältigen Untersuchung machte konnte ebenfalls das gleiche klinische und epidemiologische Verhalten bei den Krankheitsbildern bestätigen. In gleicher Weise treten sie hauptsächlich zur Herbst-Winterzeit auf, befallen gleich oft beide Geschlechter und vorwiegend das Alter zwischen 2 und 15 Jahren. Auch ihre Verteilung auf Stadt und Land ist die gleiche. Den einzigen Unterschied glaubt SELANDER in dem Verhalten der Inkubationszeit, die bei sporadischen Fällen sehr lang über mehrere Monate sich erstrecken soll, zu sehen. Und aus diesem Grund will SELANDER die alte Einteilung in zwei verschiedene Krankheiten beibehalten wissen. FINDLAY, DUNLOP und BROWN, auch BLUMER, die wie die meisten Ärzte, die sich mit der Frage besonders beschäftigt haben, zu der Annahme der Identität von beiden Krankheitsbildern neigen, weisen mit Recht daraufhin, daß die Entscheidung dieses Problems erst nach der Entdeckung des Erregers oder nach dem Ausfindigmachen einer hepatitisempfindlichen Tierart möglich sein wird.

Zusammenfassung.

1. Die *Hepatitis epidemica* zeigt ein eigenartiges klinisches wie pathologisches Bild. Epidemiologisch verhält sie sich wie eine kontagiöse nosologische Einheit. Ätiologisch muß daher die Existenz eines besonderen spezifischen Erregers angenommen werden.

2. Vielfach sind in dem Stuhl, Urin, Galle und Blut von Hepatitiskranken Stäbchen aus der Coli-Typhus-Paratyphus-Ruhrgruppe gefunden worden. Meistens handelte es sich um Erreger, die in ihrem Verhalten an Paratyphus B-, A- und C-Stäbchen erinnerten, mit diesen aber nicht identisch waren. CANTACUZÉNE scheinen mehrere Versuche am Menschen durch perorale Verabreichung einer Reinkultur eines derartigen Stäbchens, *Hepatitis epidemica* hervorzurufen, gelungen zu sein. Auch Typhus-Ruhr und Paracoli-Coli ähnliche Stäbchen sind manchmal gefunden worden. Serologisch reagierte das Serum der Kranken vielfach mit den Erregern dieser Gruppe. Diese Befunde konnten in zahlreichen anderen ebenso genauen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Es wird sowohl auf die Möglichkeit, daß es sich bei den positiven Ergebnissen um zufällige Nebenbefunde, bei Agglutination um die häufig hervorgehobene Fähigkeit der ikterischen Seren unspezifisch zu agglutinieren handelt, hingewiesen. *Trotzdem sind die Befunde, die zugunsten einer mit Paratyphus verwandten Ätiologie der Hepatitis epidemica sprechen, von einer solchen Eindringlichkeit, daß zumindestens ihre ernste Nachprüfung notwendig ist.*

2. Die Unmöglichkeit, im allgemeinen einen Erreger bei *Hepatitis epidemica* zu finden, vor allem aber die beobachteten Übertragungen der Krankheit durch Einverleibung eines sterilen menschlichen Serums und eine Laboratoriuminfektion bei der Arbeit mit ebenfalls sterilem Serum von Hepatitiskranken, sprechen für die Nichterfaßbarkeit des Erregers durch unsere bisherigen Untersuchungsmittel, also für seine Virusnatur.

3. Die Untersuchungen von ANDERSEN und TULINIUS, die den Erreger der menschlichen *Hepatitis epidemica* mit dem Virus der Schweinehepatitis identifizieren wollen, und gelungene Übertragungen der menschlichen *Hepatitis* auf junge knapp gefütterte Schweine erzielt haben wollen, müssen überprüft werden. Bis auf diese Versuche gelang es noch keinem Forscher, eine *Hepatitis epidemica* auf eine der vielen Versuchstiere zu übertragen.

4. All die übrigen Versuche, die Ätiologie der *Hepatitis epidemica* zu erklären (Leptospiren, Grippeerreger, Darm- bzw. Blutprotozoen u. a. m.), halten einer ersten Kritik nicht stand.

5. Sog. „einfacher katarrhalischer“ Ikterus verhält sich klinisch wie epidemiologisch mit der *Hepatitis epidemica* identisch. Es ist äußerst wahrscheinlich, daß es sich in den meisten Fällen dabei um sporadische Fälle der *Hepatitis epidemica* handelt.

IV. Behandlung.

Von der Behandlung der *Hepatitis epidemica* ist nicht viel zu sagen. Sie bleibt nach wie vor hauptsächlich eine Diät- und Ruhetherapie. Man sorgt für einen regelmäßigen Stuhl (Calomel wird häufig besonders warm empfohlen; HOPPE-SEYLER, LEPEHNE; WILLCOX sah demgegenüber danach leicht Stomatitiden auftreten) und schont die Leber, indem man eine möglichst fett- und eiweiß-

arme Kost verabreicht. SCHIFF und ELIASBERG sahen bei Kindern keine Schädigung weder von Fett und Milch, noch von Eiweißkost. Einläufe. Bei Diarrhöen sind Adstringentien am Platze. Wärme, auch Wickel auf die Leber werden empfohlen. Auch gallentreibende Stoffe, gallensaure Salze, werden verwendet. STOKES, RUEDEMANN und LEMON empfehlen Tabletten aus Ochsen-galle. Die Azidose im Beginn der Erkrankung kann mit Alkali (Natr. citrat oder Natr. bicarb.) und Glucosezufuhr angegangen werden (BATES, WILLCOX). JONES und MINOT, vgl. auch LEPEHNE, empfehlen bei hartnäckigen Fällen die Duodenal-spülungen mit Magnesiumsulfatlösung (20—40 ccm einer 20 % -Lösung; oder auch 300 ccm einer angewärmten 15 % -Lösung). Diese sollen die Dauer der Gelbsucht abkürzen und werden vom Patienten angeblich als angenehm empfunden. Bei hohem Fieber vergesse man nicht die Hydrotherapie. Bei schweren Fällen muß zu Insulin-Traubenzucker bzw. Lävulose-therapie auch Rekonvaleszentenserum (vgl. RICHTER, EPPINGER, KLEIN, LEPEHNE) und Bluttransfusionen gegriffen werden. Vor Atophan wird wegen der Gefahr der akuten gelben Leberatrophie gewarnt (RUGE). Im großen und ganzen betreibe man nur keine Polypragmasie. Auch der leichte Kranke gehört ins Bett und sonst wird man meist mit Wärme und nicht allzu strenger Diät leicht Herr der Lage. Für die meisten Fälle gelten zurecht die Worte von SCHIFF und ELIASBERG — „Der sog. Icterus catarrhalis heilt mit und ohne Behandlung“.

VI. Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter¹.

Von

K. SCHWARTZER - Göttingen.

Mit 20 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	285
I. Einleitung	294
II. Krankengeschichte des Kindes H. B.	295
III. Das Skelettsystem	297
Anatomische Grundlagen des PALTAUF schen Zwerges S. 297. — Tierexperimentelle Untersuchungen S. 298. — Innersekretorische Korrelationen S. 299. — Zeitpunkt des Einsetzens der Funktionsstörung S. 300. — Endokrine Störungen des Fetallebens S. 300. — Wachstumsfähigkeit S. 301. — Epiphysenfugen S. 301. — Knochenkerne S. 302. — Schädelnähte S. 302. — Wachstumskurve S. 303. — Proportionen S. 304. — Kiefer und Zähne S. 305. — Akromikrie S. 306. — Akromikrie bei Sklerodermie S. 309. — Nägel S. 310. — Körperbehaarung S. 310. — Osteoporose S. 310. — SCHÜLLER-CHRISTIANS ches Syndrom S. 312. — Aseptische Knochennekrosen S. 312. — Blutkalkspiegel S. 313. — Osteosklerose S. 313. — Zusammenfassung S. 315.	
IV. Die Weichteile	316
Splanchnomikrie S. 316. — Geroderma S. 316. — Progerie S. 316. — Ateleiosis S. 317. — Kachexie S. 318. — Adipositas S. 319. — LAURENCE-BARDET-BIEDL sches Syndrom S. 319. — Grundumsatz S. 319. — Blutzuckerregulation S. 319. — Blutbild S. 320. — Genitalentwicklung S. 320. Intelligenz S. 322. — Zusammenfassung S. 323.	
V. Lokale Veränderungen an der Sella turcica	323
Röntgenuntersuchung S. 323. — Hemianopsie S. 325. — Interferometrie S. 325	
VI. Hormonbehandlung	325
Das EVANSS che Hormon S. 325. — Kritik S. 326. — Erfolge S. 327. — Passagere Wachstumsstörungen S. 328. — Antihormone S. 329.	
VII. Ergebnis	330

Literatur.

- ABT, I. A.:** The Relationship of Growth and Development to Abnormalities of Dentition. Arch. of Pediatr. 48, 705 (1931).
- ALTMANN, F.:** Hypophysärer Zwergwuchs bei einem weiblichen Individuum. Beitr. path. Anat. 85, 205 (1930).
- American Medical Association: Die Drüsen mit innerer Sekretion und ihre physiologische und therapeutische Bedeutung. Wien-Leipzig 1937.
- AMMON, R. u. W. DIRSCHERL:** Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig 1938.
- ANSELMINO, K. J. u. FR. HOFFMANN:** (1) Das Fettstoffwechsellhormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 1931 II, 2380, 2383.

¹ Aus der Universitäts-Kinderklinik in Göttingen. Direktor: Professor Dr. H. BEUMER.

- ANSEMINO, K. J., FR. HOFFMANN u. L. HEROLD: (2) Über die adrenalotrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1944.
 — — — (3) Über die parathyreotrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 45.
- APERT, E. et P. ROBIN: La Progéria (nanisme sénile de Variot). *Ses variétés cliniques. Presse méd.* **75**, 433 (1927).
- APITZ, K.: Zur Pathogenese des hypophysären Kleinwuchses. *Virchows Arch.* **302**, 555 (1938).
- ARNETH u. J. BROCKMANN: Über den qualitativen Blutbefund nach ARNETH bei einem Falle von Infantilismus. *Med. Klin.* **1922 II**, 1276.
- ARTWINSKI, E. u. B. BORNSTEIN: Zwei Fälle von Hypophysentumoren mit Störungen der Körpergröße. *Zit. Kongreßzbl. inn. Med.* **66**, 495 (1932).
- ASCHNER, B.: Physiologie der inneren Sekretionen. Leipzig-Wien 1936.
- ASHER, L. u. P. RATTI: (1) Der Einfluß des Thymus auf das Wachstum unter normalen und anormalen Bedingungen. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2051.
 — u. E. LANDOLT: (2) Die wachstumsregulierende Funktion des Thymus. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 632.
- ASSMANN, H.: Zur osteosklerotischen Anämie. (Ein Fall von Marmorknochenkrankheit.) *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 293.
- ATKINSON, B. R. B.: The Onset of Acromegaly before 15 Years of Age. *Brit. J. Childr. Dis.* **28**, 121 (1931).
- AUB, I. C. and D. M. TIBBETTS: Do the Pituitary and Adrenal Glands influence Calcium or Magnesium Metabolism? *Trans. Assoc. amer. Physicians* **51**, 129 (1936).
- BACHMANN, F.: Zur Klinik und Pathophysiologie des infantilen Zwergwuchses. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **156**, 89 (1927).
- BAENSCH: *Zit. nach SCHINZ-BAENSCH.*
- BALLMANN, E.: (1) Über Akromikrie. *Z. Konstit.lehre* **13**, 241 (1928).
 — u. I. HOCK: (2) Versuch einer anthropometrischen Analyse der Wachstumsstörungen bei hypophysären Erkrankungen. *Z. Konstit.lehre* **12**, 540 (1926).
- BARKER, L. T.: A Case of Hypophyseal Dwarfism (Nanosomia pituitaria). *Endocrinology* **17**, 647 (1933).
- BÁRSONY, TH.: (1) Antagonismus zwischen den Krankheitszeichen der Akromegalie und jenen bei Akromikrie (Sklerodaktylie, Akrosklerose). *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 750.
 — u. E. FRISCH: (2) Beiträge zur Röntgenologie „der Akrosklerose“. *Fortschr. Röntgenstr.* **47**, 287 (1933).
- BAUER, I.: (1) Über Fettansatz. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1977.
 — (2) Innere Sekretion, ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Wien-Berlin 1927.
 — (3) Hypophyse und Wachstum. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 625.
 — (4) Die endokrin Stigmatisierten. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 439.
 — (5) Der Einfluß der Nebennieren und Hypophyse auf die Blutdruckregulation und Umstimmung der Geschlechtscharaktere beim Menschen. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 361.
 — (6) Die Pathophysiologie der Hypophyse. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 673.
- BECKMANN, I. W.: A Clinical Study of 21 Cases of Tumours of the Hypophyseal Stalk. *Brain* **52**, 127 (1929).
- BÉJOT, M.: Syndromes hypophysaires. Thèse de Paris **1923**.
- BERBERICH, J.: Geburtstraumatische Veränderungen der Hypophyse. *37. Verslg dtsch. Ges. Kinderheilk.* 1926, S. 403.
- BERBLINGER, W.: Zur Kenntnis des pituitären Kleinwuchses. *Beitr. path. Anat.* **87**, 233 (1931).
- BERGONZI, M.: Contributo allo studio dell'acromicria. *Riv. Pat. nerv.* **47**, 125 (1936).
- BERNHARDT, H.: (1) Beitrag zur Marmorknochenkrankung. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 415.
 — (2) Neue Ergebnisse der Hypophysenforschung. *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, 10. Erg.bd., S. 39. 1935.
- BERTINOTTI: *Zit. nach ROSENSTERN* (1).
- BEUMER, H.: Pathologie der Hypophyse. *PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderkrankheiten*, 4. Aufl., Bd. I. 1931.
- BIEDL, A.: (1) Physiologie und Pathologie der Hypophyse. Wiesbaden 1922.
 — (2) Zur Charakteristik der Pubertät. *Mtschr. Kinderheilk.* **31**, 347 (1926).

- BIEDL, A.: (3) Die funktionelle Bedeutung der einzelnen Hypophysenanteile. *Endokrinol.* **3**, 241 (1929).
- (4) Die Hypophyse. *BETHES Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. XVI/1, S. 401. 1930.
- BLEULER, E.: Pituglandol gegen Zwergwuchs. *Schweiz. med. Wschr.* **1922 I**, 703.
- BOBER, H.: Die Bedeutung der Sellaaufnahme für die Konstitutionsmedizin und Anthropologie. *Fortschr. Röntgenstr.* **54**, 386 (1936).
- BOKELMANN, O.: Die spezielle Anatomie der Sella turcica und ihre klinische Bedeutung für die Erkennung der Hypophysengröße. *Fortschr. Röntgenstr.* **49**, 364 (1934).
- BORAK, I.: Über die Knochenveränderungen bei der RAYNAUDSchen Krankheit. *Fortschr. Röntgenstr.* **36 I**, 609 (1927).
- BORCHARDT, L.: (1) Abgrenzung und Entstehungsursache des Infantilismus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138**, 129 (1922).
- (2) Der Infantilismus. *KRAUS-BRUGSCHS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Bd. XI, S. 303. 1927.
- (3) Klinische Pathologie des Wachstums und der Entwicklung. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 823.
- BORCHARDT, M.: Über Fettsucht im Kindesalter und ihre Prognose mit besonderer Berücksichtigung der Frage der Dystrophia adiposo-genitalis. *Mtschr. Kinderheilk.* **67**, 270 (1936).
- BRANDIS, G.: Zur Kenntnis des Infantilismus und Zwergwuchses. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **136**, 323 (1921).
- BRILL, L.: Vergleichende Messungen der Sella turcica im Kindesalter. *Mtschr. Kinderheilk.* **57**, 1 (1933).
- BROC, R. u. Mitarb.: Progéria, Etude des Lésions du système osseux. *Presse méd.* **43**, 786 (1935).
- BRUGSCH, TH.: Akromikrie oder Dystrophia osteo-genitalis. *Med. Klin.* **1927 I**, 81.
- CANDIA, S. DE: Zwei neue Formen von endokrinem Zwergwuchs: Der parathyreoide Zwergwuchs von PENDE und der frühzeitige Matronismus von PENDE. *Riforma med.* **1933**, 1725.
- CARNOT, P. et R. CACHÉRA: Acromicrie, obésité et insuffisance génitale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **52**, 691 (1936).
- CARPENTER u. Mitarb.: The Treatment of Hypophyseal Stalk Tumours by Evacuation and Irradiation. *Kongreßzbl. inn. Med.* **93**, 613 (1938).
- CASSIRER, R. u. R. HIRSCHFELD: Vasomotorisch-trophische Erkrankungen. *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, Bd. X, S. 3. 1924.
- CERAUKE, P.: Über den Hypophysenbefund bei Ateleiose. *Wien. Arch. inn. Med.* **29**, 151 (1916).
- CLEVELAND, A. I.: Arrested Development due to Disease of pituitary Gland. *Proc. roy. Soc. Med.* **23**, 1574 (1930).
- COLLIP, I. B.: (1) Diabetogenic, Thyrotropic Adrenotropic and Parathyreotropic Factors of the Pituitary. *J. amer. med. Assoc.* **1935**, 1916.
- (2) Review of the early Scientific Aspects of Pituitary Hormons and the Significant Facts in regard to their Influence on Bone Growth. *Radiology* **26**, 680 (1936).
- CORYN, G.: Introduction à l'étude des affections endocriennes du squelette. *Presse méd.* **1937 I**, 611.
- CURSCHMANN, H.: (1) Endokrine Krankheiten, 2. Aufl. in *Med. Praxis*, Bd. I. Dresden-Leipzig 1936.
- (2) Über sklerodermische Dystrophie. *Med. Welt* **1937 II**, 925.
- CURTIN, V. T. and H. F. KOTZEN: Progeria. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 993 (1929).
- CUSHING: Zit. nach ROWE.
- CZYKLARZ, E.: Bemerkungen zur Lehre vom Riesen- und Zwergwuchs. *Med. Klin.* **1928 I**, 1090.
- DEHN, O. v.: Zur Kasuistik des hypophysären Zwergwuchses. *Fortschr. Röntgenstr.* **29**, 604 (1922).
- DORFF, G. B.: A Case of Pituitary Infantilism treated with Commercial anterior Pituitary Preparations. *Endocrinology* **19**, 209 (1935).
- DORNER: Doppelseitige PERTHESsche Erkrankung bei Hypophysenzwerg (Demonstr.). *Münch. med. Wschr.* **1921 I**, 287.

- DUNLAP, I. E.: Preadolescent Dyspituitarism of Lorain Type. *Amer. J. Dis. Childr.* **47**, 578 (1934).
- DUNN: Zit. nach HARROWER.
- DZIERŻYŃSKI, W.: Zit. nach E. STETTNER: Wachstum und Wachstumstörungen. *M Schr. Kinderheilk.* **80**, 395 (1939).
- EHRMANN, S. u. ST. R. BRÜNAUER: Die Sklerodermie. *JADASSOHN'S Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. VIII, 2, S. 785. Berlin 1931.
- ENGELBACH, W.: (1) Endocrinologic Interpretation of normal Weight, Height and Proportion. *Endokrinol.* **5**, 28 (1929).
 — (2) The Growth Hormone. *Endocrinology* **16**, 1 (1932).
 — R. L. SCHAEFER u. Mitarb.: (3) Endocrine Growth Deficiencies: Diagnosis and Treatment. *Endocrinology* **17**, 250 (1933).
 — (4) Endocrin Dwarfism. *Endocrinology* **18**, 387 (1934); *J. amer. med. Assoc.* **103**, 464 (1934).
- ERDÉLYI, J.: (1) Die Röntgendiagnostik der Hypophysengeschwülste. *Fortschr. Röntgenstr.* **51**, 125 (1935).
 — u. A. SCHOLZ: (2) Morphologie und Diagnostik der kleinen Türkensättel. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1857.
- ERDHEIM, J.: (1) Nanosomia pituitaria. *Beitr. path. Anat.* **62**, 302 (1916).
 — (2) Pathologie der Hypophysengeschwülste. *Erg. Path.* **21 II**, 482 (1926).
 — (3) Die pathologisch-anatomische Grundlage der hypophysären Skeletveränderungen. *Fortschr. Röntgenstr.* **52**, 234 (1935).
- ERHARDT, K. u. CH. KITTEL: Zur Behandlung hypophysärer Störungen durch Hypophysenimplantation. *Z. klin. Med.* **132**, 267 (1937).
- EVANS, H. M.: *Growth and Gonad-Stimulating Hormons of the anterior Hypophysis*. Univ. California Press. 1933.
- FALTA, W.: (1) Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913.
 — u. F. HÖGLER: (2) Über das Hypophysenvorderlappenhormon. *Verh. 49. Kongr. inn. Med.* **1930**, 64.
- FARBEROW: Röntgendiagnostik der Tumoren der Gegend der Sella turcica. *Fortschr. Röntgenstr.* **50**, 445 (1934).
- FINKELSTEIN: Zit. nach STRUNZ.
- FRANCK, S.: Studies on the Thyroid Gland VII. Histophysiology and Endocrin Interrelationship of the anterior pituitary. *Acta path. scand.* (Københ.) **14**, 339 (1937).
- FRANGENHEIM, P.: Die Krankheiten des Knochensystems im Kindesalter. *Neue Deutsche Chirurgie*, Bd. 10. Stuttgart 1913.
- FRIEDGOOD, H. B. and R. McLEAN: The effect of an anterior Hypophyseal Extract upon the Serum Calcium and Phosphorus. *Amer. J. Physiol.* **118**, 588 (1937).
- FUTCHER, P. H., GIANTS and DWARFS: A Study of the anterior Lob of the Hypophysis. Harvard Univ. Press Cambridge Massachusetts 1933.
- GANTERBERG, R. u. H. ROSEGGER: Bemerkenswerte Befunde bei Sklerodermie. *Med. Welt* **1937 I**, 597.
- GARDINER-HILL, H. and I. F. SMITH: (1) The Effects of Feeding anterior Lob pituitary Extract to Children. *Lancet* **221**, 219 (1926).
 — — (2) Abnormalities of Growth and Development. The Clinical and Pathological Aspects. *Brit. med. J.* **1937 I**, 1241, 1302.
- GEESINK, A. u. S. KOSTER: Experimenteller Beitrag der Hypophysenfunktion. *Endokrinol.* **3**, 449 (1929).
- GERSTEL, G.: Über die infantile Form der Marmorknochenkrankheit auf Grund vollständiger Untersuchung des Knochengerüsts. *Frankf. Z. Path.* **51**, 23 (1937).
- GLANZMANN, E.: Habitus und innere Sekretion bei Kleinkindern. Ein Beitrag zur Hypophysenpathologie im frühen Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **110**, 253 (1925).
- GOEBEL, F.: „Hypophysäre Kachexie“ bei einem Kleinkind ohne Zwergwuchs bei intakter Hypophyse. *Z. Kinderheilk.* **53**, 575 (1932).
- GÖRING, M. H.: Organtherapie bei hypophysären Störungen. *Z. Neur.* **99**, 503 (1925).
- GOLDBERG, M. M.: Treatment of Pituitary Infantilism with Antuitrin. *Endocrinology* **18**, 233 (1934).
- GOLDZIEHER, S.: V. Annual Meeting of the American Academy of Pediatrics. *J. of Pediatr.* **1936 I**, 390.

- GORDON, M. B.: Endocrine Obesity. *J. of Pediatr.* **10**, 204 (1937).
- GRASHEY, R.: Typische Röntgenbilder vom normalen Menschen. *LEHMANN'S medizinische Atlanten*, Bd. 5. München 1921.
- GRONSFELD, W.: Dystrophia adiposo-genitalis mit allgemeiner Osteoporose. *Z. orthop. Chir.* **52**, 102 (1930).
- GÜNTHER, H.: Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom. *Erg. inn. Med.* **40**, 40 (1931).
- HAAS, L.: (1) Erfahrungen auf dem Gebiet der radiologischen Selladiagnostik. *Fortschr. Röntgenstr.* **33**, 419, 469 (1925).
- (2) Röntgenologie der Sella turcica. *Fortschr. Röntgenstr.* **50**, 465 (1934).
- HABERLER, G. u. W. WINKLER: Allgemeine Kalkstoffwechselstörungen unter dem Bilde lokalisierter Knochenatrophie durch Parathyreoideazufuhr geheilt. *Z. orthop. Chir.* **63**, 185 (1935).
- HALLÉ, J. et ODINET: Agénésie pileaire et malformations. Rapport possible avec la Progeria. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **30**, 327 (1932).
- HANHART, E.: Über die Bedeutung der Erforschung von Inzuchtgebieten an Hand von Ergebnissen bei Sippen mit hereditärer Ataxie, heredodegenerativem Zwergwuchs und sporadischer Taubheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1924 II**, 1143.
- HANSEMANN, D. v.: Echte Nanosomie mit Demonstration eines Falles. *Berl. klin. Wschr.* **1902**, 1209.
- HARBITZ, F.: Tumours arising from the Hypophyseal Duct, and other Neoplasms related thereto. *Acta path. scand. (Københ.)* **12**, 38 (1935).
- HARNAPP, G. O.: Zum Bilde der Marmorknochenkrankheit, die familiäre, gutartige Form der diffusen Osteosklerose. *Mshr. Kinderheilk.* **69**, 1 (1937).
- HARROWER, H. R.: Endocrinology in Pediatrics. *HARROWER'S Monographs on the Internal Secretions*, Dezember 1921.
- HARTOCH, W.: Die Merkmale der sogenannten Dystrophia adiposo-genitalis, eine Kritik des endokrinologischen Schrifttums. *Virchows Arch.* **270**, 561 (1928).
- HATZKY, K. u. K. MÜLLER: Über lokalisierte herdförmige Knochenatrophie bei hypophysär-ovariellen Störungen. *Fortschr. Röntgenstr.* **49**, 117 (1934).
- HECKER, A. O. and V. C. WARREN: Girdle Type Adiposity among Mentally deficient Males. *Amer. J. Dis. Childr.* **54**, 1257 (1937).
- HELMANN-HATRY, W.: Zur Ätiologie der Sklerodermie. *Med. Klin.* **1925 II**, 1082.
- HELLER, I.: Die Krankheiten der Nägel. *JADASSOHN'S Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. XIII/2, S. 296. 1927.
- HERTZ, S. and A. KRANES: Parathyreotropic Action of the anterior Pituitary; Histologic Evidence in the Rabbit. *Endocrinology* **17**, 350 (1934).
- HERZFELD, E.: Der Einfluß von Hypophysenpräparaten und verschiedenen Eiweißkörpern auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1558.
- HOFF, F.: Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage des Kalkhaushaltes. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **46**, 441 (1934).
- HOFFMANN, FR. u. K. J. ANSELMINO: Über die Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten auf den Blutkalkspiegel. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 44.
- HOSKINS, R. G.: Hormone im Leben des Körpers (Übersetzung von DRIGALSKI). Leipzig 1934.
- JACOBSEN, A. H. and A. I. CRAMER: Clinical Results of anterior Pituitary Therapy in Children. *J. amer. med. Assoc.* **109**, 101 (1937).
- JAFFÉ, K.: Zwei Fälle von Sklero-Poikilodermie. *Arch. f. Dermat.* **159**, 257 (1930).
- JAGIĆ, N. v. u. K. FELLINGER: Die endokrinen Erkrankungen. Berlin-Wien 1938.
- JORES, A.: Einige prinzipielle Bemerkungen über die Hypophysenhormonforschung. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1269.
- KALK, H.: Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 893.
- KANNO: Zit. nach EHRMANN.
- KASABACH, H. H. and A. B. GUTMANN: Osteoporosis circumscripta of the SKULL and PAGET'S disease. *Zit. Kongreßzbl. inn. Med.* **93**, 368 (1938).
- KATZENSTEIN: Zwergwuchs als Folge angeborener Syphilis des Hirnanhangs. *Virchows Arch.* **289**, 222 (1933).

- KEMP, T.: (1) Die Wirkung des Wachstumshormons der Hypophyse auf den erblichen Zwergwuchs der Maus. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1854.
- u. L. MARX: (2) Beeinflussung von erblichem hypophysärem Zwergwuchs bei Mäusen durch verschiedene Hypophysenauszüge und durch Thyroxin. *Acta path. scand. (Københ.)* **13**, 512 (1936); **14**, 197 (1937).
- u. H. OKKELS: (3) Lehrbuch der Endokrinologie. Leipzig 1936.
- KESTNER, O.: Finger bei hypophysärer Hypofunktion. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 1149.
- KINDLER, K. F.: Die Wirkung von Hypophysenvorderlappenpräparaten auf das Wachstum. Diss. Göttingen 1932.
- KOCH, W.: Zur Frage der hypophysären Nanosomie. *Verh. dtsch. path. Ges.* **21**, 274 (1926).
- KOHL, A.: Nanosomia pituitaria mit besonderen Merkmalen. Diss. Göttingen 1936.
- KOSTER, S.: (1) Etudes experimentales de la fonction de l'hypophyse chez le chien. *Arch. néerl. Physiol.* **13**, 601 (1928).
- u. A. GEESINK: (2) Experimentelle Untersuchung der Hypophysenfunktion beim Hunde. *Pflügers Arch.* **222**, 293 (1929).
- KOVACS, A.: Untersuchungen über die Sellagröße nach HAAS bei Kindern und bei Erwachsenen. *Fortschr. Röntgenstr.* **50**, 469 (1934).
- KRAUS, E. I.: (1) Zur Kenntnis der Nanosomie. *Beitr. path. Anat.* **65**, 535 (1919).
- (2) Die Hypophyse. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. 1926.
- (3) Zur Frage der Funktion endokriner Organe in der Fetalzeit. *Endokrinol.* **5**, 133 (1929).
- (4) Die morphologischen Veränderungen der menschlichen Hypophyse. *Virchows Arch.* **286**, 656 (1932).
- (5) Chronischer Hirndruck, Hypophyse und Nebennierenrinde. *Frankf. Z. Path.* **52**, 255 (1938).
- KWINT, L. A.: Über dysglandulären Zwergwuchs. *Z. Kinderheilk.* **39**, 575 (1925).
- KYLIN, E.: Neue klinische Erfahrungen mit Hypophysentransplantation. *Med. Klin.* **1937 II**, 1497.
- LANGE, C. DE: Nanosomia vera. *Jb. Kinderheilk.* **89**, 264 (1919).
- LAUTERBURG, W.: Über 2 Fälle von familiärer generalisierter Osteosklerose. *Dtsch. Z. Chir.* **230**, 308 (1931).
- LEBON, I. u. Mitarb.: Un cas de sclérodermie avec gros troubles de l'ossification. Rôle des parathyreoides. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **93**, 175 (1938).
- LENART, G. u. E. LEDERER: (1) Die Parathormoneosinophilie. *Arch. Kinderheilk.* **93**, 55 (1931); **92**, 161 (1931).
- (2) Die Thymusfunktion. *Erg. inn. Med.* **50**, 1 (1936).
- LEPEC, H. G.: Progéria ou nanisme sénile. Thèse de Paris 1928.
- LEREBOLLET, P.: (1) Les dystrophies hypophysaires en clinique infantile. *Arch. Méd. Enf.* **26**, 129, 223 (1923).
- (2) Rôle du thymus dans la croissance et l'évolution génitale. *Brux. méd.* **16**, 186 (1935).
- LÉRI, A.: Le nanisme hypophysaire (nanisme pur sans infantilisme). *Presse méd.* **30**, 774 (1922).
- LESNÉ, E. u. Mitarb.: Infantilisme hypophysaire. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **28**, 594 (1930).
- LICHTWITZ, L.: Hypophysäre Symptome und Hypophysenkrankheiten. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **39**, 35 (1930).
- LISSER, H.: The Uniglandular Origin of Pluriglandular Syndromes. *Endokrinol.* **5**, 138 (1929).
- LÖW-BEER, A.: (1) Zur Beurteilung der Größen- und Formvarianten des Türkensattels im Röntgenbild. *Endokrinol.* **5**, 170 (1929).
- (2) Über die im Röntgenbilde sichtbaren Tumoren der Sellagegend. *Endokrinol.* **9**, 262 (1931).
- LOGAN u. KRONFELD: *Zit. B. ORBAN: Ernährung und Zähne. Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 992.
- LUCKE, H.: (1) Hypophysäre Magersucht und Insulin. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1988.
- (2) Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. *Erg. inn. Med.* **46**, 94 (1934).
- (3) Nebennieren und Wachstum. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **46**, 341 (1934).
- (4) Der Nebennierenzwergwuchs. *Arch. f. exper. Path.* **187**, 409 (1937).
- (5) Der Einfluß von Nebennierenrindenextrakt mit Vitamin C auf interrenale Wachstumsstörungen. *Arch. f. exper. Path.* **187**, 416 (1937).

- LUCKE, H.: (6) Hypophysärer Zwergwuchs. Ein Beitrag zur Organtherapie hypophysärer Wachstumsstörungen. *Z. Konstit.lehre* **14**, 430 (1929).
- u. R. HÜCKEL: (7) Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Wachstumswirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Arch. f. exper. Path.* **169**, 290 (1933).
- u. KINDLER (8): Die Wirkung von Hypophysenvorderlappenpräparaten auf das Wachstum. *Z. exper. Med.* **86**, 130 (1933).
- LUGER, A.: Zur Kenntnis der im Röntgenbild sichtbaren Hirntumoren mit besonderer Berücksichtigung der Hypophysengangsgeschwülste. *Fortschr. Röntgenstr.* **21**, 605 (1914).
- MAAS, O.: (1) Beitrag zur Kenntnis des Zwergwuchses. *Z. Neur.* **95**, 784 (1925).
- (2) Abhängigkeit der Wachstumsstörungen und Knochenerkrankungen von Störungen der inneren Sekretion. *Abh. Verdgskrkh.* **9**, H. 7 (1926).
- (3) Zwergwuchs, im besonderen über hypophysäre und chondrodystrophische Zwerge. *Med. Welt* **1927 II**, 1467.
- MANDLE, A. u. F. WINDHOLZ: Klinische, röntgenologische und antropometrische Studie über einen Fall von Riesenwuchs nach Wachstumshemmung. *Z. Neur.* **137**, 649 (1931).
- MAU, C.: Zwei bemerkenswerte Fälle von Zwergwuchs. (Lues congenita der Hypophyse, erworbene Athyreose.) *Dtsch. med. Wschr.* **1923 I**, 750.
- MEGGENDORF, F.: Über Vortäuschung verschiedener Nervenkrankheiten durch Hypophysentumoren. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **55**, 1 (1916).
- MEIROWSKY: Sklerodermie in Abhängigkeit vom Zwergwuchs. *Zbl. Hautkrkh.* **11**, 395 (1924).
- MEYER-BORSTEL, H.: Die circumscripste Osteoporose des Schädels als Frühsymptom der PAGETSchen Knochenerkrankung. *Fortschr. Röntgenstr.* **42**, 589 (1930).
- MOOSER, H.: Ein Fall von endogener Fettsucht mit hochgradiger Osteoporose. *Virchows Arch.* **229**, 247 (1921).
- MUCHA, V.: Die RAYNAUDSche Krankheit. *JADASSOHNs Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. VI/2, S. 273. 1928.
- MÜLLER, W.: *Biologie der Gelenke*. Leipzig 1929.
- NASSO, I.: Contributo clinico allo studio della progeria. *Pediatrics* **33**, 1213 (1925).
- NEUMANN, H. O. u. F. PÉTER: Die Hormonausscheidungen im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **52**, 24 (1931).
- NEURATH, R.: Wachstumsstörungen des Reifealters. *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 147.
- NOBÉCOURT, P.: Les insuffisances de croissance staturale. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 917.
- NOBEL, E., W. KORNFELD u. Mitarb.: *Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter*. Wien 1937.
- NONNE, M.: *Zit. nach MEGGENDORF*.
- OASTLER, E.: The pituitary: its Relation to the endocrine System. *Glasgow med. J.* **127**, 253 (1937).
- OCHS, A.: *Ärztl. Z.* **10**, 738 (1928). *Ref. Endokrinol.* **3**, 220 (1929).
- PAAL, H. u. P. SCHOLZ: Über familiären Zwergwuchs. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 281 (1934).
- PALTAUF, A.: Über den Zwergwuchs in gerichtlicher und anatomischer Beziehung. Wien 1891.
- PARHON, C. J. u. Mitarb.: (1) Microcéphalie familiale, Acromicrie et syndrome adipeux-génital. *Rev. franç. Endocrin.* **7**, 307 (1929).
- (2) Nanisme et Acromicrie hypophysaire. *Arch. internat. Neur.* **3**, 41 (1930).
- PERTZ, G.: *Der Infantilismus. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, Bd. I, S. 681. 1919.
- PFAUNDLER, v.: *Zit. nach ROSENSTERN* (2).
- POMMER, G.: Über Osteoporose, ihren Ursprung und ihre differentialdiagnostische Bedeutung. *Arch. klin. Chir.* **136**, 1 (1925).
- POPOFF, H.: Zur Kasuistik des hypophysären Infantilismus. *Endokrinol.* **9**, 195 (1931).
- PRIESEL, A.: (1) Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwergwuchses. *Beitr. path. Anat.* **67**, 220 (1920).
- (2) Pathologie des Zwerg- und Riesenwuchses. *Wien. med. Wschr.* **1930 I**, 589.
- (3) Hypophysärer Zwergwuchs, von HANS CHIARI beobachtet. *Wien. med. Wschr.* **1934 I**, 404.

- PUTNAM, T. I.: Neue Fortschritte in der Physiologie der Hypophyse mit Beziehung zu ihren Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 969.
- RAAB, W.: (1) Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen. *Erg. inn. Med.* **51**, 125 (1930).
- (2) Innersekretorische Störungen und Organotherapie. *Bücher der Ärztlichen Praxis*, Bd. 36. Wien-Berlin 1932.
- (3) Klinik der Hypophysenerkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 537.
- RAND, C. W.: A Case of supposed Progeria (Premature Senility) in a Girl of eight Years. *Boston med. J.* **171**, 107 (1914).
- REICH, A.: Innersekretorische Störungen im Kindesalter und die Untersuchung auf Abwehrfermente mittels der Interferometrischen Methode nach P. HIRSCH. *Mshr. Kinderheilk.* **62**, 47 (1934).
- REILLY, W. A.: Some Endocrine Observations on advanced Ossification in Children. *Endocrinology* **18**, 117 (1934).
- RIDDLE: Zit. nach GOLDZIEHER.
- ROBINSON, M. H. B. and I. H. THOMPSON: An anti-growth Principle derived from the Parathyroid Gland. *J. of Physiol.* **76**, 303 (1932).
- ROCH, M.: Un cas d'acromicrie avec anomalie de la selle turcique. *Rev. méd. Suisse rom.* **50**, 156 (1930).
- ROCHLIN, D. G. u. S. G. SIMONSON: Über den Klein- und Zwergwuchs. *Fortschr. Röntgenstr.* **37**, 467 (1928).
- RÖSSLE, R.: (1) Wachstum und Altern. *Erg. Path.* **18**, 701 (1917); **20**, 369 (1923).
- (2) Wachstums-pathologie im Kindesalter. *Mshr. Kinderheilk.* **24**, 641 (1923).
- (3) Die Pathologie des Körperwachstums. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **14**, 15 (1923).
- u. ROULET: (4) Maß und Zahl in der Pathologie und Klinik, Bd. V. 1932.
- ROSENSTERN, I.: (1) Über einen Fall von Akromikrie im Kindesalter. *Endokrinol.* **2**, 269 (1928).
- (2) Über die körperliche Entwicklung in der Pubertät. *Erg. inn. Med.* **41**, 789 (1931).
- (3) Über temporäre Disharmonien der körperlichen Entwicklung im Kindesalter. *Kinderärztl. Prax.* **4**, 18 (1933).
- (4) Über „temporären Zwergwuchs“. *Z. Kinderheilk.* **34**, 310 (1923).
- (5) Über abnorm kleine Kinder. *Mshr. Kinderheilk.* **24**, 685 (1923).
- ROUSSY, G. u. Mitarb.: Un cas de nanisme hypophysaire (tumeur de la poche de RATHKE) amélioré par la radiothérapie. *Revue neur.* **37**, 253 (1930).
- ROWE, A. W.: Endocrine Associations. *Endocrinology* **17**, 485 (1933).
- RUCHENSTEINER: Die normale Entwicklung des Knochensystems im Röntgenbild. *Radiol. Praktika* **15** (1931).
- RUTISHAUSER, E.: Osteoporotische Fettsucht (Pituitary Basophilism). *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 640 (1933).
- SARTORIUS, W.: Über die Möglichkeit einer objektiven Größenbestimmung der Sella turcica im Kindesalter. *Mshr. Kinderheilk.* **45**, 259 (1929).
- SAUPE, E. u. G. KOLLMANN: Die Erkrankung der Knochen und Gelenke. *Handbuch der Röntgendiagnostik und Therapie*, S. 471. Berlin 1928.
- SCHACHTER, M.-Nancy: Etude sur l'acromicrie familiale. *Rev. franç. Endocrin.* **15**, 208 (1937).
- SCHÄFER, H.: Beitrag zur Lehre von der Entzündung spezifischer und unspezifischer Natur in der Hypophyse. *Diss. Jena* 1919.
- SCHÄFER, W.: Über die Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf Wachstum und Fettansatz. *Arch. f. exper. Path.* **160**, 628 (1931).
- SCHAEFER, R. L.: Endocrine Dwarfism. *Endocrinology* **20**, 64 (1936).
- SCHIFF, E.: Progérie, Nanisme type sénile. *Schweiz. med. Wschr.* **1934 I**, 213.
- SCHILLING, V.: Striae distensae als hypophysäres Symptom. *Med. Welt* **1936 I**, 219.
- SCHINZ, H. R. u. W. BAENSCH: *Lehrbuch der Röntgendiagnostik*. Leipzig 1932.
- SCHLEISSNER, F.: Graphische Darstellung endogener Wachstumsstörungen im Somatogramm. *Arch. Kinderheilk.* **25**, 269 (1932).
- SCHLESINGER, E.: Das Wachstum des Kindes. *Erg. inn. Med.* **28**, 456 (1925).
- SCHLESINGER, H.: Die syphilitischen Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen. *JADASSONS Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. XVI/2, S. 384. 1931.

- SCHMIDT, M. B.: Atrophie und Hypertrophie des Knochens einschließlich der Osteosklerose. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IX/3. 1937.
— Zit. nach ZWERG.
- SCHMIDT, R.: Die mesencephal-hypophysär bedingte Symptomatologie. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1864.
- SCHOOR, I. and H. B. VAN DYKE: Effect of Replacement Therapy on Eruption of the Incisor of the Hypophysectomised Rat. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 378 (1932); *Amer. J. Anat.* **50**, 397 (1932).
- SCHÜLLER, A.: (1) Über circumscripste Osteoporose des Schädels. *Med. Klin.* **1929 I**, 631.
— (2) Röntgenologie und Hypophyse. *Wien. klin. Wschr.* **1936 II**, 1259.
— (3) Zit. nach BAUER (2).
- SCHULZE, W.: Einfluß der inkretorischen Drüsen und des Nervensystems auf Wachstum und Differenzierung. BETHES Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/1, S. 697. 1930.
- SCHUR, M. u. C. V. MEDWEI: Über Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. *Wien. Arch. inn. Med.* **31**, 67 (1937).
- SCRIVER and A. H. BRYAN: Observation upon the calcium and phosphorus metabolism in a case of acromegaly showing marked osteoporosis. *J. clin. Invest.* **15**, 212 (1935).
- SEITZ, L.: Allgemeines Körperwachstum und geschlechtsspezifisches Wachstum. *Med. Welt* **1936 II**, 1645.
- SELLEI, I.: (1) Die Akrosklerosis (Sklerodaktylie) und deren Symptomenkomplex nebst neueren Untersuchungen bei Sklerodermie. *Arch. f. Dermat.* **163**, 343 (1931).
— (2) Zur Akrosklerose. *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**, 1359.
- SELYE, H.: (1) On the Stimulation of new Bone-Formation with Parathyroid-Extract and irradiated Ergosterol. *Endocrinology* **16**, 547 (1932).
— (2) Die Sklerodermie und ihre Entstehungsweise. *Virchows Arch.* **91**, 286 (1932).
- SEXTON, D. L.: Treatment of Sexual Underdevelopment in the Human Male with the anterior Pituitary-like Hormone of Urine of Pregnancy. *Endocrinology* **18**, 47 (1934).
- SHELLING, D. H.: The Parathyroids in Health and Disease. London 1935.
- SHELTON, E. K. (1), L. A. CAVANAUGH and H. M. EVANS: Hypophyseal Infantilism. *Amer. J. Dis. Childr.* **52**, 100 (1936).
— (2) Pituitary Growth Factor, some clinical Observations. *California and Med.* **45**, 20 (1936).
- SIMMONDS, M.: Zwergwuchs bei Atrophie des Hypophysenvorderlappens. *Dtsch. med. Wschr.* **1919 I**, 487.
- SIMON, W. V.: PALTAUFScher Zwergwuchs bei verkalktem Hypophysengangstumor. *Z. Krebsforsch.* **35**, 372 (1932).
- SPALTEHOLZ, W.: Handatlas der Anatomie des Menschen. Leipzig 1918.
- SPIZLMAN, P.-Neuding: Nanisme hypophysaire d'origine hérédosiphilitique. *Revue neur.* **37**, 805 (1930).
- STERN, A. and D. P. LIEBERMANN: A Case of supposed Progeria in a Girl aged 17 Months. *Arch. of Pediatr.* **54**, 169 (1937).
- STERNBERG, C.: (1) Über echten Zwergwuchs. *Beitr. path. Anat.* **67**, 275 (1920).
— (2) Über den infantilistischen (hypoplastischen) Zwergwuchs. *Endokrinol.* **5**, 315 (1929).
- STETTNER, E.: (1) Über Wachstumsstörungen. *Z. ärztl. Fortbildg* **22**, 641, 677 (1925).
— (2) Ossifikationsstudien am Handskelet. III. Die physiologische Osteoporose. IV. Pathologische Osteoporoseformen. *Jb. Kinderheilk.* **52**, 1 (1932).
- STODTMEISTER, R.: Hypophyse und Blutbildung. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 2010.
- STRAUB, H.: *Zbl. inn. Med.* **1925** [s. LUCKE (6)].
- STRÜMPELL: Zit. nach BARSONY (1).
- STRUNZ, F.: Ein Fall von Progeria beginnend mit ausgedehnter Sklerodermie. *Z. Kinderheilk.* **47**, 401 (1929).
- SZONDI, L.: Studien zur Theorie und Klinik der endokrinen Korrelationen. *Endokrinol.* **9**, 321 (1931).
- TALBOT, F. B.: Metabolism Study of a Case simulating premature Senility. *Msehr. Kinderheilk.* **25**, 643 (1923).
- TEEL, H. M. and H. CUSHING: The Separate Growth promoting and gonad stimulating Hormone of the anterior Hypophysis. An historical Review. *Endokrinol.* **6**, 401 (1930).

- THADDEA, S.: Erkrankungen der Nebennieren. Erg. inn. Med. **54**, 753 (1938).
- THER, L.: Ist die Osteogenesis imperfecta ein endokrines Leiden? Virchows Arch. **295**, 57 (1935).
- THOMAS, E.: Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit. Jena 1926.
- TRENDELENBURG, P.: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie, Bd. I/II. Berlin 1929, 1934.
- UMANSKY, G. I.: Akromikrie und Syphilis. Dermat. Wschr. **1931 I**, 880.
- VOLLMER, H.: Hypophysärer Zwergwuchs im frühen Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **4** 408 (1933).
- WAGNER, R.: Die Speicherkrankheiten (Thesaurismosen). Erg. inn. Med. **53**, 586 (1937).
- WEISS, K.: Die Osteoporosis circumscripta SCHÜLLER, eine seltene, aber typische Erscheinungsform der PAGETSchen Knochenerkrankung. Fortschr. Röntgenstr. **41**, 8; **42**, 376 (1930).
- WETZEL, R.: Ein Fall von Zwergwuchs. Z. Konstit.lehre **10**, 211 (1925).
- WIESEL: Zit. nach NEURATH.
- WIESER, W.: Zur Entwicklung der kindlichen Sella unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1220.
- WINDHOLZ, F.: Osteosclerosis fragilis generalisata (Marmorknochenkrankheit) mit periostaler Knochenneubildung. Z. Kinderheilk. **51**, 708 (1931).
- WOLFF, B.: Zit. nach FRANGENHEIM.
- ZEDER, E.: Über Progerie, eine seltene Form des hypophysären Zwergwuchses. Mschr. Kinderheilk. **81**, 167 (1940).
- ZONDEK, H.: (1) Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin 1926.
- (2) u. G. KOEHLER: Korrelationen der Hormonorgane untereinander. BETHES Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/1, S. 656. 1930.
- ZWERG, H. G. u. W. LAUBMANN: Die ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit. Erg. med. Strahlenforsch. **7**, 95 (1936).

I. Einleitung.

Anomalien des Wuchses, Riesen und Zwerge, die seit alters her bei allen Völkern Interesse erregen und das Sensationsbedürfnis befriedigen, bedeuten für den Forscher und Arzt, der sich mit Wachstumsfragen beschäftigt, eine Fundgrube wichtiger Anregungen und Erkenntnisse. La mythologie cède la place à la pathologie. So liegen über den hypophysären Zwergwuchs außer zahllosen kürzeren Arbeiten ausführliche sich auf Einzelfälle stützende monographische Darstellungen von PALTAUF und ERDHEIM (1) vor. Trotzdem wäre es ein Trugschluß, anzunehmen, daß diese durch das Tierexperiment in den letzten Jahrzehnten so weitgehend geklärte Form des Zwergwuchses auch in ihrem klinischen Erscheinungsbild eine erschöpfende Darstellung gefunden hätte. Vielmehr hat das Wort von RÖSSLE (1), daß die Diagnose der Wachstumsstörungen sich an den von Künstlerhand gestalteten Bildern, z. B. an der Maria Barbola von Velasquez, oft sicherer erkennen läßt als aus zahlreichen wissenschaftlich veröffentlichten Fällen sogar der Neuzeit, noch eine gewisse Gültigkeit.

Die erste genaue anatomische Untersuchung eines Hypophysenzwerges hat PALTAUF 1891 angestellt, nachdem 1871 LORRAIN ein gleiches Krankheitsbild mit Zwergwuchs und Genitalunterentwicklung eingehend beschrieben hatte.

Der PALTAUF-Zwerg kommt normal groß zur Welt, erst in der Kindheit hört er auf zu wachsen, Körpergröße und Körperproportionen bleiben kindlich, während die Intelligenz dem wahren Alter entspricht. Auch die trockene, welke, oft runzlige Haut verrät das höhere Alter. Die Epiphysenfugen verknöchern sehr spät, daher ist in allen Fällen, oft in späteren Jahren, noch ein langsames Weiterwachsen möglich. Fast immer ist auch die Genitalentwicklung mangelhaft und die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale fehlt.

Die meisten ausführlichen Berichte über den hypophysären Zwergwuchs stammen von Zwergen jenseits des 3. Lebensjahrzehntes. So war die von ERDHEIM untersuchte Person 38 Jahre alt. PRIESEL sah einen 91jährigen Hypophysenzwerg usw. Aus dem Kindesalter jedoch fehlen ausführliche Beschreibungen fast ganz. Wir verfügen zwar über ein größeres Material von Querschnitten aus den verschiedenen Altersperioden, aber es mangelt gewissermaßen an einem Längsschnitt, welcher das zwergwüchsige Individuum in seiner Veränderlichkeit durch die Zeit berücksichtigt. Da aber der Einblick in die pathologischen Wachstumsvorgänge wesentlich mehr gefördert wird durch die Verfolgung der Entwicklung über längere Zeit als durch eine Momentaufnahme, soll der Darstellung des kindlichen hypophysären Zwergwuchses die Krankengeschichte eines Kindes zugrunde gelegt werden, das von uns während seines 5.—14. Lebensjahres fortlaufend beobachtet wurde. Bei diesem Kinde fanden sich neben einer Fülle von für die hypophysäre Wachstumsstörung charakteristischen Symptomen auch mehrere zum Teil noch nicht beschriebene Merkmale, die unsere Kenntnis über den pituitären Zwergwuchs erweitern könnten.

II. Krankengeschichte des Horst B., geb. am 15. 4. 1923.

Vorgeschichte. Pat. ist das erste von 3 Kindern, die Eltern sind normal groß (Vater 174 cm, Mutter 160 cm). Schwangerschaft und Geburt verliefen normal. Geburtsgewicht $5\frac{1}{2}$ Pfund. Das Kind wurde 1 Jahr gestillt, ab $\frac{1}{2}$ Jahr mit Beifütterung. Keine Zeichen von Rachitis. Die ersten Zähne bekam es mit 13 Wochen, konnte sich zeitig aufsetzen und lief schon mit $\frac{3}{4}$ Jahr, hat dann aber aus unbekanntem Gründen bald wieder ausgesetzt und mit $\frac{5}{4}$ Jahren erneut laufen gelernt. Ab $\frac{3}{4}$ Jahr ist den Eltern eine anfänglich geringe, später immer deutlicher werdende Rückständigkeit der körperlichen Entwicklung aufgefallen, während sich das Kind geistig vollkommen altersgemäß verhielt. Ernsthafte Krankheiten hat der Junge als Säugling und Kleinkind nicht durchgemacht.

Befund. Bei einer Untersuchung mit $5\frac{3}{4}$ Jahren sahen wir einen normal intelligenten Jungen in gutem Ernährungs- und Kräftezustand, nur war er kleiner als ein gleichaltriges Vergleichskind. Länge 98 cm (entspricht einem Kinde von 3 Jahren 10 Monaten; Alterssolllänge 108 cm). Sehr erheblich war das Längendefizit also nicht.

Gewicht 15,65 kg, Längensollgewicht 16,2 kg, Alterssollgewicht 20,0 kg. Die Haut war sehr trocken, aber gut durchblutet und hatte ein normal verteiltes Unterhautfettgewebe. Das Gesicht ließ den Jungen wegen der etwas runzligen Haut älter erscheinen als er in Wirklichkeit war. Der Kopf war groß, aber nicht hydrocephal (Kopfumfang 51,5 cm; normal etwa 50 cm). Die große Fontanelle war 3 Querfinger, die kleine Fontanelle 1 Querfinger weit offen. Sämtliche Schädelnähte klafften. Es bestand ein deutlicher Exophthalmus, sonst aber war ophthalmoskopisch weder am Augenhintergrund, noch im Gesichtsfeld, an der Augenbeweglichkeit usw. irgendein krankhafter Befund zu erheben. Die Schilddrüse war nicht palpabel. Der kurze Thorax war seitlich eingezogen, das kurze Sternum sprang stark nach vorn vor; Brustumfang 55 cm. Die neurologische Untersuchung ergab nichts Pathologisches, das Genitale zeigte normale Verhältnisse. Der rechte Radius war als Folge einer früher erlittenen Fraktur leicht verkrümmt; Crura vara.

Die *Röntgenuntersuchung* der Extremitäten ergab eine gewisse, aber nicht sehr hochgradige *Porosierung* der Knochen, die im Verlauf der nächsten Jahre einer zunehmenden *Osteosklerose* Platz machte. Röntgenaufnahme des Schädels: Weit offene Nähte und Fontaneln, sehr dünne Schädelknochen mit fast völligem Fehlen der Spongiosa; Osteoporose der Scheitelbeine, die auffällig kontrastiert mit der anfangs normalen, während der Zeit der weiteren Beobachtung aber zunehmenden Verkalkung der Schädelbasis. Destruktion der Sella turcica.

Über die weitere körperliche Entwicklung des Kindes geben die Tabelle I und die Abb. 7 (s. S. 304) Aufschluß.

Ohne wesentliche Wachstumsschübe oder Stillstände verläuft die Wachstumskurve wie bei einem normal sich entwickelnden Menschen. Sie setzt nur tiefer an und verläuft

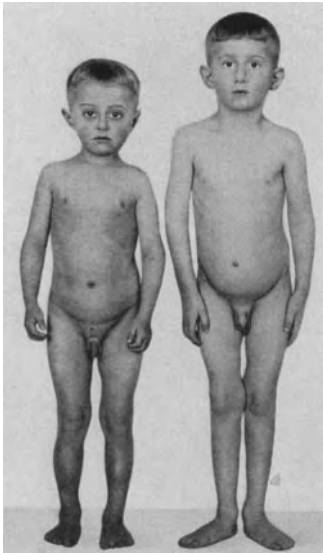


Abb. 1. 6 Jahre.



Abb. 2. 8 Jahre, 11 Monate.



Abb. 3. 10 Jahre, 9 Monate.



Abb. 4 und 5. 14 Jahre, 8 Monate.

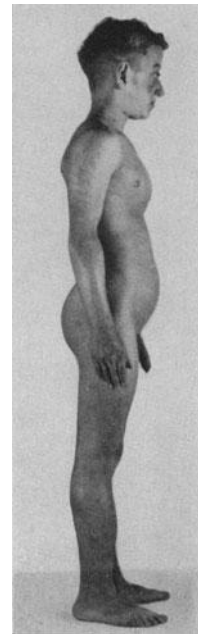


Abb. 1—5. Körperliche Entwicklung des Kindes H. B.

etwas flacher, so daß die Rückständigkeit in der Körperlänge mit den Jahren zunimmt; $14\frac{1}{2}$ jährig ist er, 1,38 m groß, etwa 3 Jahre im Wachstum zurück.

Besser als eine Beschreibung zeigen die Abbildungen, in welcher Weise sich das Kind entwickelt. Immer ist der Junge körperlich kräftig, geistig rege; nur die Rückständigkeit

Tabelle 1.

Zeit der Untersuchung	Alter	Länge	Längenalter	Alters-solllänge	Gewicht	Längen-sollgewicht	Alters-sollgewicht
Jan. 1929	5 J. 9 Mon.	98	3 J. 10 Mon.	108	15,65	16,2	20,0
April 1929	6 „ 0 „	100	3 „ 10 „	109	15,5	16,8	20,5
Aug. 1929	6 „ 4 „	100	4 „ 7 „	111			21,4
Nov. 1929	6 „ 7 „	103	4 „ 10 „	113	16,4	17,7	22,2
Juli 1930	7 „ 3 „	105	5 „ 2 „	116,5			
Febr. 1931	7 „ 10 „	110	6 „ 2 „	119			
Okt. 1931	8 „ 6 „	111,5	6 „ 5 „	122,5			
März 1932	8 „ 11 „	114	6 „ 10 „	124	21,0	22,6	27,0
Febr. 1934	10 „ 10 „	119	7 „ 10 „	134			
Dez. 1937	14 „ 8 „	138	11 „ 7 „	155			

im Längenwachstum wird deutlicher. Stets findet sich ein starkes Überwiegen der Oberlänge, wie es für das Kleinkindesalter charakteristisch ist; die kindliche *Proportionierung* wird aber auch in den späteren Jahren beibehalten. Das *Gesicht* jedoch hat etwas Greisenhaftes an sich; die stark überalterten Gesichtszüge sind auf allen im Laufe der Jahre angefertigten Portraits erhalten und lassen das Kind älter erscheinen als den Jahren entspricht (Abb. 1—5). Eine im Alter von 7 Jahren durchgeführte Kur mit Praeophyson erzielte nur einen Anfangserfolg, die weitere Längenzunahme aber erfolgte sehr langsam.

Mit $7\frac{3}{4}$ Jahren brechen bei dem Kinde die ersten bleibenden Zähne durch und $14\frac{3}{4}$ jährig sind noch 2 Milchzähne erhalten.

Schon seit früher Kindheit fanden wir die Hände auffällig klein, wesentliche Veränderungen am Handskelet (Auffaserung der Knochen mit umschriebenen Aufhellungsbezirken an den Spitzen) zeigen sich ungefähr ab 9. Lebensjahr. Diese regressiven Knochenprozesse führen zu einer Verkürzung der Endphalangen (*Akromikrie*). Die Weichteile beteiligen sich nicht in gleichem Maße an dem Rückbildungsvorgang, so daß z. B. am Daumen der Nagel um das Endglied herumwächst.

Im Gegensatz zu den kurzen Händen und Füßen sind Arme und Beine normal lang. Der Knochen ist nur ungewöhnlich brüchig und zeigt im Röntgenbild, nachdem in den ersten Jahren eine mäßig starke Osteoporose zu erkennen war, eine zunehmende Sklerosierung, so daß an den langen Röhrenknochen jetzt röntgenologisch nur noch geringe Reste der Knochenstruktur zu sehen sind.

Im Alter von 9 Jahren finden wir, ohne daß subjektive Beschwerden geklagt wurden, eine *Osteochondropathia coxae*, die ohne eine Behandlung in wenigen Jahren ausheilt. Der Kalk- und Phosphatgehalt des Blutes ist normal bis auf eine vorübergehende Erniedrigung des Blutkalkspiegels im Alter von 9 Jahren (6,8 mg-% Ca, 4,9 mg-% P). Zu dieser Zeit findet sich auch eine erhöhte elektrische Erregbarkeit, z. B. am 29. 3. 32

KSZ. 2,2 | ASZ. 2,2
KÖZ. 6,0 | AÖZ. 4,0 mA.

Nennenswerte Unregelmäßigkeiten der Blutzuckerregulation werden nicht beobachtet. Untersuchungen auf das Vorliegen einer Lipoidstoffwechselstörung verlaufen ergebnislos. Im Blutbild sind bis auf eine geringe Lymphocytose keine Abweichungen vom Normalen festzustellen. Blutdruck 90/60 R.R. mit $14\frac{1}{2}$ Jahren.

Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind mit 13 Jahren noch nicht, mit $14\frac{3}{4}$ Jahren aber deutlich ausgebildet; das Genitale ist nicht infantil, ja, es hat den Anschein, als ob es mit 14 Jahren stärker ausgeprägt ist als dieser Altersstufe sonst entspricht.

Mit $14\frac{1}{2}$ Jahren haben wir das Kind aus unserer Beobachtung entlassen; der Junge fühlt sich vollkommen kräftig, hat keinerlei subjektive Beschwerden, ist geistig nicht in geringstem Maße rückständig und will einen kaufmännischen Beruf ergreifen.

Weitere Einzelheiten des Befundes sollen im Verlauf der Abhandlung dargestellt werden.

III. Das Skeletsystem.

Anatomische Grundlagen des PALTAUFschen Zwerges. PALTAUF selbst hat dem Hirnanhang bei der Entstehung der nach ihm benannten Zwergwuchsform

eine wesentliche Bedeutung nicht beigemessen. Die Genese des PALTAUFschen Zwergwuchses ist dann auch weiterhin umstritten geblieben. Von BREUS-KOLISKO und STOCCADA als hypothyreotisch angesehen, fanden FALTA (1) und BAUER (2) keinen Anhalt für das Vorliegen einer Erkrankung der innersekretorischen Drüsen; ERDHEIM (1) aber bewies in seinen grundlegenden Untersuchungen, daß diese Zwergwuchsform durch *Hypophysengangsgeschwülste* entstehen kann, und erbrachte damit den Beweis enger Beziehungen zwischen Körperwachstum und Hypophyse. Er bezeichnet danach den PALTAUFschen Zwergwuchs als *Nanosomia pituitaria infantilis*.

Bei den Hypophysengangsgeschwülsten handelt es sich um versprengte, blastomatös entartete Keime des Pflasterepithels, das den embryonalen Hypophysengang (Canalis craniopharyngeus) auskleidet. Diese Geschwülste treten in der Jugend auf und sind im Kindesalter gar nicht so selten. Sie wachsen langsam, verdrängend und schädigen dadurch das umliegende Gewebe, besonders die Hypophyse, deren inkretorische Leistung vermindert wird, während sie selbst keine hormonproduzierenden Zellen besitzen.

Andere Entwicklungsstörungen des Hypophysenvorderlappens (Hypoplasien, Cysten) sind demgegenüber selten. Doch können auch embolische Prozesse und Entzündungen der Hypophyse [Tuberkulose, Lues (KATZENSTEIN, SCHÄFER), Encephalitis (CLEVELAND)], sowie Dystrophien des Hirnanhanges durch hohen intrakraniellen Druck oder etwa als Folge von Deformierungen der Schädelbasis (z. B. beim Turmschädel, der nach GÜNTHER in etwa der Hälfte der Fälle mit Kleinwuchs und Genitalhypoplasie einhergeht) zu einer Atrophie der innersekretorisch tätigen Substanz führen. Auch geburtstraumatische Schädigungen sollen möglich sein (BERBERICH). Unbekannt ist es dabei, ob möglicherweise bei manchen Individuen, die an einer primären konstitutionellen Anomalie der Entwicklung und des Wachstums leiden, die Hypophyse eine besondere Erkrankungsbereitschaft aufweist, so daß die pathologischen Veränderungen an der Hypophyse erst sekundär entstehen [BAUER (2)].

Tierexperimentelle Untersuchungen. Weitere wichtige Aufschlüsse erhielt die Zwergwuchsforschung durch den Tierversuch.

Bei manchen Tieren (auch beim Hunde und bei der Ratte) läßt sich der Hypophysenvorderlappen verhältnismäßig leicht vom Mittel- und Hinterlappen abtrennen und ohne allzu große Schädigung der benachbarten Hirnpartien entfernen. Die jungen Hunde bleiben, wenn sie 6—8 Wochen alt operiert werden, im Wachstum fast vollkommen stehen und haben nach einigen Monaten nur den 3. bis 4. Teil des Körpergewichtes der Kontrolltiere. Das Skelet zeigt kindliche Proportionen, die Epiphysenfugen der Röhrenknochen schließen sich nicht, der Aufbau der Knochensubstanz aber ist normal. Die zarte Haut hat Lanugobehaarung und das Milchgebiß persistiert (ASCHNER, CUSHING).

Diese Entwicklungsstörung ist mit Sicherheit auf den Ausfall der *eosinophilen Zellen* im Hypophysenvorderlappen zurückzuführen. Bewiesen wird das durch die anatomische Untersuchung von Zwergmäusen (dem Black-silver Stamm), bei denen die gleichen Merkmale wie bei den hypophysektomierten Hunden, ohne operativen Eingriff, recessiv erblich auftreten [KEMP (2)]. Diese Tiere wachsen nicht mehr, wenn sie, etwa 5—6 g schwer, abgestillt werden und damit den protektiven Bereich des mütterlichen Hormonschutzes verlassen. Als Grund dafür findet man ein fast völliges Fehlen der eosinophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen. Diese Zellen sind also die Stätte der Wachstumshormonproduktion, während die *basophilen Zellen*, die andere Form der chromophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen, Beziehungen zur Keimdrüsenentwicklung haben und als die Bildungsstätte des gonadotropen Hormons angesprochen werden. Bei hypophysektomierten Tieren fehlt, wenn die Tiere so lange am Leben bleiben und in das geschlechtsreife Alter kommen, die Sexualentwicklung. Hier kommt es zum Ausfall sämtlicher Inkrete des Hypophysenvorderlappens, während bei alleinigem Fehlen der eosinophilen Zellen, wie dies bei den Zwergmäusen der

Fall ist, die Geschlechtsreife eintreten kann. Vollkommen durchsichtig sind die Verhältnisse aber nicht, denn den chromophilen Zellen wird ja auch die Produktion zahlreicher anderer Wirkstoffe zugeschrieben. Es erhebt sich die Frage, wo die vielen einzelnen Hormone, welche Beziehungen zu den anderen Drüsen mit innerer Sekretion haben (bisher sind 15 nachgewiesen), in dem kleinen Organ mit nur 3 anatomisch unterschiedlichen Zellgruppen entstehen sollen. RIDDLE z. B. bezweifelt die Existenz eines besonderen Wachstumshormons der Hypophyse. Er läßt nur 3 Hormone gelten, das thyreotrope Hormon, das Prolaktin und das Follikelreifungshormon. Andererseits lokalisiert ERDHEIM (3) die Produktion des Wachstumshormones in die von ihm beschriebenen Schwangerschaftszellen. Diese Zellen, in der Gravidität stark vermehrt und vielleicht von großer Bedeutung für das Wachsen des Embryo, sollen aber nicht von den eosinophilen Zellen abstammen. Der Gedanke gewinnt an Wahrscheinlichkeit, daß in der Hypophyse nur gewisse Grundstoffe gebildet werden, sozusagen Vorstufen der Hormone, deren Fertigstellung und Aktivierung erst in den Erfolgsorganen stattfinden (BAUER). FRANK sieht daher auch die acidophilen und basophilen Zellen nur als verschiedene Sekretions- und Funktionsstadien der gleichen, einheitlichen Vorderlappenzellen an.

Die Situation wird dadurch noch komplizierter, daß wir nicht berechtigt sind, die innersekretorischen Drüsen (Hypophyse, Keimdrüsen, Schilddrüse) einzeln als Wachstumsdrüsen anzusprechen. Vielmehr müssen wir das gesamte Inkretsystem als einen eng verketteten und äußerst verwickelt ineinandergreifenden Regulationsapparat der Entwicklung und des Wachstums ansehen, dessen einzelne Teile zu bestimmten Lebenszeiten zwar eine gewisse Vorherrschaft ausüben, ohne daß dadurch die funktionelle Harmonie wesentlich getrübt würde. Bei Erkrankungen der endokrinen Drüse bleibt daher die innersekretorische Störung nicht auf dieses eine Organ beschränkt. Intraglanduläre Korrelationen sorgen vielmehr dafür, daß die hormonale Dysfunktion kompensiert wird, eventuell aber auch nicht ausgeglichen werden kann.

Innersekretorische Korrelationen. Die Tierversuche haben uns gewiß viele neue Erkenntnisse verschafft, zu einer Aufklärung dieser bisher zum Teil nur geahnten Zusammenhänge konnten sie aber nicht führen. Die Ergebnisse der endokrinologisch forschenden Physiologen und Biochemiker lassen sich nicht ohne gewisse Korrekturen und Ergänzungen mit den klinischen Erfahrungen des ärztlichen Praktikers vereinbaren; denn der Mensch unterscheidet sich in vielem derart von den Versuchstieren, daß die Resultate der Laboratoriumsarbeit nur mit großer Zurückhaltung zur Erklärung unserer Beobachtungen am Krankenbett herangezogen werden können. Selbst die reinrassigsten Ratten zeigen ja bedeutende Individualschwankungen und reagieren nicht gleich, wieviel weniger die menschlichen Lebewesen, deren „Idiotypus“ auch die innersekretorischen Drüsen dienen (v. PFAUNDLER).

Die Symptomatologie des menschlichen Hypophysenzwerges ist viel komplexer als das Bild beim hypophysektomierten Hunde. Störungen im Bereich des Hypophysenvorderlappens bewirken keine genau charakterisierten Veränderungen im Organismus; es gibt keine typisch hypophysären Zeichen, sondern zahlreiche Manifestationen des Hypophysenausfalles sind möglich. Hier sehen wir trophische Störungen in der mannigfachsten Vermischung, neurologische Schädigungen, Abweichungen des Stoffwechsels. Die FRÖHLICHsche Dystrophie, die SIMMONDSSche Kachexie, Übergangsformen zu dieser, der reine Zwergwuchs und Fälle mit nur angedeuteten klinischen Symptomen, alle können die gleichen anatomischen Veränderungen im Bereich der Hypophyse haben. Als Erklärung dafür nimmt man wohl mit Recht an, daß außerhalb der Hypophyse gelegene Faktoren wesentlich den Effekt der insuffizienten Vorderlappenfunktion

mitbestimmen. Diese entscheiden über die Art des sich entwickelnden Zustandes, und viele Symptome, die dem Hypophysenvorderlappen zugeschrieben werden, entstehen vielleicht erst sekundär durch Beteiligung anderer Inkretdrüsen. Hypophysäre Wachstumsstörungen z. B. werden jeweils durch cerebrale, genitale, thyreogene usw. Einwirkungen beeinflusst¹. So ist es möglich, daß bei Patienten mit anfänglich den gleichen Erscheinungen der Entwicklungsstörung, basierend auf dem gleichen pathologischen Geschehen, die Krankheit oft in verschiedener Richtung fortschreitet. Die verschiedensten zusätzlichen, der Hypophysenschädigung aufgelagerten Faktoren spielen also bei der Ausbildung des Endresultates eine maßgebliche Rolle.

Weiterhin ist zu bedenken, daß der Ausfall der Hypophysenfunktion in der menschlichen Pathologie sich während größerer Zeiträume, oft schon in frühester Kindheit beginnend, allmählich ausbildet, vornehmlich wenn es sich um die langsam wachsenden ERDHEIMschen Tumoren handelt, die Tierversuche dagegen in einmaliger eingreifender Operation gewaltige Ausfälle und Störungen im endokrinen Gleichgewicht bewirken, noch dazu bei Individuen, die, wenn der Hypophysenvorderlappen entfernt wird, in der Entwicklung schon weit vorgeschritten sind, so daß meist nur noch die letzten Ausgestaltungsvorgänge des Körpers abwegig verlaufen.

Zeitpunkt des Einsetzens der Funktionsstörung. Die Form der Entwicklungsstörung ist also weitgehend abhängig vom *Zeitpunkt*, zu welchem die Schädigung des Wachstumsprozesses eintritt, vor oder nach Abschluß des Wachstumsalters, in den verschiedenen Stadien der Kindheit, eventuell schon intrauterin. Immer werden wir andere Symptomenbilder zu sehen bekommen, denn jede Altersperiode hat *ihren* Infantilismus (DI CASPERO). ERDHEIM (1) z. B. unterscheidet

1. die *Nanosomia pituitaria infantilis*, d. h. ein Stehenbleiben auf infantiler Entwicklungsstufe bei frühzeitigem Hypophysenausfall, und

2. die *Nanosomia pituitaria tarda*, wenn die Hypophysenschädigung sich erst später auswirkt; hierbei entsteht eine Entwicklungshemmung ohne wesentlichen Kleinwuchs.

Über die **endokrinen Störungen des Fetallebens** sind wir noch wenig unterrichtet.

Nach HALPERN, der die Zellen im Hypophysenvorderlappen während der einzelnen Schwangerschaftsmonate ausgezählt hat, bestehen deutliche Beziehungen zwischen Körperlänge bzw. Körpergewicht und der Zahl der acidophilen Zellen. WOLFF fand bei einem während der Geburt abgestorbenen, übertragenen Riesenkind Anomalien der innersekretorischen Drüsen des Feten, auch der Hypophyse, durch die er die vorzeitige Körperentwicklung in utero erklären wollte; und nach KRAUSE (zit. THOMAS) bestanden bei einem Neugeborenen mit Schilddrüsenaplasie schon intrauterin reaktive Veränderungen der

¹ ENGELBACH und Mitarbeiter (1) haben unter Berücksichtigung dieser innersekretorischen Korrelationen die endokrinen Wachstumsstörungen eingeteilt in

I. *Aneoplastischen Hypopituitarismus*.

1. *Hypopituitäreoidismus* (d. h. anfänglich besteht eine Hypophysen-, dann auch eine Schilddrüsenunterfunktion).

2. *Hypothyreopituitarismus* (d. h. erst im Anschluß an eine mangelhafte Schilddrüsenfunktion kommt es zu einem Hypophysenvorderlappenausfall).

II. *Neoplastischen Hypopituitarismus* (Sellatumoren).

III. Hypogenitalen, parathyreoiden, suprarenalen Zwergwuchs.

Hypophyse und Nebennieren im Sinne einer Vermehrung des Gewebes. Die erst post-fetal einsetzende Zellreifeung in der Hypophyse widerspricht jedoch der Annahme einer wesentlichen Funktion dieses Organes im intrauterinen Leben.

Jedenfalls glauben wir zu wissen, daß normalerweise das Wachstum der Hypophyse gegen Ende des 2. Lebensjahres einsetzt, mit dem 4. und 5. Jahr sein Maximum erreicht (NOBEL), und daß zu dieser Zeit, wo gelegentlich das Wachstumshormon auch im Urin gefunden wird (NEUMANN), das Organ schon endokrine Funktionen ausübt¹. Die Schwankungen im intrauterinen Körperwachstum dagegen beruhen auf diaplacentaren Einflüssen von der Mutter, deren qualitativ überragende Hormone das Gedeihen in utero bestimmen. Dank dieses protektiven Hormonschutzes werden die endokrin bedingten Zwerge als scheinbar normale Kinder geboren und bleiben nach einer gewissen Latenz erst später in der Entwicklung zurück, angeborene Zwergwüchsigkeit jedoch spricht gegen eine hormonale Genese der Entwicklungsstörung.

Wachstumsfähigkeit. Das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens ist nun nicht die Ursache des Körperwachstums, sondern ein Regulator dieser *anlagemäßigen* Potenz, zwar in förderndem Sinne, doch ist eine gewisse Entwicklung auch ohne die Inkrete der Hypophyse möglich. Die Zwergmäuse z. B. wachsen, so lange sie leben, wenn auch sehr langsam und mit verschiedener Geschwindigkeit [KEMP (1, 2)]. Natürlich ist auf der anderen Seite niemals im Tierversuch und in der menschlichen Pathologie mit Sicherheit abzulehnen, daß nicht doch noch Reste funktionierenden Hypophysengewebes erhalten sind. Ein vollkommenes Sistieren der Größenzunahme beobachten wir also nicht; der Hypophysenzwerg wird, wie es ERDHEIM (1) ausgedrückt hat, von einem besonders kleinen Zwerg mit einer großen Varietégage zu einem schlecht bezahlten Mitläufer einer Zwergtruppe, sozusagen eine gefallene Größe, ohne allerdings normale Körpergröße zu erreichen; er bleibt klein und behält kindliche Proportionen.

Diese Wachstumsfähigkeit behält der Hypophysenzwerg charakteristischerweise länger als ein Mensch mit normaler Entwicklung. Bei ihm schließen sich die Epiphysenfugen verspätet oder gar nicht; und so lange diese offen sind, ist Wachstum möglich. So wurden mehrere Zwerge beschrieben, bei denen noch zu einer Zeit, wo der normale Mensch schon seinen ganzen Wachstumsgang durchlaufen hat, eine plötzliche Längenzunahme eintrat. Der Zwerg von NONNE fing mit 28 Jahren wieder zu wachsen an, und der berühmte englische Zwerg Jeffery Hudson nach dem 30. Jahre.

Epiphysenfugen. Der Epiphysenknorpel bleibt nachweislich bis ins 4. Dezennium jugendlich und fähig zu osteoplastischer Proliferation. Knorpelwucherung führt zum Längenwachstum nach ERDHEIM (3) in drei Phasen:

1. durch Vermehrung der Knorpelzellen in der diaepiphysären Zone provisorischer Verkalkung;
2. durch Auflösung des verkalkten Knorpels durch die von der Diaphyse aus hineinwachsenden Gefäße;
3. durch osteoplastischen Bau des Knochens.

Fehlt nun der Anreiz zur Knorpelwucherung, dann wächst der Knochen nicht; und fehlt der Reiz zum vasculären Knochenanbau, dann kann die Epiphysenfuge unmöglich verschwinden.

¹ Normalmaße der innersekretorischen Drüsen im Kindes- und Erwachsenenalter finden sich bei RÖSSLE-ROULET.

Am Epiphysenknorpel greift nun auch in bisher nicht bekannter Weise das Wachstumshormon an, bis durch den knöchernen Schluß der Epiphysenfuge, gewöhnlich in der Pubertät, das weitere Wachstum unmöglich wird. Diese natürliche Hemmung der Längenzunahme wird mit dem Einsetzen der Keimdrüsenwirkung in Zusammenhang gebracht; die Keimdrüsen bestimmen die Dauer des Wachstums, die Hypophyse das Wachstum selbst in dem Sinne, daß in der Pubertät starke hormonale Reize von der Hypophyse und Schilddrüse ausgehen, die das Wachstum und die Genitalentwicklung gleich treffen, so daß es zu einer starken Längenzunahme, aber auch zu einer Reifung der Keimdrüsen kommt; letztere hemmt nun das von derselben Stelle aus angeregte Wachstum an den Epiphysenfugen [BIEDL (2)]. Langdauernde Verabreichung von Hypophysenvorderlappenextrakten kann

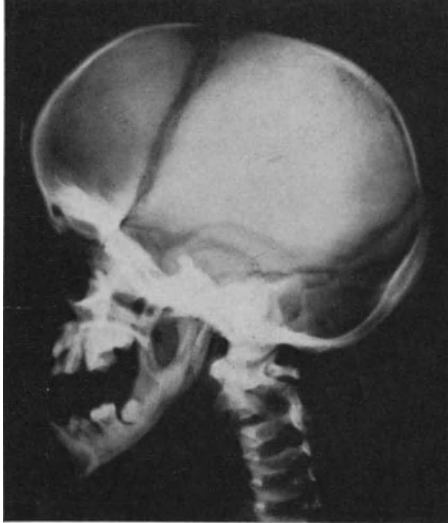


Abb. 6. Schädel eines 14jährigen Hypophysenzwerges (offene Nähte und Fontaneln, destruierte Sella, Osteosklerose der Schädelbasis).

so auch im Tierversuch eine vorzeitige Verknöcherung der Epiphysenfugen herbeiführen (KEMP-OKKELS), und bei Überaktivität der Keimdrüsen resultiert nach anfänglicher Wachstumsbeschleunigung eine unternormale Körpergröße durch vorzeitigen Epiphysenfugenschluß.

Beim hypophysären Zwerg bleibt als Folge mangelnder Sexualhormone die Epiphysenfuge offen, wegen des fehlenden Wachstumshormons kommt aber dennoch keine Längsentwicklung zustande.

Die Verschmelzung der Epi- und Diaphysen verläuft bei normaler Entwicklung in einer höchst gleichartigen und typischen Weise. Nicht nur zur Zeit der Pubertät, sondern während der ganzen Wachstumsperiode, vor und auch geraume Zeit nach der Geschlechtsreife schließen sich die Epiphysenfugen. Daten und Tabellen darüber sind von mehreren Autoren

veröffentlicht worden [ERDHEIM (3), SPALTEHOLZ, GRASHEY, RUCHENSTEINER], die in Einzelheiten voneinander abweichen, letztlich aber die große Regelmäßigkeit dieses Verknöcherungsprozesses darlegen. Wachstumshemmungen auf hypophysärer Basis lassen sich also durch den Nachweis des verzögerten Epiphysenschlusses, der durch die Röntgenuntersuchung erleichtert wird, ohne große Schwierigkeiten auffinden und mit einiger Sicherheit auch zeitlich festlegen.

Die Epiphysen des Humeruskopfes und der Tuberositas major humeri, die bei unserem Patienten noch weit offen sind, schließen sich etwa im 6. Lebensjahr. Daraus können wir folgern, daß die beschriebene Wachstumsstörung vor dem 6. Lebensjahr begonnen hat. Die Synchronosis intrasphenoidalis, die schon vor der Geburt, manchmal jedoch noch im ersten Jahr verknöchert (FARBEROW), ist nicht mehr nachweisbar.

Das Sichtbarwerden der **Knochenkerne** im Röntgenbild ist im Gegensatz zum Epiphysenschluß nicht so regelmäßig verzögert; aber auch hier ist eine gewisse Rückständigkeit oft unverkennbar, allerdings nicht so ausgesprochen wie beim Myxödem. Bei unserem Patienten ist die Knochenkernentwicklung annähernd altersgemäß.

Schädelnähte. Ein sicherer Beweis für ein sehr frühzeitiges Einsetzen einer Entwicklungsstörung liegt dann vor, wenn auch nach Ablauf des 1. Lebens-

jahres die *Schädelnähte* und *Fontanellen* noch nicht geschlossen sind, wie es bei unserem Kinde der Fall ist. Hier sind die Schädelnähte und Fontanellen noch mit $14\frac{3}{4}$ Jahren weit offen, wohl aber haben sich mehrere Schaltknochen, besonders an der Hinterhauptnaht gebildet (Abb. 6). Diese Tatsache spricht dafür, daß schon in frühester Säuglingszeit die Wachstumshemmung begonnen hat, wahrscheinlich mit der Geburt, als dem kindlichen Organismus keine mütterlichen Hormone mehr zugeführt werden konnten.

Ähnliche Fälle sind vereinzelt mitgeteilt worden; so hatte der ERDHEIMSche Zwerg mit 38 Jahren noch klaffende Schädelnähte.

LÖW-BEER berichtet über ein 17jähriges Mädchen, das 125 cm lang und $16\frac{1}{2}$ kg schwer, etwa wie ein 6—7 Jahre altes Kind aussah; die Wachstumshemmung wurde mit 6 Jahren deutlich. Die Schädelnähte standen 3—4 cm auseinander. Als Ursache war röntgenologisch eine verkalkende Hypophysengeschwulst nachweisbar.

Einen verzögerten Fontanellenschluß sah auch VOLLMER bei einem 2 Jahre alten Kinde, das kein Myxödem und keine Rachitis hatte; erst mit Praeephyson wurde die Entwicklungsstörung beseitigt. Die offenen Schädelnähte sind aber kein ausschließlich auf die Hypophyse hinweisendes Symptom. Bei der thyreogenen Wachstumshemmung z. B. können selbst nach Jahrzehnten die Fontanellen noch nicht geschlossen sein (FRANGENHEIM), und bei der Progerie (s. S. 316) findet man auch nach der Pubertät offene Nähte und Fontanellen.

Vor der Charakterisierung des *Längenwachstums* beim Hypophysenzwerg ist es erforderlich, die Wachstumskurve eines normalen Kindes zu betrachten. Diese verläuft fern jeder Gleichförmigkeit und variiert sehr stark in den verschiedenen Altersstadien. Im 1. Jahr und in der Präpubertät finden wir deutliche Wachstumsbeschleunigungen, oft, aber nicht regelmäßig, auch im 6. bis 7. Jahr, so daß 2—3 Perioden der Streckung gegenüber den Zeiten der Fülle unterschieden werden. Abgesehen von endogenen, konstitutionellen Faktoren kann dieser Wachstumsablauf durch Ernährungsänderungen, Umwelt und Krankheiten weitgehend beeinflußt und abgeändert werden.

Auf die Wachstumswerte bei normaler Körperentwicklung soll in diesem Zusammenhange nicht eingegangen werden. Wir wollen uns mit einigen Literaturhinweisen begnügen. Die Forscher, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, betonen, wie schwierig es ist, einen Normalwert zu finden, der das Alter, die individuelle Körpergröße und das Körpergewicht gleichzeitig umfaßt. KORNFELD hat die Methode von DRECHSLER aufgegriffen, der in einem Somatogramm Größe und Gewichtsbezug zur jeweiligen Altersstufe in Beziehung setzt, in welcher die vorgefundenen Werte normal, d. h. dem Durchschnitt entsprechend sind. Desgleichen hat KORNFELD Bewertungstabellen der Körpergröße nach dem Alter (Stammindex) und Tabellen über das Körpergewicht in Beziehung zur Körpergröße zusammengestellt. Aber auch die älteren Tabellen von CAMERER und PIRQUET erfüllen ihren Zweck, wenn es gilt, gröbere Abweichungen der körperlichen Entwicklung vom Normalen festzustellen.

Die *Wachstumskurve* des Hypophysenzwerges dagegen ist gekennzeichnet durch eine starke Hemmung der Längenentwicklung; wir finden Perioden fast völligen Stillstandes über viele Jahre, die jedoch durch gelegentliche *Wachstumsschübe* unterbrochen werden, so daß letztlich eine endgültige Körperlänge von 125—145 cm resultiert, d. h. die Länge geht über die von BOLLINGER und QUETELET mit 106 bzw. 112 cm festgelegte Grenze des Zwergwuchses hinaus in den Bereich des Klein- und Minderwuchses¹. Diese Wachstumsschübe sind als Folge spontaner zeitweiliger Druckentlastungen durch Nekrosen, Blutungen usw. der die Hypophyse komprimierenden Tumoren für den hypophysären

¹ NOBEL empfiehlt, ein Kind dann als zwergwüchsig zu bezeichnen, wenn seine Körpergröße mehr als 30% unter dem Altersdurchschnitt liegt.

Zwergwuchs recht charakteristisch, so daß die gleichmäßige Längenzunahme ohne Stillstände und Beschleunigungen, abgesehen von dem vermehrten Wachstum zu Beginn der Behandlung, wie sie bei unserem Patienten vorliegt, ungewöhnlich und so zu erklären ist, daß trotz hochgradiger Hypophysenunterfunktion immer noch etwas sezernierendes Gewebe erhalten blieb (Abb. 7).

Proportionen. Viel mehr als eine allgemeine Makro- oder Mikrosomie fällt dem Beobachter ins Auge die *Disproportion* eines abnorm entwickelten Individuums. Der hypophysäre Zwergwuchs ist nun nicht in dem Sinne disproportioniert, daß etwa ein groteskes Mißverhältnis zwischen Rumpf und Extremitäten bestünde, sondern derart, daß sich das Alter des Zwerges und sein Körperbau nicht entsprechen; denn die Hypophyse nimmt auf die Ausbildung

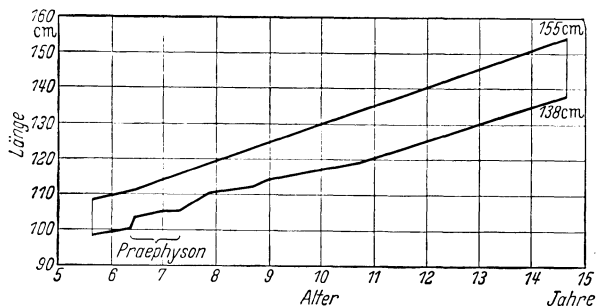


Abb. 7. Wachstumskurve des Kindes H. B. (unten) im Vergleich zu der berechneten Kurve eines sich normal entwickelnden Kindes (oben).

eines *altersgemäßen* Skeletes bedeutsamen Einfluß. Im Gegensatz zu der sozusagen nur quantitativen Verminderung des Wachstums bei Dystrophien (z. B. beim angeborenen Herzfehler), die eine dem Alter entsprechende Proportionierung des Organismus aufweisen, zeigt die hypophysäre Wachstumsstörung tiefgreifende Änderungen des formalen

Körperaufbaues. BALLMANN (2) bezeichnet die Hypophyse geradezu als die inkretorische Drüse für die Proportionalität des Wachstums.

Beim Neugeborenen liegt die Mitte des Körpers etwa in Nabelhöhe, beim Erwachsenen an der oberen Kante der Symphysis ossis pubis. Die größere Oberlänge bleibt bis zur 2. Dentition bestehen, dann setzt ein beschleunigtes Wachstum der Extremitäten ein [GARDINER-HILL (2), RÖSSLE (2)]. Ungefähr in die Zeit des 10. und 11. Lebensjahres müssen wir bei normaler Körperentwicklung den Anfang der Erwachsenenproportionierung setzen, d. h. an Stelle der für das Kindesalters charakteristischen größeren Oberlänge tritt eine größere Unterlänge. Je frühzeitiger nun das Wachstum gehemmt ist, desto deutlicher bleibt die kindliche Dimensionierung erhalten. Die absolute Körperhöhe braucht dabei keineswegs fixiert zu sein, ein geringes Längenwachstum findet sehr wohl statt; aber die Proportionen des Alters, in dem der Ausfall der Hypophysenvorderlappenfunktion begonnen hat, ändern sich nicht mehr und werden dauernd erhalten.

Kenntlich wird das auch am Verhältnis der *Kopfhöhe* zur Körperlänge, die

beim Erwachsenen	1 : 8 beträgt,
beim Säugling	1 : 4 und
beim Hypophysenzwerg	1 : 5—7.

Zahlenwerte darüber stammen von PALTAUF. Wenn die Gesamtkörperlänge gleich 1000 gesetzt und der Körper durch die Verbindungslinie der Cristae ossis ilei unterteilt wird, so besteht zwischen Ober- und Unterlänge

bis zum 5. Lebensjahr	das Verhältnis 415 : 585
bis zum 8. Lebensjahr	das Verhältnis 397 : 603
beim Erwachsenen	das Verhältnis 382 : 618

Der von PALTAUF beschriebene Zwerg bot ein Verhältnis von Ober- zu Unterlänge von 401 : 599, d. h. bei diesem zwergwüchsigen Menschen bestand eine Entwicklungsstörung, die im Kleinkindesalter begonnen hatte.

Untersuchungen über die Armspannweiten im Verhältnis zur Körperlänge (erniedrigt bei hypophysärem Zwergwuchs, erhöht bei der Akromegalie) hat BALLMANN (2) durchgeführt.

Kiefer und Zähne. Charakteristisch für den hypophysären Zwergwuchs ist also das Stehenbleiben der Knochenentwicklung auf der Stufe des Bildungsalters, die der Patient erreicht hatte, als der Hypophysenausfall eintrat. Augenfällig wird das auch in der Ausbildung der *Zähne* und des *Kiefers*, denn zwischen der Dentition und der allgemeinen Skeletentwicklung bestehen enge Beziehungen.

Bei hypophysektomierten Hunden und Ratten sind nach dem Eingriff das Wachstum und die Ernährung der Zähne deutlich gestört. Die Zähne sind kleiner als normal, haben eine abnorme Form, eine hypoplastische Schmelzbildung, Schmelzdefekte und Störungen in der Dentinverkalkung; und schließlich hört das Zahnwachstum ganz auf (SCHOUR). Die Dentition ist derart verzögert, daß die Milchzähne persistieren. Gelegentlich brechen hinter dem Milchgebiß die bleibenden Zähne durch, so daß dann zwei unregelmäßig hintereinander stehende Zahnreihen vorhanden sind (ASCHNER)¹.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim hypophysären Zwergwuchs des Menschen. Auch hier ist die Dentition sehr verspätet; bei dem Zwerg von LUCKE (6) z. B. erschienen die ersten Zähne mit 3 Jahren, und auch der Zahnwechsel, mit 10 Jahren beginnend, war erst im 13. Lebensjahr abgeschlossen. Unser Patient zeigt noch deutlichere Rückständigkeit der Zahnentwicklung (Abb. 8).

Mit $7\frac{3}{4}$ Jahren brechen die ersten bleibenden Zähne durch, das *Milchgebiß* aber ist mit 8 Jahren noch vollständig erhalten. $14\frac{3}{4}$ jährig entspricht die Zahnentwicklung etwa einem $11\frac{1}{2}$ Jahre alten Kinde. Die beiden unteren rechten Milchbackenzähne sind noch erhalten, dagegen sind nicht alle bleibenden Eck- und kleinen Backenzähne durchgebrochen. Wie die Röntgenuntersuchung zeigt, besteht eine echte Unterzahl anscheinend nicht, abgesehen von den Weisheitszähnen, deren Anlage röntgenologisch schon mit 8 Jahren sichtbar sein müßte.

Die Kiefer, besonders die Mandibula des Hypophysenzweriges, behalten wie das gesamte Skelet ihre kindlichen Formen. Beim Neugeborenen beträgt der

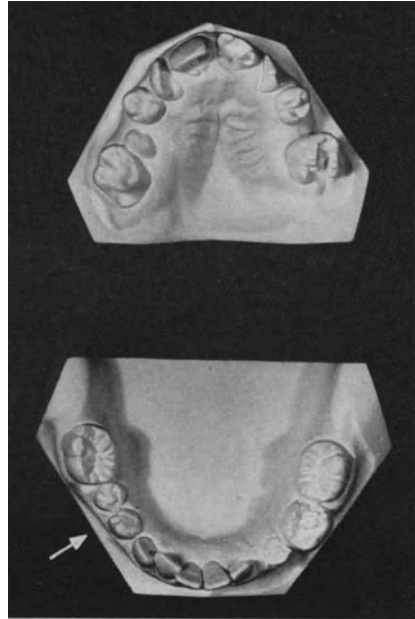


Abb. 8. Persistierende Milchzähne bei $14\frac{3}{4}$ Jahre alten Hypophysenzwerg. Unterentwicklung der Kiefer.

¹ Zahnbildung und Zahnwechsel sind allerdings bei den verschiedenen Zwergwuchsarten verzögert, nicht nur beim hypophysären Zwergwuchs, sondern auch bei Kretinen, Mikrocephalen usw. Bei der unbehandelten thyreogenen Wachstumsstörung z. B. fällt der Beginn der Zahnung gelegentlich erst in das 3. Lebensjahr, die Dentition verläuft vollkommen unregelmäßig, sowohl hinsichtlich des Auftretens und Ausfalles der Milchzähne als auch in bezug auf das Erscheinen der bleibenden Zähne; BOURNEVILLE und BRAMWELL (zit. FRANGENHEIM) fanden noch Milchzähne im 3. Jahrzehnt. Eine übersichtliche Darstellung des Einflusses der inneren Sekretion auf die Zahnbildung s. LOGAN und KORNFELD.

Angulus mandibulae 140° , beim normalen Erwachsenen ist er spitzer (120°); beim hypophysären Zwergwuchs dagegen findet sich ein dem Kinde ähnlicher gestreckter Verlauf des Unterkiefers. Weiterhin sind die Kiefer im Verhältnis zur Größe der Zähne zu klein, so daß diese sehr eng und unregelmäßig stehen.

Bei unserem Kinde äußert sich die außerordentliche Unterentwicklung des ganzen Kieferapparates in einem sehr starken Raummangel insbesondere des Oberkiefers, in starker Kompression des ganzen Kiefers, Verkürzung des Alveolarbogens und sehr jugendlichem flachen Unterkieferastwinkel.

Wir wollen erwähnen, daß ENGELBACH (3), im Gegensatz zu anderen Autoren, gerade weit auseinanderstehende zu kleine Zähne als verdächtig auf hypophysäre Wachstumsstörung ansieht. Der von PALTAUF beschriebene 49 Jahre alte Zwerg hatte keinen flachen, sondern einen stark modellierten Unterkieferastwinkel. Auch waren bei ihm bis auf 2 Molaren sämtliche bleibenden Zähne durchgebrochen, er hatte kein Milchgebiß.

Die Kleinheit der Nebenhöhlen ist beim hypophysären Zwergwuchs als ein charakteristisches Merkmal des *jugendlichen* Schädels anzusehen.



Abb. 9. Akromikrie.

Akromikrie. So wie die Kiefer, die als Extremitäten des Kopfes angesehen werden (OKEN), zu klein sind, um den Zähnen ausreichend Platz zu geben, sind auch die anderen gipfelnden Körperteile des Hypophysenzweriges unternormal entwickelt.

BRUGSCH war der erste (1927), der das Augenmerk auf diese Tatsache lenkte und die Kleinheit von Händen und Füßen, d. h. die Patschhand des Hypophysenzweriges als durch Verkürzung der distalen Extremitätenenden entstanden deutete; von ihm stammt die Bezeichnung *Akromikrie*.

Er beobachtete eine 23jährige Patientin (157 cm groß, 47 kg schwer), die im Verlauf von 10 Jahren eine generalisierte Tuberkulose durchgemacht hatte mit tuberkulöser Aussaat in das Auge, die Lungen, das Mesenterium, Halslymphdrüsen und Schädel (Kopfschmerzen, Ausfüllung der relativ kleinen Sella turcica mit einer schattengebenden Masse; lokalisierte Tuberkulose der Dura mater in der Gegend des Türkensattel?). BRUGSCH vermutete einen intrakraniellen, die Hypophyse einengenden Prozeß und führte darauf den seit 3 Jahren sich entwickelnden Diabetes insipidus mit Amenorrhöe und Haarausfall zurück; keine Adipositas.

Weiterhin aber beobachtete er Hypoplasien der Diploe und der Schädelbasis; auch die Knochenstruktur der Kiefer war regressiv verändert. Am auffälligsten jedoch war der Befund an den Händen und Füßen. Der Handrücken war leicht gedunsen und die Finger zeigten eine starke, schmerzhafte Akrocyanose. Mittel- und Grundphalangen hatten eine wurstförmige Gestalt und die Endphalangen waren besonders klein, die Nägel brüchig mit Längs- und Querrillen; an den Füßen bestand der gleiche, allerdings nicht so ausgesprochene Befund. Die Röntgenuntersuchung zeigte eine hochgradige Rarefizierung der Corticalis und der Markstruktur mit starker Entkalkung, so daß Lacunen entstanden. Auch die größeren Knochen waren kalkarm.

Es handelt sich um eine Osteolyse, eine Knochendefektbildung, in welche die Compacta, die Corticalis und die Spongiosa einbezogen werden (BAENSCH). Als Antiskeletoplastik (Knochenabbau, Knochenumbau) bezeichnet BRUGSCH diesen Vorgang, der wegen der Substanzverluste an den Knochen und Weichteilen auch *Akrophthise* genannt werden könnte (Abb. 9).

Die Akrocyanose ist nicht obligatorisch für die hypophysäre Akromikrie. Erklärt wird sie nach BRUGSCH durch die Beziehungen, die zwischen der Gefäßinnervation und den vegetativen Zentren des Zwischenhirns bestehen (KROGH); s. auch BALLMANN (1).

Die Beobachtung an hypophysectomierten Hunden gibt Hinweise, daß nach Entfernung des Hypophysenvorderlappens das Wachstum der Extremitäten (Pforten und Kiefer) besonders zurückbleibt (KOSTER-GĒESINK), so wie die langdauernden Versuche der Amerikaner gezeigt haben, daß durch Zufuhr des EVANSSCHEN Hormons ein der Akromegalie gleiches Erscheinungsbild erzeugt werden kann. Beim Zwergwuchs durch experimentellen Nebennierenausfall [LUCKE (4)], der weitgehende Ähnlichkeit mit der hypophysären Wachstumsstörung hat, entsteht auch eine Akromikrie.

Beim Menschen wurde die Akromikrie bisher nur in vereinzelten Fällen gesehen, und die pathologisch anatomischen Untersuchungen sind spärlich.

Häufiger als beim reinen hypophysären Zwergwuchs ohne Adipositas bleibt bei der Dystrophia adiposo-genitalis das Wachstum der Hände und Füße im Gegensatz zur sonstigen Körperentwicklung auffallend zurück. Sie sind zart und klein, die Finger zugespitzt, auch der Unterkiefer ist kleiner als normal (HOSKINS, HECKER). An dieser Ausgestaltung der Finger sind aber mehr die Weichteile als die Knochen beteiligt, offenbar ist die Fetteinlagerung in das subcutane Gewebe der Endphalangen geringer als an den Grundphalangen (Lipophilie nach BAUER, KESTNER). WIESEL (zit. NEURATH) allerdings möchte die zeitweilige Verminderung des Knochenwachstums an den Extremitätenenden bei der passageren Pubertätsfettsucht als hypophysäre Akromikrie deuten.

Unser Patient hatte schon seit früher Kindheit auffällig kleine Hände; wesentliche Veränderungen an dem Handskelet werden aber erst seit ungefähr dem 9. Jahre deutlich, und zwar ist anfänglich nur eine immer stärker werdende Osteosklerose zu erkennen. Mit 10 Jahren treten dazu an der Spitze der Endphalangen Knochenprozesse auf, die wir als Rückbildung des Skeletes deuten. Der sehr dichte Knochen ist aufgefasert, kleinste umschriebene Aufhellungsbezirke an den Spitzen sind zu erkennen, durch die der Verkürzungsprozeß anscheinend eingeleitet wird. Während in 4 Jahren am Daumen die Epiphyse der Endphalange deutlich gewachsen ist, hat sich der Schaft nicht verlängert, ist vielmehr 1,5 mm kürzer geworden. An den anderen Phalangen ist diese Verkürzung auch vorhanden, allerdings nicht so ausgesprochen. Sehr plump sind die Metakarpalknochen, besonders an den Gelenkflächen mit mehreren Aussparungen und Auswüchsen, auch an der Ulnaepiphyse.

Der Vergleich mit der normalen Hand eines 13jährigen läßt den abnormen Prozeß besonders deutlich hervortreten. Die Verkürzung der Finger ist aber auch ohne Röntgenbild zu erkennen. Die Haut ist verdickt, runzlig und rissig, wie es als Geroderma bezeichnet wird, und die Finger sind kurz. Die Weichteile haben sich an den regressiven Knochenveränderungen nicht in gleichem Maße beteiligt, daraus resultiert das eigenartige Bild, daß der Nagel um den Daumen herumwächst.

Beim Fußskelet finden wir die gleichen, nur noch ausgeprägteren Veränderungen. Auch hier sind die Endphalangen kurz und der Knochen aufgefasert (Abb. 10—12).

Über einen weiteren Fall von Akromikrie im Kindesalter berichtet OCHS.

Es handelt sich um einen 15jährigen, 120 cm großen Jungen, der mit 6 Jahren einen Typhus abdominalis durchmachte. Das Kind war psychisch etwa 2 Jahre unter dem Altersdurchschnitt, hatte unterentwickelte Genitalien und eine sehr dünne Haut. Die Schädelknochen waren atrophisch, besonders klein war das Kinn, und auch die Spitzen der Extremitäten waren kurz. Röntgenologisch fand sich eine abgeflachte Sella turcica. Das ganze Krankheitsbild wird durch eine Funktionsstörung des Hypophysenvorderlappens erklärt.

Eine pathologisch-anatomische Untersuchung liegt vor von dem Fall, den BERGONZI mitgeteilt hat (Nr. 2 seiner Veröffentlichung über Akromikrie).

Bei dem 60jährigen kleinwüchsigen Menschen mit kurzen Extremitätenenden, der nach geringfügigen Traumen Knochenbrüche erlitt, fand sich histologisch eine deutliche Reduktion der eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens, die zu einem kleinen Adenom zusammengelagert waren.

Eine charakteristische für Akromikrie sprechende Abbildung veröffentlichten KEMP-OKKELS (Fall von CUSHING).

Es wird ein 30jähriger hypophysärer Zwerg mit frühzeitigem Senium gezeigt, der ein cystisches Kraniopharyngeom hatte, mit Kompression der Hypophyse, der Region des Tuber

cinereum und des Infundibulum. Es bestanden ein leichter Diabetes insipidus, ein zurückweichendes Kinn und sehr kurze Finger.

Weitere Fälle, die als Akromikrie auf hypophysärer Basis gedeutet wurden, erscheinen uns recht fraglich, z. B. die zahlreichen kleinwüchsigen Mikrocephalen



Abb. 10.



Abb. 11.



Abb. 12.

Abb. 10—12. Abb. 10, 12. Akromikrie und Osteosklerose des Hand- und Fußskeletts bei 13jährigem Hypophysenzwerg mit gleichaltrigem Handskelet (Abb. 11) eines normal entwickelten Kindes zum Vergleich.

mit relativ zu kurzen Händen und Füßen [BERGONZI, BERTINOTTI, PARHON (1), ROSENSTERN (1)].

ROSENSTERN berichtet über ein kleinwüchsiges Kind mit stark verzögerter Knochenentwicklung (2 Handwurzelkerne statt dem Alter entsprechend 5) und rückständiger Zahnung, das mit $3\frac{1}{2}$ Jahren 15 cm zu klein war; Kopfumfang 6,5 cm kleiner als normal. Seine Hand- und Fußlänge entsprach etwa der eines Neugeborenen, auch die Unterarme waren zu kurz. Verf. glaubt, daß die Mikrocephalie Ausdruck einer frühzeitig abgelaufenen Gehirnerkrankung sein könnte, die der Akromikrie übergeordnet wäre; wahrscheinlicher ist mit THOMAS die Erklärung in einer kongenitalen Wachstumshemmung zu suchen.

Bei dem Fall von ROSENSTERN ist der Zwergwuchs familiär, und auch sonst wurde mehrmals, familiär gehäuft, Kleinwuchs mit Akromikrie gesehen (PARHON, SCHACHTER). Einigermaßen verlässliche Hinweise für das Vorliegen einer Hypophysenerkrankung sind aber nicht angegeben, wahrscheinlich handelte es sich bei diesen Personen um eine allgemeine heredo-familiäre Degeneration¹.

Weitere Veröffentlichungen sind so kurz gehalten, daß eine Beurteilung nicht möglich ist (ARTWINSKI, DECOURT, DEHN, DUNN, GOLDBERG, TROTOT). Die Akromikrie des Patienten von ROCH ist durch einen chronisch-deformierenden Gelenkrheumatismus zu erklären. Bei den Fällen von STRUNZ und BALLMANN ist das Wesentliche eine *Sklerodermie*. Diese, der Morbus Raynaud und die Polyarthrits deformans führen auch zur Akroathrophie der Weichteile und Knochen, die sicher nicht hypophysär bedingt ist [CURSCHMANN (1)].

Der Patient von BALLMANN (1) hatte eine ausgesprochene Glanzhaut mit häufigen Ulcerationen. An den Händen, weniger an den Füßen, bestand eine hochgradige schmerzhaft Cyanose. Die Weichteile und Knochen der Finger, besonders die Diaphysen der Phalangen waren atrophisch, so daß die Finger wie angespitzte Bleistifte aussahen. Die Hautatrophie hatte eine Beweglichkeitsbeschränkung der Finger zur Folge, die Fingernägel wuchsen nicht nach. Schlechtes Sehen, Schwindelanfälle und eine verminderte Libido könnten auf die Hypophyse als Krankheitsort hinweisen, aber weitere sichere Zeichen für eine Hypophyseninsuffizienz fehlen.

Einen Patienten mit Sklerodermie und hypophysär gedeutetem Kleinwuchs hat HEIMANN beschrieben.

Es handelt sich um einen 25jährigen Mann, der seit dem 2. Lebensjahre, langsam einsetzend mit Atrophie an Händen, Füßen und Gesicht, unter sklerodermalen Hautveränderungen zu leiden hatte, die letztlich den ganzen Körper befielen. Bei der Geburt war nichts Auffälliges an ihm gesehen worden. Seit dem 13. Jahre wächst er nicht mehr und ist jetzt 146 cm lang (größere Oberlänge), 39 kg schwer. Es besteht ein starker Exophthalmus, zu dessen Erklärung eine mangelhafte Ausbildung der Orbita vermutet wird; weiterhin ein Hydrocephalus, eine große ausgebuchtete Sella, offene aber nicht weit klaffende Epiphysenfugen, Hypogenitalismus. Eine Schwerhörigkeit wird durch Sklerodermie der Trommelfelle erklärt. Die Körperbehaarung ist spärlich, Finger und Nägel sind normal gebildet. Insgesamt also ein Befund, dessen hypophysäre Bedingtheit möglich ist. Wie weit allerdings die in früher Kindheit begonnene Sklerodermie als universelle Krankheit die Erscheinungen der körperlichen Rückständigkeit verursacht hat, läßt sich davon nicht abgrenzen. Gewöhnlich sind die Patienten mit Sklerodermie normal groß.

UMANSKI sah eine 25jährige Frau, die seit der Kindheit an Akrocyanose, Paraesthesien und Hautulcerationen litt; Länge 138 cm. Wahrscheinlich war sie seit dem 15. Lebensjahr im Wachstum zurückgeblieben. Das äußere Genitale war infantil; senile Gesichtszüge. Die Unterkiefer waren klein (engstehende Zähne) desgleichen Lippen, Nase und Ohren. Die kurzen Finger hatten eine Form wie angespitzte Bleistifte. Röntgenologisch zeigten sich die Köpfchen der Mittelhandknochen und der Phalangen atrophisch und rarefiziert. Die Fingernägel hatten nicht die normale Farbe, waren im distalen Teil verdichtet, verlängert und krallenartig nach unten gebogen. Nach einer antiluischen Behandlung besserte sich der Allgemeinzustand.

Es ist zu vermuten, daß auch hier ein in das Gebiet der Sklerodermie fallendes Krankheitsbild das Wesentliche war. Beweise für eine hypophysäre Erkrankung fehlen.

¹ Über eine *Heredität* des hypophysären Zwergwuchses ist bislang nichts bekannt geworden. Das Auffinden einer kleinen Sella turcica bei Angehörigen des Kranken, die sonst keine klinischen Zeichen bieten (DZIERŻYŃSKI) kann nicht als Beweis dafür angesehen werden; denn dieses Symptom ist zu uncharakteristisch. Der HANHARTSche Zwergwuchs ist nicht hypophysär bedingt.

Die Sklerodermie ist, nach allem, was wir von diesem Leiden wissen, kein hypophysäres Symptom. Unsere bisherigen Kenntnisse erlauben es nicht, zwischen der bei beiden Krankheiten zu beobachtenden Akromikrie nähere Beziehungen zu konstruieren.

Das **Nagelwachstum** wird durch die Verkürzung der Finger und Zehen natürlich hochgradig gestört. Gelegentlich aber beteiligen sich die Nägel wenigstens im Anfang an diesen regressiven Veränderungen nicht, so daß sie sich z. B. bei der Sklerodermie, wie bei dem Fall von UMANSKI, onychogryphotisch nach unten krümmen. Über Nagelveränderungen beim hypophysären Zwergwuchs ist sehr wenig bekannt; auch bei der FRÖHLICHschen Fettsucht sind trophische Störungen der Nägel selten [BAUER (2)]; überhaupt werden bei sicher vorhandenen innersekretorischen Krankheiten Erscheinungen an den Nägeln kaum jemals gesehen, und Störungen der Drüseninkretion sind nach HELLER als Ursache von Nagelerkrankungen ganz außerordentlich selten. Dem Befund an den Finger- und Zehennägeln unseres Patienten, die krallenartig um die Fingerkuppen herumgewachsen sind, ist daher etwas Gleiches aus dem Schrifttum nicht gegenüberzustellen.

Häufiger sind bei hypophysären Störungen Veränderungen der **Körperbehaarung** auffällig. Abgesehen von der Genitalbehaarung ist auch sonst das Haar dünn, weich, oft ist die Lanugobehaarung erhalten. Dies entspricht dem Befunde bei totalhypophysektomierten Tieren, die das wollige Nesthaar nicht verlieren. Unser Patient hatte eine normale Körperbehaarung, dichtes Kopfhair. Die Haut war am ganzen Körper trocken und rauh.

Osteoporose. Es sind aber nicht nur die Extremitätenenden, die beim hypophysären Zwergwuchs klein bleiben, bzw. regressiven Veränderungen unterworfen sind, sondern das ganze Skeletsystem zeigt einen deutlich juvenilen Charakter; d. h. der Knochen ist wegen der Hemmung des normalen Knochenwachstums hypoplastisch und meist auch *osteoporotisch*. Diese *pituitäre Osteoporose* bei Unterfunktion der eosinophilen Vorderlappenzellen¹ entsteht im Gegensatz zum Hyperparathyreoidismus, bei dem der fertig gebildete Knochen durch vermehrte Osteoklastentätigkeit zerstört wird, durch Darniederliegen des Knochenanbaues bei normalem Abbau [RUTISHAUSER s. BAUER (2), CUSHING]. PALTAUF z. B. schilderte, daß bei seinem Zwerge die Spongiosa der Knochen zum Teil vollkommen fehlte, allerdings hatten diese Knochen eine dicke Corticalis. Schon vor ihm war HIS die Kalkarmut des Skeletes zwergwüchsiger Personen aufgefallen. Die Knochen sind zarter, abnormen Verkrümmungen unterworfen und neigen zu Spontanfrakturen. Auch unser Patient hat bis zum 13. Lebensjahr 5 Unterschenkelbrüche erlitten, die immer ohne große Verzögerung ausheilten. Durch die zahlreichen Frakturen kam es zu Verbiegungen der Tibien, auch beide Femura und der rechte Radius sind frakturiert. Die Bruchlinien verlaufen quer, Callus wird nur mäßig viel gebildet, Pseudarthrosen sind aber nicht entstanden.

Das Röntgenbild zeigt einen dem Normalen gegenüber aufgehellten Knochen Schatten. Der Corticalismantel ist verdünnt, die Spongiosa ist grobmaschiger

¹ Besonders hochgradig ist die Osteoporose, wenn die basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens das Übergewicht haben (RUTISHAUSER u. a.). Bei der pathologischen Vermehrung der basophilen Zellen (basophiles Adenom, Morbus Cushing) ist die zu multiplen Frakturen führende Osteoporose ein Hauptsymptom.

als in der Norm. Knochendefekte gehören nicht zum Bilde der Osteoporose (BAENSCH). An der Schädelkalotte, wo im Verein mit der hypophysären Ossifikationsstörung auch der durch den Tumor geschaffene hohe intrakranielle Druck den Knochen porös macht, kommen Bilder zustande wie bei einer Mondlandschaft oder wie „gehämmertes Silber“ [GARDINER-HILL (2)] (Abb. 13).

Im Kindesalter sind Osteoporosen nicht selten. Von der Geburt bis zum 2. Lebensjahr besteht nach STRETTNER eine deutliche Osteoporoseneigung, in den weiteren Lebensjahren dagegen eine Bereitschaft zur Festigung der Knochen, die dann aber wieder, als Begleiterscheinung der Pubertät, einer gewissen Labilität der Osteogenese Platz machen kann. Auch anatomisch prägt sich das aus, wie schon SCHWALBE gefunden hat. Der bei der Geburt vorhandene Faserknochen wird bis Ende des 2. Lebensjahres in lamellären Knochen umgewandelt. Während dieser Zeit unterbleibt das Dickenwachstum, das Längenwachstum aber ist besonders lebhaft. Infolge des Zurückbleibens der Knochenapposition ist es dann möglich, daß die Resorptionsvorgänge die Oberhand gewinnen und den Knochen vorübergehend porotisch machen.

Dieser physiologische Umbau mit seiner gegenseitigen Anpassung von Apposition und Resorption untersteht wahrscheinlich auch einer hormonalen Regulation, an der die Hypophyse wohl hauptsächlich beteiligt ist [BAUER (2, 3)]. Exogene Momente (Ernährung u. dgl.) und endogene Einflüsse (Konstitution, innere Sekretion) können dieses Stadium der Osteoporose zur pathologischen Entgleisung bringen, und so finden wir bei innersekretorischen Störungen, besonders bei denen des Hypophysenvorderlappens, häufig Kalkarmut und bis zu Spontanfrakturen gesteigerte Weichheit der Knochen.



Abb. 13. Osteoporose des Schädeldaches.

Anhangsweise möchte ich erwähnen, daß außer der Osteoporose auch mehrere andere beim Kinde vorkommende Knochenerkrankungen gelegentlich als hypophysär bedingt angesehen werden. Um der auf diesem Gebiete anzutreffenden Unsicherheit abzuwehren und eindeutige Befunde zu schaffen, hat CORYN für die Diagnosenstellung endokriner Knochenstörungen mehrere Kriterien angeführt:

1. Die Veränderungen müssen generalisiert sein.
2. Hypofunktion macht die eine, Hyperfunktion der endokrinen Drüse verursacht die gegensätzliche Veränderung, die in annähernd 100% der Fälle gefunden werden soll.
3. Die Veränderungen finden ihren Ausdruck in einer Beschleunigung oder Verlangsamung einer der Phasen der enchondralen Ossifikation.
4. Klinisch machen die endokrinen Knochenstörungen oft komplexe Erscheinungen.
5. Nachzuweisen sind sie durch die Röntgenuntersuchung, Prüfungen des Kalkstoffwechsels (Blutkalk, Phosphorspiegel, Phosphatase, Urinkalk, Kalkbilanz), durch den pathologisch-anatomischen Befund und
6. finden ihre Bestätigung als endokrin ausgelöste Leiden durch die experimentelle Reproduktion der Krankheit im Tierversuch.

Ich führe diese Aufstellung der Vollständigkeit wegen an, ohne auf die einzelnen Punkte besonders einzugehen.

Die Annahme einer hypophysären Genese der *Osteopsathyrose* und *Osteogenesis imperfecta* hält einer Prüfung nach diesen Richtlinien nicht stand. Für sie eine primäre inkretorische Anomalie als Ursache der Periostinsuffizienz anzunehmen, ist nach dem Urteil von BAUER, dem wir uns anschließen, unwahrscheinlich, denn die verschiedenartigsten, bei dieser Krankheit gesehenen Abweichungen der innersekretorischen Drüsenfunktion sind zu mannigfaltig und inkonstant, als daß sie ätiologisch für dieses wohlumschriebene Krankheitsbild in Frage kommen könnten. Vielmehr handelt es sich hier um den Ausdruck einer nicht nur am Skelet, sondern auch an anderen Teilen des Organismus sich äußernden Konstitutionsanomalie im Sinne eines Status degenerativus. Auch die *Arachnodaktylie* hat man durch eine Erkrankung der Hypophyse in der Embryonalzeit erklären wollen, ohne damit überzeugen zu können (SCHILLING).

SCHÜLLER-CHRISTIANsches Syndrom. Das gilt auch für den von HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN beschriebenen Symptomenkomplex (Landkartenschädel, Exophthalmus, Diabetes insipidus), eine Krankheit, die im allgemeinen auf das jugendliche Alter (3. bis 16. Jahr) beschränkt ist. Dem Syndrom liegt eine Lipidstoffwechselstörung zugrunde, die zu Cholesterineinlagerung in die Knochen, vornehmlich der Theca cranii mit nachfolgender Zerstörung der Knochen führt. Auch die Schädelbasis kann in den Destruktionsprozeß einbezogen werden, aber es ist das xanthomatöse Knochenmark und keine Hypophysenvergrößerung, die den Türkensattel zerstört. Falls das lipidzellige hyperplastische Knochenmark auch die Hypophyse und benachbarte Teile im Boden des 3. Ventrikels infiltriert, entsteht der Diabetes insipidus oder eine *Dystrophia adiposo-genitalis*, eventuell mit Kleinwuchs. Hypophysenausfallerscheinungen sind demnach als eine sekundäre Folge der konstitutionell bedingten Stoffwechselkrankheit anzusehen. Eine zusammenfassende Darstellung dieser Fragen findet sich bei R. WAGNER.

Die gleichfalls von SCHÜLLER (1) beschriebene *Osteoporosis circumscripta cranii*, die oft das Bild einer ausgedehnten Entkalkung der Schädelkalotte bietet, hat Beziehungen zur Ostitis deformans PAGET und ist wie diese ätiologisch wenig geklärt. Eine Kombination mit hypophysären Störungen besteht nicht.

Die **aseptischen Knochennekrosen** (PERTHES, KÖHLER-SCHLATTERSche Krankheit) findet man nicht selten im Gefolge des endokrinen Zwergwuchses, auch bei der hypophysären Wachstumsstörung. Bei unserem Patienten fanden wir, ohne daß über Beschwerden geklagt wurde, im Alter von 9 Jahren (März 1932) eine hochgradige Zerstörung und Abflachung des rechten Femurkopfes. Auch das Pfannendach und die benachbarten Partien hatten eine unregelmäßige Knochenzeichnung mit Aufhellungs- und Verdichtungsbezirken. Gegen den, bis auf eine starke Kalkarmut gesund erscheinenden Schaft sind diese als PERTHESsche Erkrankung zu deutenden Veränderungen durch einen Streifen besonders kalkhaltigen und strukturarmen Knochengewebes abgegrenzt. Auf der linken Seite ist kein pathologischer Befund zu erkennen (Abb. 14). Die Osteochondropathia coxae heilte ohne eine Behandlung in wenigen Jahren aus, mit 13 Jahren sind beide Femurköpfe gleichmäßig und regelrecht gebildet, abgesehen von der Sklerose ist ein krankhafter Befund nicht mehr zu erheben, sämtliche Epiphysenfugen sind offen (Abb. 15). Diese Knochendefekte werden, wie ENGELBACH und SCHÄFER berichten, durch Hypophysenvorderlappenpräparate gut beeinflusst.

Nach W. MÜLLER stellt die endokrine Dysfunktion aber nur eine Teilkomponente im Entstehungsmechanismus dieser Krankheit dar. An sich bewirkt die hormonale Störung keine Knochendestruktionen, sie schafft nur eine Disposition, eine Labilität der Knochenzellen, so daß andere noch hinzutretende Momente, hauptsächlich mechanischer Art, nun die Krankheit auslösen, die auch in Kombination mit anderen Faktoren auftreten könnte.

Auf die spärliche und recht ungeordnete Kasuistik möchte ich nicht eingehen; dagegen soll ein Befund erwähnt werden, den ENGELBACH (3) bei mehreren

seiner Fälle von hypophysärem Zwergwuchs im Kindesalter sah. Röntgenologisch beobachtete er ohne wesentliche klinische Erscheinungen an den Epiphysen der langen Röhrenknochen eine Zeichnung, die wie von Motten zerfressen, zerfasert und aufgeraut erschien. Nach Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakt verschwanden diese von ihm *generalisierte Chondroepiphysitis* genannten, nicht entzündlichen Knochenveränderungen. Die Vermutung, daß auch die PERTHESSche usw. Krankheit Beziehungen zu hypophysären Störungen haben könnte, gewinnt durch diese Befunde an Wahrscheinlichkeit.

Die **Prüfung des Blutkalkspiegels** ergab in unserem Falle immer normale Werte, bis auf einmal, wo vorübergehend ein erniedrigter Calciumgehalt des Blutes und eine hohe elektrische Erregbarkeit gefunden wurden. Auch sonst hat man bei hypophysären Knochenkrankungen gewöhnlich keinen nennenswerten Abweichungen vom normalen



Abb. 14. PERTHESSche Erkrankung bei 9jährigem Hypophysenzwerg.



Abb. 15. Ausheilung nach 4 Jahren. Osteosklerose.

Blutchemismus nachgewiesen. Beziehungen zwischen dem Wachstumshormon und dem Calciumstoffwechsel bestehen ja sicher, der Mechanismus aber ist gänzlich unklar. Wenn gelegentlich nach Hypophysenausfall ein herabgesetzter Blutkalkspiegel auftritt (GEESINK-KOSTER) oder nach Injektion von Vorderlappenextrakten der Blutkalkspiegel sich erhöht [ANSELMINO und HOFFMANN (3), FRIEDGOOD], besagen diese Ergebnisse mehr über die Wirkung des parathyreotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen als über die Beziehungen zwischen dem Wachstumshormon und dem Kalkstoffwechsel.

Osteosklerose. Während die osteoporotischen Skeletveränderungen in der Symptomatik des hypophysären Zwergwuchses etwas Geläufiges sind, bereitet das Auftreten *sklerotischer* Knochen an Stelle der Osteoporose der Erklärung große Schwierigkeiten.

An sich ist die *Marmorknochenkrankheit* (Osteosclerosis generalisata fragilis) eine typische Erkrankung der Wachstumsjahre, für deren Erklärung oft fehlerhafte Funktionen irgendeiner Drüse mit innerer Sekretion vermutet werden. In einer großen Zahl von Fällen sollen sich auch (nach ZWERG) sichere Hinweise für eine Erkrankung des endokrinen Drüsenapparates haben finden lassen, wobei den röntgenologischen Befunden an der Sella turcica

besondere Aufmerksamkeit zuteil wurde. Allerdings ist bei diffusen Osteosklerosen wegen der Hyperostose der Schädelbasis der Türkensattel oft eingengt oder erscheint wenigstens so durch die keulenförmige Auftreibung der Processus clinoidi¹⁾. Abweichungen vom Normalen in dieser Gegend können daher nicht als Ursache, müssen vielmehr als Folge der Knochenerkrankung angesehen werden. Die Tatsache aber, daß die Osteosklerose schon häufig intrauterin besteht, spricht gegen eine hormonale Genese. Es ist andererseits nicht unwahrscheinlich, daß durch die verkleinerte Sella die inkretorischen Funktionen der Hypophyse beeinträchtigt werden können, daß daher die Wachstumsrückständigkeit, die mit der Marmorknochenkrankheit gewöhnlich einhergeht, nicht nur durch die Knochenerkrankung, sondern in der Folge auch hormonal bedingt ist. Eine frühzeitige Verknöcherung der Epiphysenfugen ist bei den kleinwüchsigen Osteosklerotikern niemals gefunden worden, vielmehr bleiben die Epiphysenfugen oft bis in das 3. Jahrzehnt offen (ASSMANN, BERNHARD (1), HARNAPP). Wenn dies auch endokrin bedingt sein kann, fehlen andere Ausfallerscheinungen doch gewöhnlich vollkommen. Der 25jährige Patient von ASSMANN hatte allerdings eine

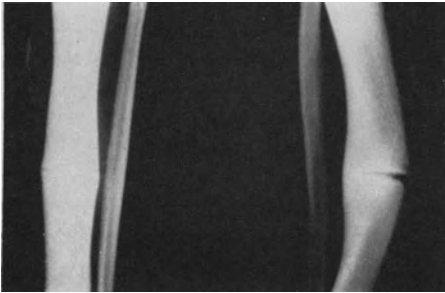


Abb. 16. Osteosklerose und Spontanfrakturen bei 8 $\frac{1}{2}$ jährigem Hypophysenzwerg.

(hypophysäre ?) Hodenatrophie; sonst wird über Sexualstörungen nichts berichtet. Bei einem Fall von LAUTERBURG zeigten die cyanotischen Finger eine an Akromikrie erinnernde zugespitzte Form. Die Annahme, daß die Osteosklerose das Zeichen einer hypophysären Dysfunktion sei und durch diese verursacht würde, entbehrt der Wahrscheinlichkeit; die Ätiologie der Marmorknochenkrankheit muß als unbekannt angesehen werden.

Insgesamt bestehen, abgesehen von der Wachstumsrückständigkeit, keine Analogien im Symptomenbild der ALBERS-SCHÖNBERG'schen Krankheit

und dem hypophysären Zwergwuchs. Desto schwieriger fällt es, für den Übergang von Osteoporose in Sklerose, den wir bei unserem Patienten beobachten und der für das Skelet des Hypophysenzwerges etwas sehr Ungewöhnliches ist, eine Erklärung zu finden (Abb. 16).

Nur GOLDZIEHER erwähnt, daß der Bau der Schädelkalotte abhängig ist von dem Zeitpunkt des Einsetzens der hypophysären Störung. Versagt die Hypophyse schon sehr früh, so unterbleibt die Entwicklung der Diploë; der Schädelknochen besteht dann, wie in unserem Fall, nur aus der sehr dünnen Tabula interna und externa. Setzt die Hypofunktion aber später ein, so bildet sich eine sklerotische Diploë, und die Schädelkalotte wird in dicken kompakten Knochen umgewandelt.

Auch in dem uns zugänglichen Schrifttum über Osteoporosen anderer Genese haben wir etwas ähnliches kaum gefunden. Wir können daher, ohne Beweise zu erbringen, nur die Vermutung äußern, daß diese Sklerosierung ehemals kalkarmer Knochen den Versuch einer *Ausheilung* der *Osteoporose* darstellt, wie das gelegentlich bei andersartigen Knochenerkrankungen gesehen wird. Die Schädeldefekte bei der SCHÜLLER-CHRISTIAN'schen Krankheit z. B. können vernarben und hinterlassen dann sklerotische Knochen (HÖFER s. BAENSCH). Desgleichen zeigt BAENSCH Abbildungen eines Knochens, der von Riesenzell-tumoren durchsetzt war und nach 5jähriger Behandlung mit Phosphorlebertran und Quarzlampenbestrahlung vollkommen sklerosierte. Die Marmorknochenkrankheit überhaupt als Ausheilungsstadium einer intrauterinen Osteo-

¹ M. B. SCHMIDT fand bei einem Neugeborenen mit Marmorknochenkrankheit eine beträchtlich vergrößerte Hypophyse und bringt diesen Befund in Zusammenhang mit der Osteosklerose.

porose anzusehen (s. WINDHOLZ), ist aber unberechtigt und widerspricht der Tatsache, daß oft schon vor der Geburt Sklerosen bestehen.

Die experimentelle Forschung [SELYE (2)] kann vielleicht einen gewissen Hinweis geben, wie dieser Wechsel von Kalkarmut zu vermehrter Kalkeinlagerung möglich ist. Das Hormon der Parathyreoidea bewirkt, wenn es in großen Gaben zugeführt wird, eine starke Knochenentkalkung. Kleinere Dosen jedoch machen nur geringe, allein histologisch festzustellende Veränderungen, eine lacunäre Resorption des Knochens und eine Degeneration des Knochenmarkes. Parallel dazu gehen reparative Prozesse, die bei langdauerndem Hyperparathyreoidismus gelegentlich die Überhand gewinnen können, so daß höhergradige Fibrosen und selbst Osteosklerose (ähnlich der Phosphorsklerose) entstehen. Der Blutkalkspiegel bleibt dabei normal. Parathormonüberdosierung führt also bei Ratten nicht nur zu Knochenresorption, sondern auch zu Knochenapposition (SELYE). Es kommt zu einer Umkehr der Wirkung auf die Knochen, an Stelle einer Ostitis fibrosa cystica entstehen Marmorknochen.

Aus der menschlichen Pathologie ist bisher nur ein Fall bekannt, wo ein Nebenschilddrüsenadenom keine Ostitis fibrosa sondern eine Osteosklerose bewirkte (Fall von PÉHU zit. HARNAPP). Hypophysenexstirpation hat aber bei Ratten keine Hypertrophie der Nebenschilddrüsen zur Folge, auch beim hypophysären Zwergwuchs des Menschen sind die Nebenschilddrüsen klein oder sie zeigen keinen von der Norm abweichenden Befund. Niemals jedoch fand sich bei Hypophysenvorderlappenausfall ein Anzeichen eines Hyperparathyreoidismus; auch bei dem von uns beschriebenen Kinde haben wir keine Veranlassung zur Annahme einer Nebenschilddrüsenüberfunktion. Die im ganzen noch so ungeklärten Wechselbeziehungen, die zwischen den einzelnen endokrinen Drüsen bestehen, gestatten es aber wohl, auf diese Tierversuche hinzuweisen, auch aus dem weiteren Grunde, weil SELYE bei den Ratten, denen er Einspritzungen mit Parathormon machte, neben den Kalkeinlagerungen in den Knochen Hautveränderungen fand, die der Sklerodermie des Menschen ähneln sollen. Er schließt daraus, daß Osteosklerose und Sklerodermie als durch Dysfunktion der Epithelkörperchen entstanden angesehen werden müssen, eine Folgerung, die für uns von Interesse ist wegen der destruktiven Veränderungen an den Endphalangen unseres Patienten, die wir der Akromikrie bei Sklerodermie gegenübergestellt haben.

Zusammenfassung. Das Ergebnis dieser Untersuchung *zusammenfassend* glauben wir uns zu dem Schluß berechtigt, daß

1. die Rückständigkeit im Längenwachstum und das Erhaltenbleiben der kindlichen Proportionen,
2. die offenen Epiphysenfugen und klaffenden Schädelnähte, die offenen Fontanellen, das persistierende Milchgebiß,
3. die Akromikrie und generalisierte Osteoporose,
4. und wahrscheinlich auch die Osteochondropathia coxae (PERTHES) durch Unterfunktion der eosinophilen Vorderlappenzellen verursacht werden.
5. Die später auftretende Osteosklerose kann mit Vorbehalt als ein Ausheilungsversuch der kalkarmen Knochen angesehen werden.

IV. Die Weichteile.

Die Form des Skeletes ist aber nur eine der Abweichungen vom Normalen, die den hypophysären Zwergwuchs charakterisieren. Die Knochen bleiben im großen und ganzen auf der Entwicklungsstufe stehen, die der Organismus erreicht hatte, als die Wachstumsstörung sich auszuwirken begann. Die *Weichteile* jedoch wachsen und entwickeln sich weiter, so daß die kleinwüchsige Person trotz des kindlichen Habitus alt erscheint, sogar älter als den Lebensjahren entspricht. Diese beschleunigte Involution bei verzögerter Entwicklung ist aber eine Erscheinung, die allen Infantilismen eigen ist (BIEDL).



Abb. 17. Hand eines 13jährigen Hypophysenzwerges. Akromikrie und Geroderma.

Splanchnomikrie. Natürlich müssen sich die inneren Organe in der Größe den räumlichen Verhältnissen anpassen. Oft aber erscheinen sie bei dem hypophysären Zwergwuchs ähnlich wie bei der SIMMONDSschen Kachexie kleiner als der Körpergröße entspricht (*Splanchnomikrie*). Histologisch sind an diesen Organen, soweit Untersuchungen vorliegen, abgesehen von den Drüsen mit innerer Sekretion, keine wesentlichen Veränderungen aufgefallen; sie sind altersgemäß ausgebildet.

Die trockene und abschilfernde *Haut* dagegen (**Geroderma**, siehe Abb. 17) gibt der zwergwüchsigen Person ein überaltertes Aussehen. Besonders sind es die Gesichtszüge, die schon in früher Kindheit etwas Greisenhaftes an sich haben

können, wie es als Progerie bezeichnet wird (Abb. 18). Dem widersprechend findet GOLDZIEHER für den hypophysären Zwergwuchs ein schmales und zierlich-hübsches Gesicht mit „Schulkindteint“ charakteristisch, das erst der begleitende Hypothyreoidismus breiter und unfeiner macht. Auch die Hände bekommen, obwohl sie der Form nach kindlich sind, wegen der runzligen Haut und der sichtbaren Venen ein sehr altes Aussehen. Das Geroderma ist aber nach BAUER (2) kein für die Hypophyseninsuffizienz allein charakteristischer Befund, sondern findet sich auch bei primärem Hypogenitalismus.

Unter **Progerie** (GILFORD) im eigentlichen Sinne versteht man eine, von VARIOT „Nanisme sénile“ genannte, allgemeine Entwicklungshemmung, einen mit seniler Kachexie einhergehenden Kümmerwuchs. Es handelt sich um jugendliche Personen, auf die sich „wie Meltau ein vorzeitiges Alterswelken gesenkt hat“ (HARROWER); sie sind zu gleicher Zeit infantil und senil.

Diese bei der Geburt normal erscheinenden, zum Teil allerdings zu früh geborenen Kranken sehen sich alle mehr oder weniger ähnlich. Sie sind klein; trotz offener Epiphysenfugen

bleiben sie in früher Kindheit im Wachstum stehen. Die Haut ist runzlig, pergamentartig; oft besteht daneben eine Sklerodermie. Das Kopfhaar ist dünn, flaumartig, ergraut, es kann sogar vollkommen ausfallen. Die Nägel atrophieren bis zu dünnen bindegewebigen Häuten. Das Milchgebiß bleibt erhalten. Schädelnähte und Fontanellen schließen sich spät. Selbst im 2. Jahrzehnt ist die Schädelkalotte noch nicht vollständig verknöchert, vielmehr sind zum Teil große membranöse Defekte erhalten. Auffällig ist ein deutlicher Exophthalmus. Die Knochen sind schlank, haben im ganzen einen verminderten Kalkgehalt, jedoch finden sich neben den Entkalkungsbezirken auch Partien mit vermehrter Kalkeinlagerung. Auch wie entzündlich wirkende Veränderungen an den Epiphysen werden gesehen. Selbst Knochenerosionen können vorkommen, sie sind besonders auffällig an den Endphalangen, wo röntgenologisch Bilder entstehen, die der oben beschriebenen hypophysären Akromikrie völlig gleichen. Die Beweglichkeit in den Gelenken ist wegen bindegewebiger oder knöcherner Kontrakturen herabgesetzt. Auch die inneren Organe zeigen hochgradige Altersveränderungen; so sind die stark geschlängelten Gefäße wegen atheromatöser Einlagerungen als derbe Stränge zu tasten. Das Genitale ist unterentwickelt. Der Tod erfolgt vor dem 20. Lebensjahr an Kachexie. Diese greisenhaften Kinder haben eine Intelligenz, die dem Alter annähernd entspricht. Sie suchen die Gesellschaft gleichaltriger und erwachsener Personen. Der eine Patient von GILFORD bekam 17jährig eine (senile?) Demenz.

Beobachtungen über Patienten mit Progerie sind veröffentlicht von HUTCHINSON, GILFORD, APERT, KEITH, RAND, NASSO, BROU, SCHIFF, CURTIS, LEPEC. Bei dem Fall von STRUNZ und SAUPE stand eine Sklerodermie im Vordergrund. Die 4 $\frac{1}{2}$ jährige Patientin von FINKELSTEIN hatte eine Coeliakie. Unklar ist der Fall von TALBOT, der ein normal großes, aber greisenhaft wirkendes Mädchen mit arterieller Hypertonie als Progerie ansieht. HALLÉ vermutet bei einem altersgemäß entwickelten Kinde, das an einer angeborenen Haaragenesielitt, einen abortiven Fall von Progerie.

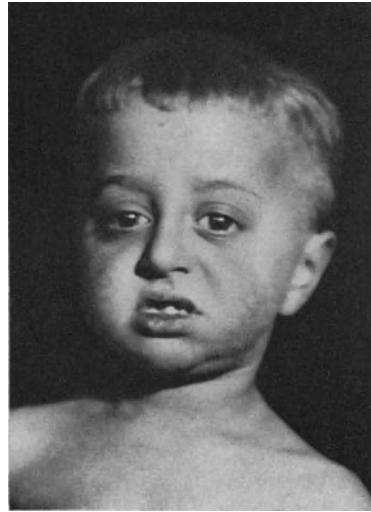


Abb. 18. Progerie bei 7jährigem Hypophysenzwerg.

Die Ursache dieses Leidens ist bisher unbekannt geblieben. Symptome, die auf die primäre Erkrankung irgendeines Organes hinweisen, fehlen, und pathologisch-anatomische Befunde liegen nur spärlich vor. Bei dem einen Patienten von GILFORD fanden sich degenerative Nebennieren und ein persistierender Thymus; Schilddrüse, Hypophyse und Epiphyse schienen normal zu sein, wurden aber nicht histologisch untersucht. GILFORD glaubt, daß die Hypophyse als die das Wachstum steuernde Drüse diese Erkrankung verursacht. VARIOT dagegen denkt an eine Unterfunktion der Nebennieren. Dieses Leiden als Äußerung einer pluriglandulären Insuffizienz anzusehen (HALLÉ), ist unbefriedigend, denn viel wahrscheinlicher ist die Erklärung, daß die endokrinen Drüsen an dem schweren Senilitätsprozeß teilnehmen, wie die anderen Organe auch (NASSO). Die Behandlung mit Hypophysenvorderlappenextrakten hatte bei der 8jährigen Patientin von RAND keinen Einfluß auf die Erkrankung. Unlängst hat ZEDER einen weiteren Fall von Progerie mit Sklerodermie veröffentlicht (s. dort weitere Schrifttumangaben). Es wird vermutet, daß die in diesem Fall vorhandene Hypercalcämie durch eine hypophysär bedingte Überfunktion der Nebenschilddrüse verursacht wird.

Unter *Ateleiosis* (= Nichterreichen des Entwicklungsendes, nach GILFORD auf dysthyreotischer Basis) versteht man einen Infantilismus, der im Gegensatz zur Progerie eine Langlebigkeit in sich schließt. BIEDL (1, 3) rechnet diese Form des Zwergwuchses den hypophysären Störungen zu. Diese Patienten werden alt, ohne jemals Jünglinge und gereifte Männer gewesen zu sein, eine Beschreibung, die auch auf die hypophysären Zwerge zutrifft.

Mehrere Symptome der Progerie finden sich auch bei unserem Patienten; die Ossifikationshemmung des Schädels, die regressiven Knochenprozesse an

den Akren, der greisenhafte Gesichtsausdruck, der Exophthalmus, auch das persistierende Milchgebiß; aber keine Kachexie (Abb. 19). Das von uns beschriebene Kind ist wie auch die anderen Hypophysenzwerge voll leistungsfähig, und es ist nicht zu erwarten, daß in kürzerer Zeit hier ein Wandel eintreten sollte; die Patienten mit Progerie aber sind sämtlich vor Erreichen des 3. Jahrzehntes gestorben.

Die **hypophysäre Kachexie** ist für den kindlichen hypophysären Zwergwuchs nicht charakteristisch. Die Anschauung aber, daß der Erwachsene eine hypophysäre Kachexie erleidet, bei Kindern dagegen die gleiche Schädigung zum hypophysären Zwergwuchs führt [PRIESEL (1), KNOLL], ist irrig, denn auch



Abb. 19. Gesicht eines 11 Jahre alten Hypophysenzweriges.

im Kindesalter gibt es allerdings nur wenige Fälle von SIMMONDSScher Krankheit. Eine Veröffentlichung stammt von SIMMONDS selbst und betrifft ein 9jähriges Kind, dessen Hypophysenvorderlappen durch ein basophiles Adenom zerstört war. Weitere Fälle hat BEUMER zusammengestellt, denen noch der Patient von GOEBEL hinzugefügt werden könnte. Hier fand sich als Ursache des kachexieähnlichen Krankheitsbildes, das die ersten Erscheinungen mit 1 Jahr gemacht hatte, ein vom Boden des 3. Ventrikels ausgehendes cystisches Gliom; die Hypophyse war verdrängt, aber nicht zerstört. Unge- wöhnlich ist in diesem Fall, daß die Krank- heit nicht mit einer Wachstumshemmung, vielmehr sogar mit beschleunigtem Wachs- tum einherging, während ja die hypophysäre

Kachexie, wenn sie durch einen Ausfall der ganzen Hypophyse verursacht wird, im Kindesalter mit Zwergwuchs kombiniert sein müßte (THOMAS).

Experimentell führt die Zerstörung des Hypophysenvorderlappens bei jungen Tieren nur zu Wachstumsstillstand, ältere erliden auch Gewichtsverluste und werden kachektisch. Das spricht für eine verschiedene Reaktionsweise des jugendlichen und erwachsenen Organismus, die den Hormonmangel verschieden gut ausgleichen können. Möglicherweise spielt es auch eine Rolle, wieviel vom Vorderlappen ausfällt, und von Wichtigkeit wird es auch sein, ob der pathologische Prozeß auf den Hinterlappen und die subthalamischen Zentren übergreifen hat.

Bei einer Beteiligung dieser Partien entsteht ein Krankheitsbild, das nicht zum Erscheinungskreis des reinen hypophysären Zwergwuchses gehört. Zeichen, die auf eine Beeinträchtigung des Hypophysenvorderlappens hindeuten, können dann auch so zustande kommen, daß die Inkrete vom intakten Vorderlappen nicht in den Hypothalamus gelangen können, bzw. dieser die Reaktivität gegenüber den ihm adäquaten Hormonreizen verloren hat [RAAB (1)]. Von FOERSTER ausgeführte Versuche an Hunden haben diesen Weg der Hormone von der Hypophyse zu den sympathischen Stoffwechselzentren um den 3. Ventrikel nachgewiesen, denn die jungen Tiere, denen unter Schonung der Hypophyse eine Schädigung des Hypothalamus gesetzt wurde, wuchsen nicht mehr; einige wurden mager, bei anderen entwickelte sich eine Fettsucht. Die Ausbildung der Fettsucht nach Hypophysenexstirpation läßt sich so deuten, daß mit der

üblichen Technik niemals ganz sicher Verletzungen der angrenzenden Gehirnpartien vermieden werden. Ist die Läsion auf den Hypophysenvorderlappen beschränkt, so bleiben die Tiere mager.

Die **Adipositas**, eventuell als *Dystrophia adiposo-genitalis* (FRÖHLICH) mit Zwergwuchs und Genitalunterentwicklung kombiniert, muß demnach als ein endokrin-cerebrales Symptom [ERDHEIM (2)] angesehen werden. Eine etwas andere Erklärungsmöglichkeit der Tatsache, daß der PALTAUF-Zwerg nicht adipös ist, legt KRAUS (2) vor; der zur Magersucht führende Vorderlappenausfall soll nach seiner Ansicht dem Zustandekommen der Fettsucht entgegenwirken und so in den meisten Fällen das volle Bild des Typus Fröhlich, in dem die *Nanosomia pituitaria* nur eine Teilerscheinung ist, nicht voll zur Entwicklung kommen lassen.

Das **Syndrom von LAURENCE-BARDET-BIEDL** (Kleinwuchs, Fettsucht, Retinitis pigmentosa, Debilität, Polydaktylie) ist ein Spezialfall der *Dystrophia adiposo-genitalis* und beruht auf einer primär hereditären Gehirnschädigung bei fehlerhaftem Keimplasma; die Hypophyse scheint nicht mehr an der Entstehung des Morbus Biedl beteiligt zu sein als andere cerebrale Zentren auch. Pathologisch-anatomische Befunde fehlen bisher.

Grundumsatzbestimmungen wurden bei hypophysären kindlichen Zwergen nur in geringem Umfange durchgeführt, weil eine das Wesen des kindlichen Zwergwuchses berücksichtigende Bewertung der Ergebnisse große Schwierigkeiten macht. Nach welcher Formel sollen die Werte bei zwergwüchsigen Kindern errechnet werden? ZONDEK vertritt die Ansicht, daß der Stoffwechsel abnorm kleiner Menschen im Prinzip nicht anders verläuft als der normal großer, aber nur, wenn es sich um Menschen mit abgeschlossenem Wachstum handelt. Andererseits hat das Kind, d. h. der wachsende kleine Mensch einen größeren Energieumsatz als der Erwachsene. Beim Zwerg ist die Wachstumstendenz zwar gering, er hat aber relativ höhere Grundumsatzwerte, weil seine Körperoberfläche im Verhältnis zu seinem Volumen größer ist als bei einem größeren Menschen (BACHMANN, SCHAEFER, HERZFELD).

Unter Berücksichtigung der skizzierten Schwierigkeiten ergaben die Gaswechseluntersuchungen bei kindlichen Hypophysenzwergen keine Abweichungen von den Befunden, die bei älteren zwergwüchsigen Menschen gesehen werden, d. h. der Grundumsatz weicht nur wenig vom Normalen ab, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung jedoch kann fehlen oder nur gering sein (KESTNER, PLAUT und KNIPPING, LIEBESNY). Dies sieht man aber auch bei gesunden Kindern häufig, wenigstens in der Pubertät (GÖTTICHE).

Zur diagnostischen Klärung, inwieweit zusätzlich hypothyreotische Störungen bei der hypophysären Entwicklungshemmung eines Kindes eine Rolle spielen, könnten Grundumsatzbestimmungen wertvoll sein und uns nach Abschluß der Behandlung durch Normalwerden anfänglich pathologisch erniedrigter Werte davon überzeugen, daß die innersekretorische Störung durch die ergriffenen Maßnahmen beseitigt wurde. Der Zwerg von LUCKE (6) z. B. zeigte anfangs einen etwas herabgesetzten Grundumsatz und eine stark verminderte spezifisch-dynamische Wirkung. Später war diese normal geworden.

Die **Blutzuckerregulation** wird durch die Hypophysenentfernung beim Tier eingreifend geändert, nach LUCKE (2) in der Weise, daß das kontrainsuläre Vorderlappenhormon, welches vom Wachstumshormon nicht abzutrennen ist, nicht mehr produziert wird. Es kommt daher zu den Erscheinungen eines

Hyperinsulinismus (Neigung zu niedrigen Blutzuckerwerten, alimentäre Hyperglykämie, hohe Nierenschwelle, hohe Insulinempfindlichkeit, gute Kohlehydrattoleranz), Erscheinungen, die auch beim jugendlichen Hypophysenzwerg auftreten können. So hat das von LUCKE (6) beschriebene 12 $\frac{1}{2}$ Jahre alte Mädchen einen etwas erniedrigten Nüchternblutzucker; nach Belastung mit 50 g Glucose stieg dieser in einer Stunde auf 256 mg-% an; im Urin erschien kein Zucker.

Nennenswerte Störungen der Blutzuckerregulation waren bei unserem Patienten nicht zu finden.

Die Nüchternblutzuckerwerte sind normal. Nach Belastung mit Traubenzucker verläuft die Blutzuckerkurve regelrecht bis auf einmal (1936), wo 1 Stunde nach Zufuhr von 50 g Glucose der Blutzucker auf 223 mg anstieg, aber bald wieder abfiel. Nach 1 mg Adrenalin kam es zu einer Steigerung des Blutzuckers mit anschließender, langanhaltender hypoglykämischer Phase. Die Zuckertoleranz ist altersgemäß und nicht erhöht, nach Einnahme von 50 g Traubenzucker erscheinen in 1 $\frac{1}{2}$ Stunden insgesamt 5 g im Harn wieder. Die weiteren Urinproben sind zuckerfrei. Der Verdünnungs- und Konzentrationsversuch verläuft regelrecht.

Das **Blutbild** zeigt keine wesentlichen Abweichungen vom Normalen, höchstens sind die Lymphocyten im Verhältnis zu den neutrophilen Granulocyten vermehrt (ARNETH, STODTMEISTER). Bei unserem Kinde waren es mit 14 $\frac{1}{2}$ Jahren 43%. Die Lymphocytose jedoch gehört zu der großen Gruppe der degenerativen Stigmen und ist nicht charakteristisch für den hypophysären Zwergwuchs. Gelegentlich besteht eine Eosinophilie, die bei dem Fall von POPOFF sich nach Hypophysenvorderlappenpräparaten verminderte.

Die Genitalentwicklung. Die enge Nachbarschaft der eosinophilen und basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen bringt es mit sich, daß bei einem Ausfall dieser innersekretorischen Drüse gewöhnlich nicht nur das Wachstum, sondern auch die *Genitalentwicklung* beeinträchtigt wird. Theoretisch aber ist es denkbar, daß nur ein Hormon fehlt, daß also ein einseitiger Funktionsausfall besteht, denn das Wachstumshormon ist vom gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormon unabhängig [COLLIP (2)]. Über die Frage, ob nun auch in Wirklichkeit eine Dissoziation von Wachstum und Keimdrüsenentwicklung vorkommt, oder ob der Hypogenitalismus ein obligates Zeichen des hypophysären Zwergwuchses ist, hat man recht viel diskutiert, und wir müssen das Problem schon deshalb aufrollen, weil in unserem Falle die Genitalentwicklung nicht gestört ist.

Operative Entfernung nur der einen Zellart ist nicht möglich; daher kann der Tierversuch sehr wenig zur Klärung dieser Verhältnisse beitragen, bis auf die Beobachtungen an den *Zwergmäusen* (s. S. 298), die im wesentlichen nur eine Wachstumshemmung erleiden. Das gonadotrope Hormon wird bei den Tieren in ausreichender Menge gebildet, so daß sie die Geschlechtsreife erreichen, die durch Zufuhr von Wachstumshormon beschleunigt werden kann [KEMP (1)]. Ob bei den Versuchen immer reine Extrakte, d. h. Extrakte, die nur das Wachstumshormon enthielten, zur Verfügung standen, ist fraglich. Im allgemeinen hat das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens keine fördernde Wirkung auf die Funktion der Keimdrüsen, im Gegenteil kann ein übermäßiges Angebot von EVANSSCHEM Hormon die Funktion der Keimdrüse hemmen. Aber nicht nur durch ein Zuviel an eosinophilen Zellen werden die Gonaden geschädigt, auch beim Basophilismus (CUSHING) kommt es nach anfänglicher Steigerung später oder auch schon im Anfang zu einer Herabsetzung der Keimdrüsentätigkeit. Ein Überangebot von Prolan reizt das Ovar anscheinend bis zur völligen Erschöpfung (hormonale Sterilisierung nach ZONDEK u. a.). Das gleiche sehen wir im Kindesalter, wo bei Hypophysenvergrößerungen, die zu Riesenwuchs und Akromegalie

führen, niemals verfrühte Reifungserscheinungen beobachtet werden [THOMAS, ROSENSTERN (2)]. Andererseits läßt sich durch lang dauernde Verabfolgung von Follikelhormon experimentell ein Zwergwuchs erzeugen [ZONDEK (2)]. Die Umkehrung dieser Befunde, fehlende Inkretion von Wachstumshormon bewirke eine erhöhte Genitalentwicklung, ist allerdings nicht erlaubt und widerspricht der Wirklichkeit.

Wie schon oben auseinandergesetzt, ist der endgültige Effekt einer hormonalen Störung nicht allein abhängig von der primären Läsion, sondern wird bestimmt von den zahlreichen Korrelationen, die zwischen den einzelnen endokrinen Drüsen bestehen. Das trifft in besonderem Maße für die Hypophyse zu mit ihrer engen Nachbarschaft zu den hypothalamischen Zentren, denen von KRAUS (2) und BALLMANN ein die Genitalfunktion regulierender Einfluß auf die Keimdrüsenstörung cerebro-pituitärer Erkrankungen beigegeben wird, obwohl natürlich in erster Linie die Funktion des Hypophysenvorderlappens entscheidet. Daher ist es erklärlich, daß über eines der sog. Kardinalsymptome des hypophysären Zwergwuchses, die Genitalunterentwicklung, noch Unklarheit besteht.

EVANS glaubt, daß eine hypophysäre Wachstumshemmung keineswegs mit Hypogenitalismus gekoppelt sein muß; bei hypophysär bedingtem mangelhaftem Wachstum kann ein sexueller Infantilismus vorliegen, braucht aber nicht zwangsläufig vorhanden zu sein [ähnlich RAAB (1)]. Desgleichen sieht STERNBERG eine Diskrepanz zwischen der genitalen und Wachstumsentwicklungsstörung in vielen Fällen für bewiesen an. Durch die gleiche Schädlichkeit kann seiner Ansicht nach zuerst die eine, dann die andere Zellart im Hypophysenvorderlappen betroffen werden. PERITZ und WEYGANDT berichten über hypophysäre Zwerge, die sexuell außerordentlich lebhaft waren; HOSKINS und KEMP-OKKELS halten es für erwiesen, daß der Hypophysenzwerg heiraten und gesunde Nachkommenschaft haben kann. Ihm fehlt eben nur das Wachstumshormon.

CARNOT z. B. berichtet über eine 34jährige Frau, die anfänglich nur kleinwüchsig war (Statur einer 12jährigen) und mehrere Schwangerschaften durchmachte; erst mit 28 Jahren wurde sie amenorrhöisch und später adipös. Es bestanden Veränderungen an der Sella turcica.

CERAUKE sah eine 50jährige Frau, 129 cm groß, Gewicht 29½ kg, mit auffallend greisenhaftem Gesicht, die vom 14. bis 48. Jahr menstruiert hatte; auch die sekundären Geschlechtsmerkmale waren normal vorhanden. Anatomisch fand sich eine abnorme Kleinheit des Hypophysenvorderlappens mit derber bindegewebiger Kapsel, ein Überwiegen der Hauptzellen und geringe Zahl der eosinophilen Zellen.

LÉRI untersuchte einen Mann, der seit dem 12. Jahre, nachdem er einen Typhus durchgemacht hatte, nicht mehr wuchs und mit 55 Jahren 138 cm groß war (entsprechend einem 13jährigen Kinde). Häufige Stirnkopfschmerzen, Exophthalmus, fast völlige Blindheit mit stark eingengtem Gesichtsfeld deuten auf einen Hirntumor; röntgenologisch lag eine beachtliche Erweiterung der Sella turcica vor. Sein Genitale war normal. Bei einem weiteren von ihm mitgeteilten Fall (18jähriges Mädchen 138 cm groß) war ebenfalls die Vita sexualis nicht vermindert. Kopfschmerzen und Gesichtsfeldeinschränkung könnten auf die Hypophyse als Sitz der Erkrankung weisen.

ZONDEK hat eine Patientin mit hypophysär gedeutetem infantilistischem Wuchs untersucht; ihre sekundären Geschlechtsmerkmale waren stark entwickelt.

Entsprechende Fälle aus dem Kindesalter habe ich nicht gefunden.

Einzuwenden ist gegen diese Fälle von hypophysärem Zwergwuchs ohne Genitalunterfunktion allerdings, daß die wenigsten autoptisch untersucht und bestätigt werden konnten, so daß vielleicht bei einigen eine andere ätiologische

Deutung möglich ist. Daher kann die strikte Ablehnung, die z. B. BAUER (6)¹ (desgleichen JAGIĆ und FELLINGER) der Möglichkeit einer Dissoziation von Wachstums- und Genitalhemmung erteilen, nicht völlig entkräftet werden. Doch neigen wir, veranlaßt durch den Befund bei unserem Patienten, der Annahme zu, daß eine Trennung der beiden Hauptsymptome des Hypophysenausfalles möglich ist.

Während wir bei Mädchen im Einsetzen der Menstruation ein verlässliches Zeichen für die sexuelle Reife haben, fällt bei Knaben die Wertung der Genitalentwicklung schwerer. Da sich die Größenverhältnisse des Hodens in den ersten Lebensjahren bis zur Pubertät fast gar nicht ändern, darf in dieser Zeit die Diagnose eines Hypogonitismus nur mit größter Zurückhaltung gestellt werden². Gewöhnlich sind wir auf die Beurteilung der sekundären Geschlechtsmerkmale angewiesen, deren Ausprägung im allgemeinen dem Reifezustand der Keimdrüsen entspricht. Der Stimmwechsel tritt bei hypophysär zwergwüchsigen Kindern etwas später ein als normal. Unser Patient hat mit 13 Jahren eine tiefe männliche Stimme.

Die Intelligenz. Zwischen der äußeren Gestaltung und der inneren Veranlagung des Menschen bestehen gesetzmäßige Beziehungen. Gerade bei den verschiedenen Formen des Zwergwuchses erlaubt die Beurteilung der Körperlichkeit aufschlußreiche Einblicke in die psychische Natur des Patienten. Dabei ergibt sich, daß im Gegensatz zum Hypothyreoidismus die Intelligenz hypophysärer Zwerge nicht nennenswert beeinträchtigt ist; diese entspricht vielmehr dem wahren Alter der Kinder. Bei jungen Hunden bleibt nach Hypophysektomie häufig das weitere Wachstum auch des Gehirnes aus. Doch kann natürlich beim jugendlichen Zwerge kein so starker Kontrast bestehen zwischen infantiler Figur und psychischer Reife wie in den späteren Jahren; denn die Psyche des gesunden Kindes ist ja auch kindlich. Höhergradige Intelligenzdefekte sprechen gegen eine hypophysäre Wachstumsstörung, können aber nach BAUER dann auftreten, wenn ein stärkerer Hydrocephalus die Entwicklung des Gehirns beeinträchtigt. Auch im Temperament und in der Stimmungslage dieser Patienten zeigen sich keine wesentlichen Abweichungen vom Normalen.

Diese Ansicht ist allerdings nicht unwidersprochen geblieben. BACHMANN und SCHURZ z. B. glauben, daß die Hypophysenzwerge gewisse Abwegigkeiten doch niemals vermissen lassen; sie seien scheu, charakterlich verändert, in der Intelligenz unter dem Altersdurchschnitt und Erwachsenen gegenüber von Minderwertigkeitsgefühlen gequält. Natürlich ist dabei nicht zu vergessen, daß dies eine ganz natürliche Reaktion ist von Patienten, die gerade wegen der nicht gestörten Intelligenz ihre körperliche Rückständigkeit besonders deutlich empfinden. Sekundäre Hypothyreosen als Folge des Fehlens thyreotroper Einflüsse des Hypophysenvorderlappens, die im körperlichen Gedeihen sich bemerkbar machen können, haben auf die Psyche anscheinend keinen Einfluß.

Die bei Fürsorgezöglingen und bei Schwachsinnigen nicht selten beobachteten Wachstumshemmungen mäßig hohen Grades sind von manchen Autoren, besonders wenn röntgenologische Veränderungen an der Sella turcica bestanden, als hypophysär angesehen worden,

¹ BAUER hält es für möglich, daß bei Zwergwüchsigen anderer Genese, nicht auf hypophysärer Basis, mit normaler Genitalentwicklung später eine Geschwulst der Hypophyse entstehen kann, vielleicht in gewissem kausalen Zusammenhang mit der Wachstumsstörung.

² Tabelle über Testikelgewichte s. THOMAS.

und auch die psychischen Defekte deutete man als Zeichen einer Hypofunktion der endokrinen Drüse. Selbst therapeutische Konsequenzen hat man daraus gezogen, und WIESEN z. B. glaubt, durch Hypophysenpräparate die zurückgebliebenen Kinder „bessern“ zu können. Dieser Schluß beruht gewiß auf falschen Voraussetzungen, denn hier sind die psychischen Defekte wie die mangelhafte körperliche Entwicklung Stigmata eines Status degenerativus.

Zusammenfassung. Die inneren Organe des kindlichen Hypophysenzweriges entsprechen der Körpergröße. Seine überalterten Gesichtszüge stehen im Gegensatz zu dem infantilen Körperbau. Die Progerie als eigenes Krankheitsbild mit Kachexie einhergehend aber ist nicht hypophysär bedingt. Die Intelligenz entspricht dem wahren Alter.

Der Grundumsatz ist normal, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung dagegen herabgesetzt. In der Blutzuckerregulation sind Zeichen eines Hyperinsulinismus zu finden.

Hypogonitismus ist kein obligatorisches Symptom der hypophysären Wachstumsstörung.

V. Lokale Veränderungen an der Sella turcica.

Während wir bisher die Symptome beschrieben haben, deren Zusammenreffen das Erscheinungsbild des hypophysären Zwergwuchses ausmacht, sollen im folgenden die lokalen Veränderungen besprochen werden, die am Schädel durch den pathologischen Prozeß entstehen.

In der Röntgenuntersuchung haben wir ein wichtiges Hilfsmittel, krankhafte Vorgänge an der Hypophyse aufzuzeigen, dessen häufige Anwendung aber mit größter Vorsicht und Zurückhaltung in der Bewertung der Befunde erfolgen muß, denn hochgradige Veränderungen an der Sella turcica, Exostosen, Spangenbildung, verdicktes Dorsum sellae finden sich so häufig bei endokrin völlig normalen Personen, daß sie keineswegs als Anzeichen für einen pathologischen Prozeß an der Hypophyse zu werten sind. Auch bei gesunden Individuen schwankt die Gestalt und Größe der Sella ganz außerordentlich. Nur etwa bei der Hälfte der Fälle ist ein sog. normales Sellabild erhalten (ENFIELD). So besteht nach FARBEROW zwischen vorderen und hinteren Processus clinoidi in fast 10% aller Profilaufnahmen eine Brückenbildung. BAUER (2) sieht sie als eine degenerative Variante der Schädelbasis an, die keinerlei Schlußfolgerungen auf eine gestörte Hypophysenfunktion zuläßt, allerdings häufiger bei auch sonst konstitutionell degenerierten Kindern anzutreffen ist. BOKELMANN fand sie bei etwa 50% der Personen, die an Störungen der Genitalfunktion litten und deren Genitale unterentwickelt war. Mehrfache Konturierung des Sellabodens soll immer pathologisch sein und für einen raumbeengenden Prozeß sprechen.

Die Größe der Sella ist nur mit Vorbehalt als Beweis einer Hypophysenstörung anzusehen. Die Grenzen des Normalen sind hier sehr weit gesteckt, und das Ausmessen der medialen Sellaprofilfläche etwa nach Quadratmillimetern [HAAS (1, 2), SARTORIUS, BRILL] ist schon deshalb recht illusorisch, weil wir im Röntgenbild ja nur die vordere und hintere Begrenzung der Hypophyse zu sehen bekommen, die Form des Türkensattels also nichts über das Volumen der Hypophyse aussagen kann. Bei abnorm kleinen Hypophysen wird gewöhnlich auch eine besonders kleine Sella anzutreffen sein, niemals aber ist eine unternormal große Sella ein Beweis für eine pathologisch verkleinerte

Hypophyse. Umgekehrt aber haben nach ENFIELD gesunde kleine Personen nicht selten eine auffällig groß erscheinende Sellaprofillinie. Bei Kindern ist weiterhin zu bedenken, daß sie wachsen und daß auch die Schädelbasis größer wird, also auch die Sella der gleichen Person im Laufe der Jahre ihre Größe und Form ändert. Verlässlicher soll es sein, die Sellagröße in Vergleich zu setzen mit der ganzen Schädelbasis, so, daß das Verhältnis der Vorderfläche der Schädelbasis zum Sagittaldurchmesser der Sella bestimmt wird (LÖW-BEER).

Erscheint das Cavum der Sella turcica ausgeweitet und sind die Fortsätze aus ihrer Stellung abgebogen, eventuell verkürzt und destruiert, so ist diesem Befund schon eine größere Bedeutung beizumessen.

Sellabefund bei unserem Hypophysenzwerg: Während die vordere Begrenzung des im ganzen sehr weiten Türkensattels vollkommen geradlinig in den Schatten des Orbitaldaches übergeht, ist eine Destruktion der hinteren Processus clinoidi nicht zu erkennen.

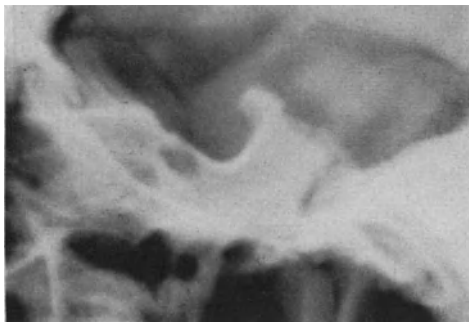


Abb. 20. Erweiterte Sella turcica bei hypophysärem Zwergwuchs. Offene Nähte der Schädelbasis.

Unverändert ist die Osteoporose der Scheitelbeine; die Knochen der Theca cranii, denen die Spongiosa fast vollkommen fehlt, sind sehr dünn. Ungefähr ab 9. Lebensjahr macht sich aber, der allgemeinen Sklerose des Skeletes vorausgehend, an der Schädelbasis eine immer stärker werdende Sklerosierung bemerkbar. Der Knochen gibt einen sehr dichten Kalkschatten, der auffällig kontrastiert mit der Kalkarmut der Scheitelbeine (Abb. 20).

Die Sellaerweiterung und die Deformierung des Processus kann für einen die knöchernen Grenzen auseinanderdrängenden Tumor der Hypophysengegend sprechen, auf

jeden Fall aber beweist solche Knochenveränderung das Vorliegen eines hohen intrakraniellen Druckes, dessen Ursache natürlich auch außerhalb der Hypophyse gelegen sein kann, denn gelegentlich findet man auch beim Hydrocephalus internus derartige Destruktionen; die in ihrer inkretorischen Funktion schwer geschädigte Hypophyse liegt dann als dünne Scheibe auf dem Boden der großen aber leeren Sella. Bei einer vollständigen Zerstörung der Processus clinoidi soll nach ERDÉLYI weniger an eine Hypophysengeschwulst als an eine Hirndrucksteigerung anderer Ursache gedacht werden. Eine Kompression der Keilbeinhöhle ist im Kindesalter nicht zu erwarten, denn hier sind die Nebenhöhlen ja auch normalerweise wenig entwickelt. Der Kalkgehalt der Schädelbasis ist unwichtig, da er auch beim Gesunden schon weitgehend schwankt (FARBEROW).

Sichere röntgenologische Tumorsymptome sind nach SCHÜLLER (2, 3):

1. Schattendifferenzen zwischen Luft und Tumorgewebe infolge Durchbruches der Geschwulst in die Keilbeinhöhle;

2. Intrakranielle Ansammlung von Luft, die nach Zerstörung des Sella-bodens in den Gehirnschädelraum eindringen konnte;

3. Kalkablagerung. Während die unter 1. und 2. angeführten Zeichen für Hypophysengeschwülste des Kindesalters ungewöhnlich sind, ist der Nachweis von wolkigen oder auch krümeligen und schalenförmigen Kalkschatten in einer

destruierten oder deformierten Sella turcica für einen Tumor beweisend. Besonders die ERDHEIMschen Hypophysengangsgeschwülste verkalken häufig¹ und werden so röntgenologisch sicher erkennbar. Beim Hydrocephalus findet man niemals kalkdichte Verschattungen.

Ein Röntgenbild ohne *krankhaften Befund* jedoch spricht nicht gegen eine Geschwulst. Der Tumor kann klein sein oder an einer Stelle liegen, z. B. präsellär oder eventuell intrasellär sich erst nach der Seite ausbreiten, wo er keine Knochenveränderungen macht.

Wenn so die Röntgenuntersuchung im Stich läßt, kann häufig der **ophthalmologische Befund** weiterhelfen, denn die suprasellären Geschwülste führen oft zu Sehnervenstörungen. Es kommt zu den verschiedenen Formen der *Hemianopsie*; Stauungspapillen werden bei Tumoren der Sellagegend jedoch seltener gesehen (FARBEROW). Das Fehlen einer bitemporalen Hemianopsie schließt eine Hypophysengeschwulst aber nicht aus.

Gelegentlich besteht ein Exophthalmus (HEINEMANN, STRUNZ, BAENSCH). In unserem Falle wurde er im Laufe der Jahre immer stärker und betrug im Dezember 1937 mit dem Exophthalmometer von HÄRTEL gemessen, rechts 28,5 mm, links 26,5 mm. Erklärlich wird das Hervortreten der Bulbi dadurch, daß die Orbita im Wachstum zurückbleibt und den Augäpfeln nicht mehr genügend Raum gewährt. Auch kann die Orbitalwand durch den hohen intrakraniellen Druck vorgewölbt sein; nur selten kommt es zu einer Verkleinerung der Orbita durch Hereinwachsen des Tumors in die Augenhöhle.

Die **interferometrische Untersuchungsmethode** gibt keine sicheren Ergebnisse; die Resultate sind umstritten (REICH).

ROHMER glaubt aus der Menge des produzierten thyreotropen Hypophysenvorderlappenhormons auf den Funktionszustand der Hypophyse schließen zu können, indem er Blut oder Urin der zu prüfenden Person Meerschweinchen injiziert und die Schilddrüsenreaktion dieser Tiere als Indicator benutzt (s. auch BOKELMANN).

VI. Hormonbehandlung.

Die Erfolge der spezifischen Substitutionstherapie bei zahlreichen innersekretorischen Erkrankungen legen den Wunsch nahe, auch den Ausfall der Hypophysenvorderlappeninkretion durch Hormonzufuhr auszugleichen und auf diesem Wege den hypophysären Zwergwuchs zu heilen. Im Tierversuch ist man dazu sehr wohl in der Lage, und auch beim Menschen sind günstige Ergebnisse mit der Hormonbehandlung der pituitären Entwicklungsstörungen gesehen worden. Allerdings scheitern diese Bemühungen noch sehr oft an der geringen Wirksamkeit und Reinheit der verwendeten Präparate.

Die Reindarstellung des Inkretes der eosinophilen Vorderlappenzellen ist noch nicht restlos gelungen. Im EVANSSchen Hormon besitzen wir aber ein Präparat, das im wesentlichen nur den Wachstumsfaktor der Hypophyse enthält. Die Gewinnung erfolgt durch wäßrige alkalische Extraktion von Ochsenhypophysen, Natriumsulfatfällung der Auszüge und selektive Adsorptionsmethoden. Im Tierversuch hat sich nur die subcutane Applikation als wirksam erwiesen, während auf peroralem Wege die Hormone anscheinend zerstört werden. Beim Menschen dagegen sind auch durch stomachale Zufuhr gewisse Erfolge gesehen worden,

¹ Auch Osteome, Osteochondrome, Verkalkungen von Endotheliomen der Hirnhäute, Cholesteatome der Chiasmaregion, Aneurysmen der Carotis interna geben einen röntgenologischen Kalkschatten [SCHÜLLER (3)].

so daß vielleicht ähnlich wie beim Thyroxin die im Kindesalter bei einer Dauerbehandlung sehr lästigen Injektionen vermieden werden können.

Leider sind die Extrakte sehr unbeständig, und bei den im Handel befindlichen Präparaten ist auch jetzt immer noch zu fürchten, daß sie eine wechselnd hohe, oft aber nur sehr geringe Menge des Wachstumshormons enthalten. An mehreren angeblich therapieresistenten Fällen von ENGELBACH zeigte sich, im Tierversuch später bestätigt, daß die Patienten einen vollkommen unwirksamen Extrakt erhalten hatten. Testungsmethoden sind sehr schwierig, gewöhnlich wird nur die gonadotrope Wirkung des Vorderlappenextraktes bestimmt. Der Prüfungsausschuß der American Medical Association (Council on Pharmacy and Chemistry) hat daher noch keine der handelsüblichen Wachstumshormonpräparate als sicher wirksam anerkannt. Aus diesem Grunde empfehlen mehrere Forscher immer wieder die Drüsenimplantation, durch die dem Körper eine große Menge des gesamten in der Hypophyse vorhandenen, nicht chemisch bearbeiteten Hormongemisches zugeführt wird, und haben hiermit bessere Resultate gesehen als durch die Verabreichung von Extrakten (KYLIN, ERHARDT, SMITH). Die Präparate aus Schwangerenurin sollen nach RAAB (2) weniger erfolgssicher sein als die Drüsenextrakte. Welche *Dosierung* eine optimale Wachstumsleistung erzielt, ist bisher noch unbekannt.

Aber selbst ein biologisch vollwertiges Präparat wird die hypophysären Ausfallserscheinungen nicht beseitigen können, wenn der Receptor, auf den das Hormon wirken soll, nicht darauf anspricht (SZONDI). So reagieren nach EVANS die Tiere ganz verschieden auf das Wachstumshormon; bei Hunden z. B. gelingt es, sogar Überdosierungserscheinungen bis zur Akromegalie zu erzielen [s. auch LUCKE und HÜCKEL (7), KINDLER], Ratten und Kaninchen dagegen verhalten sich refraktär; und über eine maximale Reaktion hinaus ist auch bei Hunden trotz Erhöhung der Dosis keine Wachstumssteigerung möglich.

BRAILS福德 ROBERTSON hat bei der hypophysektomierten Maus nachgewiesen, daß die Hypophysenvorderlappenfütterung verschieden stark wirkt je nach der Altersperiode, in der sich das Tier befindet. Ähnlich wie beim Menschen verläuft auch bei den Mäusen die Körperentwicklung in drei Phasen, in der mittleren wird durch die Hormonzufuhr nur eine Gewichtszunahme, aber keine Wachstumssteigerung erzielt. Nach BIEDL (2) versagt die Hypophysenvorderlappenbehandlung des Kindes in der sozusagen insensiblen Phase zwischen dem 8. und dem 13. Lebensjahr, während zur Zeit der Präpubertät und in der Periode der ersten Streckung prägnante Wirkungen gesehen werden¹. Die Zeit nach der Pubertät bietet für den therapeutischen Effekt eine ungünstige Prognose [ENGELBACH (3)], obwohl anfänglich auch dann zahlreiche Epiphysenfugen noch nicht geschlossen sind.

Im ganzen ist die Aussicht, mit Hypophysenvorderlappenextrakten die Wachstumshemmung vollkommen zu beseitigen und eine normale Statur zu erzielen, nicht sehr groß; das Hormon stimuliert wohl das Wachstum kleinwüchsiger Menschen während der Wachstumsperiode, reicht aber nicht aus, um auch nur 50% des Wachstumsrückstandes auszugleichen; den klassischen Hypophysenzwerg rehabilitiert es nicht (EVANS). Einzelne Symptome, z. B.

¹ Das gleiche beobachtete LEREBoullet (2) mit der Thymustherapie der Entwicklungsstörungen.

die herabgesetzte spezifisch-dynamische Wirkung [SHELTON (2), PLAUT-LIEBESNY) oder der Hypogenitalismus (CARNOT, JACOBSON) werden in selektiver Weise beeinflußt, das Gesamtbild der hypophysären Dystrophie aber bleibt oft ohne wesentliche Besserung bestehen [DUNLOP, BAUER (2)¹]. Ja, es gibt Skeptiker, die unter Berücksichtigung der Tatsache, daß auch ohne ärztliches Zutun bei den verschiedenen Zwergwuchsformen sprunghafte Wachstumsschübe möglich sind, eine sog. „erfolgreiche Behandlung“ leugnen [BAUER (2), NOBÉCOURT].

Da der hypophysäre Zwergwuchs große Ähnlichkeit mit dem durch Nebennierenausfall bedingten hat, ist es vielleicht möglich, durch Nebennierenrindenextrakte auch die Hypophyseninsuffizienz auszugleichen; einzelne Symptome der hypophysären Kachexie z. B. sprechen sowohl auf Hypophysenvorderlappen- wie auf Nebennierenpräparate günstig an. Versuche in dieser Richtung liegen noch nicht vor [LUCKE (3, 4)].

Den ablehnenden Urteilen sind aber doch zahlreiche Fälle gegenüberzustellen, die trotz aller Kritik für eine Wirksamkeit der Wachstumspräparate sprechen. ENGELBACH (3, 4) und Mitarbeiter z. B., die auf dem Gebiete der Hormonbehandlung kindlicher Hypophysenzwerge eine große Erfahrung besitzen, treten für die Therapie der pituitären Wachstumsstörung mit Vorderlappenhormon warm ein; allerdings ist es, wie auch die Tierversuche erweisen [KEMP (2)], im Sinne einer möglichst vollwertigen Substitution zweckmäßig, die reine Wachstumskomponente mit dem thyreotropen Hormon oder mit Schilddrüsenpräparaten im Alter von 11—13 Jahren mit dem gonadotropen Hormon zu kombinieren.

EVANS selbst behandelte hypophysäre Entwicklungsstörungen oft erfolgreich mit Vorderlappenextrakten. Weitere günstige Resultate werden berichtet von GOLDBERG, DORF, EBERHARDT, BLEULER, TURNER, FALTA-HÖGLER (2).

Bei unserem Patienten hatte eine 1929—30 ein Jahr lang durchgeführte Kur mit *Präphyson* per os anfänglich einen deutlichen Einfluß auf seine körperliche Entwicklung: In 3 Wochen wuchs er 3 cm; das bedeutet eine Längenzunahme, wie sie normalerweise in 8 Monaten geleistet wird. Weiterhin wuchs er aber nur sehr langsam, trotz fortgesetzter Verabreichung von Präphyson. Vor der Präphysonkur hatte die Verabreichung von Thyreoidin keinen Einfluß auf das Längenwachstum.

Einen großangelegten Rechenschaftsbericht über die mit Hypophysenvorderlappenextrakt zu erzielenden Ergebnisse hat 1936 SHELTON (1) gegeben. In zahlreichen Fällen sah er bei Personen, die seit Jahren im Längenwachstum und in der Geschlechtsentwicklung zurückgeblieben waren, im Anschluß an die Injektion von Vorderlappenextrakten, kombiniert mit Thyreoidin, die sexuelle Reife eintreten. Auch verschwand der kindliche Gesichtsausdruck. Der Größenzuwachs war nicht in dem gleichen Maße überzeugend, doch überschritt er wesentlich das Maß dessen, was auf Grund der bisherigen Wachstumsleistung berechnet, hätte erwartet werden können,

z. B. bei seinem Fall 1 B. P., der 19½ Monate lang 5mal in der Woche 5 cm eines alkalischen Extraktes des Hypophysenvorderlappens erhielt. In dieser Zeit wuchs der Patient 7,8 cm (d. h. annähernd soviel wie auch ein normales Kind gewachsen wäre) und war mit 15 Jahren 2 Mon. 141,7 cm lang; nach dem Verlauf der Wachstumskurve in den Jahren vorher wäre nur eine Längenzunahme von 5,6 cm zu erwarten gewesen;

oder bei dem 15½ Jahre alten Jungen F. O. (Fall 6), der 17 Monate, mit Hypophysen- (insgesamt 1300 cm) und Schilddrüsenextrakten behandelt, 10,9 cm wuchs in einer Zeit, wo ein normal sich entwickelndes Kind etwa 8,3 cm länger geworden wäre, der Patient aber, eine gleiche Wachstumskurve wie bislang ohne Behandlung vorausgesetzt, nur 6,0 cm. Bei diesem Kinde ist auffällig, daß sein Genitale und die sekundären Geschlechtsmerkmale sich stärker entwickelten, als dem Alter entsprach, ähnlich vielleicht wie bei dem von uns

¹ Selbst bei Hypothyreosen ist ja die Wachstumshemmung durch Schilddrüsenmedikation am schwersten zu beseitigen.

beobachteten Kinde der Penis nicht infantil sondern recht stark ausgebildet ist, „probably excessive for the stature“. Möglicherweise handelt es sich hier wie dort um eine in den Rahmen des Physiologischen fallende Variante. Es könnte aber auch, wie SHELTON denkt, eine Überdosierung des Hypophysenvorderlappenextraktes dies verursacht haben; die rückständige Sexualentwicklung ist ja, wie schon erwähnt, leichter zu korrigieren als der Zwergwuchs.

Ein anfänglich deutlicher, später aber trotz Fortführung der Behandlung sehr verlangsamter Wachstumsanstieg war bei dem 14jährigen Kinde J. N. (Fall 4) zu beobachten, das, 109,2 cm groß, 4,7 cm wuchs in einer Zeit, in der normalerweise ein Kind etwa 5,3 cm gewachsen wäre; ohne Therapie jedoch wäre wohl nur eine Längenzunahme von ungefähr 2,8 cm eingetreten. Letztlich hat in diesem wie in anderen Fällen die Verabfolgung von Wachstumshormon nur einen einige Zeit anhaltenden Wachstumsschub ausgelöst, den Zwergwuchs aber nicht beseitigen können.

JACOBSEN sah ein Kind, das mit 6 Jahren 99 cm groß war, 10 kg wog und 8 $\frac{1}{2}$ jährig die Länge von 102 cm und ein Gewicht von 14,5 kg hatte. Nach Verabfolgung von Hypophysenvorderlappenextrakt und Thyreoidin wuchs das Kind in 6 Monaten 6,3 cm, und nach Aussetzen der Behandlung im folgenden halben Jahr noch 2,9 cm. Ein erneuter wesentlicher Wachstumsschub war aber mit Hypophysenvorderlappenextrakt allein in der darauffolgenden Zeit nicht mehr zu erzielen; Gewichtszunahme über 5 kg.

FALTA berichtet über einen Patienten, der seit dem 13. Jahr nicht mehr wesentlich gewachsen ist und mit 19 Jahren ohne Behandlung in einer Vorperiode von 32 Tagen 0,5 cm an Länge zunahm. Dann erhielt er Prähormon (ein aus Urin gewonnenes Wachstumshormonpräparat) und wuchs in 22 Tagen 2,0 cm. Auch in der Kombination mit Prolan war aber, abgesehen von einem kurz dauernden Wachstumsschub (in 11 Tagen 2 cm), kein Erfolg mehr zu erzielen.

Sichere auf die Hypophyse als Krankheitsherd hinweisende Symptome lagen bei diesem Patienten nicht vor. Auch andere Autoren haben Rückständigkeit der Körperentwicklung mit Hypophysenvorderlappenpräparaten und Schilddrüsenmedikation erfolgreich behandelt, obwohl wahrscheinlich bei ihren Kranken ein erheblicher Ausfall der Hypophyseninkretion nicht bestand.

DUNLAP z. B. erreichte mit 15 Injektionen Hypophysenvorderlappenextrakt und 25 Tabletten Schilddrüsensubstanz die Beseitigung eines Hypogenitalismus und starker Unterwertigkeit (Kachexie?) bei einem 17 $\frac{1}{2}$ jährigen Jungen, der kaum kleiner war, als es der Norm entsprach (ähnliches berichten ENGELBACH, FERRANINI).

Durch Zufuhr des Wachstumshormons versetzen wir bei derartigen gewiß innersekretorisch, aber nicht ausschließlich hypophysär bedingten Zuständen dem inkretorischen System anscheinend einen Stoß, der gar nicht die Stelle der primären Läsion trifft, sondern irgendwie in die hormonalen Korrelationen eingreift¹. Die Organextraktbehandlung wird so nicht als spezifisch gerichtete Substitution angewandt, sondern als eine Art hormonale Reiztherapie, die in geeigneten Fällen schon nach kürzerer Zeit einen Ausgleich in den gestörten Beziehungen der Hormone untereinander herbeiführt. Es ist selbstverständlich, daß in einer solchen Situation viel eher eine Ausheilung zu erwarten ist, als wenn ein jährlich größer werdendes Defizit an Hypophysenvorderlappenhormon ersetzt werden muß.

Andererseits gibt es aber auch Fälle von sicher hypophysärer Entwicklungsstörung, die auf einer nur *temporären Unterfunktion* der Hypophyse beruhen. Gelingt es dann, durch die Hormonbehandlung das erschöpfte Organ für einige Zeit zu entlasten, so besteht die Möglichkeit, daß dieses sich vollkommen erholt und weiterhin normal funktioniert. Natürlich ist es möglich, daß auch ohne

¹ Als Beispiel sei nur angeführt, daß nach EVANS die Hypothyreose entweder durch Verwendung von Schilddrüsensubstanz als Anregungsmittel für die Hypophyse oder durch Behandlung mit Hypophysenextrakten gebessert werden kann.

eine Therapie die Ausheilung eintritt, vornehmlich wenn der Körper die an die innersekretorischen Drüsen besondere Ansprüche stellende Zeit der Pubertät überstanden hat.

So sah ROSENSTERN (5) in der Zeit nach dem Weltkriege mehrfach abnorm kleine Kinder mit frühkindlichen Proportionen aber dem wahren Alter entsprechender geistiger Entwicklung und Physiognomie. Im Laufe der Jahre verringerte sich bei guter Allgemeinpflege das Längendefizit und letztlich war den Patienten nicht mehr anzumerken, daß sie lange Zeit das typische Erscheinungsbild einer hypophysären Wachstumsstörung geboten hatten.

Eine Substitutionstherapie wird geeignet sein, derartige passagere Hypophysenunterfunktion schneller zu überwinden, wie das wohl bei dem von LUCKE (6) eingehend beschriebenen Hypophysenzwerg der Fall war.

Das 12 $\frac{1}{2}$ Jahre alte, geistig dem wahren Alter entsprechende Mädchen mit etwas an Myxödem erinnernder Physiognomie hatte vor der Behandlung die Statur einer 6jährigen (Länge 110 cm, Gewicht 26 kg). Sie erhielt 14 Tage lang Präphysoninjektionen und dann Präphyson per os. In 2 $\frac{1}{2}$ Jahren wurde ein großer Teil des Längendefizites eingeholt, das Kind war 28 cm gewachsen;

Länge 138 cm (Alterssolllänge 155 cm).

Gewicht 43,3 kg (Alterssollgewicht 43—51 kg). Sie wirkt jetzt wie 12jährig, auch die sekundären Geschlechtsmerkmale sind erschienen. Weiterhin ist das Kind regelrecht gediehen.

Einige von SHELTON (1) mitgeteilte Fälle, die auch nach Absetzen der Therapie sich weiterhin sehr gut entwickelten, möchten wir gleichfalls der Gruppe vorübergehender hypophysärer Wachstumsstörungen zuordnen.

Eine Operation der Hypophysengangsgeschwülste hat im Kindesalter bisher keine nennenswerte Besserung des Krankheitsgeschehens, geschweige denn eine Heilung gebracht. Der Versuch, durch Punktion eine Druckentlastung zu erzielen, ist etwas aussichtsreicher, eventuell auch die Röntgentiefenbestrahlung (ROUSSY, CARPENTER).

Ungeklärt ist noch die Tatsache, warum in so vielen Fällen nur ein Anfangserfolg erzielt wird, so wie auch bei unserem Patienten in der ersten Zeit nach der Hormonzufuhr eine erhebliche Längenzunahme eingetreten ist, dann aber trotz konsequenter Fortführung der Therapie der Körper nicht mehr darauf anspricht. Daß es sich hier immer um spontane Wachstumsschübe unabhängig von der Behandlung gehandelt hat, ist wegen der Regelmäßigkeit, mit der diese Erscheinung zu beobachten ist, nicht wahrscheinlich. Besser läßt sie sich durch die von COLLIP (2), HOSKINS u. a. im Tierexperiment gesehene Wirkung erklären, die z. B. von der lange Zeit hindurch fortgesetzten Verabreichung von größeren Gaben gonadotropen Hormons ausgeht. Die Empfindlichkeit der Ovarien gegen das Hormon nimmt ab, und die Tiere verhalten sich später so, als ob ihnen das Hormon vollkommen fehlt; ihre Geschlechtsmerkmale bilden sich zurück. ANSELMINO (3) sah einen ähnlichen Effekt bei der langdauernden Zufuhr von Hypophysenvorderlappenextrakten auf die Epithelkörperchen, die später auch nicht mehr in der gleichen Weise ansprachen wie zu Beginn des Versuches. Als Ursache dafür die Wirkung einer hemmenden Substanz, eines *Antihormons* anzunehmen, das unter physiologischen Bedingungen nicht vorhanden ist, sondern erst wirksam wird nach längere Zeit fortgesetzter Zufuhr artfremder Drüsenextrakte, ist nicht ganz plausibel. Denn wir sehen ja auch bei der pathologisch vermehrten körpereigenen Inkretion des Hypophysenvorderlappens beim basophilen und eosinophilen Adenom, daß die Erfolgsorgane nicht dauernd in übermäßiger Funktionssteigerung beharren können. Trotz der reichlich vorhandenen gonadotropen Hormone lassen z. B. beim CUSHINGSchen Basophilismus die Sexualfunktionen nach und die Vermehrung

der Körpermasse bei der Akromegalie endet letztlich in Kachexie. Auch bei der künstlichen Zufuhr von Hypophysenvorderlappenhormon als Ersatz einer mangelhaften körpereigenen Inkretproduktion scheint eine derartige Überreizung des Organismus denkbar.

VII. Ergebnis.

Im Gegensatz zu den mehrfach genauestens erforschten Hypophysenzwergen des Erwachsenenalters gibt es keine eingehende Beschreibung der kindlichen hypophysären Entwicklungsstörung. Daher wurde es unternommen, unter Benutzung der Krankengeschichte eines Patienten, der vom 5.—14. Lebensjahr in unserer Beobachtung stand, das Symptomenbild des hypophysären Zwergwuchses im Kindesalter zu umreißen.

Die unterschiedliche Ausdehnung des pathologischen Prozesses an der Hypophyse, sein Übergreifen auf benachbarte diencephale Zentren und das Eintreten interglandulärer Korrelationen machen es unmöglich, das Krankheitsbild eindeutig festzulegen und erklären die geringen Erfolge der spezifischen Substitutionstherapie in den Fällen, in denen eine dauernde Minderleistung des Hypophysenvorderlappens besteht. Weiterhin wird das Symptomenbild dieser Erkrankung anders ausfallen, je nach dem Zeitpunkt, zu dem der Hormonmangel sich auszuwirken beginnt. Einen wichtigen Anhaltspunkt dafür bieten die Verknöcherungsverhältnisse des Schädels; offene Schädelnähte sind ein sicheres Merkmal für frühzeitigen Beginn im Säuglingsalter, vielleicht von dem Zeitpunkt an, wo der Säugling mit der Geburt aus dem Bereich des protektiven mütterlichen Hormonschutzes entlassen ist.

Neben der Schilderung der gewöhnlich bei den Hypophysenzwergen gesehenen körperlichen Veränderungen werden mehrere Symptome besprochen, deren Genese noch fraglich ist. Die Akromikrie wird als eine hypophysär bedingte regressive Skeletveränderung angesehen; desgleichen die lokalisierten Knochendestruktionen (PERTHES) die man nicht selten im Gefolge des hypophysären Zwergwuchses beobachtet. Die endokrine Dysfunktion stellt aber nur eine Teilkomponente im Entstehungsmechanismus dieser Krankheit dar, indem sie eine Disposition des Skeletes schafft, so daß andere noch hinzutretende Momente vornehmlich mechanischer Natur nun die Knochenveränderungen auslösen können. Die bei dem beobachteten Patienten überraschend sich entwickelnde Knochensklerosierung ist mit Vorbehalt als ein Ausheilungsversuch der anfänglich bestehenden Osteoporose zu deuten.

Die überalterten Gesichtszüge des hypophysären Zwerges stehen im Gegensatz zu seinem kindlich proportionierten Körperbau und finden sich auch bei der Progerie, die aber, mit Kachexie einhergehend, ein eigenes nicht rein hypophysär bedingtes Krankheitsbild darstellt.

Die Genitalentwicklung, die abhängig ist von der Funktion der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens, kann beim Hypophysenzwerg ungestört sein.

VII. Die kryptogenen Myopathien.

Von

H. GÜNTHER · Leipzig.

Inhalt.

	Seite
Literatur	331
A. Genuine Polymyositis	337
I. Historische Bemerkungen	337
II. Vorkommen	338
III. Symptomatologie	340
1. Muskeln S. 340. — 2. Unterhautgewebe S. 341. — 3. Haut S. 342. —	
4. Kreislauf S. 343. — 5. Mund und Rachen S. 344. — 6. Atmungsorgane	
S. 345. — 7. Harnorgane S. 346. — 8. Milz, Lymphdrüsen, Blutdrüsen	
S. 346. — 9. Nervensystem S. 346. — 10. Leukocyten S. 347. — 11. Stoff-	
wechsel S. 348. — 12. Fieber S. 349.	
IV. Beginn und Verlauf der Krankheit	349
V. Sonderformen	354
VI. Pathologische Anatomie	359
VII. Ätiologie	362
VIII. Differentialdiagnose	367
IX. Therapie	370
B. Myositis myoglobinurica	372
I. Kasuistik	372
II. Symptomatologie	373
III. Pathologische Anatomie	375
IV. Pathogenese	375
V. Differentialdiagnose	378
VI. Therapie	381
C. Paroxysmale Myoglobinurie	381
I. Kasuistik	381
II. Symptomatologie und Verlauf	382
III. Pathogenese	384
IV. Differentialdiagnose	385
V. Therapie	388
D. Myoglobinurien bei Haustieren	389
I. Kreuzlähme des Pferdes	389
II. Endemische Myoglobinurie des Pferdes (Myoglobinuria endemica equi) . .	390
III. Myoglobinurie bei Kälbern	391

Literatur.

- AKERREN, Y.: Die differentialdiagnostische Bedeutung der Bluteosinophilie bei Polymyositis. *Acta med. scand.* (Stockh.) **75**, 34 (1931).
- ALLAN, W.: Dermatomyositis or scleroderma. *Arch. of Dermat.* **19**, 265 (1929).
- ARNOLD, J.: Über das Vorkommen heller Muskeln beim Menschen. *Festschr. naturhist. med. Ver. Heidelberg* 1886, Abt. A, S. 1.
- ASSMANN, H. u. Mitarb.: Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1933** I, 122, 367.

- BACIALLI, P.: Contrib. allo polimiosite ac. prim. Policlinico, sez. med. **9**, 16 (1902).
- BAER, J.: Über akute Polymyositis. Münch. med. Wschr. **1904 I**, 151.
- BARNES, St.: Med. Soc. Birmingham **1924**. Zit. nach WEBER.
- BARTON, FR. and C. F. BRANCH: Myasthenia gravis. J. amer. med. Assoc. **109**, 2044 (1937).
- BASS, M. and B. DENZER: Akute Polymyositis. Amer. J. Dis. Childr. **41**, 344 (1931).
- BAUER, JOS.: Fall von akuter hämorrhagischer Polymyositis. Dtsch. Arch. klin. Med. **66**, 95 (1899).
- BECKER, R.: Beitrag zur Hämatoporphyrinforschung. Diss. Leipzig 1925.
- BENDER, E.: Fall von Dermatomyositis. Dermat. Wschr. **96**, 13 (1933).
- BENSON, J. R.: Case of dermatomyositis. Clin. med. J. **33**, 315 (1904).
- BERGMANN, W.: Beitrag zur Dermatomyositis. Prag. med. Wschr. **1910 I**, 371.
- BEZECNY, R.: Dermatomyositis. Arch. f. Dermat. **171**, 242 (1935).
- BOECK, C.: Polymyositis acuta. Norsk. Mag. Laegevidensk. **1891**. Ref. Zbl. klin. Med. **1892**, 405.
- BOGUSLAWSKI, J.: Fall von Polymyositis, ein Myxödem nachahmend. Polkie Arch. Med. wewn. **52**, 193 (1927). Ref. Endokrinol. **1**, 124.
- BOIX, BARROIS: Dermatomyositis. Pediatr. españ. **22** (1933).
- BOLAFFI, A.: Dermatomiosite a manifest, préval. miasteniche. Minerva med. (ital.) **1929**.
- BONNET, L. M.: La dermatomyosite aigue. Gaz. Hôp. **73**, 433 (1900).
- BUCHSTEINER, C. W. S.: Beitrag zur Polymyositis. Diss. Greifswald 1910.
- BÜLTZINGSLÖWEN, v.: Beitrag zur Dermatomyositis. Diss. Berlin 1897.
- BURLEY, B. T.: Subacute Polymyositis. J. amer. med. Assoc. **50**, 177 (1908).
- BUSS: Fall von akuter Dermatomyositis. Dtsch. med. Wschr. **1894 I**, 788.
- CAMPBELL, W. A.: Insulin in the treatment of equine myoglobinuria. Vet. Rec. **1935**, 1547.
- CANTANI: Sulla dermatomiosite. Arte med. Napoli **1**, 621 (1899).
- CARLSTRÖM, B.: Über die Ätiologie und Pathogenese der Kreuzlähme des Pferdes. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **62** (1931).
- CAUSSE, L. et S. ALESHKOWSKA: Polymyositis rheumatica. Paris méd., Dez. **1933**.
- CHRISTEN, W.: Fall von Polymyositis ac. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1903**, 822.
- COSTANZI, C.: Dermatomiosite. Policlinico, sez. med. **41**, 38 (1934).
- CREFFELD, S. VAN: Fall von Polymyositis acuta. Z. Kinderheilk. **47**, 74 (1929).
- CULLINAN, E. R.: Dermatomyositis. Proc. roy. Soc. Med. **25**, 1522 (1932).
- DAMSCH, O. u. H. BEITZKE: Über einen Fall von akuter Erkrankung der gesamten Körpermuskulatur etc. Festschr. f. J. ORTH. Berlin 1903.
- DAVISON, CH.: Dermatomyositis. Arch. of Dermat. **19**, 255 (1929).
- DEAK, E.: Über akute hämorrhagische Myositis. Virchows Arch. **282**, 895 (1931).
- DEBOVE: Atroph. musc. protopath. Progrès méd. **1878**, 856.
- DEBRÉ, R., CH. GERNEZ et G. SÉE: Crises myopathiques paroxystiques avec hémoglobinurie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 1640 (1934).
- DESVERNINE Y GALDOS: Vida nueva **23**, 441 (1934).
- DILGER, M.: Dermatomyositis. Z. Kinderheilk. **58**, 564 (1936).
- DORNER, G.: Fall von Polymyositis. (Med. Ges. Leipzig.) Münch. med. Wschr. **1925**.
- DOWLING, G. B.: Two cases of dermatomyositis. Proc. roy. Soc. Med. **31**, 1357 (1938). St. Thomas' Hosp. Rep. **1**, 150 (1936).
- DRAGOEWA, N.: Polymyositis acuta und Trichinose. Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 316.
- EDENHUIZEN, H.: Fall von Polymyositis bei akuter Polyarthrit. Dtsch. Arch. klin. Med. **87**, 14 (1906).
- EHRMANN, S. u. BRÜNAUER: Sklerodermie. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, II, S. 799. 1931.
- FAHR, TH.: Zur Frage der Polymyositis. Arch. f. Dermat. **130**, 1 (1921).
- FENN, W. O. and M. GOETTSCH: Nutritional mus. dystrophy. J. of biol. Chem. **120**, 41 (1937).
- FENOGLIO: Kongr.ber. Dtsch. med. Wschr. **1888 I**, 995. — Arch. ital. clin. Med. **29**, 497 (1890).
- FERRARI, E.: Über Polyarteriitis acuta nodosa etc. Beitr. path. Anat. **34**, 14 (1903).
- FIEDLER, E.: Fall von chronischer Polymyositis mit hochgradiger Eosinophilie. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 1179.
- FINLEY, F. G.: Dermatomyositis. Canad. med. Assoc. J. **13**, 391 (1923).
- FORCHHEIMER, F.: Dermatomyositis. Trans. Assoc. amer. Physicians Philadelphia **18**, 184 (1903).

- FOUCART, A.: Les polymyosites primitives. Thèse de Paris **1907**.
- FOURNIER, P.: Hémoglobinémie. Bull. Acad. vét. France **9**, 54 (1936).
- FOX, H.: Acute polymyositis. Amer. J. med. Sci. **145**, 879 (1913).
- FRAENKEL, A.: Dermatomyositis. Dtsch. med. Wschr. **1894 I**, 194, 227, 245.
- FRANKENTHAL, L.: Über Verschüttungen. Virchows Arch. **222**, 332 (1916).
- FRENCH, H.: 1921. Zit. nach P. WEBER.
- FRIEDMAN, E. D.: Dermatomyositis. Med. J. a. Rec. **123**, 382 (1926).
- FRISCH, A. V.: Zur Klinik der Dermatomyositis. Med. Klin. **1927 II**, 1405.
- FROHMANN: Über primäre Polymyositis. Dtsch. med. Wschr. **1899**, Verh. Bl. 24.
- FUCKEL: Fall von Dermatomyositis acuta. Korresp.bl. ärztl. Ver. Thüringen **21**, 74 (1892).
- GLOGNER, M.: Über Fragmentation der Herz- und Skelettmuskulatur. Virchows Arch. **171**, 389 (1903).
- GOTTSTEIN, E.: Über Polymyositis. Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 198 (1907).
- GOUJET: La polymyosite. Presse méd. **1894**.
- GOWERS, W. R.: Lecture on Polymyositis. Brit. med. J. **1**, 65 (1899).
- GREENAWAY, T. M. and C. G. LAMBIE: Dermatomyositis. Brit. J. Dermat. **49**, 209 (1937).
- GRETTON-WATSON, E. P.: Dermatomyositis. Brit. J. Dermat. **49**, 272 (1937).
- GRÖNBERG, A.: Fall von Polymyositis. Z. Neur. **98**, 487 (1925).
- GRUBER, G. B.: Zur Frage der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. **258**, 441 (1925).
- GRUNKE, W.: Tuberkulose als Ursache einer Dermatomyositis. Z. klin. Med. **102**, 311 (1925).
- GRZYBOWSKI, M.: Zur Kenntnis der Dermatomyositis. Arch. f. Dermat. **174**, 541 (1936).
- GÜNTHER, H.: (1) Zur Pathogenese der Kohlenoxydvergiftung. Z. klin. Med. **92**, 41 (1921).
 — (2) Die Lipomatosis, S. 50, Abb. 4. Jena (1920).
 — (3) Über die pathogenetische Projektion etc. Beitr. Klin. Tbk. **57**, 440 (1924).
 — (4) Periarteriitis nodosa. Münch. med. Wschr. **1924 I**, 218.
 — (5) Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie. München 1922, S. 688. Siehe auch: Porphyrie. Neue Deutsche Klinik Erg.-Bd. 4. 1936.
 — (6) Akute und chronische Krankheiten. Med. Klin. **1939**.
 — (7) Über den Muskelfarbstoff. Virchows Arch. **230**, 146 (1921).
 — (8) Myositis myoglobinurica. Münch. med. Wschr. **1923 I**, 517.
 — (9) Kasuistische Mitteilung über Myositis myoglobinurica. Virchows Arch. **251**, 141 (1924).
 — (10) Mechanische Erregbarkeit der Hautmuskeln und Hautgefäße. Erg. inn. Med. **15**, 620 (1917) (s. S. 695).
 — (11) Über Konstitutionstherapie. Berl. Klin. **36**, H. 410 (1929).
- GULACZY, Z.: Polymyositis mit Röntgenstrahlen geheilt. Orv. Hetil. (ung.) **1932**.
- GWYNN, N. C. and W. GORDON: Case of dermatomyositis. Lancet **1910 II**, 226.
- HABAN, G.: Polymyositis nach Kriegsschußverletzung. Frankf. Z. Path. **47**, 109 (1934).
- HALL, M. C. and B. J. COLLINS: Publ. Health Rep. **52**, 465 (1937).
- HAMMES, F. R.: Polymyositis chronica. Med. Klin. **1920 I**, 876.
- HARZER, F. A.: Myasthenie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **47**, 226 (1913).
- HECKSCHER, H.: Dermatomyositis. Ugeskr. Laeg. (dän.) **87**, 147 (1925).
- HENSCHEN, F.: Dermatomyositis. Sv. Läk. sällsk. Hdl. **42** (1916).
- HEPP, P.: Über Pseudotrichinose, eine besondere Form von acuter parenchymatöser Polymyositis. Berl. klin. Wschr. **1887 I**, 297, 322.
 — Über einen Fall von acuter parenchymatöser Myositis. Berl. klin. Wschr. **1887 I**, 389.
- HERRICK, J.: B. Polymyositis acuta. Amer. J. med. Sci. **111**, 414 (1896).
- HERZ, H.: Über gutartige Fälle von Dermatomyositis acuta. Dtsch. med. Wschr. **1894 I**, 790.
- HERZOG, G.: Leuchtgasvergiftung. Verh. med. Ges. Leipzig **1919**, 122.
- HEYN, L. G.: Dermatomyositis. J. amer. med. Assoc. **82**, 1019 (1924).
- HITTMAIR, A.: Hämoglobinuria paroxysmalis paralytica. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 431.
- HJÄRRE, A. u. K. LILLEENGEN: Wachstartige Muskeldegeneration etc. Virchows Arch. **297**, 565 (1936).
- HNATEK, J.: Polymyositis acuta haemorrhagica. Wien. med. Presse **1905**, 917.
- HOAGLAND, R.: Hematoporphyrine. J. agricult. Sci. **7**, 41 (1916).
- HUBER, J., J. FLORAND, J. A. LIÈVRE et NÉRET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **54**, 725 (1938)
- INGRAM, J. T. and M. STEWART: Dermatomyositis. Brit. J. Dermat. **46**, 53 (1934).

- JACKSON, H.: Myositis universalis acuta infect. Massach. med. Soc., **13**, April 1887. — Boston med. J. **116**, 498 (1887).
- JACOBY, G. W.: Subacute progressive Polymyositis. J. nerv. Dis. **15**, 697 (1888).
- JAKSCH, v.: Fall von Polymyositis. Prag. med. Wschr. **1911 I**, 359.
- JANOWSKY, TH. G. u. W. K. WYSSOKOWICZ: Fall von Dermatomyositis. Dtsch. Arch. klin. Med. **71**, 491 (1901).
- JESSEN, W.: Polymyositis bei Masern. Berl. klin. Wschr. **1904 I**, 847.
- JOACHIN: Arch. of Dermat. **7**, 326 (1923).
- JOLLASSE, O.: Über akute primäre Polymyositis. Mitt. Hamburg. Staatskrankenh. **1**, 326 (1897).
- KADER, BR.: Klinischer Beitrag etc. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **2**, 617 (1897).
- KAISERLING: Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1934.
- KANKELEIT: Über primäre nichteitrige Polymyositis. Dtsch. Arch. klin. Med. **120**, 335 (1916).
- KARELITZ, S. and S. K. WELT: Dermatomyositis. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 1134 (1932).
- KARGER: Dermatomyositis. Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 112.
- KELL, J. B.: Report of 3 cases of polymyositis acuta. J. amer. med. Assoc. **26**, 967 (1896).
- KELLER, R.: Dermatomyositis. Z. Kinderheilk. **58**, 551 (1936).
- KLEBS, E.: Allgemeine Pathologie, Bd. I, S. 428. 1887.
- KLINGMANN, W. D.: Dermatoneuromyositis. Arch. of Neur. **24**, 1187 (1930).
- KNIERIM, H.: Über akute, nichteitrige Polymyositis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **47**, 296 (1913).
- KNOBLAUCH: Frankf. Z. Path. **2**, 56 (1908).
- KÖNIGSTEIN, H.: Dermatomyositis chronica. Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 121.
- KÖSTER, K.: Zur Kenntnis der Dermatomyositis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **12**, 150 (1898).
- KORNILOW, v.: Polymyositis primaria acuta. Dtsch. Z. Nervenheilk. **9**, 119 (1897).
- KRIEGSMANN, G.: Über „primäre“ Polymyositis. Arch. f. Psychiatr. **81**, 360 (1927).
- KRÖMER: Fall von Dermatomyositis. Münch. med. Wschr. **1920 I**, 1015.
- KUSSMAUL, A. u. R. MAIER: Periarteriitis nodosa. Dtsch. Arch. klin. Med. **1**, 484 (1866).
- LARGER: Thèse de Paris **1891**.
- LÉFINE, R.: Polymyosite. Rev. Méd. **21**, 426 (1901).
- LEVISON, PH.: Polymyositis. Acta psychiatr. (Københ.) **12**, 89 (1937).
- LEUBE, W.: Diagnose innerer Krankheiten, Bd. II. S. 361. 1901.
- LEWIN: Disk. Dtsch. med. Wschr. **1894 I**, 256.
- LEWY, B.: Zur Lehre von der primären akuten Polymyositis. Berl. klin. Wschr. **1893 I**, 420, 449.
- LOEHLEIN, M. u. H. SCHLOSSBERGER: Fall von Polymyositis meningococcica. Med. Klin. **1917 I**, 529.
- LÖWENFELD, L.: Über einen Fall von Polymyositis acuta. Münch. med. Wschr. **1890 I**, 531.
- LOMMEL, F.: In Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4/I. 1926.
- LORENZ, H.: Die Muskelerkrankungen. In NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 11, 3, I (1898) und II (1904).
- Herzerscheinungen bei akuter Polymyositis. Verh. Congr. inn. Med. **1906**, 243.
- LUNDQUIST, L. u. E. KARLMARK: Polymyositis. Acta med. scand. (Stockh.) **72**, 53, 59 (1929).
- MARCHAND, F.: Bresl. ärztl. Z. **1880**, 246 (wörtlich zit. von HEPP).
- MARCUS and WEINSTEIN: Ann. int. Med. **9**, 406 (1935).
- MARINESCU, G., DRAGANESCU et FACON: Polymyositis primitive. Ann. d'Anat. path. **11**, 537 (1934).
- DRAGANESCU, FACON et BUTTU: Polymyositis haemorrhagica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **143**, 229 (1937).
- MARTINOTTI, C.: Über Polymyositis acuta, verursacht durch einen Staphylococcus. Zbl. Bakter. **23**, 877 (1898).
- MATHIAS, E.: Zur Pathologie der myasthenischen Erkrankungen. Z. Neur. **63**, 171 (1921).
- MAYESIMA, J.: Zur Ätiologie der Polymyositis. Dtsch. Z. Chir. **104**, 321 (1910).
- MCGARRAHAN, J. C.: Dermatomyositis. J. amer. med. Assoc. **102**, 680 (1934).
- MCLESTER, J.: Dermatomyositis. J. amer. med. Assoc. **87**, 1990 (1926).
- MEBIUS, J.: Ödemtheorie der Beriberi. Virchows Arch. **271**, 432 (1929).
- MEITZEN, W.: Zwei Fälle von Dermatomyositis. Diss. Kiel 1898.

- MÉRY, TERRIEN et GÉNEVRIER: Polymyosite infectieuse aigue. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **21**, 1115 (1904).
- MEYER-BETZ, FR.: Fall von Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 85 (1910).
— Zur vergl. Pathol. d. paroxysmalen Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **103**, 151 (1911).
- MEYERSOHN, T. u. W. SHITOMIRSKAJA: Über Neurodermatomyositis. Wien. Arch. inn. Med. **27**, 405 (1935).
- MINAMI, S.: Nierenveränderung nach Verschüttung. Virchows Arch. **245**, 247 (1923).
- MORE, C. and L. A. KOCH: Dermatomyositis. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 71 (1928).
- MOSER, K.: In Handbuch der Neurologie, herausgeg. von BUMKE-FOERSTER, Bd. 9/I, S. 5. 1935.
- MÜLLER, G.: Diss. Bonn 1984 (identisch mit SCHULTZES Fall).
- MÜLLER, W.: Zur Frage der akuten Polymyositis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **142**, 162 (1937).
- MURATA, M.: Über die beriberi-ähnliche Krankheit beim Kaninchen. Virchows Arch. **245**, 470 (1923).
- MURRELL, W.: Dermatomyositis. Med. Press London **130**, 207 (1905).
- NEUBAUER, W.: Fall von akuter Dermatomyositis. Zbl. inn. Med. **1899**, 289.
- NIEDNER, v.: Dermatomyositis. Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 570.
- ONSUM, E.: Polymyositis haemorrhagica. Tidsskr. norske Laegefor. **35**, 557 (1915).
- OPPENHEIM, H.: Zur Dermatomyositis. Berl. klin. Wschr. **1899 I**, 805.
— Über die Polymyositis. Berl. klin. Wschr. **1903 I**, 381.
— Lehrbuch der Nervenkrankheiten, Bd. 1, S. 625. Berlin 1908.
- PARKINSON, J. P.: Case for diagnosis. Proc. roy. Soc. Med. Lond. **15**, 2 (1922) (Sect. Dis. Childr.).
- PATRZEK, T.: Atypische Form der Myasthenia grav. pseudoparalyt. Z. Neur. **63**, 155 (1921).
- PAUL, FR.: Fall von paralytischer Hämoglobinurie beim Menschen. Wien. Arch. inn. Med. **7**, 531 (1924).
— Zur Frage der Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1925 I**, 166.
- PEEMÖLLER, FR.: Über Dermatomyositis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **68**, 370 (1921).
- PETGES: Ann. de Dermat. **1930**, 441.
— et CLÉJAT: Ann. de Dermat. **1906**, 550.
- PFEIFFER, L.: Die UNVERRICHTSche Polymyositis gregarinosa. In: Die Protozoen als Krankheitserreger, Edit. II. Jena 1891, S. 208.
— Die Polymyositis. Zbl. Path. **7**, 81 (1896).
— Beitrag zur Kenntnis der pathogenen Gregarinen. Z. Hyg. **4**, 402 (1888).
- PICK, W.: Dermatomyositis. Arch. f. Dermat. **173**, 302 (1935).
- PLEHN, A.: Ein neuer Fall von Polymyositis acuta. Dtsch. med. Wschr. **1889 I**, 227.
- POTAIN: Morve chronique de forme anormale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **12**, 314 (1875).
- PREOBRAJENSKY et MARGOULIS: Contrib. à l'étude de la polymyosite. Rev. Méd. **1904**, 765, 851.
- PRINZING, A.: Fall von Polymyositis acuta haemorrhagica. Münch. med. Wschr. **1890 I**, 846.
- RIDDER: Beitrag zur Kenntnis der Dermatomyositis. Berl. klin. Wschr. **1919 II**, 1211 (auch in BEHREND'S Diss. Berlin).
- RIECK: Dtsch. Z. Tiermed. **4**, 52 (1889). Zit. nach LORENZ.
- RISSE, H.: Polymyositis acuta und acuter Gelenkrheumatismus. Dtsch. med. Wschr. **1897 I**, 232.
- ROSENBLATH, W.: Ein seltener Fall etc. Z. klin. Med. **33**, 547 (1897).
- ROSENOW, E. C. and W. ASHBY: Focal infection etc. Arch. int. Med. **28**, 274 (1921).
- ROSENOW, G. u. L. TRETZ: Die Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1924 II**, 1991.
- ROSENTHAL, C. u. H. HOFFMANN: Über gewisse seltene muskuläre Affektionen etc. Dtsch. Z. Nervenheilk. **80**, 1 (1923).
— Ein Fall von Dermatoneuromyositis. Klin. Wschr. **1924 I**, 115.
- ROTKY, H.: Über Polymyositis acuta. Berlin 1912.
- RUDOLPH, C.: Calcinosis universalis and dermatomyositis. J. of Pediatr. **4**, 342 (1934).
- SCHENK v. GEYERN, E.: Fall von chronischer Dermatomyositis. Wien. klin. Rdsch. **1910**, 105, 123, 137, 154.
- SCHILL, E.: Fall von Polymyositis. Wien. Arch. inn. Med. **12**, 353 (1926).
- SCHILLING, V.: Beri-Beri. In Handbuch von KRAUS-BRUGSCH, Bd. 2/II, S. 949. 1919.
- SCHITTENHELM, A.: Über Anaphylaxie. Jber. Erg. Immun.fosch. **1910**, 188.

- SCHMAUTZER, J.: Über Polymyositis acuta. *Med. Klin.* **1914 I**, 281.
- SCHMITZ u. MORITZ: Bakteriologische Untersuchung eines Falles von Polymyositis acuta. *Münch. med. Wschr.* **1912 II**, 2261.
- SCHNELL, C.: Über Polymyositis. *Diss. Würzburg* 1892.
- SCHÖNBRUNNER, E.: Über einen durch Vitamin B₁ geheilten Fall von Polymyositis. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 257.
- SCHÜLLER, A.: Polymyositis im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **58**, 193 (1903).
- SCHULTZE, FR.: Fall von Dermatomyositis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **6**, 245 (1895).
- SCHULTZEN: Über Polymyositis. *Festschr. Berlin* 1895. *Zit. nach LORENZ.*
- SCHUMM, O.: Spektrochemische Analyse natürlicher organischer Farbstoffe, S. 93. *Jena: Gustav Fischer* 1927.
- SCHWARTZ, G., E. GREVILLIOT et L. GERY: Essai provis. de classification des granulomatoses malignes. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **44**, 1498 (1937).
- SCHWARZ, R.: Beitrag zur Ätiologie der Polymyositis. *Frankf. Z. Path.* **25**, 141 (1921).
- SCIMONE, V. u. E. ANTONIAZZI: Dermatomiosite. *Policlinico, sez. med.* **39**, 186 (1932).
- SEGA, A.: La polimiosite acuta. *Bologna* 1926.
- SELLEI, J.: Pathogenese und Therapie der Dermatomyositis. *Dermat. Z.* **73**, 197 (1936).
- SENIATOR, H.: Über akute Polymyositis und Neuromyositis. *Dtsch. med. Wschr.* **1893 I**, 933.
— Über akute und subakute multiple Neuritis und Myositis. *Z. klin. Med.* **15**, 61 (1889).
- SHELDON, J. H.: Dermatomyositis. *Proc. roy. Soc. Med.* **25**, 413 (1932).
- SHIMAZONO, J.: B-Avitaminose und Beriberi. *Erg. inn. Med.* **39**, 23 (1931).
- SICK, K.: Akute rezidive Polymyositis in epidemischem Auftreten. *Münch. med. Wschr.* **1905 I**, 1092.
- SILBERBORTH: Beitrag zur akuten Polymyositis. *Med. Klin.* **1908 II**, 1377.
- SINGER, K.: Myositis und Eosinophilie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 281 (1933).
- SKUTETZKY, A.: Stoffwechseluntersuchungen beim Fall von Polymyositis acuta. *Münch. med. Wschr.* **1912 I**, 580.
- STEINER, W. R.: Dermatomyositis. *J. of exper. Med.* **6**, 407 (1905).
— *J. amer. med. Assoc.* **78**, 271 (1922).
- STEINFELD, FR.: Zur Kenntnis der Dermatomyositis. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 959.
- STEINITZ, H. u. FR. STEINFELD: Untersuchungen zum Kreatinstoffwechsel bei Dermatomyositis. *Z. exper. Med.* **79**, 319 (1931).
- STERZ: Polymyositis. *Berl. klin. Wschr.* **1916 I**, 489.
- STRENG, W.: Über Polymyositis. *Z. klin. Med.* **53**, 162 (1904).
- STRÖBEL, H.: Serodiagnostik der Trichinosis. *Münch. med. Wschr.* **1911 I**, 672.
- STRÜMPPELL, AD. v.: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 5. Aufl., Bd. II, S. 150. 1889 und 12. Aufl., Bd. II, S. 518. 1899.
— Zur Kenntnis der primären akuten Polymyositis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **1**, 479 (1891).
- STRUPPLER, TH.: Zur Pathologie der multiplen, nichteitrigen Myositis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **68**, 407 (1900).
- STUCKEY, E. S.: Dermatomyositis. *Brit. J. Dermat.* **47**, 85 (1935).
- SYDENSTRICKER, V. P. and D. R. THOMAS: Dermatomyositis. *Ann. int. Med.* **8**, 959 (1935).
- THEORELL, H.: Krystallisiertes Myoglobin. *Biochem. Z.* **252**, 1 (1932); **268**, 46—82 (1934).
- TURNER, J. C.: Dermatomyositis. *New England. Med. J.* **216**, 158 (1937).
- UNVERRICHT, H.: Über eine eigentümliche Form von acuter Muskelentzündung mit einem der Trichinose ähnelnden Krankheitsbilde. *Münch. med. Wschr.* **1887 I**, 488.
— Polymyositis acuta progressiva. *Z. klin. Med.* **12**, 533 (1887).
— Dermatomyositis acuta. *Dtsch. med. Wschr.* **1891 I**, 41.
— EULENBURGS Realencyclopädie, 3. Aufl., Bd. 19, S. 307. 1898.
- URBACH, E.: Dermatomyositis pseudoleucemica. *Arch. f. Dermat.* **162**, 27 (1930).
- VANNOTTI, A.: Porphyrien. *Erg. inn. Med.* **49**, 337 (1935).
- VARVEDY, J.: Akute Muskelentzündung. (*Ung. path. Ges.* 1936.) *Zbl. Path.* **66**, 304.
- VÉRON: Obs. de myosite infect. aigue. *Arch. de Méd. et Pharm.* **11**, 481 (1888).
- VINCENT: Polymyosite infect. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1903**.
- Voss, H.: Das histologische Bild der Axolotlmuskulatur. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **28**, 161 (1932).
- WAGNER, E. L.: Fall einer seltenen Muskelkrankheit. *Arch. Heilk.* **4**, 282 (1863).
— Über akute Muskelerkrankungen. *Med. Ges. Leipzig*, 28. Dez. 1886. *Ref. Schmidts Jb.* **213**, 224.

- WAGNER, E. L.: Ein Fall von akuter Polymyositis. Dtsch. Arch. klin. Med. **40**, 241 (1887).
 WARSZEWSKI, E. H. and M. RADZINSKI: Subacute Polymyositis. Illinois med. J. **71**, 351 (1937).
 WEBER, F. PARKES and A. M. GRAY: Chron. relapsing Polydermatomyositis. Brit. J. Dermat. **36**, 544 (1924).
 WEINBERGER, M.: Über eine chronisch verlaufende Polymyositis mit Ausgang in progressive Muskelatrophie. Wien. med. Wschr. **1933 I**, 100, 137, 162.
 WERMER, P.: Chronische Dermatomyositis. Wien. med. Wschr. **1927 II**, 1759.
 WHEELER, P. H. and M. HARBIN: Dermatomyositis. Arch. of Dermat. **26**, 1039 (1932).
 WIESNER, R. v.: Über Polymyositis acuta. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **31**, 1 (1918).
 WOHLWILL, FR.: Die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. **246**, 377 (1923).
 WOLF, A. and S. L. WILENS: Dermatomyositis. Amer. J. Path. **12**, 235 (1936).
 ZALKA, E. v.: Seltsamer Fall von Polymyositis. Virchows Arch. **281**, 114 (1931).
 ZOON, J.: Dermatomyositis und Poikilodermia J. mit Muskelveränderungen. Arch. f. Dermat. **171**, 223 (1935).

Viele Krankheiten, für die wir eine befriedigende ursächliche Deutung zu haben glauben, sind doch hinsichtlich ihrer Entstehung noch nicht völlig geklärt. Es gibt aber auch Krankheiten, für deren Pathogenese uns jede Erklärung fehlt. Wir bezeichnen sie als „kryptogene“ Krankheiten. Die kryptogenen Myopathien grenzen wir ab von denjenigen Muskelerkrankungen, die wir auf bestimmte ursächliche Faktoren zurückführen. Es scheiden also Muskelerkrankungen aus, für die wir konstitutionelle, erbliche Einflüsse anerkennen, wie die hereditäre Myotonie, die primäre Muskeldystrophie, ferner die parasitären Muskelerkrankungen und die große Gruppe der bei Erkrankungen des Nervensystems auftretenden sekundären Muskelatrophien und bei infektiös-toxischen Zuständen vorkommenden einfachen Muskeldegenerationen. Das unklare Symptom der Myalgie und Zustände, die mit der etwas trüben Etikette des Muskelrheuma versehen werden, sollen hier nicht erörtert werden, da nur klinisch und anatomisch genau faßbare Krankheiten in Betracht kommen. Unter den entzündlichen Muskelerkrankungen werden die seltenen tuberkulösen und syphilitischen Muskelprozesse und die durch Invasion anderer Mikroorganismen bedingte eitrige Myositis als ätiologisch geklärt betrachtet, obwohl die Bedingung für die spezielle Lokalisation meist unbekannt ist.

Nach Ausschluß der genannten Krankheiten bleiben als Rest seltene entzündliche oder degenerative Myopathien übrig, die als kryptogene bezeichnet werden müssen. Hier unterscheiden wir die genuine (kryptogene, nicht eitrige) Polymyositis und die mit dem wichtigen klinischen Symptom der Myoglobininurie verbundenen Myopathien. Obwohl eine Identität der letzteren mit gewissen Myoglobininurien bei Pferden und Rindern nicht angenommen werden kann, soll doch im Anhang ein kurzer Überblick über die klinischen Erfahrungen bei diesen Krankheiten der Haustiere zum Zwecke des Vergleichs gegeben werden.

A. Genuine Polymyositis.

I. Historische Bemerkungen.

Begründer der Lehre von der genuine Polymyositis ist der Leipziger Kliniker ERNST LEBERECHT WAGNER (1829—1888). In den meisten Abhandlungen werden HEPP und UNVERRICHT als gleichberechtigte Autoren angeführt; doch liegt hierzu kein Grund vor.

E. WAGNER hatte bereits im Jahre 1861 die Sektion eines Falles des Leipziger Krankenhauses durchgeführt und den Befund 1863 als „seltene Muskelkrankheit“ veröffentlicht. Die genaue klinische und autoptische Untersuchung eines weiteren Falles konnte WAGNER in der Leipziger medizinischen Gesellschaft im Dezember 1886 mitteilen; sein Bericht wurde durch SCHMIDT's Jahrbücher allgemein bekannt. WAGNER's ausführliche klinische und pathologisch-anatomische Darstellung im Jahre 1887 muß als Grundlage der weiteren Forschung bezeichnet werden.

Bald nach dieser Veröffentlichung erfolgte die Beschreibung eines in der Straßburger medizinischen Klinik von KUSSMAUL beobachteten Falles durch HEPP und gleichzeitig JACKSON's Bericht über diesen Fall in den Vereinigten amerikanischen Staaten. KUSSMAUL hatte schon früher ähnliche Fälle gesehen, aber in anderer Weise ausgewertet; ich komme bei Erwähnung der Periarteriitis nodosa darauf zurück.

Wenn ein kasuistischer Beitrag von UNVERRICHT (1887) als gleichzeitig und unabhängig von WAGNER's grundlegender Arbeit angesehen wird, so muß dazu bemerkt werden, daß dieser Fall bereits 1880 in der Breslauer Klinik mit der klinischen Diagnose „Trichinose“ gestorben war. FELIX MARCHAND hatte damals den eigenartigen Sektionsbefund mitgeteilt. Da UNVERRICHT diesen Fall 7 Jahre später und nach Erscheinen von WAGNER's Berichten veröffentlicht hat, so kann man eine Unabhängigkeit nicht gut annehmen.

Die von WAGNER gewählte Bezeichnung „Polymyositis“ wurde zuerst von dem Heidelberger Kliniker NIKOLAUS FRIEDREICH (1873) für eine Krankheit geschaffen, die wir jetzt als (spinale) progressive Muskelatrophie bezeichnen. Dieser „Polymyositis chronica progressiva“ stellte WAGNER seine Fälle als „sehr akute progressive Muskelatrophie oder Polymyositis acuta“ gegenüber.

In den folgenden Jahren häuften sich kasuistische Mitteilungen. Schon im Jahre 1891 konnte ADOLF STRÜMPELL auf Grund einer eigenen Beobachtung in Erlangen und der Literatur eine Erweiterung der klinischen Kenntnisse über diese Krankheit bringen. Er hat auch später an der Stelle, wo einst E. WAGNER wirkte, Polymyositisfällen ein besonderes Interesse zugewendet; aus seiner Leipziger Klinik wurden später Beobachtungen von KNIERIM, GÜNTHER, DORNER mitgeteilt. Die umfassende Darstellung in NOTHNAGEL's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie durch den Wiener Internisten HEINRICH LORENZ (1898) muß besonders genannt werden.

Später wurde die Krankheit oft nur als Rarität betrachtet und z. B. in v. MERING's Lehrbuch der inneren Medizin (1904) gar nicht erwähnt und im Handbuch der speziellen Pathologie von KRAUS und BRUGSCH nicht besonders abgehandelt, obwohl v. STRÜMPELL die Krankheit bereits 1889 in sein Lehrbuch der speziellen Pathologie aufgenommen hatte.

II. Vorkommen.

Die Polymyositis ist eine seltene Krankheit. Jeder erfahrene Kliniker weiß, daß er auch unter einem sehr großen Krankengut im Laufe der Jahrzehnte höchstens einige wenige Fälle beobachtet hat. Auch jetzt noch ist ein sorgfältig beobachteter Fall publikationswürdig. Denn die Literatur birgt zwar eine umfangreiche Kasuistik; doch ist ein beträchtlicher Teil davon für eine wissenschaftliche Bearbeitung nicht verwertbar. Die Durchsicht einer großen Zahl unge-

nügend beobachteter, schlecht beschriebener oder falsch diagnostizierter Fälle erfordert einen erheblichen Zeitaufwand. Schon 1898 klagte LORENZ: „Dadurch ist das Krankheitsbild der Polymyositis nicht unbeträchtlich verwirrt worden.“ Schon bei dieser kritischen Bearbeitung, welche die Spreu vom Weizen trennen mußte, erfolgte die Ausscheidung von 15 unter 30 Fällen. Bei unklaren Fällen stellen sich zuweilen die Namen seltener Krankheiten als Verlegenheitsdiagnose ein.

Als Grundlage für eine Krankheitsbeschreibung können hier nur ganz einwandfreie, wohl ausgeprägte Fälle dienen. Ich habe aus der gesamten Kasuistik zunächst 62 Fälle als *ungeeignet* ausgeschaltet. Nachdem weitere Fälle abgegrenzt wurden, die erst in dem Abschnitt über Sonderfälle besprochen werden, verbleiben *nur 97 verwertbare Fälle*.

Geographische Verteilung: Deutschland (Altreich) 38, Wien 8, Böhmen 4, Steiermark 1, Skandinavien 4, England 3, Holland 2, Frankreich 3, Italien 6, Rumänien 1, Ungarn 2, Polen 2, Estland 1, Rußland 2, Japan 2, USA. 18. In Deutschland ist die Häufigkeit im Norden und im Süden gleich groß. Diese Statistik besagt nur, daß die Krankheit in den Ländern der weißen Rasse und besonders in Deutschland am häufigsten erkannt wurde. Sie fand sich aber auch bei einem amerikanischen Neger und bei 2 Japanern. Eine Rassendisposition ist hieraus nicht ableitbar. — Ein Einfluß der *Berufstätigkeit* ist nicht erkennbar.

Die Bevorzugung eines *Geschlechtes* kann man bei den Erkrankten nicht nachweisen ($58 \pm 5,0\%$ Männer).

Die *Alterverteilung* des Krankheitsbeginnes ist in *Tabelle 1* dargestellt. Kein Fall betrifft die ersten 4 Lebensjahre. Dann erfolgt ein Anstieg der Häufigkeitskurve mit einem Maximum im 4. Dezennium und einem Abstieg bis zum Höchstalter von 70 Jahren. Wir finden ein Durchschnittsalter von $33 \pm 1,6$ Jahren.

Tabelle 1.

	Alter (Jahre)									unbe- kannt	Σ	†	%
	0—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79					
Männlich	5	10	9	15	7	8	2	1	0	57	35	61,4	
Weiblich	4	2	7	16	5	5	—	—	1	40	23	57,5	
Zusammen	9	12	16	31	12	13	2	1	1	97	58	59,8	
Davon gestorben	2	7	6	20	8	11	2	1	1	58			

Zur Feststellung der *Altersdisposition* ist ein Vergleich mit der normalen Altersverteilung erforderlich. Eine derartige Beurteilung habe ich zuerst 1920 bei der Bearbeitung der Lipomatosis (2) durchgeführt.

Es wurde die normale Altersverteilung im deutschen Reich 1910 zugrunde gelegt. Die graphische Darstellung ergibt eine Fläche, die oben durch eine leicht gezackte, absteigende Linie begrenzt ist, die — wie Abb. 1. c. (2) zeigt — fast als Gerade betrachtet werden kann. Die Verteilungsfläche stellt dann ein rechtwinkliges Dreieck dar, dessen eine Kathete als Abszisse das Alter (x), dessen andere als Ordinate die Häufigkeit y angibt. Mit dieser normalen Verteilungsfläche wurde dann die ganz anders geformte Altersfläche der Lipomatosis verglichen, die eine Prädisposition im 3. bis 5. Dezennium erkennen läßt.

Wir wollen hier den Vergleich durch Berechnung der Häufigkeitsprozentage in den einzelnen Dekaden durchführen. Nach einer groben Schätzung entspricht

die normale Besetzung (y) der einzelnen Altersklassen (x) einer linearen Gleichung $y = 24,5 - 0,3 x$. Die so berechneten Prozente der einzelnen Dekaden sind in *Tabelle 2* angegeben. (Eine ganz ähnliche Verteilung ergibt sich nach einer Statistik der USA. des Jahres 1910.)

Tabelle 2.

	Alter (Jahre)							
	0—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79
Normale Verteilung	23	20	17	14	11	8	5	2
Polymyositis . . .	9	12	17	32	12	14	2	1

Wenn die Häufigkeit der Erkrankung an Polymyositis unabhängig vom Alter wäre, so würde man eine absteigende Reihe der Prozentwerte, ähnlich wie bei der normalen Verteilung, finden. Die letzte Zeile der Tabelle zeigt die prozentuale Altersverteilung bei Polymyositis an. Es ergibt sich eine *deutliche Prädisposition der mittleren Lebensjahre mit einem Maximum im 4. Dezennium*.

III. Symptomatologie.

Das Krankheitsbild stellt sich aus gewissen Kardinalsymptomen und einer großen Zahl von Nebensymptomen zusammen. Der folgende Überblick über die Krankheitszeichen beruht auf den Erfahrungen an 97 typischen Fällen.

1. Muskeln. Die Erkrankung der Muskulatur macht sich durch die subjektiven Symptome des Schmerzes, der Schwäche und des Spannungsgefühles bemerkbar, die in sehr verschiedenem Grade ausgeprägt sein können. Spontaner Schmerz, Druckschmerz und Bewegungsschmerz werden geklagt. Qualvolle Schmerzen können schon bei der geringsten Bewegung auftreten. Bei passiver Bewegung ist besonders die Dehnung der erkrankten Muskeln mit heftigen Schmerzen verbunden.

Schmerz und Beeinträchtigung der Muskelfunktion behindern die Beweglichkeit. Das Gehen wird oft unmöglich. Die bettlägerigen Patienten können die erkrankten Arme kaum bewegen und sich nicht aufrichten. Bei Beteiligung der Halsmuskeln kann auch der aufgerichtete Kranke den Kopf nicht halten.

Die Spannung und Versteifung betrifft besonders die Beugemuskeln der Gliedmaßen und beeinträchtigt auch die Haltung. Die Oberarme werden meist adduziert, die Unterarme halb gebeugt. Hände und Finger sind kaum beteiligt. Die Beine werden oft in Halbbeugung gehalten. Bei gerader Lagerung der Beine kann die Veränderung der Muskelspannung sich durch einen Pseudo-Kernigreflex offenbaren.

Wenn bei der Erkrankung der Beine das Gehen noch nicht ganz unmöglich ist, so ist der *Zehengang* ein typisches Symptom. Der Versuch des Sohlenganges wird durch heftigen Wadenschmerz behindert. Unter den Gesichtsmuskeln ist öfters der Masseter betroffen (mindestens 10% der Fälle). Infolge Spannung der Kaumuskulatur und Spannungsschmerz ist das Öffnen des Mundes beschränkt oder völlig behindert (Kieferklemme, Trismus).

Das objektive Zeichen der Spannung und ödematösen Schwellung der entzündeten Muskeln ist oft durch pralles Ödem des Unterhautgewebes verdeckt. Wenn eine Palpation von Muskeln möglich ist, so fällt besonders die anormal

erhöhte Konsistenz auf. Bei starker Gewebsspannung erscheint der Muskel hart (steif, bretthart — Hartspann, Muskelstarre).

Mit der Störung der Funktion nimmt auch die reflektorische Kontraktion des Muskels ab. Die *Sehnenreflexe* können schwinden. Das Verhalten der Patellarreflexe wurde in 44 Fällen geprüft. Es wurde zuweilen normales Verhalten (18%) oder sogar Steigerung (13%) gefunden; meist sind die Reflexe aber abgeschwächt (31%) oder ganz erloschen (38%). Dieses Verhalten ist wohl weniger auf eine verminderte Erregbarkeit als auf eine erhöhte Spannung zurückzuführen.

Die *elektrische Erregbarkeit* der betroffenen Muskeln kann einer einwandfreien Prüfung mit dem galvanischen oder faradischen Strom meist nicht unterzogen werden. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß schon E. WAGNER bei einem schweren Falle normale elektrische Erregbarkeit der kranken Muskeln fand. Die elektrische Prüfung wird aber durch die Schmerzhaftigkeit sehr beeinträchtigt.

Eine Verminderung der Erregbarkeit kann unter dem Einfluß des überlagernden Unterhautödems vorgetäuscht werden. In einem Falle BURLLEYs ließ sich die Beschränkung der verminderten elektrischen Reaktion auf das Ödemgebiet deutlich nachweisen.

Schließlich kann man nicht erwarten, daß ein bis zum Hartspann kontrahierter Muskel sich durch elektrischen Reiz noch weiter kontrahiert. Wenn daher bei der elektrischen Prüfung unter 17 Fällen 10mal eine verminderte Kontraktion und 5mal keine Reaktion gefunden wurde, so läßt sich hieraus noch kein allgemeines physiologisches Resultat bezüglich der „Erregbarkeit“ ableiten.

Wenn keine Restitution erfolgt, so kann man als Endstadium der Muskelkrankung eine mehr oder weniger ausgedehnte, oft hochgradige *Muskelatrophie* mit bindegewebigen Schwielen und Kontrakturen beobachten. Der sichtbare histologische Nachweis der Muskelerkrankung kann durch Biopsie erbracht werden (vgl. Abschnitt VI).

2. Unterhautgewebe. Eine entzündliche, ödematöse Schwellung des Unterhautgewebes ist oft und an verschiedenen Körperteilen nachweisbar. Es ergibt sich hier die Frage, ob es sich um ein Begleitsymptom der Muskelerkrankung oder um einen selbständigen Prozeß handelt. Meist hat man den Eindruck eines Begleitsymptomes durch Ausdehnung des Krankheitsprozesses per contiguitatem und vermutet wohl mit Recht auch eine Erkrankung der unterliegenden Muskeln. Eine pathogenetische Abhängigkeit läßt sich aber nicht beweisen.

Durch diese *ödematöse Schwellung* der Subcutis und der Muskeln werden sehr eindrucksvolle Gestaltveränderungen hervorgerufen. An den Extremitäten, wo die stärkste Schwellung in der Gegend der Muskelbäuche zu erwarten ist, fällt oft die Spindelform der erkrankten Glieder auf. An den Enden der Glieder ist also die Schwellung geringer. Hände und Füße nehmen fast nie an der Schwellung teil. Hierdurch unterscheidet sich das Schwellungssymptom der Polymyositis vom Hydrops der Herz- und Nierenkranken.

Im Gesicht kommen öfters Schwellungen besonders in der Augengegend vor. Schwellungen der Lippen werden nicht so häufig beobachtet. Bei starker Schwellung der Lippen erscheint der Mund rüsselförmig (STEINFELD's Fall). Auch an Hals und Rumpf können Schwellungen deutlich hervortreten. Nur selten tritt

ein starkes Scrotalödem auf; dieses kann man als Stauungshydrops oder als Elephantiasis deuten, indem durch pralle Weichteilswellung der Umgebung die Lymphzirkulation gehemmt ist.

Die lokalen Ödeme können während der ganzen Dauer der Muskelerkrankung bestehen; nur selten zeigt sich ein flüchtiger Wechsel. Bei mindestens 84 von 97 Fällen wurden irgendwo lokalisierte Weichteilswellungen beschrieben. Bei 47 von diesen 84 Fällen bestand auch eine Gesichtsschwellung, 30mal Schwellung der Augenlider.

Das entzündliche Ödem zeichnet sich gegenüber dem Stauungshydrops nicht nur durch Unterschiede der Lokalisation aus, sondern auch durch eine andere Konsistenz der Weichteile. Das Ödem der Polymyositis wird meist als „prall“, derb oder hart beschrieben. Der tastende Finger kann kaum eindrücken und hinterläßt nach dem Eindrücken keine Delle. Die Derbheit oder Härte der betroffenen Weichteile kann so weit zunehmen, daß die Diagnose der *Sklerodermie* zur Diskussion steht. Es wurden Kombinationen mit Sklerodermie beschrieben.

P. WEBER und GRAY heben in einem Falle die histologisch bestätigte Entzündung des subcutanen Fettgewebes (*Panniculitis*) besonders hervor (vgl. Abschnitt VI).

3. Haut. Eine Beteiligung der Haut am Krankheitsprozeß suchte man durch Änderung des Namens („*Dermatomyositis*“) zum Ausdruck zu bringen. Als häufigstes Symptom tritt ein *Erythem* besonders im Gebiete der Muskelschwellungen auf. Unter 97 Fällen ist 43mal ein Erythem an Extremitäten oder Rumpf und 34mal im Gesicht zu notieren; Erythem überhaupt in mindestens 60 Fällen (= 62%). Es handelt sich nicht um ein flüchtiges, reflektorisches Erythem, wenn auch das Vorkommen von TROUSSEAU'schen Flecken erwähnt wird (LORENZ).

Zuweilen fällt die *symmetrische* Anordnung des Erythems, besonders im Gesicht, auf. Bei einem Fall mit Gesichtserythem wurde früher die Diagnose eines Lupus erythematosus gestellt (TURNER); die gleiche Diagnose betrifft einen Fall von KARELITZ und WELT. Bei einem anderen Falle (GRZYBOWSKI) erweckte das symmetrische Erythem den Eindruck einer toxisch-pellagroiden Hautaffektion oder eines Sonnenerythems. Bei Lokalisation des Erythems an den unbedeckten Körperteilen wurde die Frage der Lichtüberempfindlichkeit erörtert (FRIEDMAN, TURNER). TURNER beobachtete bei einem Falle starkes diffuses Erythem nach Sonnenbestrahlung und stellte in einem anderen Falle Lichtüberempfindlichkeit fest; die Porphyrinausscheidung im Harn war bei diesen Fällen nicht vermehrt.

Die Hautrötung kann den Verdacht des *Scharlachausschlages* erwecken. Bei KNIERIM's Fall mit skarlatinösem Exanthem ohne Angina erfolgte später Schuppung. STRENG fand Dermatitis mit Schuppung.

Die Hautaffektion wurde auch als *erysipelartig* (STRÜMPELL, BEZECNY), als Ekzem (FAHR, SCHENK), als maculöses Exanthem (PEEMÖLLER), papulöses Exanthem (MAYESIMA, STEINER), livide Flecke an der Stirn (RIDDER) beschrieben.

Auch *Petechien* (JACOBY, KNIERIM), *Purpura* an den Unterschenkeln (STRUPPLER) oder Oberschenkeln (SILBERBORTH) kommen vor. In SCHENK's Fall wurde ein Ekzem mit Blasenbildung, punkt- und strichförmigen Hämorrhagien und masernähnlichem Exanthem beobachtet. FORCHHEIMER stellte bei einem Falle papulöses Exanthem, Urticaria und ein Erythem fest, das nach

mehreren Wochen unter starker Desquamation schwand und Pigmentierung zurückließ. *Urticaria* wurde mehrmals beobachtet [UNVERRICHT (2 Fälle), HEPP, FÜCKEL, KELL, FORCHHEIMER, DRAGOEWÄ].

Bei manchen Fällen entstand der Eindruck des *Erythema nodosum* (SENATOR, KÖSTER, P. WEBER, WERNER), das bei der Differentialdiagnose noch zu nennen ist. Auf Beziehungen zum *Erythema multiforme* hat LORENZ hingewiesen; die angeführten Fälle können aber nicht der typischen Polymyositis zugerechnet werden.

Pigmentationen können, wie bereits erwähnt, nach Ablauf von Hautprozessen zurückbleiben. *Sugillationen* (PLEHN, LORENZ) können auch auf Hämorrhagien in der Subcutis oder im Muskel hinweisen. Ich habe bereits bei Bearbeitung der Oberflächenprojektion von Krankheitsprozessen (3) auf die Bedeutung des Suffusionsphänomens bei der Polymyositis für die Vermutung von Muskelhämorrhagien hingewiesen. Bei ausgedehnten Muskelblutungen kann das Suffusionszeichen auch vermißt werden.

In einigen Fällen wurde die Haut als „alabasterartig“ (LORENZ, ROSENTHAL), als glänzend, teilweise atrophisch und sklerodermieähnlich (MEYERSONN) bezeichnet. ROSENTHAL und HOFFMANN fanden in ihrem Falle die Haut besonders im Brustausschnitt gerötet, mit alabasterartig silbrigem Glanz, leicht verdickt und gespannt; die Diagnose der *Sklerodermie* wird von den Autoren selbst mit einigen Bedenken vorgebracht. In BOGUSLAWSKIS Fall erschien die Haut myxödemartig.

Von Dermatologen wurde mehrmals auf Beziehungen der Polymyositis zur *Poikilodermie* hingewiesen. PETGES erklärte Dermatomyositis und Poikilodermie für identisch und prägte den Namen „Poikilodermatomyositis“. ZON fand bei einem typischen Polymyositisfall atrophische Hautstellen an der Brust und an den Streckseiten verschiedener Fingergelenke. Die histologischen Veränderungen entsprachen denen bei Poikilodermie, nämlich: Atrophie der Epidermis, Schwund der Papillarkörper, entzündliche Erscheinungen, Veränderungen des elastischen Gewebes und der Capillaren, Pigmentierungen der Cutis. Andererseits fand ZON bei einem Falle typische Poikilodermie ohne klinische Muskelerscheinungen; die mikroskopischen Veränderungen der Muskulatur entsprachen aber der Myositis. Daher seien auch nach ZON Myositis und Poikilodermie Erscheinungsformen derselben Krankheit. Auch GRZYBOWSKI fand an Fingern, Ellbogen und Knien Hautatrophien, wie bei Poikilodermie. Das Zeichen der *Hautatrophie* über den Fingergrundgelenken wurde mehrmals festgestellt (UNVERRICHT, OPPENHEIM, KANKELEIT, FAHR, BEZECNY, ZON, GRZYBOWSKI).

4. Kreislauf. Für die Prognose der Polymyositis ist die Frage der Beteiligung des *Herzmuskels* von größter Wichtigkeit. Nach der Meinung von LORENZ ist nur bei der hämorrhagischen Form eine Schädigung des Herzens zu erwarten. Eine Einteilung in eine hämorrhagische und eine nichthämorrhagische Form läßt sich aber — besonders klinisch — nicht durchführen (vgl. Abschnitt IV).

Eine Beeinträchtigung des Herzens ist daran erkennbar, daß bei den meisten Fällen (etwa 83%) eine nichtparoxysmale *Tachykardie* von 100 und mehr Schlägen besteht. Die Pulszahl ist fast immer über den normalen Durchschnittswert erhöht.

Eine genauere Feststellung ist bei der vorliegenden Kasuistik leider auf 41 Fälle beschränkt, und eine zusammenfassende statistische Betrachtung ist

nur dann möglich, wenn 4 Fälle im Alter von weniger als 15 Jahren ausgeschaltet werden. Die Verteilung der Pulsfrequenz bei 37 Fällen ohne Berücksichtigung des Geschlechts ist in *Tabelle 3* in Prozentzahlen angegeben.

Tabelle 3.

Untersuchte	Anzahl	Pulszahl (Klassenmitten)						M	σ	ν
		52,5	68,5	84,5	100,5	116,5	132,5			
Polymyositisranke.	37	3	0	8	35	46	8	107,7	15,4	14,3
Gesunde deutsche ♂	982	9,4	72	17,5	1,1	—	—	71	7,5	10,5
Gesunde Engländer.	924	9	53	32	5	1	—	74	11,1	15,0

Zum Vergleich ist eine deutsche Statistik gesunder junger Männer nach RAUTMANN und eine englische nach WHITING angeführt. Diese Vergleichsstatistiken haben übereinstimmend in der 2. Klasse ihr Maximum, während bei der Polymyositis die Höchstklasse an 5. Stelle steht. Der Mittelwert beträgt bei der Polymyositis 150% des normalen Durchschnittswertes, während der Variationskoeffizient ν nicht erhöht ist.

Auf dieses klinische Zeichen hat schon v. STRÜMPELL besonders hingewiesen. Ein von BUSS beschriebener Fall hatte auch ohne Fieber eine Tachykardie von 136 Schlägen. Ein Zusammenhang mit dem Fieber besteht jedenfalls nicht. Man kann vielmehr eine Entstehung der Tachykardie durch Schädigung des Herzmuskels selbst vermuten.

Ein Nachweis dieser Muskelveränderungen im *Elektrokardiogramm* ist allerdings bisher nicht geglückt. Bei je einem Fall von SCIMONI, TURNER, SCHÖNBRUNNER wurden am EKG keine besonderen Abweichungen gefunden.

Der *Blutdruck* ist oft wegen starken Ödemen und Schmerzen nicht meßbar. Er schwankt nach Beurteilung an 15 Fällen in normalen Grenzen (Mittelwert ♂ 124, ♀ 133). Nur einmal lag eine anormale Verminderung auf 84 mm Hg vor.

Eine beträchtliche *Herzinsuffizienz* ist in mehreren Fällen (PRINZING, LÖWENFELD, FÜCKEL, LORENZ, ROSENBLATH, MAYESIMA, FAHR, MEYERSOHN, STEINFELD) eingetreten. Arrhythmie bestand in den meisten Fällen von LÖWENFELD, LORENZ, GOTTSTEIN (mit Perikarditis), SEGA. Endokarditis tritt im Verlaufe der Krankheit nicht auf.

Herzmuskelschwäche wurde in den Fällen von LÖWENFELD, LORENZ, FAHR, SCHMAUTZER und MEYERSOHN als Todesursache angegeben. Die Herzfunktion muß während der Krankheit besonders sorgfältig überwacht werden.

5. Mund und Rachen. Das Öffnen des Mundes und die Kau-tätigkeit ist durch Erkrankung von Gesichtsmuskeln, besonders der Kaumuskeln, oft erschwert. Nicht selten ist eine Schwellung des *M. masseter* fühlbar (STRÜMPELL, UNVERRICHT, BEZECNY). Auch die *Zungenmuskulatur* ist oft erkrankt. Eine starke Schwellung der Zunge (JACOBY, STRÜMPELL, KÖSTER, BEZECNY, FROHMANN, FENOGLIO, JANOWSKY, STRUPPLER, BARNES) behindert das Kauen, Schlucken und Sprechen.

Eine Myositis des *Gaumensegels* (HEPP, LORENZ, HEYN, SEGA, SCHMAUTZER) und der Pharynxmuskulatur beeinträchtigt den Schluckakt. Wie bei der (diphtherischen) Gaumensegellähmung können nasale *Regurgitation* und *Vox nasalis* auftreten. Diese beiden Symptome waren in Fällen von HEPP,

STRÜMPELL, MARINESCO, MEYERSOHN ausgeprägt; Regurgitation wurde auch von WOLF und SEGA erwähnt.

Auch die *Schleimhaut* des Mundes und Rachens ist oft entzündlich verändert. Es wird dann eine *Stomatitis* (STRÜMPELL, KÖSTER, OPPENHEIM), Gingivitis (KANKELEIT, ROSENTHAL), Pharyngitis (PEEMÖLLER, HEYN, STRENG) berichtet oder auch die Diagnose einer *Angina tonsillaris* (HEPP, LUNDQUIST, VARVEDY, MARINESCO) gestellt. Bei einem Falle (RIDDER) wurden rote Flecke am Gaumen besonders erwähnt.

Eine starke und lästige *Salivation* wurde mehrmals berichtet (STRÜMPELL, BURLEY, GWYNN, DRAGOEWA, WEINBERGER, GRZYBOWSKI), auch Schwellung der Ohrspeicheldrüsen (GWYNN) gefunden.

Eine *Dysphagie* wegen Schmerzen und Schwellung der Schleimhäute und Funktionsstörung der Muskeln der Zunge, des Gaumens und Pharynx ist in mindestens 39% der Fälle vorhanden. Bei weiterer Verschlimmerung nimmt auch die Gefahr des Verschluckens und einer dadurch bedingten Lungenentzündung zu, oder das Schlucken wird ganz unmöglich.

6. Atmungsorgane. Eine Erkrankung der *Atmungsmuskulatur* kann zu lebensbedrohlichen Erscheinungen führen. LORENZ vertrat die Meinung, daß der Krankheitsprozeß „in den meisten Fällen“ auf die Rumpf- und Atmungsmuskulatur (Intercostalmuskeln und Zwerchfell) übergreift. Singultus (Fall Bergmann) kann auf Beteiligung des Zwerchfells hinweisen. Ein sicheres Urteil über die Häufigkeit und Schwere der Erkrankung dieser Muskeln ist aber auf Grund des vorliegenden Materials kaum möglich. Ich glaube, daß Suffokation allein durch Erkrankung der Atmungsmuskulatur als Todesursache nur selten in Frage kommt.

Auch der *Kehlkopf* ist öfters an der Erkrankung beteiligt. Das Symptom der Heiserkeit ist zu beachten. Larynxödem (STRÜMPELL, STRUPPLER, LEVISON), Schwellung der Epiglottis (DRAGOEWA), der falschen Stimmbänder und Arytaenoidei (GOTTSTEIN) wurde festgestellt. Eine Erkrankung der Kehlkopfmuskeln wurde von STRÜMPELL histologisch erwiesen.

Als größte Gefahr droht eine sekundäre Erkrankung der *Lungen*. Auf 56 Todesfälle kommen mindestens 21 finale *Bronchopneumonien* oder Pneumonien (einschließlich einem Lungenabsceß). Die Annahme ist berechtigt, daß es sich in den meisten Fällen um *Verschluckpneumonie* („Aspirationspneumonie“, „Schluckpneumonie“) als Folge der Dysphagie handelt. Eine Geschlechtsdisposition ist nicht nachweisbar (11 ♂, 10 ♀).

Bei gleichzeitiger Erkrankung der Atmungsmuskulatur wird die Prognose der Lungenentzündung noch bedeutend verschlechtert. Die Erfahrung zeigt, daß diese Verschluckpneumonie meist zum Tode führt. Die Heilung einer Pneumonie bei Polymyositis (NEUBAUER, GOTTSTEIN, KARELITZ) ist daher ein seltenes Ereignis. Nebenbei sei erwähnt, daß ein von DRAGOEWA beschriebener Fall nach Heilung einer Polymyositis später an Grippepneumonie zugrunde ging.

Auf die *Lungentuberkulose* wird deshalb eingegangen, weil v. STRÜMPELL die Häufigkeit dieser Erkrankung unter den Sektionsfällen der Polymyositis aufgefallen war; allerdings handelte es sich dabei nur um 3 unter 6 Fällen. Die Übersicht über ein größeres Material ergibt aber, daß der Anteil der Lungentuberkulose (6mal bei 56 Todesfällen) nicht über den allgemeinen Durchschnittswert erhöht ist. Nur in einem Falle (FENOGLIO) wird Lungentuberkulose als

Todesursache angegeben. Ausgeschaltet wurde ein von PREOBRAJENSKY und MARGOULIS als Polymyositis beschriebener Fall von Miliartuberkulose; in der blassen (teilweise wie Fischfleisch), wachsig degenerierten Muskulatur fanden sich Tuberkeln (vgl. hierzu S. 360 u. 369).

7. Harnorgane. *Nierenschädigung* ist kein obligates Symptom. Eine schwere hämorrhagische Nephritis (NEUBAUER, WOHLWILL) führte einmal (WOHLWILL) zur Urämie. Ferner wurden Eiweiß und Harnzylinder in Fällen von HEPP, BAUER, DRAGOEWA, STEINFELD, MEYERSOHN, WEINBERGER festgestellt.

In der überwiegenden Zahl der Fälle waren aber Zeichen von Nierenerkrankung nicht nachweisbar. Auch unter 15 Sektionsfällen mit genauer Nierenuntersuchung wurde 11mal normaler Nierenbefund erhoben. Die Nierenfunktionsprüfung hatte in den Fällen von PEEMÖLLER und KRIEGSMANN normales Resultat.

Eine *Oligurie* wurde in 7 Fällen besonders hervorgehoben. Sie steht vielleicht in Beziehung zu dem sehr häufigen Symptom der *Hyperhidrosis*. Cystitis, Ischurie, Inkontinenz wurden je 1mal erwähnt.

Die *Urinuntersuchung* ergab abgesehen von den erwähnten Fällen mit stärkerer Nierenschädigung leichte Albuminurie (15 von 59 Fällen), Leukocyten (9mal), Urobilin (2mal), Indican (3 von 5 Fällen), Diazoreaktion (5 von 9 Fällen). Die Porphyrinuntersuchung war bei den Fällen mit Verdacht auf Lichtüberempfindlichkeit negativ. Bezüglich Kreatinurie vgl. Abschnitt 11.

8. Milz, Lymphdrüsen, Blutdrüsen. Eine *Vergrößerung der Milz* ist in etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar. Soweit Angaben darüber vorliegen, wurde in 24 von 51 Fällen der klinische, bzw. autoptische Befund eines Milztumors erhoben. Diese Tatsache wird man gern für die Deutung der Polymyositis als chronischen infektiösen Zustand anführen.

*Lymphdrüsen*schwellung (Hals, Achsel, Leistenbeuge) wurde von LORENZ, PEEMÖLLER, HEYN, WEINBERGER, MEYERSOHN, HERRICK notiert. Bei WEINBERGERS Fall einer typischen Polymyositis wurde in den Fieberperioden eine Zunahme der Schwellung der Milz und Lymphdrüsen bemerkt (vgl. Abschnitt V).

Die Frage des *syphilitischen* Ursprungs dieses Symptoms ist in jedem Falle zu erörtern. Bei der Häufigkeit der Lues muß ja auch die Kombination Lues plus Polymyositis vorkommen. Bei Feststellung der Lues ist aber der weitere Schluß auf einen syphilitischen Ursprung der Polymyositis (wie im Falle HERRICKS) nicht gerechtfertigt. Bei zahlreichen Fällen war die Wa.R. negativ (nur KNIERIMS Fall hatte positive Wa.R.).

Eine Beziehung von *Blutdrüsen* zur Polymyositis ist im allgemeinen nicht erkennbar. Eine Schilddrüsenvergrößerung (Fall ROTKY, HEYN) gehört nicht zum Krankheitsbild. In TURNERS Fall ergab die Untersuchung des Harns auf Prolan A und B und auf Östrin keine Vermehrung.

Die *Menstruation* kann während der Krankheit regelmäßig verlaufen (ROTKY, KANKELEIT, P. WEBER); in KNIERIMS Fall bestand Amenorrhöe.

9. Nervensystem. Eine wesentliche Erkrankung *peripherer Nerven* oder Kombination mit Polyneuritis, die auch durch den Namen „Neuromyositis“ zum Ausdruck gebracht werden sollte, kann in den typischen Fällen ausgeschlossen werden. Das Fehlen der Sehnenreflexe, das Endstadium der Muskelatrophie oder das Fehlen der Muskelkontraktion bei elektrischer Reizung der Nerven sind nicht als Folgen einer Nervenerkrankung anzusehen.

Eine EAR. konnte in zahlreichen Fällen (LORENZ, PEEMÖLLER, KNIERIM, SEGA, SCIMONI, KRIEGSMANN, MAYESIMA) nicht nachgewiesen werden. Nur in einem Falle WEINBERGERS ohne Neuritis wurde eine galvanische partielle EAR. angegeben. Eine Erkrankung von Augenmuskeln kann die Augenstellung beeinträchtigen; entzündliche Spannung der Lidmuskeln eine Ptosis (Fall STRÜMPELS), eine Lähmung vortäuschen. Starrer Blick bei Unbeweglichkeit der Augen, „Maskengesicht“, Conjunctivitis kommen vor.

Es ist wohl denkbar, daß in dem prall gespannten, ödematösen, entzündlichen Gewebe verlaufende kleinere Nervenäste sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden. Leichte Parästhesien, Akroparästhesien (WAGNER, HEPP, SCIMONI) können wohl darauf zurückgeführt werden. Die Hautsensibilität ist aber im allgemeinen normal (wie schon KUSSMAUL fand). Hyperalgetische Zonen können reflektorisch auftreten. Das nicht immer zuverlässige Symptom der Druckempfindlichkeit der Nervenstämme reicht zur Diagnose einer Kombination mit Polyneuritis nicht aus.

Der *Liquor cerebrospinalis* wurde 13mal untersucht und stets normal befunden.

Ein vegetatives Begleitsymptom ist die oft sehr starke und lästige *Hyperhidrosis*. Sie wird bei 18 Fällen besonders erwähnt.

10. Leukocyten. Eine kollektive Betrachtung der Leukocytenzahl weist auf anormale Vorgänge hin. Die *Tabelle 4* gibt die Verteilung der Leukocytenzahl bei 42 Fällen nach Tausenden (1. Zeile Klassenmitten) bei einer Variationsbreite von 24—4 Tausenden an.

Tabelle 4.

	Leukocyten							
	3	6	9	12	15	18	21	24
Häufigkeit	1	17	14	2	5	0	2	1
Prozente	2	40	33	5	12	0	5	2

Hieraus folgt ein Mittelwert $9,4 \pm 0,7$ mit Streuung 4,6, einem sehr hohen Variationskoeffizienten 49,0 und starker Linksasymmetrie (+ 0,8). Es besteht also nur eine geringe Erhöhung der durchschnittlichen Leukocytenzahl über den Mittelwert bei Gesunden (etwa 7,0). Der Höchstwert oder dichteste Wert entspricht sogar diesem Wert. Eine Leukocytose (über 10000), die man bei einer fieberhaften Muskelerkrankung erwarten könnte, ist nur bei einem Viertel der Fälle vorhanden. Es besteht sogar bei einem Fünftel des Kollektivs eine relativ niedrige Leukocytenzahl unter 5500. Es ist zu beachten, daß keine einseitige Änderung in der Richtung der Leukopenie oder Leukocytose vorliegt, sondern Schwankungen nach beiden Richtungen. Die Streuung zeigt eine pathologische Veränderung.

Die *eosinophilen* Leukocyten zeigen das gleiche Verhalten. Die Häufigkeit ist in 45 Fällen angegeben; außerdem wird in 5 Fällen eine „normale“ Häufigkeit erwähnt. Wie *Tabelle 5* zeigt, findet man in etwa der Hälfte der Fälle die auch bei Gesunden meist vorkommenden Prozentwerte; eine Eosinophilie und eine Aneosinophilie ist aber bei Polymyositis zweifellos häufiger als bei Gesunden.

Eine statistische Berechnung ist bei der in der Tabelle angegebenen Verteilung nicht möglich. Wenn wir eine Verteilung nach Klassenmitten 0, 1, 2 usw. vornehmen, so ergibt sich eine einseitige Verteilungskurve mit dem Maximum in der Nullklasse. Die Berechnung

Tabelle 5.

	Eosinophile L. (%)						
	0—0,9	1—2	3—5	6—9	10—19	20—29	30—39
Häufigkeit . . .	14	17	5	3	3	2	1

ergibt einen Mittelwert 4,4 mit der sehr hohen Streuung $\sigma = 7,6$ und einem außerordentlich hohen Variationskoeffizienten, wie er sonst bei biologischen Varianten kaum vorkommt. Diese unnatürliche Reihe entsteht wohl durch Fremdvarianten, d. h. solche Werte, die nicht durch den bestimmten Krankheitsprozeß, sondern durch andere, unbekannte Faktoren (Konstitutionsanomalien, Kombination mit anderen pathologischen Zuständen) verursacht sind.

Eine Abweichung wird noch deutlicher, wenn wir anstatt der Prozentwerte die absoluten Zahlen der Leukocyten im Kubikmillimeter Blut berechnen. Eine ungefähre Bestimmung dieser Werte ist in 41 Fällen möglich (Tabelle 6).

Tabelle 6.

	Eosinophile (abs.)				
	0—100	101—200	201—5000	501—1000	1001—2000
Häufigkeit . .	21	10	6	1	3
Prozente . . .	51	24	15	2	7

Wir würden auch bei gleichmäßiger Klasseneinteilung mit Klassenbreiten 100 eine einseitige Kurve mit einem Maximum in der Anfangsklasse erhalten. Wenn man die Werte der 2. Klasse als die bei Gesunden meist vorkommenden ansieht, so ergeben sich in der Hälfte der Fälle Unterwerte und in einem Viertel der Fälle Überwerte. Eine Eosinophilie höheren Grades (über 1000) haben aber nur 7% der Fälle.

11. Stoffwechsel. Chemische Analysen des Blutes haben keine besonderen Abweichungen ergeben. Es finden sich Cholesterinwerte 182 und 203, Bilirubin unter 0,5 mg-%, Calcium 9,5 bis 12,6, Chlor 6,4, Reststickstoff 18—29. Bei 4 Fällen findet sich eine durchschnittliche Albuminfraktion 3,18, Globulinfraktion 2,67, also A:G = 1,2:1. Die durch Drainage gewonnene Ödemflüssigkeit aus der Oberschenkelsubcutis eines von TURNER beobachteten Falles ergab den Quotienten Albumin:Globulin 2,57:0,51, während der Quotient des Serums 2,9:2,1 betrug.

Der Blutzucker schwankt in 5 Fällen zwischen 84 und 118. Die abnorm hohe Traubenzuckertoleranz eines Falles (STEINITZ) wurde in Beziehung zu Veränderungen des Kreatinstoffwechsels gestellt. In einem Falle TURNERS war die Zuckertoleranz normal.

Die Muskelerkrankung kommt durch Veränderung des Kreatinstoffwechsels deutlich zum Ausdruck. Im Harn ist Kreatinin vermindert und *Kreatin vermehrt* (SKUTETZKY, STEINITZ, MEYERSONN). Auch TURNER fand bei 2 Fällen (allerdings Kinder!) vermehrte Kreatinausscheidung.

STEINITZ hat bei dem von STEINFELD veröffentlichten Falle fortlaufende Untersuchungen des N-Stoffwechsels und der Kreatinwerte durchgeführt. Er fand dauernde Kreatinurie bei niedriger Gesamtkreatinausscheidung und Unfähigkeit, oral zugeführtes Kreatin zu verwerten; einzelne Muskeln zeigten verminderten Kreatingehalt.

Der Milchsäuregehalt des Blutes ist künftig zu untersuchen, sowie die Menge der Kaliumsalze im Urin.

Der *Grundumsatz* weicht nach Untersuchungen an 4 Fällen von der Norm nicht ab.

12. Fieber. Erhöhung der Körpertemperatur ist ein fast obligates Symptom; doch kommt hohes Fieber nicht oft vor. Wenn man die durch finale Pneumonie bedingte Steigerung des Fiebers ausschließt, so ergeben sich die in Tabelle 7 eingetragenen Höchsttemperaturen bei 65 Fällen. (Ein methodischer Fehler ergibt sich daraus, daß die Messungen wahrscheinlich nicht einheitlich rectal durchgeführt sind.)

Tabelle 7.

	Körpertemperatur					
	37	38	39	40	41	S
Häufigkeit . . .	4	28	26	6	1	65
Prozent	6	43	40	9	2	100

Bei der Hälfte der Fälle geht die Körpertemperatur nicht über 38,5°. Es besteht ein mäßiges, remittierendes Fieber.

Ein von SEGA beschriebener Fall, dessen Temperatur 6mal täglich gemessen wurde, zeigt nach der dort abgebildeten Kurve von 16 Tagen Temperaturschwankungen zwischen 37,0 und 39,2°. (Der letztere Wert findet sich unter den Höchstwerten der Tabelle 7.) Aus den 96 Einzelwerten dieser Kurve ergibt sich aber eine *mittlere Temperatur* von 38,07° mit Streuung $\sigma = 0,5$ und maximaler Schwankung von etwa $\pm 1^\circ$. Über die individuelle Variabilität dieser maßgeblichen Temperatur (durchschnittliches Wärmeniveau) ist eine Aussage nicht möglich. Die aus der Fieberkurve dieses Falles berechneten durchschnittlichen Schwankungen zeigen einen auffällig regelmäßigen Verlauf, der ziemlich genau durch eine Sinuskurve $y = -0,5 \sin x + 38,07$ dargestellt werden kann. In dieser Gleichung entspricht die erste Konstante der statistisch gefundenen Streuung und die zweite Konstante dem durchschnittlichen Wärmeniveau oder der Wellenachse.

IV. Beginn und Verlauf der Krankheit.

Der *Krankheitsbeginn* zeigt kein typisches Verhalten. Ein „akuter“, plötzlicher, scharf einsetzender Beginn gehört zu den Ausnahmen. Nur selten werden die typischen Anfangszeichen einer Infektionskrankheit berichtet, wie Schüttelfrost, Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit oder Erbrechen.

Initialer Schüttelfrost wird in einem Falle LEUBES (mit Cystitis) angegeben. Im weiteren Verlauf kann einmal Schüttelfrost vorkommen (Fall ROTKYS); öfters aber nur leichtes Frösteln. Initiale Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen werden von UNVERRICHT, STRÜMPPELL, LEUBE, KNIERIM angegeben.

Meist bestehen die ersten Krankheitszeichen in *Gliederschmerzen* oder lokalen schmerzhaften *Weichteilschwellungen*. Oft werden zuerst nur Schmerzen empfunden. Wenn diese gering sind, können sie gegenüber der Wahrnehmung einer Schwellung an Bedeutung zurücktreten. Zuweilen lenkt eine Hautrötung die Aufmerksamkeit auf die Anschwellung dieses Körperteiles hin, oder es wird nur eine Rötung ohne Schwellung wahrgenommen.

Aus der Anamnese von 97 Fällen ergibt sich als erstes Krankheitszeichen Schmerz 44mal, Schwellung 27-, Schmerz + Schwellung 6-, Erythem 14-, Erythem + Schwellung 3-, Schwäche 2-, Steifheit des Armes 1mal.

Über die erste Lokalisation der Schmerzen, der Schwellung oder des Erythems gibt die 94 Fälle umfassende *Tabelle 8* Auskunft.

Tabelle 8.

Körperteil	Krankheitsbeginn mit				Summe
	Schmerz	Schwellung	Schmerz und Schwellung	Erythem	
Gesicht	—	11	1	11	23
Hals	1	1	—	1	3
Rumpf	4	—	—	2	6
Arm	7	5	1	2	15
Bein	17	6	3	—	26
Arm + Bein	15	4	1	1	21
Summe	44	27	6	17	94
Prozent	47	29	6	18	100

Im Verlaufe der Erkrankung werden schubweise weitere Körperteile ergriffen. Die Ausbreitung erfolgt an den Gliedmaßen nicht symmetrisch. Nachdem erst ein Glied, z. B. der rechte Unterschenkel, erkrankt ist, kann etwa der linke Oberschenkel oder ein Armteil folgen. Im Laufe der Krankheit werden aber meist alle 4 Extremitäten befallen.

Eine Prädisposition eines Ober- oder Untergliedes ist nicht erkennbar. Nur die distalen Enden (Hände und Füße) bleiben meist verschont. Eine Erkrankung der Hände wurde nur 10mal (6mal Schwellung, 4mal Erythem) notiert. Auf Schwellungen des Rumpfes wird die Aufmerksamkeit nicht so oft gelenkt. Die Lokalisation am Rumpf wurde 19mal, am Hals 15mal vermerkt.

Sehr oft ist das Gesicht beteiligt, nach den Berichten mindestens in 62 Fällen (= 64%). Dabei wurde 12mal Erythem, 27mal Schwellung und 23mal Erythem + Schwellung angegeben. Die Ausbreitung erfolgt hier meist symmetrisch. Es kann das ganze Gesicht oder vorwiegend die Gegend der Augen, Stirn oder Wangen betroffen sein. Die Augenlider waren mindestens 30mal erkrankt, darunter 5mal als einziger Gesichtsteil. Stets besteht dann eine ödematöse Schwellung der Lider; nur bei einem Drittel dieser Fälle wird auch ein Erythem erwähnt.

Die *Krankheitsdauer* hat einen sehr großen Spielraum. Zunächst muß hervorgehoben werden, daß kein gleichmäßiger, kontinuierlicher Krankheitsprozeß vorliegt. Bei langer Dauer schleicht die Krankheit nicht langsam und stetig fort, sondern zeigt einen unstetigen, schub- oder wellenförmigen Verlauf. Eine nach Tagen genaue Bestimmung der Krankheitsdauer ist nicht möglich; meist muß man sich mit einer ungefähren Schätzung begnügen.

Die Polymyositis ist im allgemeinen eine *lang dauernde* Krankheit. Denn die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt etwas über 7 Monate (s. *Tabelle 9*). Eine Dauer von weniger als 8 Tagen ist eine Seltenheit, und auch eine Dauer bis zu 4 Wochen findet man nur bei $11 \pm 3,3\%$ der Fälle.

Die *Tabelle 9* zeigt die Verteilung der Krankheitsdauer von 88 Fällen bei einer Klassenbreite des Argumentes von 3 Monaten. Die 1. Zeile der *Tabelle* gibt die Klassenmitten der Dauer nach Monaten an (die 1. Klasse hat die Grenzen 0 und 3 Monate und die Klassenmitte $1\frac{1}{2}$ Monat). Die graphische Darstellung würde eine einseitige Kurve mit einem unstetigen Abfall nach der Plusseite

Tabelle 9.

	Dauer (Monate)														Σ
	1,5	4,5	7,5	10,5	13,5	16,5	19,5	22,5	25,5	28,5	31,5	34,5	37,5	40,5	
Letale Fälle . .	24	8	7	4	3	2	2	0	0	0	2	0	0	1	53
Nicht letale Fälle	13	6	4	2	6	1	2	0	1	0	0	0	0	0	35
Summe	37	14	11	6	9	3	4	0	1	0	2	0	0	1	88
Prozent	42	$58 \pm 5,3$													100

ergeben. Bei der Mehrzahl der Fälle (58%) dauert die Krankheit über 3 Monate. Die längste Dauer beträgt $3\frac{1}{2}$ Jahre. Es ergibt sich ein Mittelwert $7,3 \pm 0,8$ mit Streuung 7,8 (bei letalen Fällen $M = 7,2 \pm 1,2$ und $\sigma = 8,4$, bei nicht letalen $M = 7,4 \pm 1,1$ und $\sigma = 6,4$).

Nicht selten kommen *Remissionen* vor, die eine Heilung vortäuschen und schließlich doch noch von einem letalen Schub (z. B. Fall LOEWENFELDS, KÖSTERS) gefolgt sein können. Es ergibt sich dann die Frage, ob nur scheinbare Krankheitsbeendigung vor der Remission oder eine Neuerkrankung (*Rezidiv*) vorliegt.

Ein Fall TURNERS, der angeblich schon im 5. Lebensjahre eine Polymyositis durchgemacht hatte und dann 3 Jahre lang vor der beobachteten zweiten Krankheit angeblich gesund war, stellt die Möglichkeit der mehrmaligen Erkrankung zur Diskussion. Doch handelt es sich nur um *einen* Fall, dessen Diagnose der früheren Erkrankung nicht gesichert ist.

Bei den tödlich verlaufenen Fällen hat die Frage, ob zuerst der Herzschlag oder die Atmung versagte, wohl keinen heuristischen Wert. Eine direkte Todesursache wird nur in 26 Fällen angegeben, nämlich Lungenentzündung (21), Lungentuberkulose (1) und Herztod (4).

Die *Prognose* ist immer unsicher und nicht günstig. Auf Grund der vorliegenden Kasuistik mit 58 Todesfällen müßte man eine sehr hohe Letalität von etwa 60% annehmen. Doch ist zu beachten, daß eine solche Kasuistik seltener Fälle immer eine Auslese darstellt und daß vielleicht die schweren letalen Fälle mehr zu einer Veröffentlichung anregen. Dieses Moment würde im Sinne der Erhöhung der Letalität wirken. Andererseits ist aber zu beachten, daß von den übrigen 39 Fällen, die zur Zeit der Veröffentlichung nicht gestorben waren, wahrscheinlich nicht alle eine dauernde Heilung erlangt haben. Ihre Aufzählung als nicht letale Fälle wirkt also im Sinne einer Erniedrigung der Letalität. Vielleicht heben sich diese beide Unsicherheiten gegenseitig auf, so daß die berechnete Letalitätszahl ($60 \pm 5,0\%$) für die klinisch typisch ausgeprägten Fälle als richtig gelten kann.

In *Tabelle 10* ist die Letalität getrennt nach dem Alter unter oder über 40 Jahre berechnet worden. Es ergibt sich bei beiden Geschlechtern im Alter von über 40 Jahren eine beträchtliche Steigerung der Letalität; die Differenz ist allerdings

Tabelle 10.

	Morbidität		Mortalität		Letalität	
	unter 40 Jahren	über 40 Jahren	unter 40 Jahren	über 40 Jahren	unter 40 Jahren	über 40 Jahren
Männlich . .	39	18	20	15	$51,2 \pm 8,0$	$83,5 \pm 8,7$
Weiblich . .	29	10	15	7	$51,7 \pm 9,3$	$70,0 \pm 14,5$
Summe . . .	68	28	35	22	$51,5 \pm 6,0$	$78,6 \pm 7,7$

statistisch nicht ganz gesichert. Die Zahlen weisen aber darauf hin, daß die Prognose im höheren Alter (wie bei vielen anderen Krankheiten) noch schlechter ist.

Es besteht keine sichere Beziehung der Letalität zur Krankheitsdauer; bei den kurz dauernden Fällen ist die Letalität nicht größer. Denn die in *Tabelle 11*

Tabelle 11.

	Krankheitsdauer	
	unter 3 Monate	über 3 Monate
Letale Fälle	65 %	57 %
Nichtletale Fälle . .	35 %	43 %
Mittlerer Fehler . . .	7,8	6,9

erscheinende geringe Steigerung der Letalität bei den weniger als 3 Monate dauernden Fällen ist unter Berücksichtigung des großen mittleren Fehlers statistisch nicht erwiesen.

E. WAGNER hatte die Krankheitsbezeichnung „akute“ Polymyositis gewählt, weil er letztere in formalen Gegensatz zu einer Krankheit stellte,

die damals irrtümlich als chronische „Polymyositis“ gedeutet wurde. Der seit dem Altertum bestehende Glaube, daß bei vielen Krankheiten eine akute und eine chronische Form unterschieden werden müsse, hat hier auf Abwege geführt. Ich habe kürzlich die bedauerliche Unklarheit bei der Verwendung der Worte akut und chronisch kritisiert (6) und ihre mögliche Bedeutung erörtert. Da die genuine Polymyositis meist keinen „akuten“, schnellen oder scharfen Einsatz und gewöhnlich eine sehr lange Dauer hat, ist die *Bezeichnung als „akute“ Krankheit unzulässig.*

Zur Schilderung des sehr variablen Krankheitsverlaufes sollen *einige Beispiele* angeführt werden.

V. JAKSCH' und ROTKYS Fall: 33jährige Frau erkrankte mit Arm- und Halsschmerzen und Fieber. Nach einer Woche Schwellung der Halsmuskeln, Lippen- und Kaumuskeln, so daß sie den Mund kaum öffnen konnte; dann Schwellung des rechten Armes, des linken Armes, dann des linken Beines, des rechten Beines. Nach 6 Wochen Klinikaufnahme, Klagen über Kopfschmerz, Dysphagie. Konnte nicht gehen und sich kaum bewegen. Nach 10 Wochen langer Krankheit letale Bronchopneumonie.

FAHR'S Fall: 36jährige Frau hatte im Januar öfters Lidschwellung, im April Unterarmschwellung, Kraftlosigkeit der Arme, Schwellung der Oberarme und Kniegegend, im Mai Ekzem der Unterarme und verdickte Fingergelenke, im Juli Beinschmerzen, im September Kieferklemme und zunehmendes Ödem des ganzen Körpers, im Oktober Tod an Herzschwäche.

KNIERIM'S Fall: 30jährige Frau erkrankte mit Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit. Später Frösteln, Halsschmerzen, Brechneigung, nach 14 Tagen Schmerzen in Oberarmen, Schulter- und Kniegegend, Herzklopfen, häufige Schweißausbrüche, Gesichtsrötung. Während der klinischen Beobachtung zunächst Rumpfödem, Schwellung der Unterarmmuskeln, dann scharlachartiges Exanthem an Rumpf und Extremitäten, doppel-seitige Lungenentzündung mit pleuritischen Exsudat, ödematöse Halsschwellung, Hautschuppung. Allmählicher Rückgang der Erscheinungen und Heilung nach 4 Monate langer Krankheit.

Schließlich werde ich einen ausführlichen Bericht über den von DORNER nur kurz geschilderten Fall geben, zumal ich diesen öfters gesehen und vertretungsweise auch behandelt habe.

G. F., geboren 1908, war als Kind immer schwächlich; hatte aber außer Masern keine ernstere Krankheit. Wurde nach Schulentlassung als Lehrling in der Schmiede des Vaters beschäftigt. Da er bei der Arbeit schnell ermüdete und oft über Mattigkeit klagte, konnte er nur leichte Arbeit verrichten. Nach den zuverlässigen Angaben der Eltern wurden erst im August 1924 (im 16. Lebensjahr) Klagen über Rückenschmerzen während und außerhalb der Arbeit geäußert. Seit November 1924 traten auch stärkere Schmerzen in beiden Armen und Beinen (besonders Waden) auf. Es wurden Schwellungen des Halses, der Schultern

und Arme bemerkt; die Halskragen und Anzüge wurden zu eng. Infolge der Schmerzen und Schwellungen wurde der Kranke arbeitsunfähig; er konnte schließlich nicht mehr laufen und sich nur schwer auf den Beinen halten. Anfang Dezember 1924 traten Schwellungen des Gesichts in der Augen- und Wangengegend auf; die Schwellungen hielten einen Tag lang an und wiederholten sich in 14 Tagen 2-bis 3mal. Etwa eine Woche später traten auch Beschwerden beim Harnlassen auf, das nur unter starkem Druck in geringen Mengen erfolgte. Der Kranke wurde von Dr. OPPERMANN, einem früheren Assistenten der Leipziger Klinik, dieser am 16. 12. 24 mit der Diagnose Polymyositis überwiesen.

Befund: Körpergewicht 52,5 kg, Körpergröße 160 cm. Blasse Hautfarbe. Keine Erytheme, keine Gesichtsschwellung. Hals erscheint angeschwollen (Umfang 36 cm). Schwellung der Schultergegend, der Ober- und Unterarme, in geringerem Grade auch der Beine. Die Weichteile des Rumpfes sind nicht geschwollen. Die geschwollenen Muskeln sind nicht in der Ruhe, sondern nur bei Druck und Bewegung schmerzhaft. Der Kranke kann mit gekrümmtem Rücken stehen und unter Wadenschmerzen nur schlecht laufen. Die Oberarme können nicht ganz gehoben und die Unterarme nicht ganz gestreckt werden; bei weiterer passiver Streckung treten starke Schmerzen auf. Bewegungen im Handgelenk etwas beschränkt, Fußbewegung unbehindert. Aufrichten im Bett nicht möglich; beim Versuch treten heftige Schmerzen im Rücken, in den Bauchmuskeln und Oberschenkeln auf.

Herz: Normale Größe, reine Töne. Puls regulär, äqual, gut gefüllt, frequent (110). Blutdruck min. 60, max. 125 mm Hg. Lungen normal. Am Kehlkopf keine größeren Veränderungen, Stimmbänder gut beweglich. Linke Rachenmandel stark zerklüftet. Zunge etwas trocken. Schilddrüse nicht vergrößert. Bauchdecken straff, mit leidlichem Fettpolster. Milz nicht fühlbar.

Nervensystem: Pupillenreflexe, Rachen-, Sehnen- und Hautreflexe normal auslösbar. Keine Störungen der Sensibilität. Normaler Augenhintergrund.

Urin: Eiweiß, Zucker, Indican, Urobilin nicht nachweisbar. Spur Urobilinogen. Reaktion sauer, spez. Gewicht 1020. Im Sediment einzelne Leukocyten, wenige hyaline und gekörnte Zylinder, Schleimfäden.

Blutstatus: Rote Blk. 5,7, Hämoglobin 70%. Weiße Blk. 8800. Neutrophile 70, Eosinophile 1, Mastzellen 1, kleine Lymphocyten 23, große Lymphocyten und Übergangsformen 5%. Blutkörperchensenkung 15 mm. Blutkultur steril. Wa.R. negativ.

Krankheitsverlauf: Der Kranke wurde bis zu dem am 76. Tag nach der Aufnahme erfolgten Tod klinisch beobachtet. Die gleichen Beschwerden hielten mit mäßigen Schwankungen an. Mehrmalige Untersuchung des Blutes auf Bakterien und des Kotes auf Parasiten blieben erfolglos.

Die Körpertemperatur war nur zeitweilig etwas erhöht (Maximum 38,6°) mit Ausnahme einer Erhöhung über 40° in den letzten Tagen der finalen Pneumonie. Obwohl nur 3mal täglich gemessen wurde, ist doch eine statistische Synthese bei stationärem Verlauf einigermaßen möglich. Es ergibt sich eine Durchschnittstemperatur 37,3° mit einer Streuung $\sigma = 0,39$ und eine Durchschnittscharakteristik als Wellenlinie mit der Formel $y = -0,39 \sin x + 37,3$.

Puls meist zwischen 100 und 120, Atmungsfrequenz meist um 24/min, aber zuweilen bis auf 30 erhöht. Die Relation Puls zu Respiration beträgt meist 4:1. Das Körpergewicht schwankt zwischen 49 und 55 kg.

Der Urinbefund änderte sich nur wenig. Meist wurden niedrige Harnmengen notiert. Das spezifische Gewicht schwankte zwischen 1010 und 1030. Die fast täglichen Untersuchungen auf Eiweiß waren negativ. Urobilin und Indican waren nur zuweilen positiv. Nach Hämoglobinderivaten wurde oft sorgfältig und vergeblich gefahndet. Ich habe den Urin mehrmals bezüglich Myoglobin mit negativem Ergebnis untersucht. Porphyrine waren nicht vermehrt. Kreatinin positiv. Nach Zusatz von Eisessig geht aus dem Harn ein gelber Farbstoff in Äther über; aus diesem mit Lauge extrahierbar, spektroskopisch inaktiv.

Im Blute schwanken die Leukocyten zwischen 7000 und 9200, die Eosinophilen zwischen 0 und 1%. Geringe Abnahme der Erythrocyten (bis 4,0).

Eine *Probeexcision* aus dem linken M. extensor dig. comm. am 22. I. 25 ergab eine Quellung der Fibrillen mit Verlust der Querstreifung, Vermehrung der Sarkolemmkerne und Rundzelleninfiltration entlang einzelner Gefäße.

Die *Behandlung* bestand in warmen Bädern, Schwitzkuren, Massage, Atophan, Chinin, Diuretin, ohne nennenswerten Erfolg.

Die Schwankungen des Krankheitszustandes sind aus folgenden Daten ersichtlich. Am 30. 12. Schwellungen etwas zurückgegangen, bessere Beweglichkeit der Arme, mäßige Ödeme beider Unterarme. Am 3. 1. geringe Ödeme der Oberschenkel. Nach Aufsetzen sinkt der Kopf bald nach vorn. Bei Bewegung der linken Hand starke Schmerzen im Unterarm. Am 6. 1. Klagen über Schluckbeschwerden und häufiges Verschlucken. 7. 1. harter Gaumen gerötet; rechter Patellarreflex fehlt. 20. 1. stärkere Ödeme der Ober- und Unterschenkel. 23. 1. Beweglichkeit der Beine gebessert. Kann etwa 10 m weit ohne Hilfe gehen. Am 10. 2. Verschlechterung des Befindens, stärkere Gesichtsschwellung, sehr schwache Bauchmuskulatur. 24. 2. Mittelohrkatarrh rechts, Tonsillitis. 27. 2. Gesichtserysipel rechts. Schließlich nach finaler Bronchopneumonie Exitus am 2. 3.

Sektion am 2. 3. 25. Die anatomische Diagnose lautet: Polymyositis und Dermatomyositis der oberen und unteren Extremitätenmuskulatur, der Zwerchfellmuskulatur und der Halsmuskeln. Ausgedehnte Blutungen in die M. brachiales, sartorii, vasti, adductores und iliopsoas. Ascites. Ödem der Darmschleimhaut. Ödem der oberen und unteren Extremitäten. Ödem der rechten Lider und Protrusio bulbi rechts. Infektiöse Milzschwellung. Beiderseits katarrhalische Bronchitis, bronchopneumonische Infiltration in beiden Unterlappen. Verkalkte Mesenterialdrüsen.

Die Muskulatur hat eine eigenartige hellgrau-rötliche Farbe, ähnlich der Fischmuskulatur, und ist von zahlreichen Blutungen durchsetzt. Am deutlichsten sind diese Veränderungen am Iliopsoas, an M. brachialis, sartorius, vastus, adductores und Zwerchfell. Gesicht und Hals geschwollen. Nieren normal, Nebennieren ohne Besonderheiten.

Die Frage der Grenzfälle und Abortivfälle ist noch zu erörtern. Unklare „Grenzfälle“ sind hier nicht berücksichtigt worden, weil sie bei der Bearbeitung eines Krankheitsbildes nur Verwirrung bringen. Bei der Differentialdiagnose wird auf sie noch eingegangen.

Es kann nicht geleugnet werden, daß *Abortivfälle* denkbar sind. Doch dürfte in den meisten Fällen die Zugehörigkeit zur Polymyositis nicht erkennbar sein. Wenn die Krankheit in typischer Weise mit symmetrischer Schwellung und Rötung des Gesichts, besonders der Augenlider, beginnt und dann nicht weiter fortschreitet, so ist eine Polymyositis nicht diagnostizierbar, da dieses Symptom auch bei anderen Krankheitszuständen vorkommt. Wie die vorliegende Kasuistik zeigt, beschränkt sich die Erkrankung nur selten auf eine Extremität oder etwa auf beide Unterschenkel, sondern ergreift in den meisten Fällen im weiteren Verlaufe alle Gliedmaßen und zeigt in dieser Beziehung immer wieder einen typischen Verlauf. Demnach dürfte eine denkbare abortive Beschränkung auf das Gesicht kaum eine praktische Bedeutung haben.

V. Sonderformen.

Trotz der grobzügigen Ähnlichkeit des Krankheitsbildes der Einzelfälle ergibt sich doch eine große individuelle Mannigfaltigkeit der Symptomenkombination. Es kann zweifelhaft erscheinen, ob dem hier einheitlich aufgefaßten Krankheitsbild eine einzige Krankheit wirklich zugrunde liegt, oder ob ähnliche Ausdrucksformen verschiedener Krankheiten zusammengeworfen werden, die vielleicht durch gewisse Symptomenkombinationen unterscheidbar sind. Die Neigung, einen eigenen Befund als etwas Besonderes hinzustellen, ist oft realisiert, aber selten berechtigt. So braucht man sich über die verschiedenen Versuche der Bildung von Untergruppen nicht zu wundern.

Schon LORENZ teilte die eigentliche Polymyositis in Dermatomyositis und Polymyositis haemorrhagica und stellte dieser die Neuromyositis gegenüber. Diese Einteilung wird jetzt noch öfters eingehalten.

Da die Krankheit wohl in den meisten Fällen auch die Haut und das Unterhautgewebe betrifft, könnte man fast immer den Ausdruck „*Dermatomyositis*“ wählen. UNVERRICHT, der diesen Namen einführte, hat eine große Gefolgschaft gefunden, wie ein Einblick in das Literaturverzeichnis erkennen läßt. Es sind aber bekanntlich sehr viele Krankheiten mit Hauterscheinungen verbunden, ohne daß man ihnen das Wort Dermato- beifügte. Man könnte auch noch weiter gehen und etwa bei Beteiligung der Schleimhäute den Namen „*Dermato-mucomyositis*“ bauen; diese Tat hat H. OPPENHEIM vollbracht. Auf diese Weise könnte man die Terminologie ins Gigantische steigern. Es ist aber nicht gut möglich, daß der Name einer Krankheit sämtliche Symptome ausdrückt. Oft wird das Ganze eines Krankheitsbildes durch ein Hauptsymptom benannt. Eine Unterteilung nach wichtigen Nebensymptomen ist nur dann angängig, wenn die untergeteilten Krankheitsformen wesentliche nosologische Besonderheiten darstellen. Im vorliegenden Falle trifft dies nicht zu.

Auch die von LORENZ eingeführte Unterteilung der *Polymyositis haemorrhagica* ist nicht genügend begründet. Geringe oder stärkere intramuskuläre Blutungen können oft erfolgen, ohne daß hierdurch die nosologische Stellung des Falles wesentlich verändert wird. Unter den Sektionsfällen wurden Hämorrhagien — soweit auf diese geachtet wurde — 18mal gefunden und nur 3mal vermißt. Man kann nicht sagen, daß die mit nachgewiesener Hämorrhagie verlaufenen Fälle, besonders durch Miterkrankung des Herzens, eine größere Letalität haben. Blutungen wurden auch bei nicht letalen Fällen (mindestens 5mal) gefunden. Es ist also nicht einmal sicher, ob man bei dem Befunde intramuskulärer Blutungen einen schwereren Verlauf dieser Krankheit annehmen darf, geschweige daß man hieraus eine Sondergruppe zu konstruieren berechtigt ist.

Die Gruppe der *Neuromyositis* scheint mir ein nicht existenzfähiger Zwitter zu sein. Der Urheber des Namens, SENATOR in Berlin (1888), wollte hiermit eine Untergruppe der Polymyositis bilden. Aber schon LORENZ erkannte, daß die unter diesem Namen beschriebenen Fälle nicht der Polymyositis zugerechnet werden können. Seine Übersicht über diese abgetrennte, etwas zweifelhafte Gruppe läßt Bedenken aufkommen, daß hier ein Konglomerat verschiedenartiger, ungeklärter Fälle vorliegt.

Es kann wohl vorkommen, daß bei der genuinen Polymyositis ausnahmsweise einige periphere Nerven, besonders durch das erkrankte Unterhautgewebe laufende Hautäste, geschädigt werden. Dieser Umstand rechtfertigt aber nicht die Aufstellung einer Sondergruppe und neue Namen, wie: „*Dermato-neuromyositis*“ (ROSENTHAL und HOFFMANN).

Im Falle ROSENTHAL-HOFFMANN war die Sensibilität stets normal. Einige Nervendruckpunkte waren schmerzhaft; die elektrische Erregbarkeit wurde als teilweise vermindert befunden, nur am linken Biceps ASZ > KSZ. „Weitere Untersuchung der Schmerzen wegen nicht durchführbar.“ Bei der Entlassung erschienen Biceps, Quadriiceps und Deltoides elektrisch unerregbar, andere Muskeln schwer erregbar; keine Entartungsreaktion. Nach einem Jahr „normale elektrische Erregbarkeit“. Dieser Fall veranlaßte die Aufstellung eines neuen Namens.

Eine Entzündung des Gewebes ist bekanntlich mit *Gefäßveränderungen*, wie Hyperämie, Zellwanderung, perivasculäre Rundzelleninfiltration, verbunden. Derartige Befunde (FENOGLIO, STRÜMPELL, KÖSTER, KANKELEIT, PEEMÖLLER, SEGA) bedürfen keiner besonderen Erwähnung. Die Annahme einer primären Schädigung der Muskelgefäße (KÖSTER) ist hier ebensowenig berechtigt, als der

Versuch LÉPINEs, die Gefäßveränderungen durch die Bezeichnung „Angiomyositis“ in den Vordergrund zu stellen. Auch die häufigen Hämorrhagien weisen auf Gefäßschädigungen hin.

Über die bei der Entzündung gewöhnlich gefundenen Gefäßsymptome hinaus kommen aber histologische Veränderungen vor im Sinne der Periarteriitis nodosa.

Die Beziehungen der Polymyositis zur Periarteriitis nodosa (P. n) sind daher zu erörtern. Schon bei dem von HEPP beschriebenen Polymyositisfall der Straßburger Klinik hatte KUSSMAUL in der Differentialdiagnose auf die klinische Ähnlichkeit mit der von ihm als besondere Krankheit beschriebenen P. n. aufmerksam gemacht. Aus der geschichtlichen Entwicklung ist es zu verstehen, wenn die von KUSSMAUL und von WAGNER gezeichneten Krankheitsbilder anfänglich aufgefaßt wurden als Ausdrucksformen zweier verschiedener Krankheiten, die nichts miteinander zu tun haben.

v. STRÜMPELL schrieb in seinem Lehrbuch seit 1899, daß die P. n. zuweilen „ein recht ähnliches Krankheitsbild“ bietet.

Der berühmte, von KUSSMAUL und R. MAIER 1866 beschriebene erste Fall der P. n. (27jähriger Mann) zeigte zunächst das klinische Bild einer Muskelerkrankung. Die subfebrile Erkrankung begann mit Muskelschmerzen und Bewegungsbeschränkung; es bildeten sich später erbsengroße Knötchen unter der Haut. Mit „chlorotischem Marasmus“ und hämorrhagischer Nephritis endete der Fall nach 4 Wochen letal. Die Sektion ergab in der an vielen Stellen gelblichweiß gefleckten und körnig oder wachsig degenerierten Muskulatur hanfkorngroße weißliche Geschwülste (P. n.), außerdem Myokarddegeneration und Nephritis.

Die hochgradige morphologische Veränderung der kleineren Arterien beeinflusste als Kardialsymptom des anatomischen Befundes die pathologische Deutung des ersten KUSSMAULschen Falles. In der gleichen Arbeit wurde aber noch über einen zweiten Kranken berichtet, dessen klinischer Befund als typische Polymyositis gedeutet werden muß (er wurde auch in die hier bearbeitete Kasuistik aufgenommen). Nach den Erfahrungen des ersten Falles wurden mit negativem Resultat tastbare Knötchen gesucht; die histologische Untersuchung eines aus dem Wadenmuskel excidierten Stückchens ergab aber Veränderungen im Sinne der P. n., nämlich geringe Verdickung von Media und Adventitia und Myositis.

Später wurde bei mehreren Fällen von typischer Polymyositis der histologische Befund einer Periarteriitis mitgeteilt (KELL, ROSENBLATH, BACIALLI). ROSENBLATH entschließt sich nach langer Diskussion, seinen Fall der P. n. einzureihen.

Bei einem nicht typischen Fall, der klinisch als Polymyositis diagnostiziert wurde, fanden DAMSCH und BEITZKE eine eigenartige Arterienveränderung, die „eine ziemlich große Ähnlichkeit“ mit der P. n. hatte, „von der sie jedoch durch die weit geringere Intensität und die Beschränkung auf die erkrankten Muskeln und Nerven verschieden ist“. Im gleichen Jahre wurde der Sektionsbefund eines Falles der Leipziger Klinik von P. n. ohne Beteiligung der Muskulatur aus F. MARCHANDs Institut von FERRARI mitgeteilt. In dieser Arbeit wird neben der klinischen auch eine „anatomische Verwandtschaft“ der P. n. und Polymyositis behauptet. MÖNCKEBERG (1905) wendet hiergegen ein, daß die Polymyositis eine primäre Muskelerkrankung ist, während bei der P. n. die Muskeldegeneration als sekundäre Erscheinung aufzufassen ist. Erst im Jahre 1921 erscheint in der Literatur wieder ein Polymyositisfall mit eigenartigen Gefäßveränderungen („atypische nekrotisierende Arteriitis“); in diesem Falle FAHRs wird die Übereinstimmung mit dem von DAMSCH und BEITZKE mitgeteilten

Befund hervorgehoben und eine Beziehung zum Gelenkrheumatismus vermutet. FAHR möchte den Ausdruck Periarteriitis „nodosa“ für die Fälle reservieren, bei denen es zu einer dem Namen entsprechenden makroskopischen Knötchenbildung kommt.

Auch WOHLWILL fand bei einer klinischen Polymyositis nur mikroskopisch nachweisbare Arterienveränderungen im Sinne der P. n. Der Fall von LUNDQUIST und KARLMARK gehört ebenfalls hierher; „die Gefäßveränderungen erinnern an die von FAHR beschriebenen“, doch sei der Prozeß nicht so weit fortgeschritten. Bei einer von MÜLLER beschriebenen Polymyositis wurde in der Muskulatur perivaskuläre lymphocytäre Infiltration gefunden, die teilweise knötchenförmig erschien und an P. n. erinnerte; Medianekrosen wurden aber nicht gefunden.

Wenn man den Symptomenkreis der Kasuistik der P. n. betrachtet, so ergibt sich zweifellos eine *klinische Verwandtschaft* mit der Polymyositis. Sehr oft werden Muskelschmerzen, Lähmungen, Fieber, Hyperhidrosis, Tachykardie, Oligurie, Neigung zu Gewebsblutungen (auch Hauthämorrhagien) gefunden. Wie bei der Polymyositis fehlen auch bei der P. n. gewöhnlich Schüttelfröste, sogar bei stark remittierendem Fieber.

Hautblässe und Hinfälligkeit, „chlorotischer Marasmus“, der seit KUSSMAUL bei P. n. wiederholt erwähnt wurde, kann auch bei Polymyositis auftreten.

Die anatomische Untersuchung der P. n. ergibt sehr oft (nach MÖNCKEBERG in 10 von 12 Fällen) eine Beteiligung der Muskelgefäße. Im Gegensatz zum Symptomenkreis der Polymyositis sind aber bei P. n. fast immer Herz und Nieren (hämorrhagische Nephritis) erkrankt; letztere nach G. B. GRUBER in 80 von 109 Fällen. Es ist wohl zu beachten, daß Fälle von P. n. ohne Beteiligung der Muskelgefäße und mit Beschränkung auf bestimmte Organe vorkommen. Der anatomischen Diagnose werden Fälle ganz verschiedener klinischer Herkunft unterstellt.

Die Pathogenese der P. n. ist auch noch in Dunkel gehüllt. Die histologische Untersuchung ergibt neben der Infiltration der Adventitia auch Medianekrosen, Aufsplitterung der *Elastica interna* und Proliferation der Intima. Mehrfach wurde die Ansicht geäußert, daß der alle Gefäßschichten erfassende Prozeß von außen nach innen fortschreite.

Hieraus ergibt sich, daß der primäre Krankheitsprozeß nicht im Blutgefäß, sondern im umgebenden Gewebe zu suchen ist. Nach G. B. GRUBER ist die P. n. kein einheitliches klinisches Krankheitsbild, sondern der „Ausdruck einer symptomatischen, hyperergischen Reaktion“ auf verschiedene Virusarten.

Schließlich gelangt man zu der Ansicht, die ich bereits 1924 geäußert habe, daß die P. n. nicht als Krankheit *sui generis*, sondern als Konstitutionsanomalie aufzufassen ist. Es handelt sich um eine „besondere konstitutionelle Reaktionsform des Gewebes“ (4) bei der chronischen Wirkung gewisser infektiöser oder toxischer Schädlichkeiten.

Die P. n. gilt als seltenes Phänomen. Die schon durch klinische Palpation oder autoptische Inspektion auffindbaren Fälle sind als extreme Grade dieser Konstitutionsanomalie zweifellos selten. Dagegen sind geringere Grade dieser „nodösen“ Gefäßreaktion vielleicht nicht so selten, wenn man nur bei gewissen Krankheitsfällen danach sucht. Minimale Grade dieser Gewebsveränderung ohne sichtbare Knötchenbildung, die nur mikroskopisch erkennbar sind, kommen

vermutlich öfters vor, so daß sie nicht einmal als Konstitutionsanomalie angesprochen werden können.

Die hohen Grade dieser Gefäßreaktion zeigen eine ausgesprochene Bevorzugung des männlichen Geschlechtes und erweisen auch hierdurch ihre konstitutionelle Grundlage. In der vorliegenden Kasuistik der Polymyositis handelt es sich nur um geringere Grade der Reaktion, und zwar bei 8% der Fälle. Das Verhältnis 2♀:6♂ oder 4,8% der weiblichen und 11±4% der männlichen Polymyositisfälle deutet zwar auf eine männliche Prädisposition hin; doch läßt die Kleinheit des Kollektivs eine Beurteilung nicht zu.

Gewebsveränderungen im Sinne der P. n. sind also bei Polymyositis als individuelle, konstitutionelle Reaktion aufzufassen, welcher bei geringen Graden wohl keine besondere klinische Bedeutung beizulegen ist.

Chronische Entzündungen können mit mehr oder weniger starker *Granulombildung* verlaufen. Ein in dieser Hinsicht wichtiger Fall WEINBERGERS wird in Abschnitt VI mitgeteilt. Es ergeben sich Übergänge in das noch recht unklare klinische Gebiet der *Pseudoleukämie* oder Lymphogranulomatose. Von KÖNIGSTEIN und URBACH wurde ein solcher Grenzfall mitgeteilt. Bei einem von SCHWARTZ und Mitarbeitern beschriebenen Falle, der das typische Bild der Polymyositis zeigte, ergab die histologische Untersuchung eigenartige Granulome. Ein allerdings mit Streptokokkenabscessen verbundener Fall MÜLLERS erweckte sogar Verdacht auf Lymphosarkomatose.

Der Fall von KÖNIGSTEIN und URBACH betrifft ein 17jähriges Mädchen, das mit Mattigkeit, Hautschuppung und Schwellung der Beine, Arme, Hände und zuletzt auch der *Nase* erkrankte. Es wurde mit 19 Jahren von KÖNIGSTEIN als Dermatomyositis chronica vorgestellt (histologisch Muskelveränderungen). Dabei wurde aber hervorgehoben, daß die Erkrankung der Muskulatur ohne subjektive und objektive Störung verläuft. Die anschließende Beobachtung durch URBACH ergab Schwellung an Nase, Lidern, Oberarmen und Unterschenkeln, Hauterscheinungen ähnlich der Poikilodermia vascularis Jacobi, Sehnenknötchen, Hornhautveränderungen, Eosinophilie (10—15%) und Lymphdrüenschwellungen. Die histologische Untersuchung von Haut, Muskeln und Lymphdrüsen habe eine gewisse Ähnlichkeit mit Leukämie ergeben; doch wird die Diagnose Leukämie ausgeschlossen. Wegen der klinischen Ähnlichkeit mit der Polymyositis wird das „neuartige Krankheitsbild“ als „Dermatomyositis pseudoleucaemia“ bezeichnet.

Fall von SCHWARTZ, GREVILLIOT und GERY: 35jähriger Mann erkrankte mit zunehmender Schwäche der Extremitäten, dann harter Schwellung der Muskeln des rechten Armes, cyanotischer Rötung der überliegenden Haut und nach einigen Tagen mit denselben Erscheinungen am linken Arm. Schon Berührung war sehr schmerzhaft. Befund: Fieber bis 38,8°, harte Schwellung vieler Muskeln an Extremitäten und Stamm mit symmetrischer schuppender Dermatitis. Lymphocyten 4000—11000, Eosinophile 0—2%. Zunehmende Schwäche und finale Bronchopneumonie nach 10 Monate langer Krankheit. Die Autopsie ergab sehr blasse Muskulatur. Auf Grund der histologischen Befunde besonders an Haut und Muskeln wird die Diagnose einer malignen *Reticulogranulomatose* mit vorwiegender Lokalisation in Haut und Muskeln („Dermatomyositis“) gestellt.

Fall MÜLLERS: 58jähriger Mann zeigt das klinische Bild ähnlich der kryptogenen Polymyositis; es bestehen aber bullöses Exanthem, Leukocytose (25000—37000), Eosinophilie (20—41%), multiple Muskelabscesse mit Streptokokken und perivascularären Infiltraten (teils eosinophile). Ein großer Lymphdrüsenknoten in der rechten Achsel wird als „Blastom im Sinne der Lymphosarkomatose“ gedeutet. Lymphogranulomatosis wird ausgeschlossen.

Lymphdrüenschwellungen mit *periodischem Fiebert Verlauf* erinnern sehr an Pseudoleukämie. Hierher gehört ein von FIEDLER beschriebener Fall. Auch WEINBERGERS Fall ist zu erwähnen.

Fall von FIEDLER (Aussig): 42jähriger Mann hatte schon mit 26 Jahren einmal Oberschenkelschwellung ohne Fieber, die nach 8 Tagen geheilt war. Jetzt seit 4 Jahren periodische

Schübe mit Fieber und Weichteilschwellungen. Die Dauer der Schübe und auch der Intervalle beträgt etwa 3 Wochen. In der Fieberperiode (bis 38,5°) Schmerzen und Schwellungen an Unterarmen, Waden und Hals, zuweilen der gesamten Muskeln; Gelenke stets frei. Dabei Oligurie, Ödeme, Gewichtszunahme, Erytheme im Schwellungsgebiet, Zunahme der Eosinophilen. Bei Rückgang des Fiebers Abnahme der Schwellungen, zunehmende Diurese, Gewichtsabnahme. Die Blutkulturen waren steril. Leukocyten 4000—13000, Eosinophile 40—76% (absolut 7000—8000). Eine Muskelexcision ergab Myositis. Schwellung der Achsel- und Inguinaldrüsen, Milzvergrößerung. Im Urin Urobilin, kein Eiweiß.

Fall WEINBERGERS: 41jähriger Polymyositiskranker hatte etwa alle Monate 3—20 Tage (meist 8—10 Tage) lange Fieberperioden und dazwischen fieberfreie Intervalle. Dieser Zustand dauerte über 3 Jahre lang. Ausgang in Muskelatrophie mit Kontrakturen, chronische Lungentuberkulose, fortschreitende Kachexie und Exitus mit 50 Jahren.

Bei stärkeren Kalkablagerungen in der Muskulatur (s. Abschnitt VI) kann man an Beziehungen zur Polymyositis ossificans progressiva oder auch zur Calcinosis universalis denken. Auch hier handelt es sich um besondere konstitutionelle Reaktionsformen.

Die Annahme von Sonderformen ist also nur insofern berechtigt, als besondere, individuelle, konstitutionelle Reaktionsformen von seiten einzelner Gewebefaktoren möglich sind.

VI. Pathologische Anatomie.

Dieser Abschnitt gründet sich auf 39 Sektionsbefunde und außerdem 11 postmortale und 24 bioptische Muskeluntersuchungen.

Die *Muskeln* zeigen entzündlich-degenerative (und auch regenerative) Veränderungen. Myositis wurde an den Skelettmuskeln und auch an Kehlkopfmuskeln (v. STRÜMPFELL), Zunge (ROTKY) und Zwerchfell nachgewiesen.

Die *Farbe* der erkrankten Muskeln ist infolge Verminderung des Muskel-farbstoffes und wachsiger oder fettiger Degeneration fast immer verändert; sie wird meist als blaß oder blaßrosa bezeichnet, auch als graurot oder gelblich. Die Farbänderung kann den ganzen Muskel oder nur einzelne Bündel betreffen, so daß der Muskel gescheckt oder mit hellen Streifen durchsetzt erscheint. (Eine gute farbige Abbildung gibt ROTKY.) Bei erheblichem Farbstoffverlust erinnern sie an Kaninchenfleisch (HEPP, SEGA) oder Fischfleisch (FAHR, KARLMARK). Muskelödem ist in mindestens 49% der Sektionen aufgefallen.

Eine *hämorrhagische* Myositis war in wenigstens 46% der Autopsien makroskopisch und einmal nur mikroskopisch sichtbar. Auch die Muskelexcisionen ergaben 6mal Hämorrhagien. Muskelatrophie wurde in 31% der Sektionen erwähnt.

Im mikroskopischen Bilde der Muskelentzündung wird die Aufmerksamkeit zunächst auf Veränderungen der *Muskelfasern* gelenkt: Quellung der Fasern und Auseinanderdrängung durch interstitielles Ödem, Verschmälerung durch Atrophie, verstärkte oder auch verminderte Querstreifung, Zerfall in Längsfibrillen, wachsige und fettige Degeneration, Zerreißen von Muskelfasern und Schrumpfung, körniger Zerfall. Eine Vakuolenbildung in den Muskelfasern wird 9mal erwähnt.

Sehr oft fällt eine Kernvermehrung des Sarkolemms auf (reihenförmige Anordnung, Kernzeilen, atrophische Kernwucherung). Die *Kernreihen* scheinen zuweilen zentral zu liegen (LORENZ). Zwischen den Fasern werden Blutansammlung, Fibrin und Pigmentschollen beobachtet.

Das muskuläre Bindegewebe ist mehr oder weniger serös durchtränkt und durch entzündliche *Rundzelleninfiltrate* ausgezeichnet. Bei langwierigen Prozessen treten Fibrosen auf. Auch *Kalkablagerungen* kommen vor, sogar in der Schlundmuskulatur (KANKELEIT).

Die Blutgefäße sind hyperämisch erweitert und oft von Rundzellenanhäufungen umgeben. PEEMÖLLER macht auf Rundzelleninfiltrate in der Umgebung von kleinen Gefäßverzweigungen aufmerksam. Zuweilen finden sich Blutungen nur im Bindegewebe (Fall HEPP). Auf *Periarteriitis* und auf Veränderungen im Sinne der P. n. wird im Abschnitt V eingegangen. LORENZ erwähnt Kernvermehrung der Muskelcapillaren.

Das Vorkommen eosinophiler Zellen wird nur selten (LORENZ) erwähnt; es wird im Gegenteil das Fehlen in den entzündeten Muskeln hervorgehoben.

Zuweilen wird der Befund von *Riesenzellen* ähnlichen Gebilden erwähnt, auch Makrophagen (CULLINAN). Auch eigenartige, miliare, entzündliche *Granulome* kommen vor, die als besondere individuelle Reaktion unter „Sonderformen“ (V) diskutiert werden. Vielleicht sind sie mit Gefäßschädigungen verbunden, wie die muskuläre Granulomatose des Fleckfiebers. GRZYBOWSKI fand schleimartige, metachromatische Substanzen, die schon von GOTTRON bei ähnlichen Fällen beschrieben wurden.

Das Fehlen von Trichinen oder anderen Muskelparasiten ist festzustellen (hinsichtlich Sarcosporidien s. Abschnitt VII).

Aus der Fülle der pathologischen Kasuistik sei ein von WEINBERGER mitgeteilter Fall herausgegriffen, dessen genaue anatomische Beschreibung durch PALTAUF und C. STERNBERG und Begutachtung durch L. ASCHOFF besonders hervorzuheben ist. An mehreren, nach 2jährigem Bestehen der Krankheit excidierten Muskelstücken fand PALTAUF teils frisch ödematöse Muskelfasern, teils solche, die nach Austritt der Flüssigkeit in hyaline Degeneration übergegangen sind, und Verbreiterung des mit fädigen und körnigen Gerinnungen erfüllten interstitiellen Gewebes ohne Zellproliferation. An stark verschmälerten Querschnitten von Muskelfasern findet man Kernvermehrung, an Blutgefäßen Vermehrung oblonger und runder Kerne, an einem schräg getroffenen Nervenbündel Ödem des Perilemms und Verdickung der fädigkörnigen Markscheiden und einzelner blasser Achsenzylinder. Einzelne deutlich atrophischen Muskelfasern zeigen Kernvermehrung des Sarkolems und riesenzellenartige Gebilde. Ein Jahr später ergab die Untersuchung mehrerer Muskelproben durch STERNBERG immer noch deutliche Myositis. Einzelne Fasern zeigten Zerfall in Längsfibrillen, teils mit unregelmäßig fleckiger Färbung, indem das Sarkoplasma zu kleinen unregelmäßig geformten Klümpchen und Schollen zusammengeballt war, die durch helle, fast farblose Stellen getrennt wurden. Die Kerne des Sarkolems sind beträchtlich vermehrt und bilden öfters kürzere oder längere lückenlose Ketten seitlich der Muskelfasern. Indem einzelne Muskelfasern von Chromatinklumpen umlagert sind, entstehen Riesenzellen ähnliche Gebilde. Im Bindegewebe findet man haufen- oder streifenförmige Rundzelleninfiltrate, spärliche Plasmazellen und Riesenzellen, die zuweilen viel grobkörniges gelbgrünes oder gelbbraunes Pigment enthalten. Die Blutgefäße zeigen keine wesentliche Veränderung.

Besonderes Interesse haben aber im Bindegewebe vereinzelt liegende eigenartige, kleinste miliare, knötchenförmige Bildungen, deren Zentrum von großen

epitheloiden Zellen mit hellem Protoplasma und kleinem Kern, deren Peripherie von einem dichten Kranz von Lymphocyten gebildet wird. An einzelnen Knötchen ist der Eintritt eines kleinen Blutgefäßes erkennbar. STERNBERG schreibt hierzu: „Diese weisen eine gewisse Ähnlichkeit mit miliaren Tuberkelknötchen auf, doch kann diese Deutung auf Grund des histologischen Befundes (Fehlen typischer Riesenzellen, keine Andeutung von Verkäsung, deutliche Vaskularisation) mit Sicherheit abgelehnt werden.“ Ebenso sind miliare Gummata auszuschließen. „Am naheliegendsten wäre die Deutung dieser Gebilde als ASCHOFFsche (rheumatische) Knötchen, doch ergeben sich auch in dieser Richtung sehr wesentliche histologische Unterschiede. Es fehlen bei unseren Knötchen die für die echten rheumatischen Knötchen so charakteristischen, radiär oder fächerförmig angeordneten Zellen mit großen, oft eckigen Kernen; ebenso fehlt die fibrinoide Verquellung der Grundsubstanz.“ Es sind daher „Granulome besonderer Art, zweifellos entzündlichen Ursprungs, aber unbekannter Ätiologie“. Diese Deutung wurde von ASCHOFF nach Durchsicht einiger Schnitte gebilligt. (Beziehungen zur Lymphogranulomatose wurden nicht erörtert.)

Erst 9 Jahre nach Beginn der Krankheit und Entwicklung hochgradiger sekundärer Muskelatrophie mit Kontrakturen (und Lungentuberkulose) starb der Patient im Alter von 50 Jahren. Aus PALTAUFs Sektionsbefund ist die Beschreibung der ausgedehnten Muskelatrophien besonders hervorzuheben; z. B.: „Die Adduktoren sind in ihrer Gänze untereinander sowie auch mit der Haut fest verwachsen; die Muskulatur zum größten Teil ersetzt durch ein gelblich grauweißliches Gewebe.“ Einige Muskeln sind an vielen Stellen durch sehnige Schwielen unterbrochen.

Als singulärer Befund ist das Vorkommen von quergestreiften *Ringbinden* der Muskelfasern in einem Falle STEINERS zu erwähnen. Man wird bei diesen rätselhaften Gebilden zunächst eine Konstitutionsanomalie vermuten. Andererseits wurde auf Beziehungen solcher Ringbinden zur Fragmentation von Muskelfasern (BATAILLON) hingewiesen. VOSS kommt besonders auf Grund seiner Studien am Axolotl zu der Ansicht, daß diese Ringbinden als Degenerationserscheinungen zu betrachten seien.

Das *Unterhautgewebe* (Subcutis) erleidet eine (primäre oder sekundäre) entzündliche ödematöse Schwellung und entzündliche Infiltrationen. Rundzelleninfiltrate erwähnen v. NIEDNER, FAHR, SCHWARZ, WEBER.

KNIERIM fand im ödematösen Fettgewebe einzelne Lymphocyten und in größerem Umfange meist schon makroskopisch erkennbare Hämorrhagien. SCHWARZ erwähnt außer Rundzelleninfiltraten noch *Riesenzellen* und Nekrosen. WEBER und GRAY betonen das Vorkommen einer *Panniculitis* mit hyaliner Degeneration der Kolloidbündel und Zellinfiltration, besonders Plasmazellen, aber auch lymphocytoiden Rundzellen, epitheloiden Zellen, Fibroblasten und (besonders in der Nähe der Fettzellen) Riesenzellen.

Die *Lederhaut* (Cutis) zeigt nur geringe Veränderungen (SCIMONI), einzelne zellige Infiltrate (PEEMÖLLER, FAHR, JOACHIN, GRZYBOWSKI), zahlreiche Mastzellen (GRZYBOWSKI).

WEBER und GRAY fanden in tieferen Schichten Quellung und ödematöse Weitung der Kollagenfasern und einzelne Hämorrhagien, CAUSSADE subakute Dermatitis mit perivascularer Rundzelleninfiltration. SEGA erwähnt Plasmazellen, sehr spärliche Mastzellen und Epitheloidzellen, keine Eosinophilen oder Riesenzellen, FAHR „auffallende Homogenisierung des Gewebes“.

BOGUSLAWSKI untersuchte die klinisch myxödematös erscheinende Haut und konnte für Myxödem oder Sklerodermie sprechende Veränderungen ausschließen. GRZYBOWSKI fand schleimartige metachromatische Substanzen.

Die *Epidermis* ist normal (PEEMÖLLER, SEGA). In dem von WEBER und GRAY beschriebenen Falle wurde eine irreguläre Hyperkeratosis festgestellt.

Das *Nervensystem* ist am Krankheitsprozeß nicht beteiligt. Ein normaler histologischer Befund wurde an den Nerven von MARCHAND, HEPP-V. RECKLINGHAUSEN, v. STRÜMPELL, SEGA, am Rückenmark von v. RECKLINGHAUSEN, v. STRÜMPELL festgestellt.

PALTAUF fand an einem schräg getroffenen Nervenbündel Ödeme im Perilemm, MARI-NESCU im Rückenmark einige frische und ältere Blutungen, ROTKY in der Hirnrinde punktförmige Blutungen.

Das *Herz* ist nur zuweilen pathologisch verändert. Eine Endokarditis gehört nicht zum Krankheitsbilde der Polymyositis. Der *Herzmuskel* war 7mal unter 21 Fällen mit genauerem Herzbefund nicht verändert. Es wird 6mal gelbbraune Färbung oder braune Atrophie, 3mal Degeneration, 2mal Myokarditis und je einmal Trübung, fettige Infiltration, Rund- und Plasmazelleninfiltration genannt.

Histologische *Nieren*veränderungen gehören nicht zum typischen Krankheitsbild. Unter 17 Fällen mit Angabe des Nierenbefundes wurde in der überwiegenden Mehrzahl (11mal) kein krankhafter Befund erhoben. Bei den übrigen Fällen 3mal Degeneration, je einmal Ödem, Hydronephrose, hämorrhagische Nephritis.

*Leber*degeneration berichten SCHILL, KARLMARK, PALTAUF. Der *Lungen*-befund entspricht den klinischen Erfahrungen (häufige finale Pneumonie).

Die *endokrinen Drüsen* wurden nur zuweilen untersucht. An den *Nebennieren* wurde normaler Befund (PALTAUF, SCIMONI) erhoben oder stärkste Verfettung der *Zona glomerularis* und *fasciculata* (STEINFELD) gefunden. Am *Thymus* wurde Hyperplasie (DAVISON) und Fehlen der Eosinophilen (STEINFELD) festgestellt, an der *Milz* lymphoide Hyperplasie (CULLINAN), Hämosiderosis (MARI-NESCU), Miliartuberkulose (SCIMONI).

Diese Übersicht über die pathologische Anatomie der Polymyositis lehrt, daß die Muskulatur das einzige Gewebe mit obligatem Krankheitsbefund darstellt.

VII. Ätiologie.

Der Eindruck eines infektiös-toxischen Krankheitszustandes veranlaßt jeden sorgfältigen Beobachter, nach bakteriellen oder anderen Erregern zu forschen. Die bakteriologische Untersuchung (Aerobier und Anaerobier) ist meist negativ verlaufen, so daß man einen bestimmten Bacillus oder Coccus als Erreger ausschließen kann.

Ein negatives bakteriologisches Resultat hatten die Blutkulturen von 26 Fällen, die Kulturen aus Muskeln (3 Biopsien und 6 Autopsien), Subcutis und Ödemflüssigkeit. Auch in Tierversuchen hatten die Injektion von Blut (SEGA), Muskelsuspension (SCHWARZ, GRZYBOWSKI) und Subcutangewebe (WEBER) kein Ergebnis. Diesen Erfahrungen gegenüber ist einigen positiven Angaben sehr verschiedenartiger Befunde kein besonderes Gewicht beizulegen.

v. NIEDNER fand im Muskelpunktat Streptococcus Langsteiner. In einem Falle von KARELITZ mit sterilem Blutbefund stellten sich erst kurz vor dem Tode hämolytische Streptokokken ein. FRENCH fand im Unterhautgewebe Streptokokken, während eine Muskelkultur des gleichen Falles steril blieb. FOX glaubte einen Micrococcus polymyositicus

entdeckt zu haben. In einem Falle von SCHMAUTZER wurden in Muskelproben des Unterschenkels keine Bakterien, im Herzmuskel *Bacillus Welch-Fraenkel* gefunden.

Staphylococcus pyogenes züchteten BAUER, BACIALLI, MAYESIMA, KANKELEIT. Wiederholte Untersuchung von Muskelproben ergaben in MÜLLERS Fall teils *Staphylococcus albus haemolyticus*, teils Sterilität. Nebenbei sei erwähnt, daß MARTINOTTI bei einem Sepsis-falle mit eitriger Polymyositis einen Coccus züchtete, den er „*Staphylococcus polymyositis*“ nannte.

SCHWARZ erhielt bei der Verimpfung von Muskelproben auf Meerschweinchen bei einem Tier negatives Resultat, während ein anderes Tier Tuberkulose in Milz und Leber hatte. Da im Muskel des Kranken auch Riesenzellen gefunden wurden, diagnostizierte er eine Muskeltuberkulose.

Eine Beziehung der Polymyositis zur *Tuberkulose* wurde schon im III. Abschnitt abgelehnt. Der histologische Befund von Riesenzellen ähnlichen Gebilden oder ein nicht einwandfreier Meerschweinchenversuch verleiteten zur Diagnose einer Muskeltuberkulose. Bei der Häufigkeit der Lungentuberkulose müssen zuweilen Kombinationsfälle vorkommen, wie auch die Kasuistik zeigt. Es ist dann wohl möglich, daß zirkulierende Bacillen in den erkrankten Muskeln einen geeigneten Nährboden finden und daher eine Tuberkulose sekundär aufgepfropft wird. Jedenfalls können solche Kombinationsfälle nicht zur Klärung des Problems beitragen. *Syphilis* kommt auch nur als Kombination in Frage (vgl. Abschnitt III/8).

Die *rheumatische Infektion*, welche zur Zeit besondere Beachtung genießt, wobei oft wohltonende Rede des Wissens Unzulänglichkeit zu überdecken sucht, tritt auch hier in Wettbewerb mit den übrigen Hypothesen. Eine Beziehung der Polymyositis zum akuten Gelenkrheumatismus muß ausgeschlossen werden. Aber auch die anderen rheumatischen Erkrankungen kommen kaum ernstlich in Frage, obwohl mehrmals derartige Zusammenhänge geträumt wurden.

Oder sollte gar der auf recht schwankendem Fundament stehende Muskelrheumatismus in so perniziöser Form auftreten können? Die pathologische Untersuchung erweist den Mangel anerkannter Kriterien (ASCHOFFSche Knötchen, Eosinophilie, Endokarditis). Die therapeutischen Erfahrungen der Unwirksamkeit von Salicylpräparaten bei Polymyositis kann auch angeführt werden.

Frage der Sarcosporidieninfektion. Der Gedanke ist sehr naheliegend, daß die Krankheit vielleicht durch einen spezifischen Muskelparasiten verursacht wird. Die Trichinose, welche in der Differentialdiagnose an erster Stelle steht, ist hier auszuschalten. Es gibt aber viel kleinere und schwer auffindbare Organismen, nämlich *Protozoen*, deren häufiges Vorkommen als Muskelparasiten mancher Tiere bekannt ist; meist handelt es sich um harmlose Schmarotzer. Der Mensch scheint durch den Genuß des sarcosporidienhaltigen Fleisches nicht oder nur ausnahmsweise infiziert zu werden. Gegenüber den ausgedehnten Erfahrungen der Veterinärmedizin spielen jedenfalls derartige Organismen in der menschlichen Pathologie bisher keine Rolle.

Immerhin ist der Einwand möglich, daß es sich bei der Polymyositis um Protozoen handeln könnte, deren Nachweis im Gewebe sehr schwierig ist. Hinsichtlich der Sporozoen (*Sarcosporidien* oder *Gregarinen* usw.) dürfte immer noch ein Satz des Pathologen E. KLEBS (1887) Geltung haben: Angaben über das Vorkommen von *Gregarinen* beim Menschen sind wenig zuverlässig. L. PFEIFFER, ein guter Kenner der „*Myositis gregarinosa* der Warmblüter“ und RIECK haben die Muskelpräparate eines Patienten von UNVERRICHT sorgfältig untersucht. Zwar konnten sie parasitische Erreger nicht mit Sicherheit

feststellen. Jedoch ist RIECK eine Häufung besonderer kernhaltiger Elemente aufgefallen. PFEIFFER äußerte die Ansicht, daß eine „Differentialdiagnose zwischen Muskelkernen und jungen Gregarinen zur Zeit nicht möglich“ sei. In diesem Zusammenhang möchte ich auf die häufigen und eigenartigen Befunde von „Kernzeilen“ bei histologischen Untersuchungen der Muskeln hinweisen. Vielleicht kann man Gewebskulturen versuchen.

Auch bei anderen Fällen (v. STRÜMPELL, KÖSTER) wurden Protozoen vergeblich gesucht. LORENZ (1904) fand aber bei einem Falle in den quergeschnittenen Muskelfasern zahlreiche als Sporozoen gedeutete und abgezeichnete Einschlüsse, die er als Erreger der Polymyositis anspricht. Diese Deutung ist nicht ganz überzeugend (vielleicht nur besondere Stadien der Vakuolenbildung).

Die Sarcosporidienfrage ist in den letzten Dezennien ganz in den Hintergrund getreten; doch kann sie noch nicht als endgültig erledigt betrachtet werden.

Mikroorganismen sind also als Erreger der Krankheit *nicht* nachweisbar. Ebenso fehlt ein Hinweis, daß es sich etwa um Ultramikroben handeln könnte. Die Polymyositis ist *keine* übertragbare Krankheit; die Patienten brauchen daher nicht isoliert zu werden.

Angaben über epidemisches Vorkommen unter Wärterinnen einer psychiatrischen Klinik (SICK) oder bei 3 Fällen einer Familie (LEWY) beziehen sich nicht auf typische genuine Polymyositis.

Man hat angenommen, daß verschiedene Krankheiten gewissermaßen Wegbereiter für die Entwicklung der Polymyositis sein könnten. Es wurden verschiedene Krankheiten genannt, die der Polymyositis vorausgingen: Angina (HEPP, WERMER, MARINESCU, DRAGOEWA), Gelenkrheumatismus (LEUBE, GOTSTEIN, WEBER, EDENHUIZEN), Influenza (PRINZING, STRENG), Masern (FUCKEL, JESSEN, STEINER, PEEMÖLLER), Keuchhusten (SCHÜLLER). Ein ursächlicher Zusammenhang läßt sich aber in keinem Falle herstellen.

Die Diagnose „Angina“ kann sich auf eine initiale Lokalisation der Polymyositis im Rachen beziehen. HEPPs Fall hatte schon in den ersten Tagen Schmerzen beim Schlucken und Gaumenrötung. In WERMERS Fall trat die Polymyositis nach einer Tonsillektomie auf, die wegen rezidivierender Angina vorgenommen wurde.

Die Diagnose „Masern“ ist in FÜCKELS Fall einwandfrei, da das 8jährige Mädchen während einer Masernepidemie erkrankte; 8 Tage später begann die Polymyositis mit Schwellung und Erythem des rechten Armes, um dann innerhalb 14 Tagen einen letalen Verlauf zu nehmen. In JESSENS Fall (32 Jahre alt) stellte sich am 4. Tage der Krankheit ein morbilliformes Exanthem ein. Die Diagnose Masern wurde damit begründet, daß auch die Mutter an Masern erkrankte; es kommt außerdem Arzneiexanthem durch Chinin in Frage.

An Keuchhusten waren auch die beiden Geschwister des Falles SCHÜLLERS erkrankt, ohne Polymyositis zu bekommen.

Die Kombination mit *Typhus* verdient besondere Beobachtung, weil *Typhus* erfahrungsgemäß oft zu Muskelschädigung (Degeneration, Abszesse) führt. Es ist aber kein Fall bekannt, der in direktem Anschluß an *Typhus* mit typischer Polymyositis erkrankte. Mehrere Fälle hatten einige Jahre vor der Polymyositis einen *Typhus* ohne Muskelerkrankung (JACOBY, FRIEDMAN II, HEYN).

Ein von COSTANZI als Dermatomyositis beschriebener Fall, bei dem *Typhus* angenommen wurde, hatte im Muskel suppurative und nekrotische Herde. BERGMANNs Fall erkrankte an Polymyositis, während drei Mitglieder seiner Familie *Typhus* hatten.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß ein von MÉRY beschriebener Fall ein halbes Jahr vor Beginn der Polymyositis durch Pferdebiß verwundet wurde und 8 Tage später ein Erythem an verschiedenen Körperteilen bekam.

Bei der jetzigen Einstellung der Forschung liegt der Verdacht eines Mangels an irgendwelchen *Wirkstoffen* (z. B. Hypovitaminose) besonders nahe. Erinnert sei an die im Tierexperiment auslösbare, mit Kaliumschwund einhergehende Ernährungs dystrophie der Muskulatur (FENN).

Ob und wieweit *Anaphylaxie* eine Rolle spielt, ist nicht bekannt. Wiederholter Zerfall von Muskeleiweiß kann wohl zu autoanaphylaktischen Zuständen führen. Die Hautexantheme, besonders des Gesichts, und ödematösen Schwellungen (Lidschwellungen!) der Polymyositis erinnern an die klinische Symptomatologie des anaphylaktischen Shocks. (Bei anaphylaktischen oder hyperergischen Zuständen ist Vermehrung des Serunglobulins und Blutfibrins zu erwarten.)

Wenn die Polymyositis auf toxische oder infektiös-toxische Reize zurückzuführen ist, so läßt sich die Möglichkeit nicht ausschließen, daß auch andere Schädlichkeiten eine konditionale Bedeutung haben können, indem sie die Wirksamkeit des Virus begünstigen. Die Auslösung der Krankheit erfolgt dann durch gleichzeitiges Wirken mehrerer Faktoren. Ich habe solche Krankheiten als „polygenetische Krankheiten“ bezeichnet und als Beispiel die Myositis durch Kohlenoxydvergiftung angeführt (1).

Bei der *Kohlenoxydvergiftung* wurden klinisch nachweisbare Muskelveränderungen nur sehr selten beschrieben. LEWIN erwähnt in seiner Monographie nur 2 Fälle von KLEBS und von v. SÖLDER und sagt: „Die Voraussetzung, daß die Muskulatur direkt durch CO erkranken könne, halte ich für durchaus abwegig.“ Die wenigen mir bekannten Fälle werden hier kurz referiert.

KLEBS (1865): 33jähriger Mann hat im Kohlendunst lange Zeit am Boden gelegen. 10 Tage nach dem Unfall Aufnahme in FRERICHS Klinik. Derbe Schwellung des gelähmten und teilweise anästhetischen rechten Armes und des rechten Oberschenkels. Die elektrischen Muskelreaktionen fehlen am rechten Arm. Bullöses Exanthem verschiedener Körperstellen, Hautulcerationen, Decubitus, Exitus. Die Sektion ergab außer Veränderungen des Muskelgewebes Neuritis der rechtsseitigen Armnerven, Erweichungsherd im rechten Linsenkern und Nephritis.

LITTEN (1889): Kohlenoxydvergiftung. Starke Schwellung, Lähmung und Gefühlosigkeit des ganzen rechten Armes, „tiefe sulzige Infiltration“, Sugillationen, pemphigusartige Blasen am Handrücken.

GÜNTHER (1921) I.: 40jähriger Mann hat im Februar nach Alkoholexzeß in Leuchtgasluft etwa 14 Stunden lang am Boden seines Schlafzimmers auf der linken Seite gelegen. Starke Schwellung und Ödem des linken Armes und linken Unterschenkels mit Parese und Sensibilitätsstörungen. Herzschwäche, zunehmende Nephritis, Urämie, Tod nach 7 Tagen. Sektion ergab hämorrhagische Myositis der linksseitigen Extremitäten und Muskeln der linken Rumpfseite, subcutanes Ödem, Myokarditis und Nephritis. Ein ausführlicher Sektionsbericht findet sich in SCHARMANNs Dissertation aus MARCHANDs Institut.

GÜNTHER II.: 43jähriger Mann wurde nach Alkoholexzeß im leuchtgashaltigen Zimmer in linker Seitenlage am Boden aufgefunden. Schwellung der Muskeln der linken Pectoralisgegend und des linken Deltamuskels mit Suffusionen. Diagnose: hämorrhagische Polymyositis. Heilung.

GÜNTHER III.: 19jährige Frau wurde nach Suicidversuch mit Leuchtgas morgens in rechter Seitenlage am Fußboden gefunden. Schmerzhaftes Schwellen des rechten Deltamuskels und der Außenseite des rechten Oberarmes mit gelblichen Suffusionen. Heilung.

MÖHLIS (1921): Bei 32jähriger Frau trat nach Kohlenoxydvergiftung Schwellung des rechten Biceps mit folgender Kontraktur, Polyneuritis, Urticaria und Hautpigmentierung ein. Eine Muskelexcision am 6. Tage ergab Degeneration mit sekundärer Entzündung.

BRAUN (1925): Leuchtgasvergiftung bei 36jährigem Mann. Hauterythem mit Blasenbildung, Myositis des linken Armes mit Ödem.

JANOSSY (1925): Gasvergifteter 44jähriger Mann wurde nach 36 Stunden auf dem Boden neben dem Bette in Rechtslage (rechte Hand unter Leib) gefunden. Schwellung des rechten

Unterarmes ging nach 4 Wochen zurück. Nach 10 Wochen bestanden noch Muskelatrophien des rechten Unterarmes und der Hand mit Fingerkontrakturen und Parästhesien.

Ein öfters als Kohlenoxyd-Myositis angeführter Fall v. SÖLDERS ist klinisch und ätiologisch recht unklar und kann hier nicht als Beleg dienen. Eine 41jährige Frau wurde nach Suicidversuch mit Kohlendunst eingeliefert und nach 10 Tagen „geheilt“ entlassen. 4 Wochen später wegen Psychose in Nervenlinik; dort wurden erst nach weiteren 4 Wochen Muskelspasmen bemerkt. Mit den Erscheinungen einer chronisch-progressiven Muskelatrophie ohne EAR letaler Verlauf. Die bei der Sektion gefundene fettige und wachsige Degeneration der Muskeln wurde als primäre Myopathie und nicht als Folge einer Nervenschädigung aufgefaßt.

Diese kurze Übersicht über 8 Fälle ist sehr lehrreich. Sie zeigt, daß eine Muskelschädigung bei Kohlenoxydvergiftung nur an den Körperstellen auftritt, die einer lang dauernden Druck- und Kältewirkung ausgesetzt sind. Durch das Aufliegen auf dem kalten Fußboden findet eine stärkere Wärmeableitung an diesen Körperstellen statt. Außerdem begünstigt eine Alkoholintoxikation durch Gefäßdilatation die Abkühlung.

Diese Faktoren wirken durchweg primär auf die Muskulatur. Daß durch Kohlenoxyd nicht nur der im Muskel enthaltene Blutfarbstoff, sondern auch der Muskelfarbstoff (Myoglobin) verändert wird, habe ich experimentell nachgewiesen. Ich fand (1), daß „die CO-Vergiftung eine primäre Veränderung im Muskel durch Funktionsausschaltung des als respiratorischer Farbstoff enthaltenen Myoglobins verursacht“. Gleichzeitig treten noch andere chemische Veränderungen und Gefäßschädigungen in diesen Muskeln auf. Nach Kältewirkung wurden im Tierexperiment schwere Muskelveränderungen gefunden (NASSAROFF, MARCHAND).

Die Kohlenoxyd-Myositis wird also durch das Faktorensyndrom CO + Druckläsion + Kältewirkung (eventuell + Alkoholintoxikation) bedingt. Sie verläuft mit Fieber, Muskelschmerzen, Muskelschwellung, Muskelhämorrhagien, subcutanem Ödem und Hautsymptomen, zuweilen mit Myokarditis und Nephritis; doch bleibt sie — zum Unterschied von der genuinen Polymyositis — auf die so geschädigten Skelettmuskeln einer Körperseite beschränkt und schreitet nicht auf weitere Muskeln (auch des Gesichts und Schlundes) fort. Schädigungen des Myokards kommen bei CO-Vergiftung wohl öfters vor. HERZOG fand multiple nekrotische Herde, teils wachsartige Degeneration.

Differentialdiagnostisch ist zu beachten, daß bei Kohlenoxydvergiftung zuweilen vorkommende Erweichungsherde in den Linsenkernen zu Streckspasmen mit nachfolgender Rigidität (Trismus, Beugestarre der Arme, Streckstarre der Beine, Spitzfußstellung, Sprachstörung) führen können.

Schädigung durch Carcinomtoxine? Bei einem von BEZECNY beschriebenen Polymyositisfall bestand doppelseitiger Ovarialkrebs mit peritonealen Metastasen. Nach operativer Entfernung der Ovarialgeschwülste wurde eine auffällige Besserung der Haut- und Muskelercheinungen beobachtet. An der gleichen Klinik wurde ein 2. Kombinationsfall (Polymyositis + Ovarialkrebs) beobachtet, bei dem nach der Operation die gleiche Besserung festgestellt wurde. Ferner beschrieb BEZECNY einen Polymyositisfall, bei dem erst bei der Sektion (GHON) doppelseitiger Brustkrebs gefunden wurde.

Bei diesen Fällen handelt es sich um eine Polymyositis und nicht etwa um eine einfache degenerative Muskelatrophie oder Pigmentatrophie, die bei Carcinomkachexie gefunden wird. Die Besserung der Muskelerkrankung nach

Krebsentfernung erinnert an analoge Erfahrungen bei der *Acanthosis nigricans*. Wie bei letzterer eine ätiologische Beziehung zu Krebstoxinen bekannt ist, könnte man auch hier einen Zusammenhang vermuten. Jedoch kann man bei dem schubweisen Charakter der Polymyositis einen zufälligen Synchronismus nicht ganz ausschließen. Bei der Häufigkeit der Carcinome kann die Kombination Polymyositis + Krebsträger zuweilen vorkommen. Es müssen noch weitere Erfahrungen abgewartet werden.

Immerhin bekräftigen die genannten Beobachtungen die Vermutung, daß es elektive Muskelgifte (Myotoxine) gibt, welche die chronisch-entzündlichen Veränderungen hervorrufen.

VIII. Differentialdiagnose.

Die Diagnose der genuinen Polymyositis kann nicht im Beginn der Krankheit gestellt werden, da die einzelnen Symptome mehrdeutig sind. Die mannigfache Symptomatologie erweckt Erinnerung an verschiedene Krankheiten. Erst nach einiger Zeit läßt ein Überblick über den Verlauf nach Ausschluß ähnlicher Krankheitsbilder eine sichere Diagnose zu.

Die Tendenz, möglichst bald eine sichere Diagnose zu stellen, steigert hier die Wahrscheinlichkeit einer falschen Diagnose. Die Kasuistik der „Polymyositis“ oder „Dermatomyositis“ enthält sehr viele Fälle, die zweifellos nicht hierher gehören, wie eitrige Polymyositis, Muskelabsceß, Miliartuberkulose, unklare Myalgien, Gelenkrheumatismus mit Muskelschmerzen, Purpura rheumatica, Erythema multiforme, Ekzem mit Muskelatrophie, Sklerodaktylie.

Eine initiale Rötung oder Schwellung des Gesichtes ist ein vieldeutiges anaphylaktisches Zeichen. Rachenrötung mit skarlatiformem Hautausschlag und nachfolgender Schuppung läßt Scharlachverdacht aufkommen. Tritt dann eine Gaumensegellähmung auf, so muß eine Diphtherie mit toxischer Myositis des Gaumens ausgeschlossen werden.

Lokale *Ödeme* einer Extremität können sehr verschiedene Ursachen haben, und bei sehr ausgebreiteten Ödemen ist der Einfluß eines Herz- oder Nierenleidens in Betracht zu ziehen. Es können auch der Polymyositis kardiale oder nephrogene Ödeme sich hinzugesellen. Bei der Polymyositis sind die Extremitätenenden meist nicht geschwollen. Die pralle, harte, spindelförmige Gliederschwellung ist ein wichtiges Zeichen der Myositis.

Oft weist der Zustand schon in den ersten Tagen auf die Möglichkeit einer Trichineninfektion hin.

Die *Trichinosis* ist Hauptgegenstand der Differentialdiagnose. Wegen der Ähnlichkeit der Krankheitsbilder bezeichnete HEPP die Polymyositis als „Pseudotrachinosis“.

Übereinstimmende Krankheitszeichen sind: Ödeme, Erytheme (besonders Gesichtsodem und -erythem), gleiche Muskelsymptome, Tachykardie, Milztumor (*Trichinosis* 80%, *Polymyositis* 50%), starke Hyperhidrosis, finale Pneumonie.

Als unterschiedliche Symptome sind bei der *Trichinosis* zu nennen: Initiale Darmerscheinungen (eventuell Brechdurchfall), meist *hohes* Fieber (40° und mehr), oft mit Delirien, ferner starke Leukocytose und Eosinophilie (oft über 20% Eosinophile), Blutdrucksenkung, kürzere Krankheitsdauer und geringere Letalität (bis 30%, bei Kindern noch geringer).

Das Gesichtsoedem ist bei Trichinosis wohl noch häufiger als bei Polymyositis; es kann bei leichten Trichinosefällen oft das einzige diagnostisch verwertbare Symptom sein. Fieber, Exanthem, Gesichtsoedem und Eosinophilie treten hier als Zeichen einer Anaphylaxie auf. SCHITTENHELM glaubt, „daß der Organismus bei der Trichinose erst ein Stadium der Überempfindlichkeit gegen das artfremde Trichineneiweiß überwinden muß“. STRÖBELS serodiagnostische Untersuchungen ergaben besondere Amboceptoren; doch handelt es sich nicht um eine artspezifische Reaktion, da auch andere parasitische Würmer wohl ähnliche Antigene bilden. Anaphylaktische Zustände sind möglich, solange die Parasiten nicht eingekapselt sind oder bei Läsion der Kapsel. Ich erlebte bei einem Patienten mit Lungenechinococcus eine schwere Anaphylaxie mit hohem Fieber und Exanthem nach Probepunktion der Echinococcusblase.

Die akuten Erscheinungen der Trichinose dauern meist nicht über 7 bis 8 Wochen. Todesfälle erfolgen am häufigsten in der 4.—6. Woche. Wenn bei einer schon über 2 Monate dauernden Polymyositis noch Schübe auftreten, so kommen Trichinen als Ursache nicht in Betracht. Nur im Beginn der Erkrankung zur Zeit intestinaler Symptome ist eine Untersuchung des Kotes auf Darmtrichinen erforderlich. Später ist die Untersuchung excidierter Muskelpräparate (besonders aus *M. biceps*, oberhalb der distalen Sehne) auf Muskeltrichinen für die Differentialdiagnose wichtig.

Krankheitssymptome durch Trichinen erfordern immer eine gewisse Häufung von Trichinen. Die Infektion mit nur wenigen Trichinen scheint doch öfters vorzukommen. HALL und COLLINS (USA.) fanden bei 12,5% der genau untersuchten Zwerchfelle Trichinen. Ein negativer Befund nach Muskelexcision ist allein noch nicht entscheidend. FROHMANN berichtet, daß er in den frischen Muskelexcisionspräparaten eines sicheren Trichinosisfalles keine Trichinen und erst in den Schnitten „ganz vereinzelt frische Trichinen“ fand.

Die Möglichkeit des röntgenologischen Nachweises von eingekapselten Trichinen hat vielleicht diagnostische Bedeutung, wobei zu beachten ist, daß die Kapselbildung erst nach sehr langer Zeit erfolgt. SCHÜLLER wies einerseits nach, daß die Trichinenkapseln im Röntgenbild als Flecke erkennbar sind; andererseits hatte er bei einem Fall genuiner Polymyositis 7 Monate nach Beginn der Krankheit einen negativen Röntgenbefund. Übrigens können auch bei der genuinen Polymyositis Kalkablagerungen im erkrankten Muskel auftreten.

Die Differentialdiagnose der Trichinosis wurde schon von den ersten Beobachtern der Polymyositis beachtet und war in früherer Zeit noch wichtiger als heute. Bei Sektionsfällen wurde selbstverständlich sorgfältig nach Trichinen gesucht. E. WAGNER weist aber schon auf gewisse Schwierigkeiten hin. Bei seinem Polymyositisfall ergab erst eine sehr gründliche Untersuchung 3 Trichinen; ihr Alter wurde auf etwa 4 Monate bestimmt, so daß sie als Erreger der bestehenden Krankheit nicht in Frage kamen. In UNVERRICHTS Fall einer Polymyositis wurde trotz negativem Befund nach Muskelexcision die Diagnose einer Trichinosis gestellt und erst bei der Sektion (MARCHAND) die Trichinosis ausgeschlossen.

Bei Fehlen des direkten Nachweises sind immer noch andere für Trichinose sprechende Symptome zu beachten. Eine stärkere *Eosinophilie* ist zweifellos ein verdächtiges Symptom. Doch kann dieses bekanntlich auch viele andere Anlässe haben. Wenn ein Asthmapatient an Polymyositis erkrankt (Fall VAN CREFELDS), so ist eine Eosinophilie zunächst auf das alte Leiden zu beziehen.

Eine durch irgendwelche *bacilläre Infektion* bedingte lokale eitrig-Myositis, Muskel Tuberkulose, Lues, Gonorrhöe, Rheumatismus sind auszuschließen (vgl. Abschnitt VII).

Verwechslungen mit *Miliartuberkulose* werden kaum vorkommen, wenn man die sehr verschiedenen klinischen Formen der Miliartuberkulose kennt. Eine der Polymyositis ähnliche klinische Erscheinungsform der Miliartuberkulose dürfte sehr selten sein. Es wurde aber bereits erwähnt, daß PREOBRAJENSKY und MARGOULIS (Moskau) einen Fall als Polymyositis veröffentlicht haben, der zweifellos als Miliartuberkulose (käsige Pneumonie, Tuberkeln in Nieren und Muskeln) anzusprechen ist. Er wurde daher in der hier bearbeiteten Kasuistik der Polymyositis nicht verwertet. Immerhin ist es denkbar, daß bei diesem Fall im Laufe einer typischen Polymyositis eine Tuberkelbacillenaussaat mit vorwiegender Infektion der bereits geschädigten Muskeln erfolgt ist.

Während die Abgrenzung der klinischen Diagnose gegen die Miliartuberkulose meist keine Schwierigkeiten macht, können bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung eher Fehldiagnosen vorkommen. Im V. Abschnitt der Sonderformen wurde die Bildung entzündlicher intramuskulärer Granulome als konstitutionelle Reaktionsform geschildert; diese dürfen nicht mit miliaren Tuberkeln verwechselt werden. Auf die histologischen Unterschiede weist STERNBERG (vgl. Abschnitt VI S. 361) hin.

Bei *Sepsis*fällen kommt mitunter eine eitrige Polymyositis vor, deren klinisches Bild manche Übereinstimmung mit der genuinen Polymyositis aufweisen kann. Es wurde die Meinung geäußert, daß die pathologische Trennung der eitrigen von der nichteitrigten Muskelentzündung nicht berechtigt sei. Die klinische Erfahrung lehrt aber doch, daß ein schwerer Sepsisfall und eine schwere genuine Polymyositis ganz verschiedene Krankheiten sind, die nicht zusammengeworfen werden dürfen.

Auch an seltenere septische Zustände ist zu denken, über die noch wenige Erfahrungen beim Menschen vorliegen.

Der durch *Bacillus erysip. suis* bedingte *Schweinerotlauf* des Menschen beginnt meist mit Rötung und Schwellung infizierter Finger; er verbreitet sich dann auf die Hand und nur selten auf den Unterarm. Eine Schweinerotlaufsepsis wurde von SCHINDLER und TEICHMANN beschrieben. Der Fall zeigte zunächst schmerzhaftige Schwellung eines Vorderarmes, dann der Beine und anderer Körperstellen, Bläschen und Petechien am weichen Gaumen und führte in remittierendem Verlaufe unter Auftreten von Endokarditis in 7 Monaten zum Tode.

Unter den hier bearbeiteten Polymyositisfällen kann ein von WOLF und WILENS beschriebener Fall (53jähriger Mann) in dieser Hinsicht anfangs Verdacht erregen. Denn die Krankheit begann mit juckender Dermatitis an den Fingernägeln, die auf den Arm übergriff. Nach einer Woche waren Gesicht und Lider ähnlich affiziert; später Schmerzen und Schwäche der Extremitäten, Dysphagie, und nach 3 Monaten finale Bronchopneumonie. Die Sektion ergab Polymyositis.

Die *Maul-* und *Klauenseuche* ist oft mit pathologischen Veränderungen der Herz- und Skelettmuskulatur verbunden. Man findet kleine, streifige, weißliche (wie Fischfleisch), oft symmetrische Degenerationsherde mit hyalinem scholligem Zerfall, kleinzelliger Infiltration des Bindegewebes und Kalkablagerungen. Beim Menschen sind allerdings derartige Muskelbefunde noch nicht bekannt. Bei Fällen mit Bläschenausschlag an Mund und Händen und Lymphdrüenschwellung muß aber ein derartiger Zusammenhang erörtert werden. Es gibt auch Aphthenfälle ohne Bläschenbildung. Selten kommen Hautblutungen und hochgradige Zungenschwellung vor.

Ein von SCHWARZ beschriebener Fall konnte verdächtig erscheinen, wenn man nicht den gesamten Verlauf kannte. Ein 64jähriger Mann erkrankte im August mit Dermatitis des Gesichts, Oktober Schwäche und Schwellung der Extremitäten, Januar oft Fieber über 39°, März *aphthenähnliche Bläschen* an Lippen und *Zungenspitze*, Spannungsgefühl in Kaumuskeln, Erythem und Schwellung des Gesichts, Schwellung der Arme und Oberschenkel, im Juli zunehmende Kachexie, Exitus.

Die Differentialdiagnose des Gelenkrheumatismus und anderer rheumatischer Affektionen braucht nicht erörtert zu werden. Das unklare Symptom der Myalgie und die epidemische Myalgie (*Bornholmsche Krankheit*) scheiden auch aus. Hämorrhagische Diathesen (Purpura rheumatica, Morbus Werlhof) verlaufen zuweilen mit Weichteilschwellungen. Eine derartige Purpuraerkrankung bei Mutter und Tochter wurde von LEWY als Polymyositis beschrieben; die Fälle wurden aber nicht in die hier bearbeitete Kasuistik aufgenommen.

„Polymyositis in Begleitung von *Erythema multiforme*“ wurde von LORENZ als besondere Gruppe von der eigentlichen Polymyositis abgegrenzt. Muskelschwellungen, besonders der Wadenmuskeln, kommen bei *Erythema multiforme* vor. Man sollte aber diese Fälle nicht unter der Diagnose Polymyositis führen, sondern unter ihrem eigentlichen Krankheitsnamen.

Das Krankheitsbild des *Myxödems* ist so verschieden, daß eine Erwähnung überflüssig erscheint. Doch hat bereits der Begründer des Krankheitsbildes der Polymyositis bei der Differentialdiagnose das damals schon bekannte Myxödem erwähnt.

Zuweilen kann der dermatologische Befund einer *Poikilodermie* (vgl. III₃) oder *Sklerodermie* von der Beachtung der Muskelsymptome ablenken. P. WEBER glaubt, daß vielleicht einige als Sklerodermie beschriebenen, mit Muskelsymptomen kombinierte, atypische Fälle zur Polymyositis gehören. Auf das Vorkommen von Muskelerkrankungen bei Sklerodermie und die Beziehung zur Polymyositis gehen auch EHRMANN und BRÜNAUER in ihrem Referat ein.

Auch die Beziehung zur Periarteriitis nodosa und Pseudoleukämie wurde im Abschnitt V eingehend erörtert.

Die Abgrenzung gegen eine typische *Polyneuritis* macht keine Schwierigkeiten. Aber es muß hervorgehoben werden, daß *Beri-Beri*-Polyneuritis meist mit Muskelsymptomen (Druckschmerz, histologisch vorwiegend Degeneration) verbunden ist. Sie wurde bereits von E. WAGNER bei der Differentialdiagnose genannt.

MEBIUS betrachtet die bei *Beri-Beri* auftretende Muskelschädigung als primäre Affektion. Auch nach SHIMAZONO ist die Muskelerkrankung (Degeneration, körniger Zerfall, Kernwucherungen) ein selbständiges Symptom. MURATA erzeugte bei Kaninchen durch Reisfütterung beri-beriähnliche Erscheinungen und berichtet den konstanten Befund von wachsiger Degeneration und Atrophie der Skelettmuskeln. GLOGNER bezeichnete die Krankheit wegen des Befundes von Fragmentation der Fasern als „Muskelbruchkrankheit“.

Die (spinale) *progressive Muskelatrophie* ist hier nur wegen der historischen Beziehung (S. 338) anzuführen. Die beiden Krankheitsbilder sind so verschieden, daß die Gefahr einer Verwechslung nicht besteht.

IX. Therapie.

Eine wirksame Behandlung der Polymyositis setzt eine Klarstellung der Ätiologie des Leidens oder einen empirischen therapeutischen Zufallstreffer voraus. Diese Voraussetzung ist bisher nicht erfüllt. Angaben über therapeutische Erfolge müssen mit einer gewissen Skepsis aufgenommen werden, da bei dem

remittierenden Charakter des Leidens eine angebliche Besserung oder Heilung durch ein Mittel auf einer zufälligen Remission beruhen kann. Vorläufig können daher nur Richtlinien für eine symptomatische Behandlung gegeben werden.

Um die allgemeine Resistenzfähigkeit des Organismus zu erhöhen und die nachteiligen Folgen hypovitaminotischer Zustände zu beseitigen, kann man eine Auffüllung der Vitaminbestände erstreben (vitaminreiche Kost).

Eine bestimmte *Vitamintherapie* ist vorläufig nicht indiziert. Zwar behauptet SCHÖNBRUNNER eine Heilung durch Vitamin B₁. Diesem angeblichen Erfolg der I. Wiener med. Klinik steht ein negatives Ergebnis bei einem Fall der Leipziger Klinik, den ich vor einiger Zeit sah, gegenüber.

SCHÖNBRUNNERS Fall wurde zunächst erfolglos mit Salicyl, Pyramidon, Rohkost, Heißluft behandelt. Nach *Kurzwellentherapie* vermutete man eine günstige Wirkung, so daß Patient gebessert entlassen werden konnte. Nach kurzer Zeit mußte er aber wieder aufgenommen werden. Während Kurzwellentherapie trat jetzt sogar weitere Verschlechterung ein. Es wurden nun täglich 30 g Hefe gegeben und Vitamin B₁ (Betabion-Merck) injiziert. In kurzer Zeit (3 Injektionen) waren die Beschwerden und Krankheitserscheinungen völlig geschwunden, so daß Patient als geheilt entlassen werden konnte. Hoffentlich handelt es sich diesmal nicht wieder nur um eine Remission, so daß von der in der Überschrift der Arbeit gegebenen Behauptung: „durch Vitamin B₁ geheilt“ wenigstens das Verbum zutrifft.

Feuchte Umschläge können bei Hauthyperästhesie lindernd wirken. HEPP rühmte die günstige Wirkung nasser Tücher gegen ein brennendes Gefühl. Heißluftbehandlung wurde von P. WEBER günstig beurteilt, von SCHÖNBRUNNER ohne Erfolg angewendet. PEEMÖLLER wendete Wärme ohne den geringsten Erfolg an.

Kurzwellentherapie hatte bei einem Fall nur einen Scheinerfolg. Dieser Fall SCHÖNBRUNNERS lehrt aber eindringlich, wie vorsichtig man bei der Beurteilung unserer Therapie sein muß. GULACSY behauptet Heilung durch Röntgenbestrahlung.

Massage ist in jedem frisch entzündlichen Stadium verboten. In späteren Stadien der Krankheit kann sie aber zweckmäßig sein und wurde von TURNER und P. WEBER verordnet. Im Spätstadium der Muskelatrophie ist die übliche Therapie (Massage, Gymnastik, Elektrotherapie) zu versuchen.

Salicylpräparate wurden in vielen Fällen und meist ohne den geringsten Erfolg versucht. Wirkungslos waren ferner Pyramidon, Salvarsan (PEEMÖLLER), Fibrolysin (PEEMÖLLER), Thyreoidin (PEEMÖLLER, WEBER), Parathyreoidin (WEBER). Yatren-Caseinjektionen werden von FRISCH empfohlen. Nebenbei sei erwähnt, daß bei Trichinosis durch intravenöse Injektion von Calciumgluconat eine erhebliche Besserung auch der Muskelsymptome berichtet wurde (SOGEMEIER).

Starke *Ödembildung*, die sehr lästig sein kann, ist zunächst diätetisch und mit Kochsalzeinschränkung zu bekämpfen. TURNER konnte in einem Falle durch salzarme Kost einen Rückgang der Ödeme erreichen, ohne eine allgemeine Besserung zu erzielen. HEYN berichtet Verminderung der Ödeme durch Calciumchlorid. Bei extremen Graden ist eine *subcutane Drainage* zur Entfernung von Ödemflüssigkeit indiziert. Es wird dadurch auch die Beweglichkeit erleichtert (SCHENK v. GEYERN).

Bei Beeinträchtigung des Schluckaktes kann *Sondenfütterung* notwendig werden.

B. Myositis myoglobinurica.

Diese Erkrankung habe ich erstmalig im März 1923 mitgeteilt (8). Die ausführliche Beschreibung des grundlegenden Falles erfolgte erst ein Jahr später (9). Um diese Zeit wurde ein gleichartiger Fall in einer Wiener Klinik beobachtet und aus der Prosektur von STOERK mit der Diagnose „paralytische Hämoglobinurie“ durch F. PAUL veröffentlicht.

Das klinische Zeichen der Ausscheidung von Muskelfarbstoff im Harn (Myoglobinurie) ist hier das Leitsymptom — ähnlich wie etwa die Hämoglobinausscheidung bei der paroxysmalen Kältehäoglobinurie oder anderen Hämoglobinurien. Es muß aber hervorgehoben werden, daß der klinische Befund dieser Krankheit im übrigen mit der genuinen Polymyositis so weit übereinstimmt, daß eine Sonderstellung zunächst nicht gerechtfertigt erscheint. Erst ein vergleichender Überblick über verwandte Zustände, die später besprochen werden, führt zu der Erkenntnis, daß hier eine besondere Krankheitsform vorliegt, die außerdem von anderen Myopathien mit Ausscheidung von Muskelfarbstoff getrennt werden muß.

I. Kasuistik.

GÜNTHERS Fall: 54jähriger Mann erkrankte mit Schüttelfrost, Hitzegefühl und Mattigkeit, die in den folgenden Tagen beträchtlich zunahmen, so daß er nur mit Mühe gehen und seine Arbeit als Monteur verrichten konnte. Außerdem traten schmerzhafte Schwellungen der Mittelgelenke aller Finger auf. Nach etwa 14 Tagen war der Kranke bettlägerig. Es trat eine Schwellung des linken Armes mit schmerzhaftem Spannungsgefühl bei Bewegung auf, während die Schwellungen der Fingergelenke zurückgegangen waren, ferner eine auffallend dunkelbraune Farbe des Harns und lästige Trockenheit des Mundes. Später heftige Schmerzen in der rechten Lendengegend. Der behandelnde Arzt diagnostizierte Gelenkrheumatismus und dann Nierenentzündung. 4 Wochen nach Krankheitsbeginn erfolgte Klinikaufnahme (12. 2. 23).

Befund: Erythem an Gesicht, Hals und Brust. Gesichtsschwellung und mäßige, nicht druckempfindliche Schwellung der Extremitäten und linken Brustseite; starke Schwellung des linken Armes. Patient kann sich nicht im Bett aufrichten. Keine Gelenkschwellungen. Körpertemperatur 38,5°.

Der seit mindestens 7 Tagen dauernd dunkelbraune Harn enthält keine Erythrocyten, aber zahlreiche Pigmentzylinder, Zellzylinder und Leukocyten. Der Farbstoff wird später als Myoglobinderivat festgestellt.

Xerostomie, Rötung der Gaumenbögen, Tachykardie (bis 100). Milz nicht vergrößert. Blutdruck min. 65, max. 110 mm Hg. Blutbefund: 4,5 Erythrocyten, 17 800 Leukocyten. 1,3% Eosinophile, 11,7% Monocyten, 11,7% Lymphocyten, 0,6% Mastzellen und 74,7% Neutrophile. Wa.R. negativ. Normale Sensibilität.

Die Diagnose einer Myositis mit Schwund des Muskelfarbstoffs wurde durch Probeexcision am linken Unterarm bestätigt. Am 6. 3. 23 wurde der Fall in der Leipziger medizinischen Gesellschaft als „Myositis myoglobinurica“ vorgestellt.

Krankheitsverlauf: Zunächst trotz der Bewegungsstörungen gutes Allgemeinbefinden. Mäßiges Fieber (meist unter 38°) ohne Schüttelfrost. Dann aber zunehmende Ödeme, Beschwerden beim Schlucken (die besonders auf die Trockenheit des Mundes bezogen wurden), starke Kopfschweiße. Durch Zunahme der Ödeme war das Körpergewicht in 5 Wochen von 62 auf 69,5 kg gestiegen. Zunächst starke Schwellung der Gliedmaßen, dann auch Anasarka der hinteren Rumpfwand und starkes Scrotalödem. Die erkrankten Muskeln waren — soweit sie fühlbar waren — hart und gespannt.

Die Probeexcision am linken Arm wirkte als gute Hautdrainage, so daß nach reichlichem Ausfluß von Ödemflüssigkeit die Schwellung erheblich zurückging und die Beweglichkeit besser wurde. Eine Drainage am linken Oberschenkel ergab nur 300 ccm dunkelgelber Ödemflüssigkeit (spez. Gewicht 1010). Durch Drainage am rechten Bein wurden in 10 Stunden nur 1050 ccm Flüssigkeit entleert. Nach Entfernung der Drains (spätestens nach 24 Stunden)

floß noch längere Zeit Flüssigkeit ab. Am linken Oberschenkel bildete sich 9 Tage nach Beendigung der Drainage eine Phlegmone. Die Blutkulturen waren steril (aerob und anaerob). Eine Hämolyse des Serums ist nicht sicher nachweisbar.

Die Dunkelbraunfärbung des Harns durch Myoglobinderivate (Metamyoglobin und Myohämatin) bestand im ganzen etwa 4 Wochen bei normaler Urinmenge. Dann erfolgte bei zunehmender Diurese Aufhellung bis zu ockergelber Farbe. Myoglobinderivate waren dann eine Zeitlang noch mit Pyridinreaktion und zuletzt nicht mehr nachweisbar. Harnporphyrine nicht vermehrt.

Bei zunehmender Herzschwäche (Myokarditis), sehr schlechter Diurese und terminaler Lungenentzündung trat der Tod etwa 9 Wochen nach Beginn der Krankheit ein.

PAULS Fall: 42jährige Frau erkrankte plötzlich mit Schüttelfrost, Fieber, starken Gliederschmerzen, Diarrhöe und tiefdunkelrotem Urin. Am 4. Krankheitstage Aufnahme in das Wiener Franz-Joseph-Spital (Prof. CZYHLARZ). Klagen über Schmerzen in rechtem Arm und Bein.

Befund: Aufrichten im Bett unmöglich, Parese des rechten Armes, Spitzfußstellung rechts. Kein Exanthem, keine Ödeme. Sehnenreflexe herabgesetzt, normale Sensibilität. Harn bierbraun, sauer; Spuren Eiweiß, kein Urobilin. Der Farbstoff wurde als Oxyhämoglobin und Methämoglobin gedeutet. Im Harnsediment amorphe Urate, Pigmentschollen, einige Leukocyten, keine Erythrocyten, keine Zylinder. Puls 80. Milz nicht vergrößert. Anämie (rote Blk. 3,8, Lymphocyten 6400); Linksverschiebung nach ARNETH, keine Eosinophilie. Blutserum gelb, spektroskopisch ohne Befund. Hämolyseversuch nach DONATH-LANDSTEINER negativ, Wa.R. negativ.

Krankheitsverlauf: Nur geringes Fieber (bis 38,3°), anhaltende Diarrhöen, am 9. Krankheitstage heftige Leibschmerzen. Harnfarbe seit 8 Tagen gelb, ohne „Hämoglobin“, im Sediment einige hyaline Zylinder. Am 11. Tage Schwellung der Arme mit Druckschmerz, „kein Ödem“; am folgenden Tage auch Schwellung der Beine. Unter zunehmender Bewegungsunfähigkeit, Enteritis, Cystopyelitis und terminaler Pneumonie erfolgte am 15. Krankheitstage der Tod.

II. Symptomatologie.

Plötzlicher Beginn der Krankheit mit Schüttelfrost und geringem Fieber ist in beiden Fällen berichtet. Es treten Gliederschmerzen und Bewegungsbehinderungen auf; aber erst nach 11—14 Tagen merkliche Schwellungen an Extremitäten und am Rumpf. Dann sind die Zeichen der Polymyositis deutlich ausgeprägt, mit mäßigem Fieber, Pulsbeschleunigung und schließlich Herzschwäche und terminaler Pneumonie. In dem einen Fall sind auch Erythem, Hyperhidrosis, Gesichtsschwellung, Gaumenrötung und Dysphagie vorhanden.

Ein Kardinalsymptom ist die *Myoglobinurie*, welche schon in den ersten Tagen der Erkrankung in Erscheinung tritt. Man hat zunächst den Eindruck eines Blutharnes und stellt dann bei der mikroskopischen Untersuchung das Fehlen von Erythrocyten fest. Solange die Muskelsymptome noch nicht deutlich ausgeprägt sind, kann man daher eine paroxysmale Hämoglobinurie vermuten. Vor 1923 war das Symptom der Myoglobinurie in der inneren Medizin nicht bekannt.

Die Rotfärbung der Muskeln ist nur teilweise bedingt durch den Blutgehalt und zu einem beträchtlichen Teil durch den Muskelfarbstoff der contractilen Substanz, der als *Myoglobin* bezeichnet wird, abgesehen von einem geringen Gehalt an dem von MACMUNN nachgewiesenen „Myohämatin“, einem wohl dem Cytochrom (KEILIN) entsprechenden Zellfarbstoff.

Der Muskelfarbstoff und seine Derivate (Metamyoglobin, Myochromogen) sind gegenüber dem Blutfarbstoff durch gewisse Unterschiede im spektroskopischen Verhalten ausgezeichnet. Die Absorptionsstreifen des Oxyomyoglobins sind gegenüber dem Oxyhämoglobin um etwa 4 $m\mu$ rotwärts und die Streifen

des Myochromogens gegenüber dem Hämochromogen um etwa $5\text{ m}\mu$ blauwärts verschoben. Beim Myoglobin tritt der Übergang in Metamyoglobin viel leichter, als die Umwandlung Hämoglobin-Methämoglobin und teilweise schon beim Filtrieren einer Myoglobinlösung ein. Dieses von mir (7) festgestellte und von THORELL bestätigte Verhalten beruht nach THORELL wohl auf einem besonderen Redoxpotential. Myoglobin wurde von H. THORELL in Stockholm rein (krystallinisch) dargestellt und genau untersucht.

Die verschiedenen Muskeln zeigen regelmäßige Unterschiede im Farbstoffgehalt und im relativen Gehalt Myoglobin:Hämoglobin. Nach meinen Untersuchungen (7) ist beim Meerschweinchen durchschnittlich die Hälfte des Farbwertes auf Myoglobin zu beziehen, wobei sich aber für die einzelnen Muskeln erhebliche Unterschiede ergeben. Nach meinen Feststellungen an menschlichen Embryonen (7) ist der Farbwert der Muskeln im 4. Monat noch sehr gering, steigt dann allmählich an und erreicht im 9. und 10. Monat einen Wert, der beim Herzen noch nicht die Hälfte und an den Skelettmuskeln etwa ein Viertel des Farbwertes bei Erwachsenen beträgt. Nach der Geburt nimmt der Farbstoffwert schnell zu.

Als Bildungsstätte des Myoglobins kommt nur die Muskelzelle in Betracht; man kann auch eine partielle Abnutzung des Farbstoffes und Regeneration desselben durch die Zelle vermuten. Bezüglich der Unterschiede des Farbstoffgehaltes der Muskulatur bei verschiedenen Krankheiten verweise ich auf meine Arbeit „über den Muskelfarbstoff“ (7).

Die Ausscheidung des Myoglobins im Harn erfolgt oft in der Form des *Meta-myoglobins*, einem dem Methämoglobin analogen Farbstoff. Die Farbe des Urins ist dann bei größeren Farbstoffmengen nicht „blutrot“, sondern dunkelbraun. Bei geringen Mengen und Übergang in einen dem Hämatin analogen Farbstoff kann eine Myoglobinurie der Beobachtung leicht entgehen. Spuren des Farbstoffes können dann noch durch Überführung in Myochromogen (mit Pyridin, Hydrazinhydrat) spektroskopisch nachweisbar sein. Man findet zwei starke Absorptionsstreifen mit Maximum bei 549,5 und 519. Auch der bei der HELLERschen Kochprobe auftretende braune Niederschlag zeigt dieses Spektrum.

Im Harnsediment ist besonders auf das Vorkommen von *Pigmentschollen*, Pigmentzylindern, Zellzylindern und Leukocyten zu achten; Erythrocyten fehlen. Das Vorkommen von granulierten Zylindern, Zellzylindern (GÜNTHER) oder hyalinen Zylindern (PAUL) weist auf Schädigung des Nierenparenchyms hin.

Bei hämolytischen Prozessen würde eine stärkere Urobilinurie zu erwarten sein. Dagegen war der Urobilingehalt in PAULs Fall negativ (auch Urobilinogen) und in meinem Falle anfangs gering bis negativ und erst im Endstadium reichlicher.

Die Urochromogenprobe mit KMnO_4 war in meinem Falle anfangs negativ und vor dem Tode stark positiv. Porphyrine waren weder mit der Fällungs- noch Extraktionsmethode in nennenswertem Grade nachweisbar.

Die Menge des ausgeschiedenen Kreatins und Kaliumphosphates muß künftig beachtet werden.

Die Blutuntersuchung ergibt keine regelmäßigen Abweichungen. Zeichen von Hämolyse werden nicht beobachtet. Ein Vorkommen von Innenkörpern der Erythrocyten wird nicht erwähnt. Eine Untersuchung des Milchsäuregehaltes und Kreatingehaltes steht noch aus.

III. Pathologische Anatomie.

An der *Muskulatur* tritt als Hauptsymptom der Farbstoffschwund hervor. In meinem Falle zeigten zahlreiche Muskeln des Stammes und der Gliedmaßen eine deutliche Abblassung, die bei mehreren Extremitätenmuskeln bis zum völligen Verlust des Muskelfarbstoffes fortgeschritten war, so daß man von fischfleischähnlichem Aussehen sprechen konnte. Eine colorimetrische Messung nach meinem Verfahren (7) ergab am *M. rectus femoris* einen Farbwert 13,5 (normal 100), der auf den Blutgehalt des Muskels bezogen werden kann; demnach ist ein völliger Schwund des Muskelfarbstoffes eingetreten. Dagegen hatte der *M. temporalis* einen fast normalen Farbwert (95). Auch in PAULS Fall wurde die betroffene Muskulatur als fischfleischähnlich bezeichnet; beide Körperseiten waren ziemlich gleichmäßig betroffen.

Histologisch finden sich in meinem Falle chronisch-entzündliche Veränderungen mit ausgedehntem Zerfall der contractilen Substanz und Verkalkungen. In dem sehr rasch letal verlaufenen Falle PAUL: waren die entzündlichen Rundzelleninfiltrate noch sehr wenig ausgeprägt. Im Vordergrund stand die wachstartige Degeneration mit scholligem Zerfall, punktförmigen und auch konfluierenden Muskelblutungen und vielfach als kleine weißliche Stippchen schon makroskopisch erkennbare Kalkablagerungen in den Muskelfaserschollen. PAUL meint, daß in diesem Falle und auch bei der Polymyositis der Ausdruck „Myositis“ irreführend sei und daß es sich nur um eine „Myopathia degenerativa acuta“ handle. Der schwierige, unklare, viel umstrittene Entzündungsbegriff soll hier nicht erörtert werden. Die Bezeichnung „Myositis“ wird hier, wie bei der genuinen Polymyositis beibehalten.

Die Muskulatur des *Herzens* ist auch geschädigt. Sie wird in GÜNTHERS Fall als kaffeebraun, von PAUL als getrübt und brüchig geschildert.

Auf eine *Nierenschädigung* weist schon der klinische Befund hin; doch ist diese vielleicht nur eine Folge der Farbstoffausscheidung.

In PAULS Fall bestand trübe Schwellung der Nieren und Ausfüllung der Nierenkanälchen mit grobkörnigen Schollen, die teilweise zu Zylindern konfluieren sind. Es fanden sich in diesem Falle auch Veränderungen des Dünndarmes, die als „urämische“ Schleimhautnekrosen beeindruckten. Es wurde in diesem Falle angenommen, daß die Anhäufung „enormer Mengen von Muskelzerfallsprodukten“ im Blute zu einer der Urämie ähnlichen Autointoxikation führte. Man kann auch vermuten, daß eine durch Farbstoffschlacken bedingte Nierenblockade eine Urämie zur Folge hatte.

Bei meinem Falle fielen bei der Autopsie der Nieren nur stellenweise gelbliche glitzernde, als Kalkinfarkte erklärte Streifen in der Papillengegend auf.

IV. Pathogenese.

Art und Herkunft irgendwelcher Toxine oder Autotoxine sind ebenso unbekannt, wie bei der genuinen Polymyositis. Auch wissen wir nichts über den Angriffspunkt derartiger Muskelgifte.

Bei einer primären Schädigung der contractilen Substanz oder Muskellähmung tritt bekanntlich mit zunehmender Atrophie oft ein Farbstoffschwund des Muskels ein. Dieser Myoglobinschwund erfolgt aber langsam und tritt klinisch nicht in Erscheinung. Entweder resultiert eine „blasse Atrophie“, indem der

Farbstoff größtenteils aus dem Muskelgewebe verschwindet, oder eine braune Atrophie (Pigmentatrophie), indem Myoglobinderivate als gelbe Pigmentkörnchen sich um die Kerne anhäufen. Der Myoglobinschwund ist daher nicht nur durch einfache Diffusion und Übertritt in das Blut zu erklären; es können auch im Gewebe Umwandlungen stattfinden.

Bei der Myositis myoglobinurica erfolgt vermutlich in ähnlicher Weise, wie bei der genuinen Polymyositis, eine primäre Schädigung des Muskelparenchyms. Jedoch wird bei der Myositis myoglobinurica auch der Muskelfarbstoff beeinträchtigt. Wir kennen aber nicht den Grund des Myoglobinschwundes. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß es sich um einen einfachen Austritt des unveränderten Myoglobins aus der Zelle handelt. Eher möchte man glauben, daß das Myoglobin selbst und in erster Linie seine Eiweißkomponente eine Veränderung (Anlagerung eines „Amboceptors“ u. a. ?) erfährt, durch die es zellfremd oder giftig wird, so daß die Beseitigung einen Regulationsvorgang darstellt.

Wohl aus diesem Grunde wird auch dieses freigewordene Myoglobin nicht im Körper umgebaut, sondern als körperfremd ausgeschieden. Nach Übergang in die Blutbahn wird dieser freigewordene Farbstoff viel leichter durch die Nieren ausgeschieden, als das bei der Hämolyse freigemachte Hämoglobin. Daher ist bei der viel niedrigeren Konzentrationsschwelle eine rötliche Färbung des Serums kaum wahrnehmbar. Diese größere Nierendurchlässigkeit des Myoglobins gegenüber dem Hämoglobin ist seit langer Zeit (CAMUS) bekannt. THEORELL möchte diese Tatsache auf das niedrigere Molekulargewicht des Myoglobins und daher die geringere Molekülgröße beziehen. Die Ausscheidung ist aber mit der Gefahr des Pigmentinfarktes der Nieren verbunden.

Bei dieser Betrachtung erscheint die Myoglobinyse als Begleitsymptom einer Muskelschädigung. Man kann aber auch umgekehrt bei einer „Myoglobinyse“, d. h. Lösung aus dem Verband der Muskelzelle, degenerative Muskelveränderungen als Folgeerscheinung erwarten, da das Myoglobin selbstverständlich die Bedeutung eines Sauerstoffdepots am Orte des Verbrauches hat. Nach THEORELL ist die Sauerstoffbindungskapazität des Myoglobins 6mal größer als die des Hämoglobins. Schon vor langer Zeit bin ich (7) zu der Überzeugung gekommen, daß der Muskelfarbstoff „zur Erhöhung der Leistung beiträgt, indem er eine schnellere Oxydation vermittelt“. Die durch Myoglobinyse geschädigte Muskelzelle ist der weiteren Abnutzung in höherem Grade ausgesetzt. Daher muß auch aus physiologischen Gründen der mit Myoglobinurie verlaufenden Myositis eine Sonderstellung eingeräumt werden.

Die Rolle des Sauerstoffspenders teilt das Myoglobin mit dem Cytochrom, dessen Bedeutung für die Zellatmung bekannt ist, seitdem MACMUNN dem „Myohämatin“ eine respiratorische Eigenschaft zuschrieb. Die funktionelle Bedeutung des Myoglobins ist vermutlich von der des Cytochroms etwas verschieden; außerdem kann der relative Gehalt dieser beiden Stoffe bei verschiedenen Tierarten und bei verschiedenen Muskeln des gleichen Tieres große Unterschiede aufweisen. Beim Menschen ist der relative Anteil des Myoglobins erheblich größer und daher seine Atmungsfunktion gegenüber dem Cytochrom bedeutsamer.

Das Cytochrom ist ein eisenhaltiger Porphyrinkörper und auch das Myoglobin enthält ein Porphyrin als Baustein. Ich habe bereits 1921 (7) darauf

hingewiesen, daß auf dem Wege des anormalen An- oder Abbaues von Myoglobin eine Häufung von *Porphyrienen* im Körper eintreten kann und daß eine derartige Genese bei der Krankheitsgruppe der Porphyrien (5) zu berücksichtigen ist. Porphyrinbildung kann auch bei autolytischen Prozessen im Muskel erfolgen, wie HOAGLAND an Rindfleisch unter strenger Asepsis feststellte. Nach Untersuchungen, die BECKER auf meine Veranlassung vornahm, treten auch bei der sterilen Autolyse des Menschenmuskels Porphyrine auf.

Man hat daran gedacht, daß bei Myoglobinnolyse durch Anwesenheit von Milchsäure und stark reduzierende Substanzen eine Porphyrinbildung und pathologische Porphyrinurie erfolgen könne, wie auch in vitro aus Hämatin durch schwache Säuren + Natriumhydrosulfid Porphyrine frei werden.

VANOTTI glaubt, daß die Myositis myoglobinurica „Ähnlichkeiten und Berührungspunkte“ mit einem als „Myoporphyrrie“ bezeichneten Falle habe, den ich aber nach der Beschreibung nur als akute Porphyrie deuten kann.

Es ist besonders hervorzuheben, daß bei der Myositis myoglobinurica keine vermehrte Porphyrinausscheidung im Harn vorkommt und daher auch für eine anormale Bildung von Porphyrienen im Muskelgewebe kein Anhalt gegeben ist.

Das Dunkel der Pathogenese wird nur wenig durch die Erfahrung erhellt, daß ein ähnlicher Krankheitsprozeß durch eine physikalische Ursache, nämlich Verschüttung von Körperteilen, hervorgerufen werden kann.

In der Kriegspathologie wird über *Verschüttungen* berichtet, welche oft unter einem ganz bestimmten Krankheitsbilde letal verlaufen. An den verschütteten Körperteilen, meist an den Beinen, werden harte Muskelschwellungen und subcutane Ödeme beobachtet. Im Laufe der ersten Tage tritt eine Veränderung des Harnes auf, der eine „blutige“ oder dunkelbraune Farbe bekommt. Im Harnsediment findet man Pigmentschollen, Pigmentzylinder, hyaline Zylinder und Leukocyten. Fieber scheint nicht zu bestehen. Eine Tachykardie weist auf Beteiligung des Herzens am Krankheitsprozesse hin. Der Tod erfolgt (bei 6 Fällen am 4.—7. Tage nach der Verschüttung) unter den Zeichen der Herzschwäche. Das klinische Bild wird also zunächst von einer Muskelerkrankung beherrscht, die auf die physikalischen Faktoren von Druck und Kälte oder auf Zirkulationsstörungen (ischämische Muskelnekrosen) bezogen werden kann. Die Autopsie ergibt eine Myositis mit *erheblichem Farbstoffschwund*, Blutungen, degenerativem Zerfall und Regenerationserscheinungen; außerdem Myokarditis und Nephrose.

Man nimmt an, daß durch Autointoxikation im Muskel giftige Eiweißabbauprodukte entstehen, welche zur Parenchymschädigung der Nieren führen. Der Farbstoff im Harn wurde meist auf Hämoglobin und dessen Derivate bezogen. Aber mit Recht wurde schon von MINAMI darauf hingewiesen, daß es sich hier um eine Ausschwemmung von Muskelfarbstoff mit Pigmentinfarkten (Meta-myoglobin) in den Nieren handeln kann. Es sind keine Anzeichen vorhanden, daß außerdem eine Hämolyse besteht. Subikterus wird nicht beobachtet. Solange die Pigmentfrage noch nicht definitiv geklärt ist, muß eine Myoglobinnurie als wahrscheinlicher angenommen werden.

Diese *Verschüttungsmypathie* mit *Myoglobinnurie* und ihr oft letaler Verlauf ist auf Autotoxine zurückzuführen, die bei der plötzlichen Störung des Muskelstoffwechsels entstehen. Es wurde bereits im 1. Kapitel bei Besprechung der Myositis bei Kohlenoxydvergiftung darauf hingewiesen, daß der Muskel gegen

anhaltenden Druck und Kältewirkung sehr empfindlich ist. Die Verschüttung bedingt aber eine vielstärkere mechanische Läsion und viel eingreifendere Störung des Gewebstoffwechsels. Bei den raschen degenerativen oder nekrotischen Prozessen wird eine Myoglobolyse vermutlich durch toxische Zerfallsprodukte verursacht. Ähnlich wie bei ausgedehnten Verbrennungen kommt aber der ganze Organismus durch Autotoxine in Lebensgefahr. Der letale Krankheitsprozeß verläuft schneller, als bei der kryptogenen Myositis myoglobinurica.

Das angeführte Beispiel zeigt, daß schon durch physikalische Ursachen eine ähnliche toxische Schädigung des Muskels ausgelöst werden kann. Es besteht die Möglichkeit, daß bei der Myositis myoglobinurica nicht nur ein bestimmtes Muskelgift, sondern verschiedene Toxine einen ähnlichen Krankheitsprozeß hervorrufen können.

Eine parasitäre Genese kommt kaum in Frage. Nachdem aber bei der genuinen Polymyositis verschiedene parasitäre Theorien angeführt wurden, soll hier der Vollständigkeit halber ein Hinweis nicht unterbleiben. Ebenso, wie es intraglobuläre Parasiten der roten Blutkörperchen, z. B. Piroplasmien, gibt, die eine Hämolyse und Hämoglobinurie hervorrufen, könnte man die Existenz von endofibrillären Muskelparasiten mit myoglobolytischer Wirkung für möglich halten.

Leider muß sich dieser Abschnitt über die Pathogenese auf die Anführung von Möglichkeiten beschränken und den bisher kryptogenen Charakter der Krankheit bestätigen.

V. Differentialdiagnose.

Aus der Tatsache, daß das klinische Bild der Myositis myoglobinurica mit der *genuinen Polymyositis* zu einem beträchtlichen Teile übereinstimmt, folgt der sehr berechtigte Verdacht, daß in der Kasuistik der genuinen Polymyositis vielleicht fälschlich Fälle mit Myoglobinurie enthalten sind. Besonders Polymyositisfälle, deren Muskeln das Aussehen von „Fischfleisch“ (HEPP, FAHR, KARLMARK) hatten, erregen gewisse Bedenken.

Dies gilt z. B. für HEPPS Fall, dessen Harn als „sehr dunkel“ beschrieben wird. In NEUBAUERS Fall hatte der Harn das Aussehen „wie Blutharn“; er enthielt angeblich einige Blutkörperchen und gab negative Blutprobe. In einem Fall von SCIMONE war der Harn mehrmals „hämorrhagisch“ und enthielt keine Zylinder.

Sehr verdächtig auf Myoglobinurie ist ein von SENATOR mitgeteilter Fall. Ein 40jähriger Mann erkrankte mit Schmerzen und Steifigkeit der Glieder und Rückenmuskeln. Der „dunkelbraunrote“ Harn war eiweißhaltig. Im weiteren Verlauf traten Schwellungen und erysipelartiges Erythem der Glieder, Schmerzen beim Schlucken, Hyperhidrosis, Fieber bis 39° und Tachykardie (125) auf. Der Urin habe zunächst viel Blutfarbstoff in Körnchen, aber auch Blutkörperchen enthalten und wurde später bei zunehmender Diurese heller. Nach 6 Wochen erfolgte Genesung. Es wurde neben einer Myositis eine akute Nephritis angenommen; aber „sie zeigte einige Eigentümlichkeiten“.

In letzter Zeit wird auch bei Polymyositis die differentialdiagnostische Bedeutung der Myoglobinurie beachtet. Ich selbst habe bei eigenen Fällen von Polymyositis, sowie bei den von KNIERIM und DORNER beschriebenen Fällen durch spektroskopische Kontrolle des Urins eine Ausscheidung einschlägiger Farbstoffe ausgeschlossen. VAN CREFELD erwähnt bei seinem Fall das Fehlen von Myoglobinurie.

Wenn im Anfang der Erkrankung die Muskelsymptome gegenüber der Farbstoffausscheidung im Urin zurücktreten, so kann man zunächst an eine *paroxysmale Hämoglobinurie* denken und besonders eine Kältehämoglobinurie durch

den Abkühlungsversuch und die DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion ausschließen. Bei längerer Beobachtung kann aber schon durch den ganz abweichenden Krankheitsverlauf eine paroxysmale Hämoglobinurie ausgeschlossen werden.

Der Krankheitsverlauf unterscheidet sich außerdem von der *paroxysmalen Myoglobinurie*, die im folgenden Kapitel beschrieben wird.

Wenn ein Fall allerdings erst im späteren Stadium zur Beobachtung kommt, in welchem eine Myoglobinurie nach beendeter Ausschwemmung des Farbstoffes aus den erkrankten Muskeln oder vielleicht infolge Nierenblockade durch Farbstoffschlacken fehlt, wenn demnach eine frühere Myoglobinurie der Beobachtung entgangen ist und auch die Anamnese keinen Verdacht einer Myoglobinurie aufkommen läßt, so ist eine klinische Abgrenzung gegen die genuine Polymyositis nicht möglich. Die anatomische Diagnose kann aber durch den Nachweis des Myoglobinschwundes bei Myositis und Pigmentschlacken in den Nierenkanälchen (Pigmentinfarkte) gestellt werden.

Ferner muß die Möglichkeit erörtert werden, daß der Krankheitsprozeß einer nicht beobachteten Myositis myoglobinurica zum Stillstand kommt und daß nach dem Tode aus anderer Ursache bei der Sektion der Farbstoffschwund der Muskeln und vielleicht auch eine Myositis festgestellt werden.

Ich habe früher die Existenz einer konstitutionellen Hypogenese des Muskelarbstoffes — analog „dem auf einer gewissen Minderwertigkeit des blutbildenden Systems beruhenden Symptom der Chlorose“ — für möglich gehalten (7), unter Hinweis auf einen von J. ARNOLD beschriebenen Fall. Da aber eine derartige Anomalie sonst niemals beobachtet worden ist, möchte ich doch jetzt eine andere Deutung für wahrscheinlicher halten.

In der Heidelberger chirurgischen Klinik (CZERNY) wurde eine früher angeblich niemals kranke 38jährige Frau wegen Cystadenom eines Eierstockes operiert. Bei glattem Verlauf wurden nach 2 Wochen die Nähte entfernt, die Kranke durfte aufstehen und starb am folgenden Tag, nachdem sie bewußtlos hingefallen war. Der plötzliche Tod konnte nicht geklärt werden. Fieber habe vorher niemals bestanden. Die Sektion ergab auffallende Blässe der hellgelben Skelettmuskulatur an Rumpf und Gliedern mit Verschiedenheit der Farbtintensität ohne gesetzmäßige Regelmäßigkeit. Im mikroskopischen Bilde fielen blasse, verschmälerte Muskelfasern mit deutlicher Querstreifung, Nichtfärbbarkeit mit Alauncarmin, anormaler Lagerung der Kerne und geringere Entwicklung des intermuskulären Bindegewebes auf. Am Herzen wurde rotbraune Färbung des Muskels und fleckige Hämorrhagien des Endokards und Myokards festgestellt. Eine Erkrankung der Muskulatur wurde ausgeschlossen.

Während ich früher der Meinung von ARNOLD folgte, daß es sich um ein analoges Vorkommen, wie bei den blassen Muskeln mancher Tiere, also um eine Konstitutionsanomalie handele, glaube ich jetzt, daß man aus dem anatomischen Befund doch das Bestehen einer Myositis herauslesen kann. Es ist wohl möglich, daß die Myositis klinisch übersehen wurde.

Eine Verwechslung mit der *Myasthenie* kann bei Kenntnis des typischen Verlaufes nicht vorkommen. Wenn aber eine Myoglobinurie der Beobachtung entgangen ist, wenn die Schwellungen nicht sehr deutlich ausgeprägt sind, besonders bei symmetrischer Anordnung oder stärkerem Fettpolster übersehen werden und die allgemeine Schwäche im klinischen Bilde hervortritt, so kann die Differentialdiagnose der Myasthenie erwogen werden. Ein Fall, der von PATRZEK als „atypische Form der Myasthenia gravis pseudoparalytica“ beschrieben wurde, erweckt sehr den Verdacht einer Myositis myoglobinurica, obwohl hier von einer Farbstoffausscheidung nichts bekannt ist („Urin o. B.“).

Eine 28jährige Frau bekam „Eiterungen“ an den Endgliedern beider Kleinfinger; es traten damals braune Flecke im Gesicht auf. Im folgenden Jahre schmerzhaft Eiterungen an allen Fingerspitzen und in der Umgebung einiger Mittelgelenke der Finger. Die eitrigen Stellen heilten bald mit Narbenbildung. Im 30. Jahre traten Spannungsgefühl und Schmerzen in den Armen und Schmerzen in den Beinen auf. Nach Klinikaufnahme wird folgender Befund erhoben: Große Schwäche (kann sich im Bett ohne Arme nicht aufrichten), *Sklerodermie* der Unterarme, keine Ödeme. Pigmentierungen im Gesicht, Hypotension und Hypoglykämie (62) erwecken Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz. Bei der histologischen Untersuchung eines excidierten Muskelstückes wurde durch MATHIAS auf Grund des Befundes der von KNOBLAUCH beschriebenen „hellen Muskelzellen“ die Diagnose „Myasthenie“ gestellt. Zunehmende Schwäche, Tachykardie (145), Schlingbeschwerden, Atemnot, Exitus letalis 3 Monate nach der Aufnahme. Der Sektionsbefund wurde von MATHIAS mitgeteilt. Farbstoffschwund der Muskeln war das Hauptsymptom. Die gesamte Ausdehnung der Entfärbung konnte nicht festgestellt werden. Die M. pectorales und serrati ant. „ganz besonders weiß“, die Intercostalmuskeln fast weiß, M. sartorius ganz blaß, Bauchmuskeln blaß, Muskeln des Pharynx und Ösophagus „ziemlich weiß“, dagegen die M. adductores magni „frisch rot“.

In den hellen Muskelfasern undeutliche oder fehlende Querstreifung, die Kerne oft nicht sichtbar, Rundzellenanhäufung im Bindegewebe und um die Gefäße. Es wurde angenommen, daß die hellen Muskelfasern „in ihrer Farbstoffausnahme gegenüber den anderen zurückbleiben“ und die anatomische Diagnose „Myopathia alba lymphoides (asthenica)“ gestellt.

Hier wurde offenbar irrtümlich der Myoglobinschwund als pathognomonisches Zeichen der Myasthenie angesehen. Die Diagnose der Myasthenie nach dem histologischen Bilde dürfte kaum möglich sein, da hier im wesentlichen nur eine chronische degenerative Myositis (MARBURG, FRUGONI, HARZER u. a.) mit perivaskulären Rundzelleninfiltraten gefunden wird. Der ganze Verlauf des vorliegenden Falles und auch gewisse Daten des histologischen Befundes sprechen aber dafür, daß es sich um eine ausgedehnte schwere Myositis und wahrscheinlich eine Myositis myoglobinurica handelt. Es kommt wohl nur die Differentialdiagnose zwischen genuiner Polymyositis und Myositis myoglobinurica in Frage. Die Erwähnung von „Eiterungen“ an den Fingerspitzen und Sklerodermie der Unterarme erweckt außerdem den Verdacht einer Kombination mit Dermocalcinosis (Kalkgicht).

Ein ähnlicher Fall wurde von BARTON und BRANCH als Myasthenia gravis beschrieben.

Eine 27jährige Frau erkrankte mit zunehmender Mattigkeit und Gewichtsabnahme. Nach etwa 4 Monaten wurde die Kranke bettlägerig. Profuse Schweiße, Beschwerden beim Sprechen und Schlucken, Gaumensegellähmung (Regurgitation). Nach etwa 6 Monaten Klinikaufnahme. Maskengesicht, Ptosis, Heiserkeit. Kann im Bett das Bein nicht heben. Tachykardie (112), Blutdruck 98. Im Urin eine Spur Eiweiß, keine Zylinder. Harnfarbe oder Farbstoffe nicht erwähnt. Blutbefund: 4,6 Erythrocyten, 11000 Leukocyten, 3% Eosinophile. Grundumsatz +29%. Im Blut Cholesterin 204, Zucker 80—100.

Verlauf: In den folgenden 2 Monaten zwei aggravierende Schübe und nach scheinbarer Besserung plötzlich Bronchopneumonie, Herzschwäche, Exitus. Sektion: Skelettmuskeln fast farblos oder blaßrötlich mit Ödem, starker Quellung einzelner Fasern, Degeneration und Rundzelleninfiltration („well defined myositis“), ferner Myokarditis, Bronchopneumonie, Milztumor (270 g), normaler Nierenbefund.

Zweifellos konnte man bei diesem Falle an (bulbäre) Myasthenie denken. Auch bei spinaler progressiver Bulbärparalyse findet man oft Tachykardie durch Vagusinsuffizienz. Im klinischen Befund wurde aber offenbar das Verhalten der Skelettmuskeln nicht genügend berücksichtigt, geschweige, daß in der Differentialdiagnose an die bereits bekannte Myositis myoglobinurica gedacht wurde. Es ist übrigens sehr wohl möglich, daß man bei der Myositis myoglobinurica eine sog. myasthenische Reaktion bei periodischer Reizung finden kann.

VI. Therapie.

Für die Aufstellung eines Heilplanes gelten vorläufig die gleichen Erwägungen und geringen Hoffnungen, wie bei der genuinen Polymyositis.

Bei sehr starken prallen Ödemen können Hautincisionen oder CURSCHMANNsche Drainage Linderung bringen. Wie der Verlauf des ersten Falles zeigt, ist aber das geschädigte Gewebe für Infektionen sehr empfänglich. Man darf daher dieses Linderungsmittel nur bei sehr hochgradigen und lästigen Ödemen anwenden.

Mit Rücksicht auf die Nieren ist eine Schonungsdiät ratsam. Die Herzfunktion muß besonders überwacht werden.

C. Paroxysmale Myoglobinurie.

Unter dieser Bezeichnung wird hier ein besonderes Krankheitsbild aufgestellt, dessen Kasuistik bisher als übereinstimmend mit den Fällen der Myositis myoglobinurica betrachtet wurde. Die folgende kasuistische Übersicht wird aber zeigen, daß diese Krankheit einen ganz anderen klinischen Verlauf hat. Das Beiwort „paroxysmal“ deutet die plötzlich auftretenden und öfters rezidivierenden Anfälle an. Hauptsymptome sind auch hier die Farbstoffausscheidung im Urin und die Erkrankung der Muskulatur. Bisher wurde aber der Myoglobinschwund der Muskulatur in keinem Falle nachgewiesen und der ausgeschiedene Farbstoff nicht vom Hämoglobin und dessen Derivaten unterschieden. Die Kenntnis der Myositis myoglobinurica bildet aber die Brücke zum Verständnis der folgenden Fälle.

I. Kasuistik.

Fall von MEYER-BETZ (1910): Ein immer schwächerer und kränklicher Knabe hat seit dem 7. Lebensjahre oft heftiges Nasenbluten. Seit dem 10. Jahre öfters Schwächeanfälle mit blutfarbigem Urin. Angeblich jedes Jahr 1 bis 2 Anfälle (meist Frühjahr und Winter); die Harnverfärbung dauert stets 2 Tage. Gelegentlich eines solchen Anfalls im 1. Jahre in Münchner Kinderklinik beobachtet. Ein abweichendes Verhalten des Harns wurde nicht mehr bemerkt. Man fand Schwäche der Schultermuskulatur und des Biceps, dicke und harte Wadenmuskeln und beim Aufrichten das typische Verhalten des Muskeldystrophikers, so daß diese Diagnose gestellt wurde. Im 13. Jahre ergab eine Beobachtung in der Kinderklinik (Februar 1909) Armkontrakturen, Lordose, Spitzfuß rechts, watschelnden Gang und herabgesetzte elektrische Erregbarkeit der Muskeln. Im Juli 1909 erfolgte nochmalige Aufnahme wegen Anfalls mit „Blutharnen“. Schwerer Krankheitszustand, kleiner inäquater Puls, Zehengang, Kälteversuch negativ, baldige Besserung. Ende November des gleichen Jahres neuer Anfall. Nachts plötzlich Erbrechen, Leibscherzen, heftiges Nasenbluten. Am folgenden Tag wieder Nasenbluten und nachts schwarzer Urin. Am 3. Tag Aufnahme in Münchner II. med. Klinik und Beobachtung durch MEYER-BETZ. Während der ersten Untersuchung schwerer Kollaps.

Befund: Asthenischer Habitus, Minderwuchs, etwas vergrößerte Schilddrüse, erbsengroße Halslymphdrüsen, vergrößerte Leber, Phimose. Milz nicht fühlbar. Patellarreflexe fehlen. Puls 120, klein. Temperatur 37,9°. Anämie (3,8 rote Blk., 76% Hämoglobin, 6,8% Lymphocyten, 0,7% Eosinophile).

Eine mitgebrachte Urinprobe ist schokoladenbraun, enthält „Hämoglobinzyylinder“, Eiweiß und gibt Methämoglobinspektrum. Der am 4. Krankheitstag entleerte Harn ist schon heller, enthält aber reichlich „Methämoglobin“ und wenig Detritus. Am 5. Tag bräunlicher Urin mit Eiweiß, Hämoglobinzyclindern und Nierenepithelien.

Am 5. Tag leichte Kontraktur der Unterarmstrecker und des Biceps, der Oberschenkelstrecker und Beinadduktoren mit Schmerz bei passiver Spannung. Spitzfußstellung, Stehen unmöglich. Am 8. Tag noch nicht fähig, sich im Bett aufzurichten, starkes Nasenbluten. Bis zum 10. Tag etwas erhöhte Temperatur (nicht über 38,1°), Urin blutfrei. Am 14. Tag

Watschelgang in Spitzfußstellung, Aufrichten nach Art des Muskeldystrophikers. Herabsetzung der galvanischen und faradischen Erregbarkeit verschiedener Muskeln. Abkühlungsversuch und Reaktion nach DONATH-LANDSTEINER negativ.

Allmähliche Besserung, Rückgang der Reizkontrakturen, nach 8 Wochen fast geheilt bis auf allgemeine Schwäche. Blut 5,2 rote Blk., 80% Hämoglobin. Urin frei von pathologischen Bestandteilen. In der Rekonvaleszenz ist die Harnmenge öfters vermehrt (bis 3500). Nach der Entlassung im 14. Jahre mehrere abortive Anfälle.

Fall HITTMAIRS (1925): 43jährige Frau, die früher an Migräne litt, hat seit 41. Jahr 4 Anfälle. Die Mutter und ein Bruder hatten angeblich dieselben Anfälle. Der 4. Anfall wurde im Krankenhaus beobachtet. Beginn mit Schmerzen und Schwellung der Füße und Mattigkeit. Temperatur bis 38°. Die Extremitätenmuskeln sind schlaff; nur an einzelnen Stellen fühlen sie sich hart an. Herzfehler. Harn enthält reichlich bräunlichen Detritus, „Oxyhämoglobin“ und Methämoglobin, Eiweiß, „Häufchen roter Blutkörperchen“, vereinzelte Leukocyten und Epithelien, wenige hyaline und granulierten Zylinder. Blutbefund: 7,0 Erythrocyten, 8000 Leukocyten. Resistenz der Blutkörperchen normal, Reticulocyten nicht vermehrt. Serum nicht gerötet. Reaktion nach DONATH-LANDSTEINER negativ. Im weiteren Verlaufe Klagen über Leibscherzen. Sehnenreflexe schwach. Nach 14 Tagen Besserung.

Fall DEBRÉS (1934): 2 $\frac{3}{4}$ jähriges Mädchen erkrankt mit Fieber (40°), Tachykardie (170) und Cyanose der Glieder. Nach 3 Tagen Lähmung der Extremitäten, kann sich nicht aufrichten und kaum den Kopf halten. Passive Bewegungen sehr schmerzhaft, Sehnenreflexe fehlen. Als Poliomyelitis eingeliefert (Serumbehandlung). Am 6. Tag starke Albuminurie, Besserung. Am 12. Tag Aufrichten möglich, Zehengang. Elektrische Erregung der Nerven und Muskeln normal.

II. Anfall $\frac{3}{4}$ Jahr später. Beginn mit Fieber (38°). Am folgenden Tag heftige Schmerzen in Armen und rechtem Oberschenkel bei Bewegung und bei Druck. Kann sich nicht aufrichten. Puls 170, Cyanose der Glieder, fehlende Reflexe. Liquor normal. 7 Stunden nach Krankheitsbeginn roter Urin, Albuminurie; im Sediment zahlreiche Leukocyten, nur wenige Blutkörperchen und Zylinder. Nach 3 Tagen Rotfärbung des Urins geschwunden, bessere Bewegungsfähigkeit, am 5. Tage Albuminurie geschwunden. Allmähliche Besserung, kann sich allein aufrichten, Zehengang, der erst am 20. Tag schwindet. 1 Monat später gesund.

III. Anfall 1 Jahr später. Müdigkeit, mehrmaliges Erbrechen, Fieber bis 38,6°. Am 2. Tage Muskelsymptome, Schweiß, Tachykardie (130), etwas vergrößerte Milz. Der Harn war vor 4 Stunden noch normal, dann rot, mit viel Eiweiß, wenig Blutkörperchen, Leukocyten und Zylindern; später braune Farbe. Nach 5 Tagen Anfall vorbei.

IV. Anfall im 6. Lebensjahr. Beginn mit Erbrechen. Temperatur 37,8°. Am 2. Tag Wadenschmerz, Zehengang. Keine Verfärbung des Harns. Nach einigen Tagen gesund. Reaktion nach DONATH-LANDSTEINER negativ.

Fall HUBERS (1938): 4jähriger Knabe erkrankt mit Mattigkeit. Am 2. Tage Schmerzen im rechten Fuß. 3. Tag Schmerzen im rechten Bein, Zehengang, 4. Tag heftige Schmerzen beider Beine, 5. Tag Tenesmus, Oligurie, sehr dunkler Urin. Am 6. Tag Klinikaufnahme. Lähmung, Spannung und Hyperästhesie beider Beine. Die Patellarreflexe schwach. Puls 160, Temperatur 38,5°. Urin rötlich, mit Eiweiß und „Hämoglobin“, im Sediment Leukocyten, granulierten Zylinder, keine roten Blutkörperchen. Liquor normal. Am 7.—9. Tage Fieber um 39°. Beine etwas beweglich, die elektrische Erregbarkeit normal. Dann langsame Besserung, Abnahme der Schmerzen, Zehengang, Krankheitsdauer etwa 4 Wochen.

Vielleicht gehört hierher auch ein Fall, den LORENZ (1894) in Wien beobachtete und als Lumbago beschrieb (l. c. S. 12).

II. Symptomatologie und Verlauf.

Trotz der Unzulänglichkeit der Kasuistik scheint doch der Versuch einer klinischen Charakteristik dieser Krankheit berechtigt zu sein.

Meist in der Kindheit und vielleicht auch familiär treten ohne bekannte Ursache oder begünstigende Faktoren plötzliche Schwächeanfälle mit mäßigem Fieber und Gliederschmerzen, oft initialem Erbrechen und Tachykardie auf. Meist am zweiten Krankheitstage, aber auch einige Tage später, wird eine dunkle,

meist schwarz braune Färbung des Harns festgestellt, die auf Methämoglobin bezogen wurde. Der Harn gibt starke Eiweißreaktion und positive „Blutprobe“. Im Sediment findet man Pigmentschollen, Pigmentzylinder, Leukocyten, auch granulierten Zylinder und Zellzylinder.

Die Störung der Muskelfunktion kann sich von leichter Schwäche bis zu fast völliger Bewegungsunfähigkeit steigern. Die passive Dehnung der gespannten Muskeln ist sehr schmerzhaft. Pralle ödematöse Schwellungen der erkrankten Muskeln oder des Unterhautgewebes werden nicht beobachtet. Die Erkrankung der Muskeln scheint sich niemals auf die Gesichts- und Kaumuskeln zu erstrecken. Wohl immer sind die Wadenmuskeln affiziert; infolge Reizkontraktur erfolgt Spitzfußstellung und beim Gehversuch Zehengang.

Die spärlichen Blutbefunde weisen auf eine Veränderung im Leukocytenbestande hin. HITTMAIRS Patientin hatte im Anfall und auch 2 Monate später Aneosinophilie; MEYER-BETZ fand am dritten Krankheitstage 6,8% Lymphocyten und 0,7% Eosinophilie; leider wurde nach der Heilung das Verhalten der weißen Blutkörperchen nicht kontrolliert.

Es ergibt sich die Frage, ob bei der paralytischen Myoglobinurie — ebenso wie bei der Kältehämoglobinurie und der Haffkrankheit — im Anfall ein Sturz der Lymphocyten und Eosinophilen erfolgt.

Das Blutserum ist nicht hämolytisch. Dieser Befund spricht gegen Hämoglobinurie und für Myoglobinurie. Die Resistenz der Erythrocyten ist normal. Eine Verminderung der Zahl der Erythrocyten im Anfall ist nicht zu erwarten. In HITTMAIRS Fall bestand sogar eine Polyglobulie. Eine vorübergehende Verminderung im Falle MEYER-BETZ ist wohl auf mehrmaliges starkes Nasenbluten zu beziehen.

Die Krankheitsdauer richtet sich nach dem Grade der Muskelschädigung. Bei leichten und abortiven Anfällen kann eine geringe Schwäche oder Gliederparese in einigen Tagen behoben sein. Bei starken und ausgedehnten Bewegungsstörungen ist eine Wiederherstellung erst in mehreren Wochen möglich. Eine Beziehung der Schwere des Krankheitszustandes zum Grade der Farbstoffausscheidung im Harn ist nicht ersichtlich; eine quantitative Bestimmung der letzteren nicht genau durchführbar. Es kommen wohl abortive Anfälle mit Muskelstörungen ohne auffällige Harnverfärbung und andererseits Farbstoffausscheidung ohne langwierige Muskelsymptome vor.

In Analogie zu den Erfahrungen bei der paroxysmalen Hämoglobinurie ist auch bei den Anfällen der paroxysmalen Myoglobinurie völlige Restitution die Regel; ebenso besteht aber auch eine zeitweilige Anfallsbereitschaft, so daß der Patient meist mehrere Anfälle erleidet. In der vorliegenden Kasuistik hatten 3 Patienten mindestens je 4 schwere Anfälle überstanden, abgesehen von leichten abortiven Schüben.

Wenn die Anfälle sich nach kurzen Pausen wiederholen, so daß in der Zwischenzeit keine völlige Restitution der erkrankten Muskeln erfolgen kann, so ist eine Verlängerung der Dauer des jeweils folgenden Anfalles wahrscheinlich. Als Beleg kann man den Fall von MEYER-BETZ anführen. Im 13. Lebensjahr traten 3 Anfälle, und zwar im Februar, Juli und November des Jahres auf. Während nach dem zweiten Anfall noch eine baldige Besserung erfolgte, brauchte die völlige Überwindung des dritten Anfalls mehr als 2 Monate. Vielleicht können sich bei derartigem Verlauf irreversible Muskelatrophien ausbilden.

Die *Prognose* hinsichtlich Heilung der Anfallsschäden ist zweifellos günstig, wie eine Übersicht über mindestens 13 volle Anfälle bei 4 Kranken zeigt. Doch bleibt eine anormale Disposition zu Rezidiven bestehen.

III. Pathogenese.

Da es sich um eine „kryptogene“ Krankheit handelt, können vielleicht Erörterungen über die Pathogenese überflüssig erscheinen. Doch dürfte es erlaubt sein, Gedanken darüber zu äußern, in welcher Weise etwa der Krankheitsprozeß ablaufen kann.

Ohne Zweifel kommen als Ursache auf die Muskulatur elektiv wirkende endogene oder exogene Toxine in Frage, wobei auch anaphylaktische Vorgänge eine Rolle spielen können.

Als „Muskelgifte“ sind in der Pharmakologie hauptsächlich auf die Innervation oder Erregbarkeit wirkende, lähmende oder krampferzeugende Mittel bekannt. Denkbar ist die Existenz von Stoffen, die eine direkte Schädigung der Muskelfibrillen bedingen. Ebenso, wie es „Blutgifte“ gibt, die durch elektive Schädigung der roten Blutkörperchen eine Hämolyse (=Hämoglobinolyse) herbeiführen, kann man das analoge Vorkommen von Muskelgiften erwarten, die durch elektive Schädigung der Fibrillen eine Myoglobinolyse herbeiführen. Vielleicht wirken manche als „hämolytische Gifte“ bekannten Stoffe zugleich oder allein auf die Muskulatur.

Als Beispiel kann man das exogene Gift der *Haffkrankheit* anführen, auf die im Abschnitt IV über Differentialdiagnose näher eingegangen wird. Es handelt sich um ein thermolabiles, fettlösliches, in seiner chemischen Konstitution noch nicht bekanntes Muskelgift, mit dem schon experimentell gearbeitet wurde.

Die bisher als „Hämoglobinurie“ gedeutete Harnverfärbung scheint nach neueren Erfahrungen weniger durch Hämolyse, als vielmehr durch Myoglobinolyse bedingt zu sein. Ist hier nun eine der serologischen Erklärung der Hämolyse ähnliche Deutung möglich? Hat das Gift etwa die Bedeutung eines myoglobinolytischen Amboceptors?

Dieser Gedankengang streift die Nosologie der Kältehäoglobinurie, deren Entstehung wir rein serologisch zu deuten pflegen. Es ist aber bekannt, daß bei dieser Krankheit auch vasomotorische Vorgänge eine Rolle spielen. Vielleicht unterstützen diese Gefäßreaktionen nur die Wirksamkeit des Kälteamboceptors, vielleicht fördern sie auch seine Entstehung.

Es ist daher denkbar, daß das hypothetische Muskelgift nicht eine primäre Wirkung im Sinne der Myoglobinolyse ausübt, sondern durch direkte Schädigung der Muskelgefäße eine Ernährungsstörung der sehr empfindlichen, stoffwechselregen Muskelfibrillen herbeiführt.

Derartige Ernährungsstörungen können auch rein mechanisch durch anhaltenden starken Druck und folgende Ischämie bedingt werden. Als Beispiel dienen klinische Erfahrungen bei Verschüttungen, auf die S. 377 näher eingegangen wurde.

Schon der erste Beobachter der paroxysmalen Myoglobinurie, MEYER-BETZ, glaubte, eine Ähnlichkeit mit der „paralytischen Hämoglobinurie“ oder Kreuzlähme der Pferde feststellen zu können. Unter Hinweis auf die kurze Schilderung dieser Krankheit im Teil D muß zugegeben werden, daß die Symptomatologie

beider Krankheiten manche Übereinstimmung bietet. Trotzdem darf man nicht denken, daß es sich um die gleiche Krankheit handelt. Die zur Zeit übliche Erklärung der Entstehung der Kreuzlähme der Pferde kann man nicht auf den Menschen anwenden. Die Pathogenese der Kreuzlähme ist noch nicht befriedigend geklärt. Sicher kommt die Kreuzlähme viel häufiger vor, als die paroxysmale Myoglobinurie des Menschen, so daß man bei ersterer eher eine endgültige Erklärung erwarten kann. Sie ist im Gegensatz zur paroxysmalen Myoglobinurie des Menschen durch eine hohe Letalität ausgezeichnet.

Unter diesem Hinweis auf veterinär-medizinische Erfahrungen und pathogenetische Theorien bei der Kreuzlähme des Pferdes könnte man auch hier die Frage aufwerfen, ob vielleicht ein hoher Milchsäuregehalt des Muskelgewebes und Blutes ursächliche Bedeutung habe. Leider liegen Bestimmungen des Milchsäuregehaltes des Blutes dieser Fälle nicht vor.

Es ist bekannt, daß durch *Milchsäureinjektionen* in die Blutbahn (RANKE 1865, SCHIFFLOFF, HERTHA) oder Milchsäurebad des Muskels (BURRIDGE) eine Säurestarre des Muskels eintritt. Die Milchsäurestarre ist reversibel im Gegensatz zur Totenstarre. Nach HERTHA bedingt intravenöse Injektion von 0,3% iger Milchsäure oder milchsaurem Kalium bei der Maus Muskelkrämpfe mit Farbstoffverlust. Durch intramuskuläre Injektion von Milchsäure (etwa 0,1% in physiologischer Kochsalzlösung + 1% Zucker) werden ähnliche örtliche Muskelveränderungen erzielt (WESTER). Auch PAUL fand nach intramuskulärer Injektion von Milchsäure (1 ccm auf 5 ccm phys. NaCl) beim Meerschweinchen Muskelstarre, dunkelrote Farbe des Serums und tiefdunkelroten Harn; die Färbung wurde auf Oxy- und Methämoglobin bezogen.

Ich fand, daß Myoglobin und auch Hämoglobin in wässriger Lösung durch milchsaures Ammonium fast entfärbt werden und die Absorptionsstreifen des Spektrums verlieren. Die Milchsäuretheorie erklärt nicht, warum der Muskel Farbstoff in loco durch die Milchsäure keine derartige Veränderung erfährt, sondern nur mobilisiert und ausgeschieden wird.

Im übrigen gelten hier bezüglich der Myoglobinolyse ähnliche Erwägungen, wie im 2. Kapitel unter III.

IV. Differentialdiagnose.

1. *Genuine Polymyositis*. Der Nachweis einer Myoglobinurie schließt diese Diagnose aus. Aber auch dann, wenn der Kranke erst nach Rückgang der Myoglobinurie zur Beobachtung kommt und eine Myoglobinurie anamnestisch nicht erfaßt oder übersehen wird, zeigt der Krankheitszustand beträchtliche Abweichungen von der genuinen Polymyositis. Man findet zwar — ebenso wie bei der genuinen Polymyositis — leichtes Fieber, Tachykardie, Muskelschmerzen, Muskelspannung und Beschränkung der Bewegungsfähigkeit bis zur völligen Unbeweglichkeit ohne Erkrankung des Nervensystems.

Abweichend ist der paroxysmale, meist kurz dauernde Verlauf mit Neigung zu Rezidiven und der öftere Krankheitsbeginn im frühen Kindesalter. Es fehlen stärkere Muskelschwellungen und Ödeme, Schwellungen des Gesichtes und der Augenlider, Beteiligung der Kaumuskeln (Trismus), Schlingstörungen, Erytheme und andere Hautsymptome.

2. *Myositis myoglobinurica*. Die Myoglobinurie ist zwar ein gemeinsames Symptom. Doch hat die auffällige Dunkelfärbung des Harns bei der paroxysmalen

Myoglobininurie eine Dauer von wenigen (oft nur 1—2) Tagen, während bei der anderen Krankheit die (vielleicht nicht so hochgradige) Verfärbung mehrere Wochen anhalten kann. Im übrigen gelten dieselben Erwägungen wie bei der genuinen Polymyositis, soweit ihre Symptomatologie und ihr Verlauf mit der Myositis myoglobinurica übereinstimmt.

3. *Progressive Muskeldystrophie.* Diese wird hier nur erwähnt, weil sie bei einem Falle von paroxysmaler Myoglobininurie in einer Kinderklinik fälschlich diagnostiziert wurde. Wenn ein Fall in der Rekonvaleszenz nach Ablauf der Myoglobininurie zur Beobachtung kommt, so ist es wohl möglich, daß der momentane Befund, ohne Kenntnis des bisherigen Verlaufes, zunächst den Verdacht einer primären infantilen oder juvenilen Myodystrophie erweckt. Besonders wenn die Schulter- und Rückenmuskeln versagen und die Sehnenreflexe fehlen, kann das klinische Bild trügen. Im Falle von MEYER-BETZ glaubte man beim Aufrichten des Körpers das typische Verhalten des Muskeldystrophikers zu erkennen. Der Zehengang hätte aber, abgesehen von einem eingehenderen Muskelbefund, eine Revision der Diagnose anregen sollen. Eine genaue Anamnese, die allerdings nicht immer möglich ist, schützt schon vor dieser Fehldiagnose.

4. *Toxische Hämoglobinurie.* Wenn die harnliche Farbstoffausscheidung im Vordergrund des klinischen Bildes steht, so kann man zunächst an eine durch irgendein hämolytisches Gift hervorgerufene Hämoglobinurie denken. Hämolytisches Blutserum, methämoglobinhaltige Erythrocyten und Innenkörper der roten Blutkörperchen sind dann zu erwarten.

5. *Paroxysmale Kältehämoglobinurie.* Das anfallsweise und wiederholte Auftreten einer Dunkelfärbung des scheinbar blutigen Harnes mit allgemeiner Mattigkeit und Schmerzen erweckt besonders bei kühler Witterung den Verdacht einer Kältehämoglobinurie. Bei dieser wird sich im Anfall die Hämolyse durch rötliche Färbung des Blutserums zu erkennen geben. Wenn nicht die noch nach Ablauf der sichtbaren Farbstoffausscheidung bestehenden Muskelsymptome der Diagnose eine andere Richtung geben, so ist eine Klärung leicht möglich durch den Abkühlungsversuch (Provokation eines Anfalles durch kaltes Fußbad), die DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion auf hämolytische Kälteamboceptoren und die meist positive Wa.R.

Außerdem besteht bei dieser Hämoglobinurie eine stark erhöhte mechanische Erregbarkeit der Vasoconstrictoren der Hautgefäße. Bei Strichreizung mit meinem Dermatographen tritt schon bei 1 g Druck eine deutliche Gefäßkonstriktion im Reizgebiet (reactio alba, weißer Dermographismus) auf, und bei 100 g Druck erfolgt noch keine sekundäre Gefäßdilataion (reactio rubra, roter Dermographismus). Dieses klinische Symptom bei paroxysmaler Hämoglobinurie habe ich bereits 1917 beschrieben (10).

6. *Marschhämoglobinurie.* Diese sehr seltene Krankheit tritt bei den Disponierten nach Überschreiten einer bestimmten Grenze der Marschleistung auf, wobei die lordotische Körperhaltung eine Rolle spielt und refraktäre Intervalle vorkommen. Der Name weist auf die Annahme einer Hämolyse hin. Im Gegensatz zur Kältehämoglobinurie fehlen die Auslösung des Anfalles durch Abkühlung, die Kälteamboceptoren und eine positive Wa.R. Man glaubt einen Unterschied durch das Fehlen einer rötlichen Farbe des Serums gefunden zu haben, welche

bei der Kältehäoglobinurie gewöhnlich gefunden werde; doch liegen auch Angaben über eine Rötung bei „Marschhäoglobinurie“ und ihr Fehlen bei einigen Fällen von Kältehäoglobinurie vor. Dabei wurde aber der zeitliche Verlauf nicht genügend berücksichtigt.

Die Anamnese weist schon auf Beziehungen zur Muskeltätigkeit hin, und auch im Anfall treten die klinischen Symptome einer Muskelerkrankung (Schmerzen, Steifigkeit und mitunter Schwellung der Lenden- und Beinmuskeln) deutlich hervor, während bei der Kältehäoglobinurie regionale Schmerzen die Muskulatur weniger betreffen. Fieber und Schüttelfrost scheinen im Anfall der Marschhäoglobinurie zu fehlen im Gegensatz zu endovasalen hämolytischen Prozessen.

Muskelerkrankung und Urinbefund zusammen legen die Vermutung nahe, daß diese „Hämoglobinurie“ keine paroxysmale Hämoglobinurie, sondern eine paroxysmale Myoglobinurie [CAMUS, FOERSTER, GÜNTHER (7)] sein könnte. Zum Unterschied von der kryptogenen paroxysmalen Myoglobinurie würde dann die Krankheit als *Marschmyoglobinurie* zu bezeichnen sein.

Trotzdem diese Frage bereits seit Dezennien gestellt ist, harrt sie immer noch der Lösung. Wenn auch hier in Wirklichkeit eine paroxysmale Myoglobinurie vorliegen sollte, so ergibt sich die weitere Frage, ob und inwiefern diese Krankheit sich von der genuinen paroxysmalen Myoglobinurie unterscheidet.

7. *Haffkrankheit*. Diese eigenartige Krankheit wird erst seit 15 Jahren in der Gegend des frischen Haffs in Ostpreußen zu gewissen Zeiten beobachtet und ist daher von einem geographischen und zeitlichen Faktor abhängig. Sie entsteht wahrscheinlich durch den Genuß von aus unbekanntem Grunde im Haff giftig gewordenen (auch gekochten) Fischen. Die Auslösung des Anfalls wird durch Muskelanstrengung begünstigt. Wegen des geographischen Faktors kommt eine Differentialdiagnose nur in dieser Gegend in Frage.

Die Krankheit beginnt mit einem plötzlichen heftigen Schmerzanfall in den Rückenmuskeln und später in den Gliedermuskeln; oft mit *plötzlicher* Muskelstarre. Nach anfänglicher Harnverhaltung oder schmerzhaftem Tenesmus wird nach einigen Stunden ein meist dunkelbrauner Harn entleert. Der Farbstoff wurde meist als „Hämoglobin“ oder Methämoglobin gedeutet. Im Harnsediment finden sich Pigmentschollen und Pigmentzylinder.

Die Pulsfrequenz ist etwas erhöht. Im Anfall kann Aneosinophilie und Lymphocystensturz bestehen (ROSENOW), wie bei paroxysmaler Hämoglobinurie. Nach ROSENOW sei der wohl konstante Befund von Innenkörpern in den roten Blutkörperchen ein wichtiger Hinweis auf ein „Blutgift“.

In der klinischen Symptomatologie fehlen Fieber, Milztumor, Exanthem, Ödeme, Resistenzverminderung der Erythrocyten, Kältehämolysine. Es besteht kein Parallelismus zwischen der Schwere der Muskelerkrankung und dem Grade der Farbstoffausscheidung im Urin (SEGER, ASSMANN).

Der Anfall wird meist in wenigen Tagen völlig überwunden. Wenn aber mehrere Anfälle in kurzen Pausen folgen, so daß in den Pausen keine völlige Restitution eintreten kann, so ergibt sich eine Steigerung der Schwere des Krankheitsbildes und der Krankheitsdauer. Ein letaler Ausgang wohl infolge Herzmuskelinsuffizienz ist aber sehr selten.

Bei dieser Krankheit muß der Verdacht entstehen, daß — vielleicht neben hämolytischen Vorgängen an den Erythrocyten — durch toxische Schädigung der Muskelfibrillen eine Ausscheidung von Myoglobin erfolgt. Um einen histologischen Beleg für eine Muskelerkrankung zu finden, hat schon ROSENOW bei einem schweren Falle 24 Stunden nach dem Eintritt des Anfalls eine Probeexcision aus dem M. biceps vorgenommen, die aber keine pathologische Veränderung ergab.

Bei einem von ASSMANN beschriebenen Falle ist aber der Nachweis einer Myoglobinurie gelungen. Ein Fischer des Haffs hatte im Laufe von 4 Wochen 3 Anfälle und starb im 3. Anfall (mit einer Krankheitsdauer von 11 Tagen) an Herzinsuffizienz. Im Harn wurde von SCHUMM Myoglobin sicher festgestellt. KAISERLING fand im M. psoas Faserrupturen, Verminderung der Querstreifung, Wucherung der Sarkolemmkerne und Rundzelleninfiltrationen und auch am Herzmuskel Fragmentationen. Leider wird nicht erwähnt, ob ein starker Farbstoffschwund an den Muskeln beobachtet wurde. Der histologische Befund, die Kreatinurie und Myoglobinurie beweisen aber, daß eine Muskelerkrankung mit Myoglobinolyse vorliegt.

Über die Art des Toxins und seine Genese herrscht noch keine Übereinstimmung der Meinungen. Ein thermolabiles Toxin wurde aber in Fischen des Haffs (Aal, Zander, Quappe) experimentell nachgewiesen. Vielleicht spielen auch anaphylaktische Vorgänge dabei eine Rolle. Wenn daher auch die Pathogenese noch nicht völlig geklärt ist, so ist die Forschung doch auf einer sicheren Spur des schädlichen Faktors. Aus diesem Grunde kann die Haffkrankheit hier nicht als „kryptogene Myopathie“ gesondert abgehandelt werden, obwohl sie nosologisch der paroxysmalen Myoglobinurie nahe zu stehen scheint.

Wenn die endemische Haffkrankheit tatsächlich als paroxysmale Myoglobinurie gedeutet werden muß, so dürfte eine symptomatologische klinische Scheidung von der eigentlichen (kryptogenen) paroxysmalen Myoglobinurie bei dem jetzigen Stande der klinischen Kenntnisse schwierig sein.

Die durch die Nomenklatur gegebene Trennung zwischen paroxysmaler Myoglobinurie und Haffkrankheit würde dann einen ähnlichen Sinn haben, wie etwa die Unterscheidung von Scharlach und scarlatiformen Zuständen bei anderen Krankheiten.

Die spezielle Diagnose der Haffkrankheit ist vorläufig an die Gegend des frischen Haffs örtlich gebunden. Doch muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß ähnliche Toxine auch in anderen Gegenden entstehen und zu einem endemischen Auftreten der Krankheit mit dem klinischen Bilde der Myositis mit Myoglobinurie führen können.

V. Therapie.

Solange die Pathogenese unbekannt ist, kann man bei Behandlungsversuchen nur Zufallstreffer erhoffen. Der Anfall selbst bedarf meist keiner besonderen Behandlung, da er mit und ohne Anwendung therapeutischer Mittel meist schnell vorübergeht. Das nach dem Anfall noch einige Zeit dauernde Stadium der Muskelschwäche erfordert Schonung und allgemeine diätetische Kräftigung. Bei schwereren Graden einer Muskelatrophie ist die übliche Therapie anzuwenden.

Ziel einer erfolgreichen Behandlung muß die Bekämpfung der Anfallsbereitschaft sein. Um einen gangbaren Weg zu finden, ist ein Rückgreifen auf klinische Erfahrungen bei den Hämoglobinurien des Menschen und der Myoglobinurie der Pferde nur bedingt erlaubt. Auch bei diesen Krankheiten ist die Therapie noch im Versuchsstadium.

Nach Erfahrungen bei der Kältehämoglobinurie hemmt *Vitamin C* den in vitro angesetzten Hämolyseversuch und auch bei hohen Dosen die Auslösung des hämolytischen Anfalls (LOTZE 1936). Wenn tatsächlich die Kältehämoglobinurie durch Vitamin C gehemmt wird, kann man daraus noch nicht folgern, daß auch andere Hämolysen und vor allem die Myoglobinolyse gehemmt wird. Immerhin ist ein therapeutischer Versuch zu empfehlen.

Auch *Insulintherapie*, die bei der Kreuzlähme der Pferde angeblich nützlich ist (auch widersprechende Angaben liegen vor), kommt in Frage.

Autoserumtherapie wurde bekanntlich von WIDAL bei der Kältehämoglobinurie empfohlen. Bei der Marschhämoglobinurie hat sich diese Behandlung vorläufig nicht bewährt. Diese jedenfalls harmlose Therapie sollte bei der paroxysmalen Myoglobinurie versucht werden.

Es sind ferner die verschiedenen Möglichkeiten einer allgemeinen „Umstimmung“ des Organismus [vgl. Konstitutionstherapie (11)] in Betracht zu ziehen.

D. Myoglobinurien bei Haustieren.

Den Myoglobinurien des Menschen verwandte Krankheiten bei Haustieren, über die ausgedehnte veterinär-medizinische Erfahrungen vorliegen, sollen kurz beschrieben werden, da eine vergleichende Betrachtung vielleicht zur Klärung der Pathogenese beitragen kann.

I. Kreuzlähme des Pferdes (Myoglobinuria paralytica equi).

Die Krankheit äußert sich in paroxysmalen Lähmungen meist der Hinterbeine mit Ausscheidung von Muskelfarbstoff im Harn.

Der Anfall erfolgt nur dann, wenn die Tiere nach mehrtägiger (meist 2—5 Tage) Stallruhe bei reichlichem Futter wieder zur Leistung herangezogen werden. Schon nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde tritt starker Schweiß und steifer Gang mit Lahmheit eines oder beider Hinterbeine ein. Bei weiterer Verschlimmerung sinken die Tiere in Sitzhaltung und fallen schließlich zu Boden. Als klinische Symptome sind Unruhe, Hyperhidrosis, Muskelschmerz, brettharte ödematöse Schwellung der betroffenen Muskeln (meist Psoas und Quadriceps), Tachykardie, Rötung der Schleimhäute, Milzvergrößerung, oft etwas Fieber zu nennen.

Die rote bis schwarzbraune Farbe des Harns ist durch Ausscheidung von Myoglobin oder Metamyoglobin bedingt. Die chemische Untersuchung ergibt außerdem Eiweiß und zuweilen Zucker. Im Harnsediment fallen außer Leukozyten und Nierenepithelien besonders Farbstoffzylinder auf. Die im normalen Pferdeharn sehr zahlreichen Calciumcarbonatkrystalle sind stark vermindert.

Früher wurde die Krankheit als „paralytische Hämoglobinurie“ bezeichnet, obwohl schon seit langer Zeit in der Veterinärmedizin die Vermutung ausgesprochen wurde, daß der ausgeschiedene Farbstoff nicht aus den Erythrocyten, sondern aus den Muskelfibrillen stammt und daher als Muskelfarbstoff zu

bezeichnen ist. Der spektroskopische Nachweis der Myoglobinurie wurde von CARLSTRÖM erbracht. Im Blutplasma ist meist kein Myoglobin nachweisbar. Der Milchsäuregehalt des Blutes ist bedeutend erhöht (HERTHA).

In den erkrankten, sauer reagierenden, brüchigen Muskeln findet man degenerativ-entzündliche Prozesse (degenerative Myositis), so daß ich schon 1921 von „Myositis paroxysmalis myoglobinurica equi“ sprach.

Das wichtigste Symptom ist der Verlust des Muskelfarbstoffes, die Farblosigkeit des Muskels („wie Fischfleisch“). Der kranke Muskel zeichnet sich durch erhöhten Gehalt an Glykogen und Milchsäure aus (CARLSTRÖM). Die Schädigung der Muskulatur erfolgt wohl nach dem Grade ihrer Beanspruchung. Eine besondere Disposition des *M. psoas* ist vielleicht auch in seiner geweblichen Konstitution gegeben; ist er doch z. B. auch bei der Hämophilie zu Gewebsblutungen besonders disponiert.

In schweren Fällen kann es zur Nephrose, Nierenblockade durch Farbstoffkörnchen, Urämie, Myokarditis, Herztod kommen. Die Letalität beträgt etwa 40%.

Die Pathogenese der Kreuzlähme wird meist so gedeutet: Infolge abnormer Glykogenanhäufung im Muskel erfolgt daselbst eine gesteigerte Milchsäurebildung. Auch Zuckerfütterung, welche erfahrungsgemäß die Häufigkeit der Krankheit steigert, führt zu dieser Veränderung der Stoffwechsellage im Muskel. Bei der Schädigung des Muskelgewebes durch Milchsäure wird Myoglobin frei. Im Tierexperiment tritt nach Milchsäureinjektion eine gleichartige Schädigung der Muskulatur und Farbstoffausscheidung im Urin auf (HERTHA). Die Ausscheidungsschwelle für Muskelfarbstoff (beurteilt nach der Farbstärke bei Lösung im Plasma) ist niedriger als für Hämoglobin (CAMUS 1903, CARLSTRÖM) (s. auch Teil C, Abschnitt III).

Wenn die Stoffwechselregulation im Pferdemuskel tatsächlich so mangelhaft ist, wie diese pathologische Theorie annimmt, so muß man sich wundern, daß diese Tierspezies sich so lange erhalten hat.

Beachtenswert ist die Angabe von WRIGHT und CAMPBELL, daß Insulin eine deutliche Besserung des Zustandes herbeiführe; FOURNIER beobachtete allerdings in 2 Fällen eine ungünstige Wirkung.

II. Endemische Myoglobinurie des Pferdes (*Myoglobinuria endemica equi*).

Die Krankheit kommt fast nur bei trächtigen Stuten eines Bezirkes und unabhängig von längerer Stallruhe vor. Schleichender Einsatz und langsamer Ablauf der Krankheit sind hervorzuheben. Muskellähmungen (besonders des *Triceps brach.*), Myoglobinurie, später Kieferklemme und Unmöglichkeit des Schlingens werden beobachtet. Die Krankheitsdauer beträgt 3—14 Tage. Die histologischen Veränderungen der Muskeln entsprechen denen bei der Kreuzlähme (WIRTH).

III. Myoglobinurie bei Kälbern.

Bei Kälbern und Jungrindern ist seit langer Zeit eine Muskelerkrankung bekannt, welche mit Muskelschmerzen und steifem Gang, oft mit Fieber und Tachykardie verläuft. Bei günstigem Verlauf erfolgt in etwa 14 Tagen die Heilung; ungünstiger Verlauf führt unter Lähmungen zum Tode.

Der Harn ist stark sauer, eiweißhaltig und enthält viele Kaliumsalze als Zeichen eines Muskelzerfalls. Man findet eine ausgebreitete „idiopathische“ Muskeldegeneration mit starkem Farbstoffschwund, so daß das Fleisch als „weißes Fleisch“, wie Hühnerfleisch oder wie Fischfleisch bezeichnet wird. Die Muskelveränderungen sind diffus oder streifenförmig und oft auffallend symmetrisch angeordnet. Oft findet man auch Muskelödem oder geringe Hämorrhagien.

Der Farbstoff wird im Urin ausgeschieden (Myoglobinurie). Nach HJÄRRE tritt diese Myoglobinurie meist erst bei etwas älteren Rindern auf, dagegen in der Regel nicht bei Kälbern, deren Fleisch normalerweise noch nicht so viel Muskelfarbstoff enthält. Neben wachsartiger Degeneration der Skelettmuskeln und des Myokards findet man oft feintropfige Verfettung und Kalkablagerungen, selten Vakuolenbildung im Muskel.

Nach HJÄRRE soll diese Erkrankung auf einer *C-Avitaminose* beruhen. Durch Ausfall des die Gewebsoxydation fördernden Einflusses des Vitamin C kommt es angeblich zu gesteigertem Milchsäuregehalt und sekundärer Degeneration des Muskels. Beim menschlichen Skorbit ist allerdings ein Schwund des Muskelfarbstoffes nicht bekannt.

VIII. Die Schweinehüter-Krankheit (Meningitis serosa porcinarii, Maladie des porchers)¹.

Von
HERBERT WEHLIN-St. Gallen.

Mit 12 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		392
1. Einleitung		394
2. Geschichtlicher Überblick und Nomenklatur		394
3. Klinik		395
A. Kasuistik		395
B. Symptomatologie		403
a) Beginn		403
b) Fieberkurve		403
c) Pulskurve		404
d) Meningitische und neurologische Symptome		404
e) Liquorveränderungen		405
f) Blutveränderungen		407
g) Fakultative Symptome		408
4. Epidemiologie		408
a) Geographische Verteilung		408
b) Altersverteilung		410
c) Berufliche Tätigkeit		410
d) Jahreszeitliche Verteilung		410
5. Ätiologie		411
a) Erreger		411
b) Experimentelle Untersuchungen		411
c) Immunität		412
d) Übertragung		413
e) Krankheit der Schweine		414
6. Differentialdiagnose		415
7. Prognose und Therapie		416

Literatur.

- BABEL: Über Augensymptome bei der maladie des porchers. *Ophthalmologica* **3**, 96 (1938).
BOCCA: Un cas de méningite bénigne des porchers. *Presse méd.* **1936**, 2070.
BOUCHET, H.: Relation sur la pseudo-typho-méningite des porchers. *Imp. Hérisson, Annecy, 1935.*
— La pseudo-méningite des fruitiers. *Boll. Atti Accad. med. Roma* **1935**.

¹ Aus der Medizinischen Abteilung des Kantonsspitals St. Gallen. Chefarzt Dr. O. GSELL.

- BOUCHET, L.: Notes cliniques sur la maladie des porchers. *Boll. Atti Accad. med. Roma* **1935**.
- BRIFFAZ: Zit. nach LAVABRE.
- CAMPANACCI: La malattia dei porcai: qualche primo rilievo in provincia di Parma. *Giorn. Clin. med.* **17**, 546 (1936).
- CARAJOD: Zit. nach WACKER.
- CHANCEREL: Zit. nach WACKER.
- CHARLEUX: La méningite des porchers. *Lyon méd.* **24** (1936).
- La méningite bénigne des porchers. *Presse méd.* **1937**, 24.
- DÉMOLE: Un cas de maladie des porchers. *Rev. méd. Suisse rom.* **59**, 655 (1937).
- DURAND, GIROUD, LARRIVÉ et MESTRALLET: Recherches expérimentales sur la maladie des porchers. *Mouvement sanitaire* **13**, 531 (1936).
- La maladie des porchers, recherches expérimentales. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **26**, 213 (1937).
- Transmission expérimentale à l'homme de la maladie des porchers. *C. r. Acad. Sci. Paris* **203**, 830 (1936).
- FANCONI: Über abakterielle Meningitiden. *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 928.
- Die abakteriellen Meningitiden. *Erg. inn. Med.* **1939**, 399.
- FATZER: Zur Frage der Meningitis serosa und der maladie des jeunes porchers. *Schweiz. med. Wschr.* **1937 I**, 709.
- FRANCKEN: Zit. nach LAVABRE 1937.
- FROIM: La maladie des porchers. Thèse de Paris **1937**.
- GALLANDAT: Zit. nach LAVABRE 1937.
- GEORGI, PACHE et URECH: La maladie des porchers (Rechutes, Récidives, Éthiologie). *Helvet. med. Acta* **4**, 857 (1937).
- GIORGI-ERAGNE: Premières recherches de laboratoire sur la maladie des fruitiers. *Boll. Atti Accad. Roma* **1935**.
- GSELL: Differenzierung der serösen Meningitis. *Helvet. med. Acta* **4**, 857 (1937).
- Abortive Poliomyelitis. Leipzig: Georg Thieme 1938.
- HADORN: Über die maladie des jeunes porchers. *Praxis (Bern)* **4**, 45 (1938).
- Beiträge zur Kenntnis der maladie des jeunes porchers. *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 375.
- LAPINÉ: Zit. nach WACKER 1936.
- LAVABRE: La maladie des porchers. Thèse de Lyon **1937**.
- LECLAINCHE: De la maladie des porchers. *Paris méd.* **1937**, 9.
- LECLAINCHE et VERGE: La maladie des porchers, grippe humaine et grippe porcine. *Mouvement sanitaire* **1936**, 151.
- LEDoux: Méningite des porchers ou maladie des porchers? *Comm. Acad. Méd.* **6**, 12 (1938).
- LOEFFLER: Beitrag zur Maladie des jeunes porchers mit Meningismus. *Schweiz. med. Wschr.* **1937 I**, 194.
- MENTHONAX: Zit. nach LAVABRE.
- MOLLARET: Le problème des méningites lymphocytaires curables primitives. *24er Congr. franç. Méd. Paris, Oct. 1936*.
- MÜLLER: Über Molkereigrippe. *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 840.
- PENSO: Intorno a una particolare entità morbosa da me riscontrata nell'Alta Savoia (Francia). *Boll. Atti Accad. med. Roma* **60**, 25 (1933).
- Ulteriore notizie sulla particolare entità morbosa da me riscontrata nell'Alta Savoia (Francia). *Boll. Atti Accad. med. Roma* **62**, 30 (1935).
- Meningotifo eruttivo, sporadico, benigno, a carattere professionale. *Arch. Sci. med. Colon. e* **17** (1936).
- Le meningotyphus éruptif des porchers. *Mouvement sanitaire* **1936**, No 151.
- La maladie des porchers. *Rev. d'Hyg.* **1938**, No 7.
- PENSO et ROSA: Ricerche sperimentali sul virus del meningotifo eruttivo dei porcai. *Rend. Inst. sanità Publ.* **1**, 1 (1937).
- PERROULAX: Zit. nach WACKER.
- ROCH: Méningites aiguës bénignes de l'adulte. *24er Congr. franç. Méd. Paris, Oct. 1936*.
- ROCH, DEMOLLE et MACH: Un type nouveau, probablement spécifique de méningite lymphocytaire bénigne. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1935**, 25.

- SCHÖNHOLZER: Deux cas de maladie des jeunes porchers. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 393 (1937).
- STÄHELIN: Deux cas de maladie des jeunes porchers. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. **81** (1937).
- URECH: La maladie des jeunes porchers. Schweiz. med. Wschr. **1933 I**, 44.
— La maladie des jeunes porchers. Rev. méd. Suisse rom. **1934**.
- WACKER: La maladie des jeunes porchers. Thèse de Genève **1936**.
- WEHRLIN: Liquorbefunde bei der Schweinehüterkrankheit. Jverslg Schweiz. Ges. inn. Med. **1919**. — Helvet. med. Acta **6** (1939).

1. Einleitung.

In den letzten Jahren hat sich die Zahl der sog. serösen Meningitiden auffallend vermehrt. Immer mehr wird jetzt auch die Diagnose hinsichtlich ihrer Ätiologie geklärt, so daß schon heute eine ganze Reihe sog. benigner Meningitisformen teils als eigenes Krankheitsbild, teils als mehr oder weniger wichtiges Symptom einer Krankheit bekannt sind.

Unter diesen benignen Meningitiden ist die *Meningitis der Schweinehüter*, bekannt geworden zuerst unter dem Namen *maladie des porchers*, in den letzten Jahren klinisch und ätiologisch als ein scharf umschriebenes Krankheitsbild abgegrenzt worden. Ihre Hauptcharacteristica sind kurz folgende:

1. Eine typische zweigipflige Fieberkurve, bei der der erste Fieberschub etwa 4 Tage dauert, dann für 24—48 Stunden abfällt und erneut wieder ansteigt, meist für 1—2, manchmal aber auch für mehrere Tage.
2. Eine ausgesprochene seröse Meningitis, speziell im zweiten Teil der Krankheit.
3. Eine relative Bradykardie, speziell während des zweiten Fieberschubes.
4. Enorme Kopfschmerzen im zweiten Fieberschub.
5. Erkrankung nur einer bestimmten Berufsgruppe, nämlich: Käser, Viehknechte oder Metzger, d. h. Leute, die mit erkrankten Schweinen näher in Kontakt gekommen sind.

Wir hatten nun in den letzten Jahren Gelegenheit an 11 Fällen das Krankheitsbild eingehend zu studieren, eine relativ große Zahl, wie sie bis jetzt eigentlich nur in Savoyen und in der Westschweiz beobachtet wurde. Im deutschen Sprachgebiet, speziell auch in Deutschland, scheint diese Erkrankung aber ziemlich unbekannt zu sein. Unsere Beobachtungen weisen aber doch auf eine gewisse Ausbreitung dieser Meningitisform hin, so daß eine genauere Kenntnis derselben sehr wünschenswert sein dürfte.

2. Geschichtlicher Überblick und Nomenklatur.

Die ersten Beobachtungen dieser Krankheit stammen von H. BOUCHET (Savoyen) aus dem Jahre 1914. Der Autor teilte das Krankheitsbild in zwei Phasen. In der ersten sollen intestinale Erscheinungen, wie Durchfall usw. überwiegen, später das meningitische Bild. BOUCHET benennt die Krankheit daher *pseudo-typho-méningite*. Da die Mitteilung aber an schwer zugänglicher Stelle erfolgte, blieb sie jahrelang unbemerkt und wurde erst von ROCH 1935 wieder hervorgezogen.

Allgemein wurde man auf die Krankheit aufmerksam, als MÜLLER 1932 mehrere Erkrankungsfälle aus der Molkereischule Rütli, Bern, unter dem Namen *Molkereigrippe* beschrieb.

Eine eingehende Schilderung des Krankheitsbildes verdanken wir URECH 1933. Der Autor klärte auch den Infektionsweg auf, indem er einen obligatorischen Zusammenhang mit einer Erkrankung von Schweinen entdeckte. Da die menschliche Krankheit nur bei jugendlichen Schweinehütern oder Käsern, die mit Schweinen zu tun hatten, auftrat, nannte er sie *maladie des jeunes porchers* (porcher = Schweinehüter). Im Volksmund wurde sie auch *maladie des tommiers* (tomme = Weichkäse) genannt.

Seit 1933 befaßt sich vor allem auch PENSO eingehend mit dieser Krankheit. Er referiert darüber unter dem Namen *Méningotyphus éruptif, sporadique, bénin, à caractère professionnel, maladie des fruitiers ou maladie des porchers*.

Es folgen seither zahlreiche Beobachtungen, die sich speziell mit dem meningitischen Bild befassen, so 1935 Arbeiten von ROCH, DEMOLE, MACH, 1935 von CHARLEUX, 1936 von BOCCA.

CAMPANACCI beschreibt 1936 die ersten Fälle in Norditalien, 1937 und 1938 wird die Krankheit an verschiedenen Orten der deutschsprachigen Schweiz (HADORN, STAEHELIN, FATZER, FANCONI, LOEFFLER, GSELL) aufgefunden.

Die Bezeichnung der Krankheit ist auch hier nicht einheitlich. Sie wird Meningitis der Schweinehüter oder der Schweinehirten, auch allgemein als Schweinehüterkrankheit benannt. Nach dem Vorschlag von GSELL haben wir der Namengebung Schweinehüterkrankheit die spezielle Benennung Meningitis serosa porcinarum zugefügt (porcinarium = Schweinestall).

WACKER bringt 1936 in seiner These eine umfassende epidemiologische und geographische Studie. Er schätzt die Zahl der bis anhin vorkommenden Fälle von *maladie des porchers* auf etwa 700.

Mit der *experimentellen Untersuchung* der Krankheit befassen sich seit 1936 verschiedene Autoren (DURAND, LARRIVÉ, MESTRALLET 1936/37, GEORGI, PACHE, URECH 1938). Spezielle tierexperimentelle Untersuchungen stammen von PENSO (1938).

Der *Virusnachweis* und damit die ätiologische Klärung ist DURAND 1937 geglückt.

3. Klinik.

An Hand unserer Erkrankungsfälle, speziell zweier typischer Formen, möchte ich nun die Klinik und Symptomatologie der Krankheit besprechen, vor allem auch hinsichtlich der Liquorveränderungen und Blutbefunde während der beiden Fieberschübe, die nach der Literatur wenig systematisch untersucht sind.

A. Kasuistik.

Das Vollbild der Erkrankung in Form einer ausgesprochenen diphasischen Meningitis serosa zeigt folgende Beobachtung:

Fall 1. 30jähriger Knecht, stammt aus gesunder Familie, war selbst nie ernstlich krank. Patient arbeitete seit gut 2 Monaten bei einem Bauern als Knecht, besorgte dort auch die Schweine, von denen 6 Wochen vorher zwei während einiger Tage nicht gefressen und Krämpfe gehabt haben sollen.

Patient erkrankte 2 Tage vor Spitaleintritt aus voller Gesundheit plötzlich mit Frösteln, leichtem Husten, etwas eitrigem Auswurf und Müdigkeit. Am folgenden Tag heftige Kopf-

schmerzen, Krämpfe zuerst in der Nieren- dann in der Blinddarmgegend. Er führte die Erkrankung auf eine Erkältung zurück und wurde vom konsultierten Arzt wegen Pneumonieverdacht eingewiesen.

Eintrittsbefund. 30jähriger, sehr kräftiger Patient, macht keinen schwerkranken Eindruck, klagt über Kopfschmerzen in der Stirn, sowie allgemeine Müdigkeit, schwitzt stark. Sensorium frei. Temperatur 40°. Puls 100, kräftig, regelmäßig.

Haut. Rein, ohne Exantheme, keine Drüsenschwellung.

Kopf. Ganz leichte Nackensteifigkeit, die bis zum folgenden Tag etwas zunimmt. Gesicht gerötet, keine Cyanose. Augen: Motilität o. B. Pupillen rund mit guter Reaktion,

J. R., 30jährig. 30. 9. 1938. Von Waldkirch (St. Gallen).

Liquor:	3. Tag	10. Tag	18. Tag
Druck	270 mm	280 mm	170 mm
Zellen	12/3	583/3, Ly ++	33/3, Ly +
Pandy	+	+	(+)
Nonne	+	(+)	—
Eiweiß	40 mg%	48 mg%	36 mg%
Globulin	6 mg%	22 mg%	8 mg%
Quotient	0,18	0,85	0,28
Zucker	100 mg%	72 mg%	74 mg%
Goldsol			

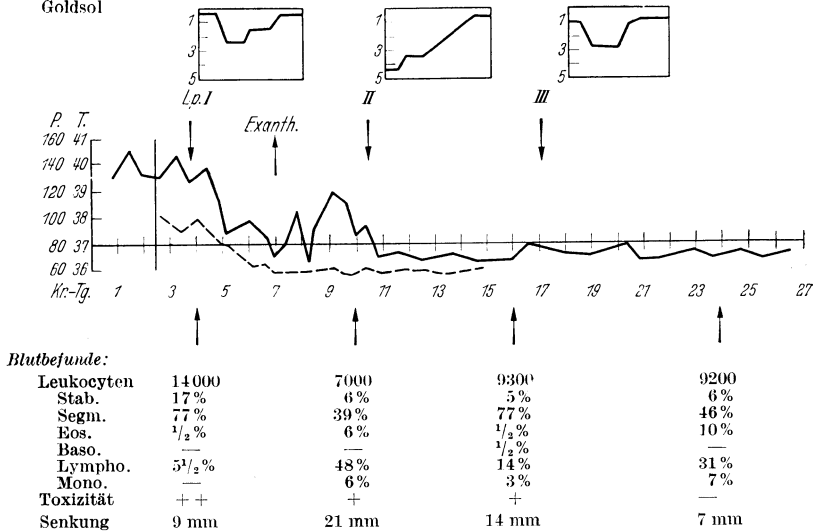


Abb. 1.

keine Conjunctivitis. Mund: Zunge feucht, leicht belegt. Rachen und Tonsillen etwas diffus gerötet, wenig eitriges Sputum.

Thorax. Herz und Lungen auch röntgenologisch normal. Wirbelsäule nicht druckempfindlich, zunächst frei beweglich, wird aber zunehmend steifer.

Abdomen. Weich, Nieren- und Blinddarmgegend nicht druckempfindlich. Milz 9 cm nicht palpabel. Leber nicht vergrößert.

Extremitäten. Frei beweglich, kräftig, Lasègue negativ.

Reflexe. Allgemein lebhaft, beidseits gleich, sonst o. B.

Urin. Albumen positiv. Sediment: Vereinzelt Rote, Leukocyten und hyaline Zylinder.

Blutbefunde, Liquorbefunde und Verlauf s. Abb. 1.

Verlauf. Am zweiten Spitaltag zunehmende Nacken- und Rückensteifigkeit, vermehrte Kopfschmerzen. Lasègue beidseits negativ. Auf Lumbalpunktion Besserung der Beschwerden. Entfieberung am 5. Krankheitstag. Patient ist ziemlich stark mitgenommen.

Zwei Tage später Auftreten eines flüchtigen, stark juckenden urtikariellen Exanthems an Armen und Beinen. Patient sieht toxisch aus. Starkes Nasenbluten.

Zweiter Fieberschub mit sehr starken Kopfschmerzen, vermehrtem Meningismus, Bradykardie. Nach der Lumbalpunktion wieder sofortige Erleichterung.

Nachher langsamer Rückgang der meningealen Erscheinungen, zunehmende Besserung und Erholung, Gewichtszunahme.

Im Urin fast bis zum Schluß immer Spuren Eiweiß, Neigung zu Verstopfung.

Der neurologische Befund war sonst immer unverändert, abgesehen von einem vorübergehend aufgetretenen Oppenheim rechts während der zweiten Fieberperiode.

A. G. 17jährig. 12. 10. 38. Von Lömmenswil (St. Gallen).

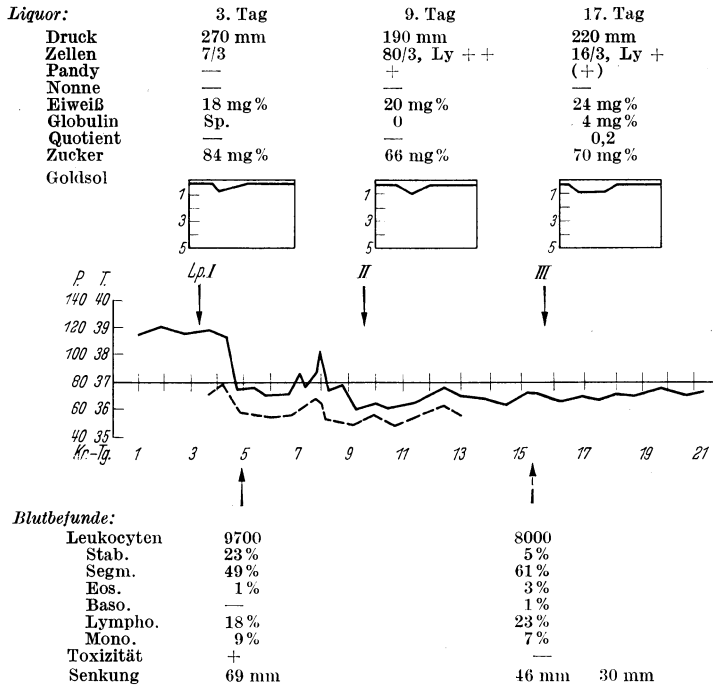


Abb. 2. (Zu Fall 2, Seite 398).

Zu erwähnen ist ferner, daß wir mit 20 ccm Blut, entnommen am 5. Krankheitstag bei einem anderen Patienten H. nach intravenöser Injektion und nach einer Inkubationszeit von 10 Tagen, einen 5tägigen angedeutet 2gipfligen Fieberschub erzielen konnten.

Eine weitere Überimpfung von 20 ccm Blut von Patient H. auf Patient K. ergab auch bei diesem nach 10 Tagen eine kurze Fieberperiode. Neurologisch konnten wir allerdings keine besonderen Feststellungen machen, da es sich bei beiden Patienten um arteriosklerotisch demente Individuen mit Hemiplegie handelte.

Epikrise. Es wird ein schwerer Fall einer Schweinehüterkrankheit beschrieben mit nachweisbarer Infektionsmöglichkeit, akutem Beginn mit hohem Fieber, Kopfweh, zunehmendem Meningismus. Typische zweigipflige Fieberkurve. Liquor: Im ersten Schub nur Druckerhöhung, im zweiten starke lymphocytäre Zellvermehrung, Eiweißveränderung. Blutbild: Neutrophile Leukocytose mit Linksverschiebung und Toxizität im ersten, normale Leukocytenwerte mit relativer Lymphocytose im zweiten Schub. Bradykardie, Albuminurie, Exanthem.

Subjektive Erleichterung durch Lumbalpunktion. Spontane Ausheilung. Übertragung von Blut durch Passage auf zwei andere Patienten erzeugt Fieberschübe nach einer Inkubation von 10 Tagen.

Die *leichte Verlaufsform* unter dem Bild einer flüchtigen Meningitis serosa zeigt die nächste Beobachtung.

Fall 2. 17jähriger Knecht. Familienanamnese o. B. Selbst außer Masern noch nie ernstlich krank.

Patient war seit 10 Monaten in einem Bauernbetrieb tätig und mußte in der Zeit vor der Einweisung in Abwesenheit des Meisters auch die Schweine füttern, von denen 14 Tage vorher zwei nicht gefressen haben sollen und Krämpfe in den Beinen gehabt hätten.

Am 9. Oktober erkrankte Patient plötzlich mit zunehmendem Kopfweh und Fiebergefühl, am folgenden Tag Schmerzen und Steifigkeit in Nacken und Rücken. Verstopfung. Sonst keinerlei Beschwerden.

Eintrittsbefund (12. 10. 39). Kräftiger, fiebrig, aber nicht schwerkrank aussehender Patient. Sensorium vollkommen frei. Klagt über Kopfschmerzen, speziell in der Stirn.

Haut. Ohne Exantheme, keine Cyanose, keine Drüenschwellung.

Kopf. Deutliche Nackensteifigkeit, Gesicht gerötet, keine Facies poliomyelitica. Augen: Keine Conjunctivitis, Pupillen und Motilität o. B. Rachen und Tonsillen leicht diffus gerötet.

Thorax. Herz und Lungen klinisch und röntgenologisch o. B. Wirbelsäule druckempfindlich, starke Rückensteifigkeit, Schmerzen in der Nierengegend beim Beugen.

Abdomen. Weich, Milz 6 cm nicht palpabel.

Fall 3. P. Z. 19jährig. Von Bernhardtzell (St. Gallen). Käser. Seit 6 Monaten im Beruf tätig. Erkrankung am 16. 6. 37. Kopfweh, Nackensteifigkeit, Pharyngitis, Verstopfung, Erbrechen, später Durchfälle.

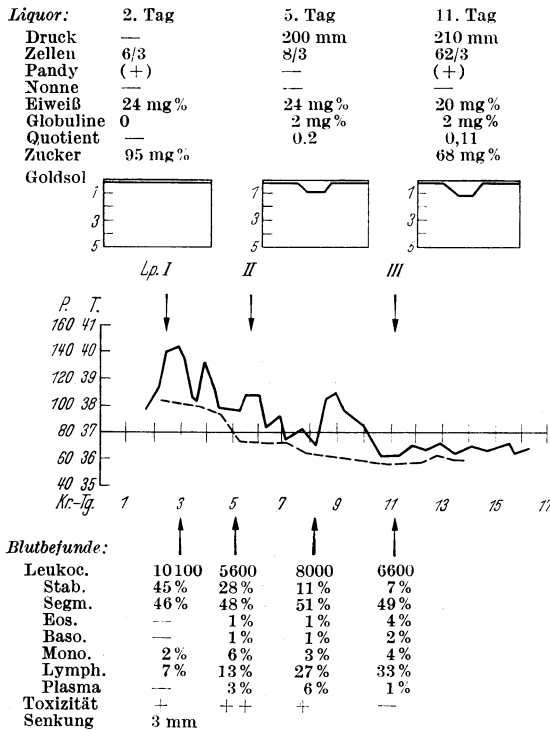


Abb. 3.

Extremitäten. Frei beweglich. Kraft beidseits gut. Lasègue bei 75°. Reflexe und neurologischer Status sonst o. B.

Urin. Albumen Spuren, Sediment o. B. Temperatur 39°, Puls 76, kräftig, regelmäßig Blut- und Liquorbefunde s. Abb. 2.

Verlauf. Nach der ersten Lumbalpunktion rasches Nachlassen der Kopfschmerzen. Am 5. Krankheitstag Sinken der Temperatur. Beschwerdefreiheit. Mit dem zweiten Fieberschub wieder heftige Kopfschmerzen und vermehrter Meningismus. Nachher langsames Nachlassen der Rücken- und Nackensteifigkeit. Ausheilung. Gewichtszunahme.

Epikrise. Beschreibung eines *leichten* Falles von *Maladie des porchers*. Erkrankte Tiere in der Anamnese. Akuter fieberhafter Beginn mit Kopfweh und Meningitis serosa. Typische Fieberkurve. Im ersten Schub im Liquor nur Druckerhöhung, im zweiten auch lymphocytäre Zellvermehrung. Spontane Ausheilung. Erleichterung durch Lumbalpunktion.

Nach der eingehenden Beschreibung dieser beiden typischen Verlaufsformen möchten wir unsere anderen Beobachtungen nur in Form einer Kurve, die die Temperatur- und Pulsverhältnisse sowie die wichtigsten Liquor- und Blutbefunde wiedergibt, aufführen. Die charakteristischen Merkmale der Schweinehütermeningitis finden sich immer wieder, wobei nur die Intensität der Krankheitserscheinungen schwankt.

Fall 4. K. F. 19jährig. Von Häggenschwil (St. Gallen). Käser. Seit 5 Monaten im Beruf tätig. Erkrankung am 2. 6. 37. Starke Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Pharyngotonsillitis, Exanthem, Schweiße, Albuminurie.

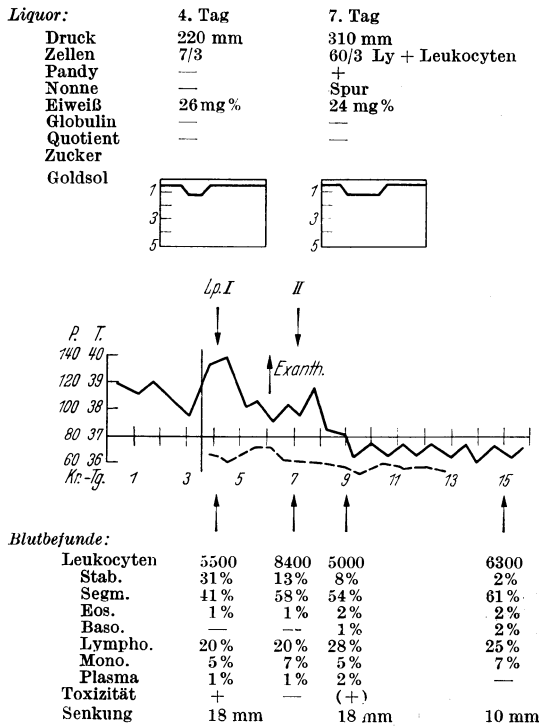


Abb. 4.

Fall 5. A. G. 18jährig. Von Altnau (Thurgau). Käser. Erkrankt am 2. 8. 37. Seit einigen Monaten im Beruf tätig. Starke Nackensteifigkeit mit Kopfschmerzen. Zeitweise fehlende Achillesreflexe. Milz palpabel, Albuminurie, Verstopfung.

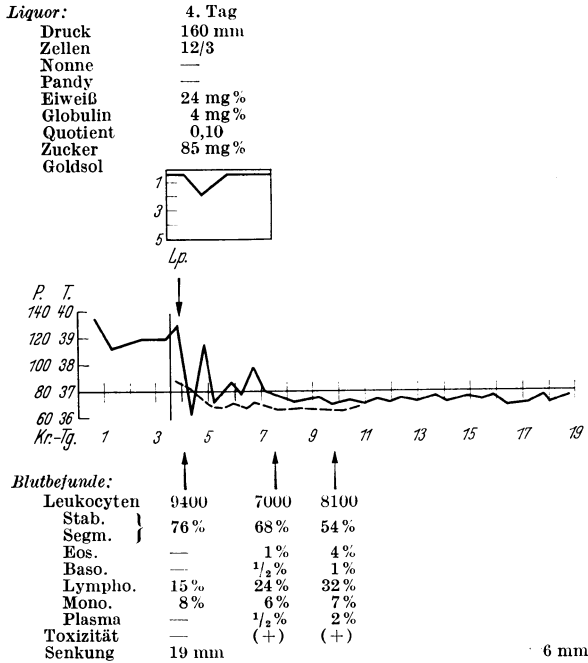


Abb. 5.

Fall 6. J. W. 21jährig. Von St. Gallen. Landwirt. Seit 6 Monaten im Beruf tätig. Erkrankt am 7. 9. 38. Nackensteifigkeit, Kopfweh, Albuminurie.

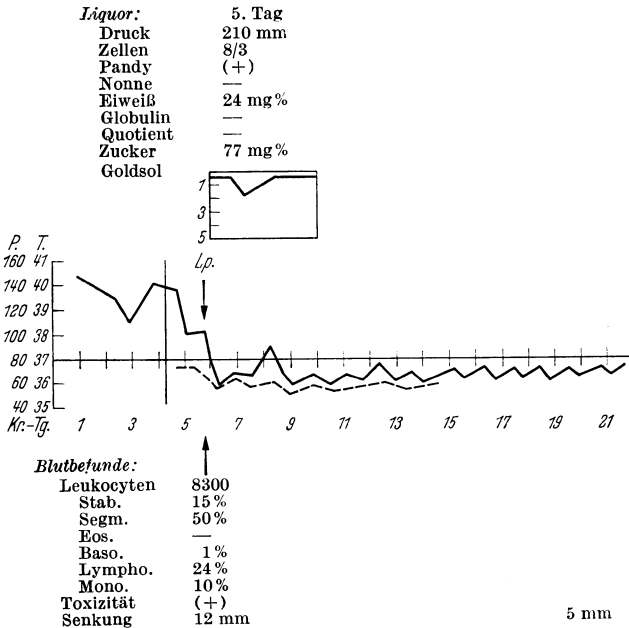


Abb. 6.

Fall 7. J. B. 19jährig. Von Waldkirch (St. Gallen). Knecht. Seit mehreren Monaten im Beruf tätig. Erkrankt am 1. 7. 36. Kopfweh, Schwindel, keine meningeealen Symptome, leichte Pharyngitis, enorme Schweiße, Albuminurie.

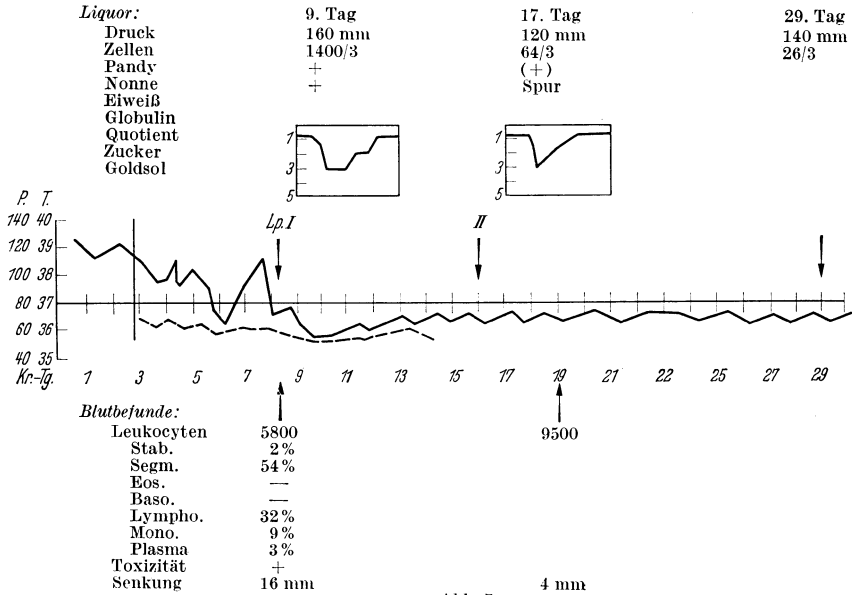


Abb. 7.

Fall 8. F. R. 25jährig. Von St. Gallen. Metzger. Am 20. 7. 38 in den Finger geschnitten, erkrankt am 23. 7. 38. Kopfweh, geringe Nackensteifigkeit, Pharyngotonsillitis, Conjunctivitis, Schweiße, Albuminurie, Verstopfung.

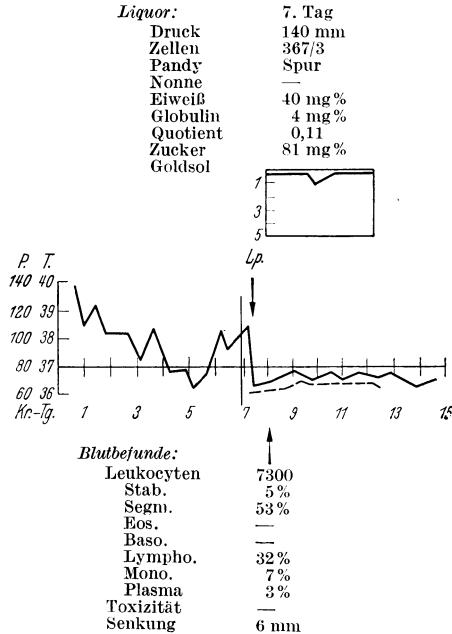
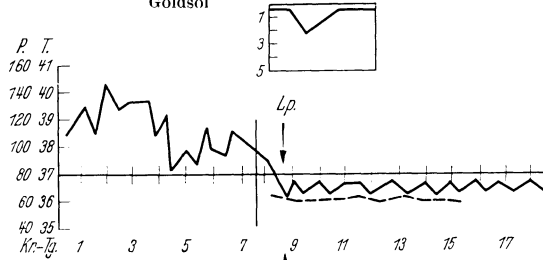


Abb. 8.

Fall 9. A. F. 18jährig. Von Wil (St. Gallen). Käser. Seit 3 Monaten im Beruf tätig. Erkrankt am 18.1.38. Nacken- und Rückensteifigkeit, Lasègue. Kopfweh, leichte Cyanose, Albuminurie, Verstopfung.

<i>Liquor:</i>	9. Tag
Druck	160 mm
Zellen	366/3 Ly + Leukocyten
Pandy	Spur
Nonne	Spur
Eiweiß	22 mg %
Globulin	6 mg %
Quotient	0,27
Zucker	61 mg %
Goldsol	

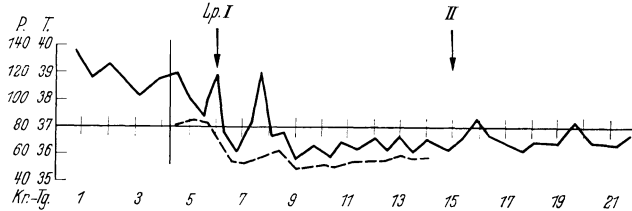


<i>Blutbefunde:</i>		
Leukocyten	7400	
Stab.	7 %	
Segm.	52 %	
Eos.	1 %	
Baso.	2 %	
Lympho.	24 %	
Mono.	7 %	
Plasma	8 %	
Toxizität	(+)	
Senkung	52 mm	12 mm

Abb. 9.

Fall 10. St. J. 28jährig. Von St. Gallen. Metzger. Schon lange Rißwunden zwischen den Fingern. Erkrankt am 23.3.39. Hat vorher zahlreiche kranke Schweine geschlachtet. Starke Nacken- und Rückensteifigkeit, Kopfweh, Lasègue, Schwindel, Tonsillitis, Albuminurie, Verstopfung.

<i>Liquor:</i>	6. Tag	15. Tag
Druck	270 mm	220 mm
Zellen	0/3	40/3 Ly + +
Pandy	Spur	+
Nonne	—	(+)
Eiweiß	32 mg %	46 mg %
Globulin	Spur	4 mg %
Quotient		0,1 mg
Zucker	88 mg %	115
Goldsol		



<i>Blutbefunde:</i>		
Leukocyten	7000	8000
Stab.	25 %	4 %
Segm.	56 %	60 %
Eos.	2 %	1 %
Baso.	—	1 %
Lympho.	15 %	28 %
Mono.	2 %	6 %
Toxizität	(+)	—
Senkung	20 mm	8 mm

Abb. 10.

Fall 11. R. W. 23jährig. Von Abtwil-Rüti (St. Gallen). Käsereiarbeiter. Seit 6 Wochen im Betrieb tätig. Zahlreiche Schweine in letzter Zeit krank. Erkrankt am 21. 8. 39. Spital am 28. 8. 39. Kopfweh, starke Nacken- und Rückensteifigkeit, Lasègue negativ, Erbrechen, leichte Albuminurie.

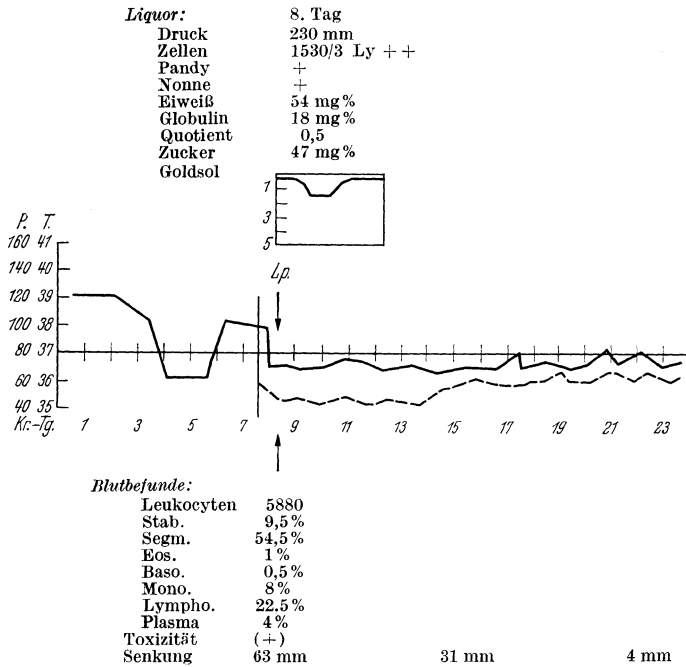


Abb. 11.

B. Symptomatologie.

Gehen wir nun zur allgemeinen Besprechung der Klinik aller unserer Fälle und derjenigen der Literatur über.

a) Beginn.

Die Erkrankung beginnt fast immer akut mit hohem Fieber und meist starken Kopfschmerzen. Zeitweise sind auch Schmerzen in der Appendix- oder Nierengegend beobachtet worden, so daß häufig die Frage einer akuten Appendicitis oder einer Nephrolithiasis erwogen werden muß. Meist bestehen auch katarrhalische Symptome, so daß man bei dem hohen Fieber und dem negativen Lungenbefund an eine zentrale Pneumonie denkt.

b) Fieberkurve.

Das Verhalten der Fieberkurve ist für die Erkrankung typisch. Auch wir konnten in allen unseren Fällen diesen zweigipfligen Verlauf beobachten, allerdings sehr verschieden stark ausgeprägt. Der erste Fieberschub zeigt ziemlich regelmäßig eine Dauer von 4—5 Tagen, Temperatur etwas ondulierend um 38° oder höher. Der Temperaturabfall ist meist kritisch. Es folgt dann ein freies Intervall von etwa 24 Stunden, darauf ein erneuter Fieberanstieg von 1—3 Tagen.

Diese zweite Fieberperiode schwankt in ihrer Intensität sehr stark, kann durch eine einzige niedere Fieberzacke dargestellt werden, dauert aber meist doch etwas länger. Immer aber waren die Temperaturen in unseren Fällen niedriger, als im ersten Schub.

Diese charakteristische Fieberkurve wurde schon von MÜLLER, der die Krankheit unter dem Namen „Molkerei-Grippe“ beschrieben hat, festgestellt. Alle übrigen Autoren, die sich mit der Krankheit beschäftigt haben (PENSO, CHARLEUX, CAMPANACCI, GSELL, URECH, DEMOL, ROCH, WACKER, HADORN u. a.) weisen ebenfalls auf diesen Fieberverlauf hin. Allerdings beschreibt PENSO in seiner ersten Arbeit diejenige Kurve als besonders charakteristisch, bei der der zweite Fieberschub höher ansteigt, während das umgekehrte Verhalten seltener sein soll. Seine späteren Publikationen zeigen dagegen vorwiegend das erstgenannte Verhalten.

In neuerer Zeit häufen sich jetzt auch Beschreibungen von Fällen, bei denen die Fieberkurve absolut uncharakteristisch verläuft und bei denen keine Zweigipfligkeit mehr festgestellt werden kann (GEORGI, PACHE, URECH, HADORN 1938, LAVABRE 1937). Daß es sich auch bei diesen oft rudimentären atypischen Formen wirklich um Schweinehüter-Meningitiden handelt, haben zahlreiche Passageversuche von DURAND u. a. eindeutig bewiesen. Die Autoren konnten in einer Reihen-Überimpfung nach mehreren atypischen Fieberkurven häufig wieder Fälle mit charakteristischem Fieberverlauf feststellen. Mit Wegfall dieses Characteristicums fehlt natürlich auch eines der wichtigsten diagnostischen Zeichen, so daß sich die Diagnose der Erkrankung noch mehr auf die Anamnese und den Verlauf stützen muß.

c) Pulskurve.

Regelmäßig konnten wir auch eine *relative Bradykardie*, wie sie immer wieder beschrieben wird, feststellen. Dieselbe betrug bei Temperaturen zwischen 39 und 40° nur einmal 100 Schläge, meist aber um 80. Diese niedere Pulsfrequenz fanden wir auch im Gegensatz zu einzelnen in der Literatur vertretenen Ansichten bereits im ersten Fieberschub, ausgesprochener allerdings noch im zweiten. Dieses Verhalten ist ein typisches Merkmal in der Differentialdiagnose gegenüber der Poliomyelitis.

d) Meningitische und neurologische Symptome.

Ganz im Vordergrund der klinischen Erscheinungen steht die *Meningitis*. Meningitische Zeichen konnten wir in 6 Fällen bereits zu Beginn der Erkrankung beobachten, was dann auch zur Lumbalpunktion Veranlassung gab. Am ausgesprochensten war meist die *Nackensteifigkeit*, in schweren Fällen auch die *Rückensteifigkeit*. Das LASÈGUESche Phänomen war meist viel weniger deutlich vorhanden. Eigentliche *Druckempfindlichkeit der Wirbel* konnten wir nie feststellen, auch bestand nie Opisthotonus. Daß das meningitische Bild aber nicht parallel den Liquorveränderungen zu gehen braucht, zeigt Fall 7, bei dem trotz einer Liquorzellzahl von 1400/3 Zellen so gut wie keine meningitischen Zeichen vorhanden waren. Die Meningitis dauerte auch während des freien Intervalles an, verstärkte sich aber nachher meist.

Reflexanomalien konnten wir nur im Fall 1 feststellen, wo in der zweiten Phase der OPPENHEIMSche Reflex zeitweise positiv war. Dieser Fall weist auch als

einzigem im Liquor eine Goldsolkurve vom Parenchymtypus auf, ein Zeichen dafür, daß neben der Meningitis auch eine Encephalomyelitis bestanden hat. Im Fall 5, der mir von Herrn Dr. SCHILDKNECHT, Oberarzt am Kantonsspital Münsterlingen, in dankenswerter Weise überlassen wurde, fehlten anfänglich auch die Achillessehnenreflexe, so daß man zunächst an eine Poliomyelitis dachte. Der Verlauf wies dann aber auf die richtige Diagnose. Auf die Differentialdiagnose komme ich später noch zurück.

Die *Kopfschmerzen* waren meist sehr stark und gingen offenbar parallel den Liquorveränderungen. Sie bestanden immer schon in der ersten Fieberphase, gingen mit dem Temperaturabfall zurück, so daß sich mancher Patient schon geheilt fühlte, traten dann aber mit dem zweiten Fieberschub wieder in großer Stärke auf. Die Lumbalpunktion brachte hier oft schlagartig Besserung. Neben den Kopfschmerzen klagten die Patienten häufig auch über *Schwindelgefühl*.

e) Liquorveränderungen.

Wenden wir uns nun den wichtigen *Liquorbefunden* zu. Ich lasse sie hier zuerst summarisch zusammengestellt in einer *Tabelle* folgen, wobei die Untersuchungen in der ersten und zweiten Fieberphase getrennt aufgeführt sind.

Der Liquor ist in allen Fällen vollkommen wasserklar und stets steril.

Die *Druckverhältnisse* ergaben allgemein eine starke oder mäßige Erhöhung des Liquordruckes, wobei aber zwischen den beiden Phasen kein Unterschied gemacht werden kann.

Die *Eiweiß- und Globulinwerte* zeigen ein sehr inkonstantes Verhalten, bewegen sich in leichten Fällen in beiden Phasen in normalen Grenzen, zeigen aber bei schweren Erkrankungen eine Zunahme vorwiegend in der zweiten Fieberperiode.

Die *Goldsolkurven* sind ebenfalls wenig typisch, variieren sehr stark und lassen höchstens aus der Stärke der Veränderung einen Schluß auf die Schwere der Affektion zu. Meist finden sich Kurven vom meningealen Typus, im erstbeschriebenen Fall auch eine vom Parenchymtypus.

Die NONNE- und PANDYSche Reaktion sind je nach den Eiweißwerten negativ oder mehr oder weniger stark positiv ausgefallen.

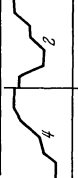

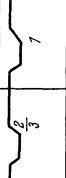

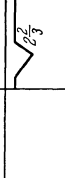
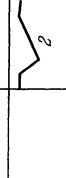
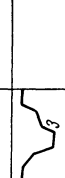
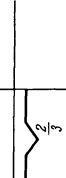
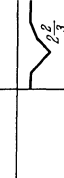
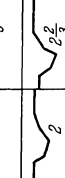
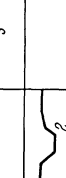
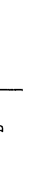












Auch hinsichtlich der *Liquorzuckerwerte* können wir keinen konstanten Befund erheben; allgemein scheint der Zucker eher erhöht zu sein.

Eine gewisse Gesetzmäßigkeit zeigen dagegen die *Zellwerte*. Im ersten Fieberschub ist die Zellzahl im Liquor in der Mehrzahl der Fälle normal, oder doch nur ganz unwesentlich erhöht, während wir in der zweiten Phase eine konstante, oft sehr beträchtliche Zellvermehrung finden, die je nach der Stärke der meningitischen Symptome oder dem Grad der Krankheit verschieden hoch sein kann. Es handelt sich dabei vorwiegend um lymphocytäre Zellelemente. Die Zellerrhöhung ist in einzelnen Fällen, bei denen wir noch spätere Kontrollpunktionen durchführten, beträchtlich, geht also nur langsam zurück.

Stellen wir nun die Liquorbefunde und die neurologischen Befunde der in der Literatur angeführten Fälle zusammen, so können wir folgendes feststellen.

Die Angaben der Autoren differieren außerordentlich stark. Das rührt einmal davon her, daß die Krankheit in einer ganz verschiedenen Intensität verlaufen kann, daß andererseits aber auch die Liquoruntersuchungen zu ganz

Tabelle 1. Liquorbefunde.

		Fall											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Druck mm	I	270	270	200	220	160	210				270		
	II	280	190	210	310			160	140	160	220	240	
Zellen/3	I	12	7	6	7	12	8				0		
	II	583	80	62	60			1400	367	366	40	1530	
Lymphocyten	I												
	II	++		++	1/2			++		1/2	+	++	
Pandy	I	(+)	—	—	—	—	—				Sp		
	II	+	+	—	Sp			+	—	Sp	+	+	
Nonne	I	+	—	(+)	—	—	(+)				—		
	II	(+)	—	(+)	+			+	Sp	Sp	(+)	+	
Eiweiß mg %	I	40	18	24	26	24	24				32		
	II	48	20	20	24				40	22	46	54	
Globulin mg %	I	6	Sp	2	0	4	0				Sp		
	II	22	0	2	0				4	6	4	18	
Quotient	I	0,18	—	0,11	—	0,2	—				—		
	II	0,85	—	0,2	—				0,11	0,27	0,1	0,5	
Zucker mg %	I	100	84	95		85	77				88		
	II	72	66	68					81	61	115	47	
Goldsol	I												
	II												

I erster, II zweiter Fieberschub.

verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung vorgenommen wurden, und daß sich somit keine Vergleiche der einzelnen Resultate vornehmen lassen. Außerdem fehlen Kontrollpunktionen am gleichen Patienten vielfach. Reihem wir aber die gefundenen Resultate in die beiden Fieberphasen ein, so können wir auch hier analoge Feststellungen mit Zellvermehrung bis zu 3000 Zellen in der zweiten Phase und fast vollständigem Fehlen einer Zellvermehrung in der ersten Fieberphase machen. In den Eiweiß- und Druckverhältnissen läßt sich wie in unseren Fällen keine bestimmte Gesetzmäßigkeit feststellen. Für diese Beurteilung können allerdings nur Erkrankungen mit typischem zweigipfligem Fieverlauf berücksichtigt werden, da bei den anderen Beobachtungen die Zweiteilung naturgemäß wegfällt.

HADORN hat 1938 zwei Fälle von erkrankten Metzgerburschen publiziert, bei denen er bereits in den ersten Tagen eine sehr starke Zellvermehrung feststellen konnte. Es handelte sich dabei um monocystenartige große Zellen. Die beiden Fälle müssen also als typisch angesehen werden.

Neben den typischen Erkrankungen mit Meningitis kommen sicher *rudimentäre Formen* vor, bei denen dieses wichtigste Symptom fast oder ganz fehlt. Wir haben schon bei einem unserer Fälle gesehen, daß das klinische meningitische Bild trotz starker Zellvermehrung im Liquor (1400/3) gering war. Dagegen können aber Liquorveränderungen auch ganz fehlen. Daß es sich dabei trotzdem um eine *maladie des porchers* handeln kann, haben die Übertragungsversuche von DURAND (1936/37) bewiesen, der in seinen Passagen wiederholt Fälle ohne Meningitis und ohne pathologischen Liquorbefund beobachten konnte, die sich aber trotzdem als virulent erwiesen. Ich komme auf diese experimentellen Untersuchungen später noch genauer zurück.

f) Blutveränderungen.

Weitere wichtige Befunde sind die Blutbefunde. Ihre Zusammenstellung folgt ebenfalls nach den beiden Fieberphasen getrennt in der folgenden *Tabelle 2*.

Tabelle 2. Blutbefunde.

		Fall										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Leukozyten	I	14000	5700	10100	5500	9400	8300					7000
	II	7000		8000	5000	7000		5800	7300	7400		5800
Neutrophile %	I	94	72	91	72	76	65				81	
	II	45		62	62	68		56	58	59		64
Davon Stabkernige %	I	17	23	45	31	viele	15				25	
	II	6		11	8	wenig		2	5	7		5,5
Toxizität	I	++	++	+	(+)	(+)	(+)				(+)	
	II	++		(+)	—	—		+	—	(+)		(+)
Lymphocyten %	I	5	18	7	20	15	24				15	
	II	43		30	26	23		32	35	31		26,5
Senkung mm/Std.	I	9	69	3	18	19	12	8			20	
	II	21	46		18			16	6	32		63

I erster, II zweiter Fieberschub.

Regelmäßig besteht zu *Beginn* der Erkrankung eine mehr oder weniger hochgradige *Leukocytose* mit *Neutrophilie* und oft starker *Linksverschiebung*. Die Neutrophilen zeigen fast immer eine *toxische Granulierung* je nach der Schwere der Affektion.

Während des *zweiten Fieberschubes* finden sich dann *normale bis leicht erhöhte Zellwerte* mit einer relativen *Lymphocytose*, die z. B. in einem Fall sehr hohe Werte annimmt (43%) und wobei sich auch junge Reizformen finden. Mit Abklingen der meningealen Erscheinungen kehrt dann auch das Blutbild zu normalen Werten zurück.

Das Verhalten der *Monocyten* und *Eosinophilen* ist uncharakteristisch.

Dieses Verhalten der Blutzellen scheint typisch zu sein und findet sich auch bei der Durchsicht der Literaturfälle. Inwieweit zwischen der Blutlymphocytose und der lymphocytären Meningitis ein Zusammenhang besteht, läßt sich nicht sicher entscheiden.

Die *Blutsenkungsgeschwindigkeit* ist meist erhöht, aber nicht typisch und liefert keinerlei charakteristische Anhaltspunkte.

Die bis jetzt aufgeführten Krankheitssymptome und Befunde gehören obligatorisch mehr oder weniger ausgesprochen zum Krankheitsbild der maladie des porchers. Wenden wir uns nun den weniger wichtigen *fakultativen Symptomen* zu.

g) Fakultative Symptome.

Fast regelmäßig besteht eine *Albuminurie*, die oft beträchtliche Werte annehmen kann. Im Urinsediment finden sich hyaline und granulierte Zylinder, Leukocyten, hie und da auch Erythrocyten. Die Albuminurie ist oft recht hartnäckig, verschwindet aber immer.

Vereinzelte tritt auch während der Erkrankung, meist in den ersten Tagen, ein morbilliformes oder urtikarielles *Exanthem* auf, das stark juckt und sehr flüchtigen Charakter hat. Wir konnten es in unseren Fällen zweimal beobachten, FANCONI beschreibt als charakteristisch auch ein rotes kleinfleckiges *Enanthem* am weichen Gaumen, wie er es bei einem Fall beobachten konnte; wir selbst sahen es nie.

Die öfters beschriebene *Milzvergrößerung* konnten wir nur in einem Fall beobachten. Eine Leberschwellung ist schwierig zu beurteilen.

Häufig treten sehr starke *Schweiße* auf. Diese sollen nach Angaben einzelner Autoren einen oft stinkenden Charakter haben, der an Schweineausdünstung erinnern soll. Auch dies konnten wir nie feststellen.

Katarrhalische Erscheinungen der oberen Luftwege fehlen zu Beginn der Erkrankung in unseren Fällen nie. Es bestand entweder eine leichte *Pharyngotonsillitis* oder sogar eine *Tracheobronchitis*. Daß hie und da zuerst die Diagnose auf beginnende Pneumonie gestellt wird, habe ich früher schon erwähnt. Eine *Conjunctivitis* in stärkerem Ausmaß konnten wir nicht beobachten, dagegen häufig eine leichte konjunktivale Injektion. Kürzlich hat BABEL aus der Klinik FRANCESCHETTI-Genf, eine für maladie des porchers charakteristische *Iridocyclitis* beschrieben. Wir fanden dieses Symptom bei einem Fall, den ich Herrn Dr. SCHMID, Schaffhausen, verdanke. Es handelte sich hier um eine meningeale Erkrankung, die auf Schweinehüter-Meningitis sehr verdächtig war, in ihrem Verlauf aber so atypisch erschien, daß der Krankheitsfall hier nur erwähnt sei; in unseren 11 Fällen figuriert er nicht.

Weitere wichtige Symptome betreffen den *Magen-Darmtrakt*. In nicht ganz der Hälfte der Fälle bestanden *Durchfälle*, in einem kleineren Teil *Verstopfung*. Die Stühle sollen oft ausgesprochen stinkend sein und an Schweinekot erinnern. Wir konnten diese Beobachtung nicht machen. Initial besteht hie und da Erbrechen oder Brechreiz. Daß die Erkrankung manchmal mit Darmsymptomen beginnt, die an appendicitische Attacken erinnern können, habe ich früher schon erwähnt.

Speziell von URECH wird auch auf eine ausgesprochene Neigung zu *Blutungen* hingewiesen. Nasenbluten konnten wir hie und da beobachten, dagegen nie Blutungen aus dem Rectum, die oft sehr stark sein sollen.

4. Epidemiologie.

a) Geographische Verteilung.

Die Maladie des porchers weist eine eigentümliche geographische Häufung auf, welche offenbar mit der Berufstätigkeit der Bevölkerung zusammenhängt.

Bei den Erkrankten handelt es sich fast regelmäßig um Leute, die in Käsereien tätig sind, wo immer auch eine große Schweinezucht besteht, oder um Landwirte. Neuerdings werden auch Beobachtungen von an *Maladie des porchers* erkrankten Metzgern beschrieben, die sich bei der Arbeit meist durch kleine Schnittverletzungen infiziert haben.

Die Gegenden, in denen die Krankheit bis jetzt beobachtet wurde, sind Savoyen, das italienische Alpengebiet, die Westschweiz, der Kanton Bern. Unsere Beobachtungen stammen alle aus dem St. Gallerland, bzw. Thurgau.

Ich möchte nun kurz die wichtigsten Mitteilungen über die *Maladie des porchers* zitieren, die auch die *geographische Verteilung* der Krankheit am besten zeigen:

Aus **Savoyen** stammen folgende Mitteilungen:

Dr. BOUCHET von Cruseilles referierte 1935 über 80 selbst beobachtete Fälle.

Dr. L. BOUCHET de Frangy hat 1936 etwa 15 Fälle beobachtet und weist speziell auf das Fehlen der meningitischen Reaktion hin. Eine dieser Erkrankungen diente als Ausgangspunkt für die experimentellen Untersuchungen von DURAND.

Dr. CHARLEUX von Annemasse berichtet bis 1936 über 5 Erkrankungsfälle. Später hat er noch weitere 5 beobachtet.

Ecole Nationale d'industrie laitière de la Roche-sur-Foron. Seit der Gründung der Schule wurden unter 20 Schülern jährlich etwa 4 Erkrankungsfälle beobachtet.

Fromagerie de Groizy-le-Plot berichtet über 8 Fälle.

Dr. CHANCEREL (la Roche-sur-Foron) beschreibt 1935 zwei typische und einige offenbar mehr abortive Krankheitsfälle.

Dr. CORAJOD (Bonneville) 2 Fälle (1936).

Dr. LAPINÉ (Annemasse) 1924 und 1935, berichtet über 9 Fälle, von denen einer einen Schlächter betrifft.

Dr. BRIFFAZ von Bonneville hat 10 Erkrankungen beobachtet. Einer dieser Fälle betrifft einen Mechaniker, der aus Gefälligkeit einen Schweinestall geputzt hatte, eine Arbeit, die er früher nie getan habe. 14 Tage später erkrankte er.

Prof. PENSO hat 1926 in Chablais und in der Gegend von Annecy zusammen mit den dortigen Ärzten etwa 100 Erkrankungen beobachtet. Er hat darüber referiert am Hygiene-Kongreß in Paris, 1936.

Im Departement Loire hat Dr. BOCCA von St. Etienne den ersten Fall dieser Gegend in der Société Médicale des Hôpitaux de Lyon beobachtet.

Aus **Oberitalien**, speziell aus der Gegend von Parma wurden von Prof. CAMPANACCI (1936) zahlreiche Fälle beschrieben. Weitere Mitteilungen stammen von PENSO (1936).

Aus der Schweiz liegen folgende Berichte vor:

1. Westschweiz. *Porcherie de la Rippe*: 2 Erkrankungsfälle (WACKER 1936).

Ecole cantonale de Fromagerie de Moudon (Waadt). Hier sind seit 5 Jahren Erkrankungen beobachtet. Im ganzen ungefähr 20 Fälle. Die Erkrankung ist dort bekannt unter dem Namen „dengue des tommiers“ (Tomme = Weichkäse).

Dr. GALLANDAT de Moudon berichtet über mehrere Erkrankungen.

Dr. FRANCKEN (Bégnins, Waadt): 7 Kranke seit 1930.

Dr. MENTHONNEX (Oron, Waadt): 20 Fälle, bei denen häufig sehr wenig meningeale Erscheinungen beobachtet wurden.

URECH (Hôpital Saint-Loup, Waadt) berichtet in der Revue Médicale de la Suisse Romande 1934 über 20 Erkrankungen aus der Gegend von La Sarraz, nachdem er 1932 bereits 8 Fälle demonstrieren konnte.

DEMOLE, Genf, hat auf Grund einer Untersuchung in der Porcherie de Perly 15 Fälle beschrieben.

Im Kanton *Freiburg* ist bis jetzt erst 1 Erkrankungsfall mitgeteilt worden (Dr. PÉROULAX, Bulle).

2. Kanton Bern. MÜLLER hat 1932 als erster in der Schweiz aus der Molkereischule in Rütli-Zollikofen mehrere Fälle von sog. „*Molkereigrippe*“ beschrieben, die als typische *Maladie des porchers* imponieren. Die Beobachtungen datieren seit dem Jahr 1925, vereinzelt auch schon früher. Der Autor hat bereits damals die Krankheit mit der beruflichen Tätigkeit der Erkrankten in Zusammenhang gebracht.

HADORN, der Nachfolger von MÜLLER am Tiefenauspital, Bern, berichtet 1938 ebenfalls aus der Molkereischule Rütli über mehrere Fälle. Außerdem beschreibt er 2 Erkrankungen bei Metzgern, welche im Liquor eine starke Zellvermehrung mit monocytoiden Zellen aufwiesen.

3. Kanton Basel. STAEHELIN und FATZER beschreiben 1932 2 Erkrankungen, davon eine mit atypischem Fieberverlauf. Die andere betrifft einen Soldaten, der nach dem Dienst an einer typischen Schweinehüter-Meningitis erkrankte, nachdem er im Wiederholungskurs während eines Marschaltes in einem Trog gelegen hatte, in dem vorher tote Schweine abgebrüht worden waren. An der Uniform des betreffenden fanden sich nachher Schweineborsten.

4. Kanton Zürich. LOEFFLER hat 1936 erstmals einen Fall eines erkrankten Gärtners demonstriert, der aus Liebhaberei eine Schweinezucht betrieb. Eine weitere Beobachtung stammt von FANCONI 1938. Der Autor beschreibt einen typischen Krankheitsfall, bei dem er ein feinfleckiges rotes Enanthem am Gaumen beobachtet, das er als typisch bezeichnet und als differentialdiagnostisches Merkmal angibt.

5. Kanton St. Gallen und Thurgau. GSELL hat 1937 den ersten Fall aus Fischingen beschrieben.

Unsere oben aufgeführten Erkrankungsfälle stammen von Waldkirch, Lömmenswil, Bernhardzell, Häggenswil, Altnau (Thurgau), St. Gallen, Wil, Abtwil.

Außer unseren Mitteilungen liegen bis jetzt keine anderen Berichte vor.

Nach Angaben von WACKER (1936) sind bis jetzt *keine Fälle* bekannt in *Dänemark, Schweden, Norwegen, Bulgarien*. Auch aus *Deutschland* scheinen *keine* Mitteilungen vorzuliegen.

Bei Übersicht dieser geographischen Verteilung hat man den Eindruck, daß die Erkrankung sich von einem Zentrum aus, welches in Savoyen und der Westschweiz liegt, auszubreiten beginnt. Es ist anzunehmen, daß auch in anderen Gegenden die Krankheit, sobald sie näher bekannt ist, häufiger beobachtet werden wird.

b) Altersverteilung.

Die maladie des porchers betrifft vorwiegend *jüngere männliche Personen*. Unser ältester Kranker war 30, unser jüngster 17 Jahre alt. Auch in der Literatur sind die Angaben entsprechend. Ob diese Eigenschaft ein Charakteristicum der Krankheit ist, oder, wie verschiedene Autoren meinen, sich nur dadurch erklärt, daß eben meist junge Männer in den oben genannten Berufen tätig sind, kann nicht sicher entschieden werden. Wahrscheinlich trifft die letztere Ansicht zu, da sowohl einzelne Ausnahmen, wie experimentell erzeugte Krankheitsfälle bei älteren Individuen beobachtet worden sind und zwar bei Männern und bei Frauen.

c) Berufliche Tätigkeit.

An maladie des porchers erkranken *Käser, Viehknechte* und *Metzger*, also alles Leute, die beruflich mit Schweinen zu tun haben.

Ferner betrifft die Krankheit allgemein Leute, die noch *nicht lange in ihrem Beruf* tätig sind, d. h. noch nicht lange mit Schweinen in Kontakt waren. In unseren Fällen schwankt diese Zeit zwischen 2 und 6 Monaten. Sie wird auch andernorts analog angegeben.

d) Jahreszeitliche Verteilung.

Die maladie des porchers tritt meist in den *Sommer- und Herbstmonaten* auf, was auch wir an unserem Material wieder bestätigt fanden. Nur ein einziger Fall kam im Januar ins Spital, alle anderen zwischen Juni und Oktober.

5. Ätiologie.

a) Erreger.

Die Erkrankung nur gewisser Berufskategorien, die mit Schweinen zu tun haben, erregte schon immer der Verdacht, daß diese mit der Erkrankung in Zusammenhang zu bringen seien. Über die Art des Erregers war man sich freilich lange im unklaren.

Die Tatsache, daß es gelungen war, die Krankheit von Mensch zu Tier, von Mensch zu Mensch, und von Tier zu Tier zu übertragen, bewies einwandfrei, daß es sich um eine Infektionskrankheit handeln mußte. Dafür sprach auch das ganze klinische Bild. Alle bakteriologischen und serologischen Untersuchungen waren aber zunächst negativ ausgefallen.

Dank den Arbeiten von DURAND (1936/37) und seinen Mitarbeitern konnte dann der Erreger festgestellt werden, und zwar als ein *Virus*, das durch die Chamberlain-Kerze L 2, nicht aber durch L 3 filtrierbar ist. Filtrationsversuche mit infiziertem Blut und Überimpfung auf gesunde Individuen haben dies eindeutig bewiesen. Die Übertragung von Mensch auf Tier und umgekehrt mit genau dem gleichen Krankheitsbild haben auch die Identität der Schweineerkrankung mit derjenigen des Menschen gezeigt. Auch der Sitz des Virus konnte nachgewiesen werden, und zwar mit Hilfe zahlreicher Passageversuche, die obige Autoren durchgeführt haben.

b) Experimentelle Untersuchungen.

Die wesentlichen Versuche von DURAND seien hier besonders beschrieben. Es wurden zahlreiche Überimpfungen von Blut, Urin, Liquor, Stuhl, Augen- und Nasensekret und Organextrakten von Erkrankten auf andere Menschen im Sinn einer Fiebertherapie vorgenommen. Ähnliche Untersuchungen wurden auch im Tierexperiment durchgeführt.

Die meisten Übertragungsversuche wurden mit *Blut* vorgenommen, und zwar als Vollblut, meist mit Citrat versetzt oder defibriniert. Dabei konnte festgestellt werden, daß Blutentnahmen während der ersten 5 Tage der Erkrankung sich als virulent erwiesen, während mit später entnommenem Blut keine Reaktion mehr erzeugt werden konnte. Das Blut wurde in Mengen von 1—40 ccm intravenös oder intramuskulär injiziert. Versager konnten nie beobachtet werden. Das *Blut* muß somit als *Hauptträger des Virus* angesehen werden.

Die Ausgangserkrankung lieferte einer der zahlreichen Fälle von Dr. BOUCHET 1935 in Frangy, und zwar eine Erkrankung ohne meningale Reaktion. Die intramuskuläre *Blutimpfung* führte in einer ersten menschlichen Passage nach 12tägiger Inkubation zu einem 6 Tage dauernden starken Fieberschub ohne Meningitis. Die am 5. Tag der Krankheit ausgeführte Blutentnahme bewirkte bei Überimpfung nach wieder 12tägiger Inkubation eine hochfieberhafte Erkrankung mit seröser Meningitis (im Liquor 48 Zellen), Conjunctivitis und lytischer Entfieberung in der 4. Woche. Die dritte Passage mit Blut vom 2. Fiebertag, wobei Impfungen auf verschiedene Patienten vorgenommen wurden, zeigte beim ersten Fall doppelgipflige Fieberkurve nach 6tägigem Intervall mit ausgesprochener Meningitis (Liquorzellen 1400) und Conjunctivitis; beim zweiten Patienten nach 7tägiger Inkubation eine nur 4tägige Fieberreaktion mit Albuminurie, aber ohne Meningitis. Ein dritter Patient endlich wies nach 8 Tagen einen Fieberschub mit Exanthem und Conjunctivitis von 6tägiger Dauer auf, ebenfalls ohne Meningitis. Eine Reinjektion 4 Monate später mit virulentem Blut, ergab im Gegensatz zu Testfällen keine Reaktion, so daß Immunisierung durch die erste Erkrankung anzunehmen ist. Ein vierter gleichzeitig geimpfter Patient machte nach 6 Tagen eine 2phasische Fiebererkrankung mit Darmsymptomen ohne Meningitis durch.

Aus den zahlreichen Passagen werden in einem Übersichtsbericht von LAVABRE (1938) besonders hervorgehoben: Eine 6. Passage, die nach 7tägiger Inkubation eine typische 2gipflige Fieberkurve mit Meningismus zeigte, wo aber bei 2maliger Lumbalpunktion keine

Zellerhöhung zu finden war; eine 8. Passage mit atypischer Form (Fieber und Erythem); eine 16. Passage mit intralumbaler Impfung von Blut, die nach 5tägiger Inkubation von einer intensiven Meningitis gefolgt war, die sich über 2 Fieberschübe hinzog, bei der aber die Lumbalpunktion erst nur 2, später 6 Zellen im Liquor ergab.

Nicht so konstant waren die Übertragungsversuche mit *Liquor cerebrospinalis*. So war z. B. in einer 18. Passage, bei intralumbaler Impfung von Liquor ohne Zellvermehrung, nach 14 Tagen eine hochfebrile Erkrankung mit Conjunctivitis ohne Meningitis feststellbar. Ein anderer Fall ergab bei Injektion eines stark pathologischen Liquors (1400/3 Zellen) überhaupt keine Reaktion, während eine spätere Blutübertragung ein positives Resultat zeigte. Andererseits konnten aber auch Liquorüberimpfungen mit positivem Resultat vorgenommen werden, und zwar mit einem Liquor, der keinerlei cytologische Veränderungen aufwies.

Die fast konstante Albuminurie hatte schon immer den Verdacht erweckt, daß die Ausscheidung des Virus mit dem *Urin* erfolgen könnte. Entsprechende Verimpfungsversuche haben dies bestätigt.

In einer 4. Passage konnte DURAND bei intramuskulärer Impfung mit aseptisch am 7. Krankheitstage entnommenem Harn, eine Krankheit erzeugen, die das Vollbild der Schweinezüchterkrankheit zeigte, mit fast 3wöchiger Fieberkurve, Conjunctivitis, Exanthem, Albuminurie und Meningitis (125/3 Zellen im Liquor).

In einer weiteren Übertragung konnte nach Filtration einer *Stuhlaufschwemmung* des erkrankten Tieres durch L2 beim geimpften Versuchstier eine typische meningitische Erkrankung erzeugt werden.

Versuche, die Krankheit mit *Konjunktivalsekret*, *Speichel-* und *Nasensekret* zu übertragen, blieben resultatlos.

Dagegen zeigten sich Verimpfungen mit *Organextrakten*, wie Gehirn, Darm, Nieren und Leber in den meisten Fällen virulent.

Zusammenfassend zeigen die Versuche:

1. Die experimentelle Krankheit kann die verschiedensten Formen annehmen, wobei selten alle Symptome vorhanden sind.
2. Die Fieberkurve ist oft vollkommen atypisch.
3. Die meningitischen Symptome können fast oder ganz fehlen. Auch ein nicht veränderter Liquor kann virulent sein.
4. Das Virus ist enthalten im Blut, im Liquor und in einzelnen Organen. Die Ausscheidung erfolgt mit den Exkrementen.

Von URECH, PACHE und GEORGI, 1938, wurden ähnliche experimentelle Untersuchungen vorgenommen, und zwar als Fiebertherapie bei Schizophrenen. Die Autoren konnten hierbei nie meningitische Bilder beobachten. Es mag dies damit zusammenhängen, daß der Virusstamm, der dabei Verwendung fand, auch in den Spontanfällen nie eindeutige Meningitiden hervorgerufen hatte. Die Fieberkurve trat jedoch ziemlich typisch auf, und außerdem konnten in einigen Fällen Pyramidensymptome, wie BABINSKI usw. als Zeichen leichter encephalitischer Erscheinungen beobachtet werden.

Auch wir haben in einem Falle eine Übertragung auf einen alten Psychotiker vorgenommen, wobei nach genau 10 Tagen ein mehrtägiger, allerdings nur leichter Temperaturanstieg erfolgte. Die Blutentnahme und Weiterverimpfung auf einen zweiten Patienten erzeugte auch bei diesem nach 10 Tagen einen mehrtägigen Fieberanstieg. Meningeale oder neurologische Veränderungen konnten nicht beobachtet werden, waren auch bei den zum Teil gelähmten Patienten nicht sicher beurteilbar.

c) Immunität.

Die *Maladie des porchers* hinterläßt als Infektionskrankheit eine allgemeine Immunität. Zweiterkrankungen wurden bis vor kurzem nie mitgeteilt. Immer-

hin sind letzthin doch vereinzelt Rezidivfälle von URECH und GEORGI (1938) beschrieben worden, die zum Teil das Vollbild der Erkrankung boten. Im ganzen dürften sie aber selten sein.

d) Übertragung.

Mit der Feststellung der Ausscheidung des Virus durch die Exkremente scheint auch die Frage der *Übertragung* vom Schwein zum Menschen ziemlich geklärt.

Anfänglich wurden von den meisten Autoren Zwischenwirte als Überträger angenommen. Dafür sprachen zunächst folgende Punkte: Die Krankheit ist nicht ansteckend, nie konnten spontane Übertragungen von Mensch zu Mensch beobachtet werden, obwohl keine besonderen sanitären Maßnahmen getroffen worden waren. PENSO war zuerst der Ansicht, daß die Übertragung vom Tier zum Menschen ähnlich wie bei der Dengue oder dem Papataci-Fieber erfolge, Krankheiten, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der *Maladie des porchers* haben und bei denen Zwischenwirte als Überträger nachgewiesen sind.

Mücken als Überträger können abgelehnt werden, da die Krankheit sonst nicht nur an gewisse Berufsschichten und ein ganz bestimmtes Milieu gebunden wäre.

Eher in Betracht kamen die Parasiten des Schweines, die Zecke und der Floh. Die Zecken konnten eliminiert werden. DURAND (1936/37) und PENSO (1938) haben in speziellen Musterstallungen, von denen aus wiederholt Erkrankungen aufgetreten waren, keine Parasiten nachweisen können. Außerdem spricht auch eine Eigentümlichkeit der Zecken gegen ihre Rolle als Zwischenträger. Sobald sich die Tiere mit dem Blut ihrer Wirte vollgesogen haben, fallen sie ab und verlieren dabei schon bei etwas tieferer Außentemperatur alle Aktivität. Das Auftreten von einzelnen Erkrankungen im Winter spricht also durchaus gegen diese Theorie.

Auch die Flöhe konnten ausgeschlossen werden. Häufig sind sie gar nicht zu finden. Außerdem haben experimentelle Untersuchungen gezeigt, daß Individuen, die von Flöhen gestochen wurden, welche man vorher auf erkrankte Schweine gesetzt hatte, vollkommen gesund blieben, später aber auf entsprechende Blutinjektion die Krankheit aquirierten.

So bleibt eigentlich nur der einfachste Weg, derjenige der *direkten Übertragung* übrig. Die Schweine leben meist in Schmutz und Schlamm, der mit ihren Exkrementen, die nachgewiesenermaßen das Virus enthalten, vermischt ist. Daß die Schweinehüter und die die Tiere besorgenden Personen oft damit in Berührung kommen, ist klar. Die Infektion erfolgt entweder, wie bei allen Viruskrankheiten anzunehmen ist, durch die Schleimhäute, speziell den Rachen, oder direkt durch die Haut, wobei kleine Wunden stark begünstigend wirken. Auch diese beiden Annahmen konnten im Tierexperiment nachgewiesen werden, indem es gelang, die Infektion durch Einreiben der Nase, des Rachens und der Haut mit infiziertem Kot hervorzurufen.

Es ist daher verständlich, daß immer wieder Beobachtungen an erkrankten Metzgern beschrieben wurden, die sich beim Schlachten von Schweinen infiziert haben, sei es durch Schnittverletzungen, oder sonst kleine Risse in die Haut. Auffallend ist dabei, daß nie eine lokale Wundreaktion oder eine Lymphangitis beobachtet werden konnte.

Der Einwand PENSOs, daß bei der Ausbreitung der Krankheit durch den Kot viel häufiger Landwirte, die mit Schweinen nichts zu tun haben, die aber mit Schweinemist düngen, erkranken müßten, läßt sich ebenfalls widerlegen. Die Laboratoriumsversuche haben gezeigt, daß das *Virus* gegen *alle äußeren Einflüsse*, wie Licht, Wärme, Kälte usw. *sehr empfindlich* ist, und somit seine Virulenz rasch verliert. Diese Bedingungen sind aber z. B. beim Düngen gegeben.

e) Krankheit der Schweine.

Gehen wir nun zu der *Erkrankung der Schweine*, dem eigentlichen Ausgangspunkt der menschlichen Krankheit, über. Grundlegend sind hier die sehr eingehenden Arbeiten von PENSO und seinen Mitarbeitern, sowie Forschungen der bereits oben erwähnten Autoren (DURAND u. a. 1938).

PENSO hat als einer der ersten einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung der Schweine und der menschlichen Krankheit angenommen. Er stellte fest, daß an Orten, wo die *Maladie des porchers* auftrat, immer auch Erkrankungen junger Schweine beobachtet werden konnte. Diese Schweinekrankheit verlief meist in zwei verschiedenen schweren Formen, zum Teil mit großer Mortalität. Die Erkrankung beginnt mit leichten Verdauungsstörungen, stinkenden Durchfällen, etwas Fieber und Erregungszuständen, bei denen richtige epileptiforme Krämpfe auftreten können. Zeitweise rennen die erkrankten Tiere wild herum, zeigen Speichelfluß, hie und da Nasenbluten, meist auch ausgesprochene Nackensteifigkeit. In einigen Fällen überwiegen die meningitischen Symptome vollständig, die Tiere werden vollkommen steif und kommen dann rasch ad exitum.

Lassen wir uns von *unseren Patienten* über die Erkrankung der Schweine berichten, so können wir hier immer wieder ähnliche Beobachtungen hören. Die Tiere sind nach dem hiesigen Sprachgebrauch „*bärhäutig*“, d. h. sie zeigen Freßunlust, Durchfälle, Zittern in den Beinen, Nackensteifigkeit, drehen ständig den Kopf von einer Seite zur andern, bekommen Wutanfälle, oft auch richtige Krämpfe und müssen manchmal geschlachtet werden. Der Zustand dauert einige Tage. Meist erholen sich die Tiere vollständig und bleiben dann gesund.

Die *experimentell* erzeugten Krankheiten bei den Schweinen zeigten ein gleiches Krankheitsbild, wie die Spontanfälle. Auch hier traten in einem Teil der Fälle schwere Fieber und meningitische Erscheinungen auf. Ein anderer Teil der Erkrankungen verlief aber ganz bland und ohne große Reaktion. Das Blut dieser Tiere zeigte sich aber virulent, sie waren gegen eine Reinfektion immun, ein Zeichen dafür, daß sie die Erkrankung effektiv durchgemacht hatten.

Nach diesen experimentellen Feststellungen muß angenommen werden, daß auch unter den Spontanerkrankungen zahlreiche Abortivfälle vorkommen, die aber nicht erkannt werden.

Diese Erkrankung der Schweine läßt sich nach PENSO mit keiner anderen identifizieren, insbesondere ist sie nicht identisch mit der sog. Schweinepest. Gekreuzte Immunitätsversuche haben das eindeutig bewiesen. Einen Namen für diese Erkrankung hat PENSO bis jetzt noch nicht angegeben.

Bei der Überimpfung auf *andere Tiere* erwiesen sich als *empfindlich*: Katzen, Ratten (sehr empfindlich), Frettchen. Weniger gut reagierten Affen, Kaninchen, Mäuse, meist nicht Meerschweinchen. Mit Ausnahme der Schweine blieb die Symptomatologie auf einen Fieberschub beschränkt.

Die *anatomischen* Veränderungen zeigen nach DURAND makroskopisch meist nur eine Milzvergrößerung, mikroskopisch dagegen bei sämtlichen Tieren Veränderungen ähnlich wie beim Flecktyphus, und zwar leukocytaire Infiltrationen, sowie endotheliale Wucherungen in der Leber, Reticulumhyperplasie in der Milz, hyperplastische Schwellung der tracheobronchialen Lymphdrüsen, vermehrte Infiltration der Darmzotten, diffuse Hyperämie der Hirnhäute (Kongestion). PENSO weist dagegen auf zahlreiche punktförmige Hämorrhagien im Intestinaltrakt, Nierenbecken, Larynx, Gehirn und Meningen hin. In der Leber, der Lunge und in den Nierentubuli fand er perivasculäre Infiltrate, in denen ein starker Reichtum an eosinophilen Zellen auffiel.

Zusammenfassend haben die tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt, daß es sich um ein ganz bestimmtes Krankheitsbild handelt, das zwar selten alle Symptome gleichzeitig aufweist, das aber der menschlichen Erkrankung analog ist. Die gekreuzten Übertragungen von Tier auf Mensch und umgekehrt haben ja auch die Identität der Krankheit bewiesen.

6. Differentialdiagnose.

Die *Diagnose* der Maladie des porchers ist also oft nicht leicht, läßt sich auch nicht immer beweisen, solange wir eben den Erreger nicht eindeutig nachweisen können. Bedingung für die Annahme einer Schweinehüter-Krankheit ist eine

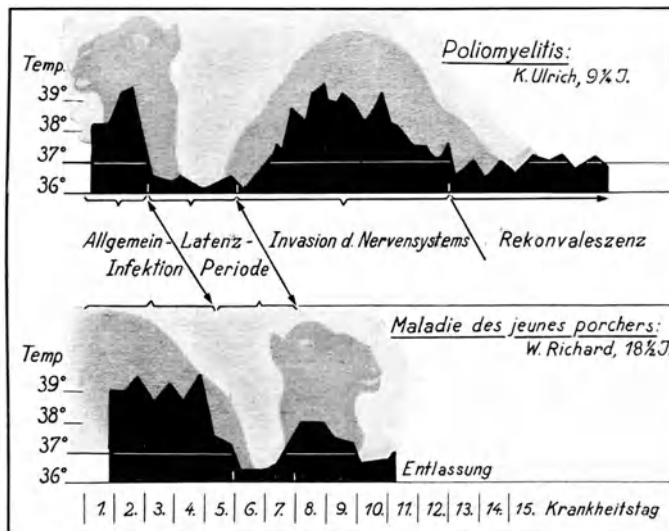


Abb. 12. Biphasischer Verlauf der Fieberkurve (Dromedartypus) bei der Poliomyelitis und der Schweinehüterkrankheit. (Aus FANCONI: Abakterielle Meningitiden).

zuverlässige Anamnese, sowie das Vorhandensein wenigstens einer der beiden Hauptcharakteristica, die typische Fieberkurve oder die Meningitis. Bei uncharakteristischem Fieverlauf oder bei fehlender Meningitis, ist die Diagnose aus den klinischen Symptomen meist nicht zu stellen. Häufig wird man die Krankheit anfänglich nur vermuten, sie läßt sich erst im Verlauf bestätigen. Eine Blutübertragung und Überimpfung kann die Diagnose sichern.

Schwierig ist somit auch die *Differentialdiagnose*, und die Abgrenzung gegen andere meningeale Krankheiten oder Erkrankungen mit Meningismus. Praktisch am wichtigsten ist die Unterscheidung gegenüber der *Poliomyelitis anterior acuta*. Da dieselbe ebenfalls vorwiegend im Sommer aufzutreten pflegt, werden wir manchmal diese Unterscheidung zu machen haben, was oft einfach unmöglich ist. Für Schweinehüter-Krankheit spricht dann die Anamnese (Beschäftigung mit Schweinen), starke Kopfschmerzen, der relativ gute Allgemeinzustand, die normalen Reflexe (Ausnahmen vorbehalten) und der Fieberverlauf. Während bei der Poliomyelitis auf eine kürzere Fieberphase ein länger dauernder zweiter Schub folgt, ist bei der Schweinehüter-Krankheit der erste Fieberschub der längere. Von französischen Autoren wird vom „Plateau“ des ersten und vom „clocher“ des zweiten Fieberschubes gesprochen. FANCONI hat auf den verschiedenen Dromedartypus nach beiliegendem Schema hingewiesen.

Vor allem aber besteht im Gegensatz zur Tachykardie der Poliomyelitis eine relative Bradykardie und ein oft toxisches Blutbild, wie wir es bei der HEINEMEDINSCHEN Krankheit selten sehen. Im Zweifelsfall werden wir aber doch eher die Diagnose auf Poliomyelitis als der schwereren Krankheit stellen und die entsprechenden therapeutischen Konsequenzen ziehen.

Gegenüber den andern Erkrankungen mit Meningitis serosa müssen wir die übrigen Symptome wie Drüsenschwellung und charakteristischen Blutbefund beim PFEIFFERSCHEN Drüsenfieber, Pneumonie usw. heranziehen. Eine Meningitis serosa sympatica muß durch genaue Untersuchung der Ohren und Nebenhöhlen ausgeschlossen werden. Die bakteriellen Meningitiden lassen sich durch den Liquorbefund, außerdem durch den ganzen Aspekt der Krankheit, der meist ein schwererer ist, abgrenzen. Auf die verschiedenen differentialdiagnostischen Möglichkeiten bei der Meningitis serosa sind GSELL, ROCH und FANCONI eingehend eingegangen.

7. Prognose und Therapie.

Die *Prognose* ist absolut gut. Fälle mit Dauerschäden sind nicht bekannt. Immer ist eine Restitutio ad integrum eingetreten. Der Verlauf ist allerdings öfters stark protrahiert, kann sich über mehrere Wochen erstrecken, der Meningismus kann noch lange anhalten, so daß manche Patienten stark mitgenommen sind.

Therapeutisch haben wir eigentlich keine besonderen Vorkehrungen zu treffen, da die Erkrankung sowieso spontan ausheilt. Die Therapie deckt sich mit der der serösen Meningitiden ganz allgemein. Wir verordnen strikte Bettruhe, blande Diät, leichte Antineuralgie, wie z. B. Pyramidon 3mal 0,3 oder Cibalgintropfen mehrmals täglich. Immerhin müssen wir doch oft gegen die außerordentlichen Kopfschmerzen vorgehen. Hierbei hat sich weitaus am besten die Lumbalpunktion bewährt, die oft schlagartig nach Erniedrigung des Liquordruckes Erleichterung bringt. Die übrige Behandlung ist rein symptomatisch.

Isolierpflicht besteht nicht, da eine Infektion von Mensch zu Mensch ohne direkte Überimpfung anscheinend nicht vorkommt.

IX. Probleme der experimentellen und klinischen Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit.

Kritische Übersicht für Theorie und Praxis.

Von

L. HORVAI-Budapest.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.		Seite
Literatur		419
A. Die Pathologie der diabetischen Stoffwechselstörung		440
Hyperglykämie und Zuckerausscheidung		440
Die Störung des Fettstoffwechsels		443
Änderungen des Eiweißstoffwechsels		446
Zuckerbildung aus Eiweiß		446
Veränderungen des Mineralstoffwechsels		448
a) Phosphorsäure		448
b) Veränderungen des Wasser- und Salzhaushaltes		450
Exsikkose im diabetischen Koma. Wege der Dehydration		452
Salzmangelsyndrom, Elektrolytverlust		453
Urämieähnliche Erscheinungen im Koma als Folgen des Salzmangelsyndroms		456
Erklärung der Anurie		456
Ursache der Azotämie im Zustande des Salzmangels		457
Insulinwirkung bei gestörtem Salz und Wasserhaushalt		459
Gesamtstoffwechsel. Spezifisch-dynamische Wirkung. Respiratorischer Quotient.		
Eiweißumsatz		460
Experimenteller (Pankreas-) Diabetes		463
Morphologische, pathohistologische und pathochemische Veränderungen im Pankreas		467
Mechanismus der Insulinsekretion		472
Menge des abgesonderten Insulins		474
Der Weg des Insulins aus dem Pankreas. Der Insulinwirkungskomplex		477
B. Die Auffassungen betr. die Pathogenese und den Pathomechanismus		
des Diabetes auf Grundlage der neuesten Ergebnisse der experimen-		
tellen Pathologie		489
Die Entfernung der Leber. Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel		489
Der normale Weg des Fettes im Organismus		491
Bedeutung der Fettwanderung		495
Bildung der Ketonkörper im intermediären Stoffwechsel; die Rolle der Leber in		
diesem Vorgang		497
Die Blutzuckerregulierung und innere Sekretion; die Rolle des Hypophysenvorder-		
lappens (HVL).		500
Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel		504
a) Die Frage der Glykoneogenese		504
b) Die Frage der Hemmung des peripheren Zuckerverbrauches		506

	Seite
Diskussion über die Korrelation zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebenniere	507
Fortsetzung der Diskussion. Wirkung der Nebennierenrinde auf den Kohlehydratstoffwechsel im pankreaslosen Tiere	509
Diskussion über die Frage der Glykoneogenese	512
Epikrise: Die humorale Blutzuckerregulation	513
Experimenteller Diabetes ohne Pankreasentfernung	515
Durch Hypophysenvorderlappen-Auszüge hervorgerufener experimenteller Diabetes von ständigem Charakter	517
Der sog. pankreatrope Faktor des Hypophysenvorderlappens	520
C. Die Anwendung der Ergebnisse der experimentellen Pathologie zur Auslegung der Symptome und zur Behandlung des menschlichen Diabetes	522
Die reine Form des hypophysären Diabetes	523
Die charakteristischen Eigenschaften der hypophysären Glykosurie	524
Die Frage der Ketonurie, der Azidose und des Komas bei Akromegalie	526
Insulinresistenz beim Diabetes der Akromegaliekranken	527
Heilung des Diabetes bei Akromegalie	530
Störung des Kohlehydratstoffwechsels bei Morbus Cushing	532
Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels während der Gravidität. Rolle der Hypophyse.	532
Die charakteristischen Eigenschaften des hypophysären Diabetes	534
Die Frage der zentralen Glykosurie; ihr Zusammenhang mit dem Diabetes	535
Verhalten des Inselsystems bei Erkrankungen der Hypophyse	537
Die Rolle der Hypophyse im genuinen Diabetes	539
Klinische Argumente gegen die alleinige ätiologische Rolle des Insulinmangels	542
Intermittierender Diabetes	543
Spontanheilung des menschlichen Diabetes bei Zerstörung der Hypophyse	544
Versuche zur Beeinflussung des Diabetes durch Eingriffe an der Hypophyse	544
Zusammenfassung	547
1. Die Blutzuckerregulation	547
2. Entstehung der Glykosurie	548
3. Pathogenese des genuinen Diabetes	548
4. Die Pathologie der Zuckerkrankheit	552
Die neuen Richtungen in der Diabetesbehandlung auf Grundlage der neuen experimentellen pathologischen Forschungen	554
a) Röntgenbehandlung der Hypophyse	554
b) Blockierung des Hypophysenvorderlappens auf humoralem Wege — mittels Follikelhormons	555
c) Follikelhormonwirkung beim genuinen und experimentellen Diabetes	555
Neue Richtungen in der Diätbehandlung	557
Quantitative Gesichtspunkte in der Diätbehandlung	560
Vitamingehalt der Diabetikerkost	561
Salzgehalt der Nahrung	562
Bedeutung der Lipoiden	562
Bedeutung der Fette	563
Die Unterschiede zwischen den Eiweißarten der Nahrung; Bedeutung dieser Unterschiede	563
Wirkung der verschiedenen Zuckerarten der Nahrung auf die Glykosurie	564
Neue experimentelle Grundlagen und Theorien in der Diätbehandlung des Diabetes	565
Vitamine in der Behandlung der Zuckerkrankheit	566
B ₁ -Vitamin in der Behandlung der Zuckerkrankheit	569
Wirkung des C-Vitamins	570
Kombinierte Behandlung des Diabetes mit den Vitaminen B ₁ und C	570
Schwermetalle in der Diabetesbehandlung	571
Zink-Insulinprotaminat	573
Versuche mit gleichzeitiger Injektion des Insulins und des diabetogenen (glykotropen) Faktors	577
Ein Rückblick auf das behandelte Material	579

Literatur.

- ABEL, JOHN J., E. M. K. GEILING, C. A. ROULLER, F. K. BELL and O. WINTERSTEINER: Crystalline insulin. *J. of Pharmacol.* **31**, 65—85 (1927).
- ABRAHAM, A. u. M. ALTMANN: Über den hämorenalen Acetonindex bei komatösen und nichtkomatösen Diabetikern. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2419.
- ADAMS, A. E. and E. N. WARD: The effect of hypophysectomy and of phyone on the pancreas and liver of the newt. *Endocrinology* **20**, 496—502 (1936).
- ADLERSBERG, D. u. O. PORGES: Zur Theorie und Praxis der kurativen Diabetesbehandlung. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1451, 1508.
- — Weitere Erfahrungen über die Behandlung des Diabetes mellitus mit fettarmer Diät. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2371.
- — Über die Diätbehandlung der Zuckerkrankheit mit fettarmer Kost. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1503.
- — Über die entwässernde Wirkung kohlehydratarmer Kost und ihre therapeutische Verwendbarkeit. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1446.
- ALLAN, F. N., D. J. BOWIE, J. J. R. MACLEOD and W. L. ROBINSON: Behaviour of depancreatized dogs kept alive with insulin. *Brit. J. exper. Path.* **5**, 75 (1924).
- ALLEN, F. M.: Protein diets and undernutrition in treatment of diabetes. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 571 (1920).
- Experimental studies in diabetes. Ser. II. The internal pancreatic function in relation to body mass and metabolism. I. Alterations of carbohydrate assimilation by removal of portions of the pancreas. *Amer. J. med. Sci.* **160**, 781 (1920).
- II. Changes in assimilation by removal of portions of the pancreas. *Amer. J. med. Sci.* **161**, 16 (1921).
- ALLERS, W. D. and E. C. KENDALL: Maintenance of adrenalectomized dogs without cortin, through controll of the mineral constituents of the diet. *Amer. J. Physiol.* **118**, 87—94 (1937).
- ALTENBURGER, E.: Über die Beziehung der Ascorbinsäure zum Glykogenhaushalt der Leber. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1129.
- ALVAREZ, L. M.: Bestrahlung der Hypophyse bei schwerem Diabetes. *Kongreßzbl. inn. Med.* **92**, 368 (1938) (span.).
- AMBARD, L.: Phénomènes physiopathol. liés aux déficits chlorés. (Problème physiopathol. d'actualité.) Paris: Masson & Cie. 1939.
- Les hypochlorémies. II. (Congrès français de Médecine Marseille 1938.) Paris: Masson & Cie. 1939.
- ANSELMINO, K. J.: Die Regulation des Säurebasenhaushaltes in der Schwangerschaft und ihre Störungen bei den Schwangerschaftstoxikosen. *Abh. Geburtsh.* **1932**, H. 6.
- Hormone des Hypophysenvorderlappens. *Kongr.ber. I*, 16. internat. *Physiol.-Kongr.* 1938, S. 56.
- L. HEROLD u. FR. HOFFMANN: Über die Wirkung des pankreatropen Hormons des Hypophysenvorderlappens bei verschiedenen Tierarten. *Z. exper. Med.* **97**, 329 (1933).
- — Über die pankreatrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1245.
- u. FR. HOFFMANN: Die pankreatrope Substanz aus dem Hypophysenvorderlappen. I. Über die Darstellung und die Eigenschaften der pankreatropen Substanz. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1435.
- — Über einen hypophysären Regulationsmechanismus im Kohlehydratstoffwechsel und seine Störung beim Diabetes mellitus. Das Kohlehydratstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1048.
- — Über die getrennte Einflußbarkeit von Leberglykogen und Blutketonkörpern durch das Kohlehydratstoffwechselhormon und das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1052.
- — Über das Stoffwechselhormon und die insulinogene Substanz des Hypophysenvorderlappens. *Wien. Arch. inn. Med.* **28**, 117—120 (1935).
- — Über die Blutzuckerwirkung von Hypophysenvorderlappenfraktionen. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 273 (1935).

- ANSELMINO, K. J. u. FR. HOFFMANN: Über den Nachweis des pankreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens im Blut und Harn unter normalen und krankhaften Bedingungen. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 999—1001.
- — Darstellung des Kohlehydratstoffwechselformons des Hypophysenvorderlappens. *Endokrinol.* **17**, 289 (1936).
- — u. E. RHODEN: Über Leberverfettung durch Behandlung mit dem Fettstoffwechselformon des Hypophysenvorderlappens. *Pflügers Arch.* **237**, 515 (1936).
- ARNETT, J. H.: ADDISON'S disease and diabetes mell. occurring simultaneously. *Arch. int. Med.* **39**, 698 (1927).
- ASHWORTH, U. S. and GGE. R. COWGILL: The endogenous nitrogen and basal energy metabolism relationships in hypophysectomized rats. *Amer. J. Physiol.* **122**, 373—378 (1938).
- ASINELLI, C.: Der Einfluß des C-Vitamin auf den Blutzuckerspiegel. *Kongreßzbl. inn. Med.* **90**, 430 (1937) (ital.).
- AZÓDI, Z. u. Z. ERNST: *Pflügers Arch.* **215**, 431 (1927).
- u. J. MOSONYI: Beeinflussung der LANGERHANSschen Inseln durch den Vagus mittels der Vitamine B₁ und C. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1214.
- ATCHLEY, D. W.: Medical shock. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 385 (1930).
- ATKINSON, F. R. B.: Acromegaly, description of papers reported in 1935, 1936, 1937. *Endokrinol.* **20**, 245 (1938).
- AUBERTIN, BESSIÈRE, BROUSTET, HIRSCH, MAURIAC, SARIC, TRAISSAC et TRAISSAC: Le diabète sucré. Questions controversées de clinique et de pathogénie. Paris: Masson & Cie. 1935.
- AUSTIN, STILLMANN and VAN SLYKE: Factors governing the excretion rate of urea. *J. of biol. Chem.* **46**, 91 (1921).
- AZÉRAD, E.: Diabète et grossesse. Diabète gravidique pur. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **50**, 1469 (1934).
- BACH, ST. J. and E. G. HOLMES: The effect of insulin on carbohydrate formation in the liver. *Biochemic. J.* **31**, 89—100 (1937).
- BACHRACH, W. H., W. B. BRADLEY and A. C. IVY: Effect of epinephrine administration on glucose excretion in depancreatized dogs. *Amer. J. Physiol.* **116**, 2, 3 (1936).
- BALCAR, J. O., W. D. SANSUM and R. T. WOODYATT: Fever and the water reserve of the body. *Arch. int. Med.* **24**, 116 (1919).
- BALÓ, J.: Über Nekrosen des Hypophysenvorderlappens und ihre Folgen. *Beitr. path. Anat.* **72**, 599—602 (1924).
- Die pathologische Anatomie und Histologie der Zuckerkrankheit. Im BÁLINT-ERNST-PURJESZ: Zuckerkrankheit und Insulin. Budapest 1927.
- BANTING, F. G. and C. H. BEST: The internal secretion of pancreas. *J. Labor. a. clin. Med.* **7**, 251, 464—472 (1922).
- — J. B. COLLIP, J. J. R. MACLEOD and E. C. NOBLE: The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. *Amer. J. Physiol.* **62**, Nr 1 (1922).
- — — — The Effects of insulin on experimental hyperglycemia in rabbits. *Amer. J. Physiol.* **62**, Nr 3 (1922).
- — and J. J. R. MACLEOD: *Amer. J. Physiol.* **59**, 479 (1922).
- BARNES, B. O. and J. F. REGAN: Hypophysectomized and pancreatectomized dog. *Amer. J. Physiol.* **105**, 4 (1933).
- — and J. G. BUENO: Is there a specific diuretic hormon in the anterior pituitary? *Amer. J. Physiol.* **105**, 559—561 (1933).
- BAUER, J.: *Innere Sekretion*. Berlin: Julius Springer 1927.
- Hypophyse und Wachstum. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 625.
- BEECHER, H. K. and A. KROGH: *Nature (Lond.)* **137**, 458 (1936).
- BELL, D. J.: Liverglycogen. IV. Molecular structure of glycogen formed after ingestion of galactose by fasted rabbits. *Biochemic. J.* **30**, 1612—1616 (1936).
- BENEDICT, E. M., W. S. LADD, M. L. STRAUSS and R. WEST: The food value of intarvin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 485 (1923/24).
- BENEDICT, F. G. and E. P. CATHCART: Muscular work. *Carnegie Inst. Washington* **1913**. *Zit. nach BEST u. TAYLOR*, S. 981.
- BENEDICT, S. R., E. OSTERBERG and J. NEUWIRTH: *J. of biol. Chem.* **34**, 217 (1918).

- BERG, B. N.: A study of the islands of LANGERHANS in vivo with observations on the circulation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 696 (1930).
 — Insulin response in acromegaly. *Bull. neur. Inst. New York* **6**, 178 (1937).
 — and T. F. ZUCKER: Bloodsugar recovery from insulin hypoglycemia after section of the splanchnic nerves. *Amer. J. Physiol.* **120**, 435—439 (1937).
- BERNARD, CLAUDE: *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale.* Paris: Baillière & Fils 1877.
- BERNSTEIN, A. D. u. L. N. SHOSTAK: *Kongreßzbl. inn. Med.* **92**, 366 (1938).
- BERTRAND, G.: Sur l'importance physiologique du Manganèse et d'autres éléments contenus dans les organismes à l'état de traces. *Erg. Vitamin- u. Hormonforsch.* **2**, 191—204 (1939).
- BESSEY, D. A. and S. B. WOLBACH: Vitamin A. *Physiology and pathology.* *J. amer. med. Assoc.* **110**, 2072 (1938).
- BEST, C. H.: The effect of insulin on the dextrose consumption of perfused skeletal muscle. *Proc. roy. Soc. Lond., Ser. B* **99**, Nr 698, 375—382 (1926).
 — The rôle of the liver in the metabolism of carbohydrate. I. Methods of approach of the problem. II. The liver and carbohydrate metabolism. III. The deposition of liver fat. *Lancet* **1934 I**, 1154, 1216, 1274 (Literatur).
 — The internal secretion of the pancreas. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 270—294 (1935).
 — and J. CAMPBELL: The effect of anterior pituitary extracts on the liver fat of various animals. *J. of Physiol.* **92**, 91—110 (1938).
 — H. H. DALE, J. P. HOET and H. P. MARKS: Oxidation and storage of glucose under the action of insulin. *Proc. roy. Soc. Lond., Ser. B* **100**, Nr 700, 55—71 (1926).
 — G. C. FERGUSON and J. M. HERSHEY: Choline and liver fat in diabetic dogs. *J. of Physiol.* **79**, 94—102 (1933).
 — J. P. HOET and H. P. MARKS: The fate of the sugar disappearing under the action of insulin. *Proc. roy. Soc. Lond., Ser. B* **100**, Nr 700, 32—54 (1926).
 — and M. E. HUNTSMAN: Effect of choline on liver fats of rats in various states of nutrition. *J. of Physiol.* **83**, 255—274 (1935).
 — — E. W. MCHENRY and J. H. RIDOUT: Effects of diets low in choline. *J. of Physiol.* **86**, 315—322 (1936).
 — and J. H. RIDOUT: Effects of cholesterol and choline on liver fat. *J. of Physiol.* **86**, 337—342 (1936).
 — — Undernutrition and liver fat. *J. of Physiol.* **94**, 47 (1938).
 — and N. B. TAYLOR: *The physiological basis of medical practice.* Baltimore: W. Wood & Co. 1937.
- BEST, F.: *Z. Mikrosk.* **23**, 319 (1906).
 — *Verh. dtsh. path. Ges.* **1907**, 264.
- BEUMER, H.: Glykogenspeicherkrankheit. *Klin. Ref. Verh. dtsh. path. Ges.* **1938**, 188 bis 197.
- BEZNÁK, A.: Die Pathophysiologie der Nebennieren. *Verh. ung. Ges. inn. Med.* **8**, 7—42 (1938).
- BIASOTTI, A.: Thyroïde et action diurétique de l'extrait antérohypophysaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 329 (1934).
- BIEDL, A.: *Innere Sekretion*, 4. Aufl., Bd. 1, Teil 1 u. Bd. 3. Wien: Urban & Schwarzenberg 1922 (Literatur).
 — u. TH. R. OFFER: Über Beziehungen der Ductuslymphe zum Zuckerhaushalt. Hemmung von Adrenalinwirkung durch die Lymphe. *Wien. klin. Wschr.* **1907 II**, 1530—1532.
- BIERRING, K.: Wirkung des Vorderlappenextraktes auf das Pankreas der Ratte. *Kongreßzbl. inn. Med.* **79**, 554 (1935).
 — Untersuchungen über die Wirkung der Vorderlappenextrakte der Hypophyse. *Kongreßzbl. inn. Med.* **89**, 402 (1937).
- BLACK, P. T.: Inactivation of insulin by normal and diabetic blood. *Brit. J. exper. Path.* **14**, 318 (1933).
- BLATHERWICK, N. R., M. BELL and E. HILL: *J. of biol. Chem.* **61**, 241 (1924).
- BLIXENKRONE-MØLLER, N.: Respiratorischer Stoffwechsel und Ketonbildung der Leber. *Hoppe-Seylers Z.* **252**, 117—136 (1938).
 — Kohlenhydrat- und Ketonkörperbildung aus Fettsäuren in der künstlich durchströmten Katzenleber. *Hoppe-Seylers Z.* **252**, 137—150 (1938).
 — Über den Abbau von Ketonkörpern. *Hoppe-Seylers Z.* **253**, 261 (1938).

- BLUM, L., M. DELAVILLE et THIERS: Sur les modifications du sang dans l'acidose diabétique. L'état du chlore. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 292, 293 (1925).
- — — Sur les modifications du sang dans l'acidose diabétique. L'état du sodium. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 294, 295 (1925).
- et P. GRABAR: Troubles de la sécrétion rénale par manque de chlorure de sodium. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 527—529 (1928).
- — Teneur des organes en Na et Cl dans l'urémie. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 717, 718 (1929).
- — et VAN CAULAERT: L'azotémie par manque de sel. Presse méd. **36 II**, 1411—1413 (1928).
- — et THIERS: Teneur des organes en chlore et en sodium dans le coma diabétique. Contribution à la physiopathologie du coma diabétique. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 643 bis 645 (1927).
- — et J. WEILL: Influence de la minéralisation sur la pression osmotique des protéines du sang. C. r. Acad. Sci. Paris **186**, 466, 667 (1928).
- BOENHEIM, F.: Hypophysäre Krankheiten. Z. ärztl. Fortbildg **26**, 617 (1929).
- BOKELMANN, O. u. A. BOCK: Die Bedeutung der quantitativen Acetonkörperuntersuchung des Blutes für die Diagnose, Prognose und Therapie der Hyperemesis Gravidarum. Klin. Wschr. **1927 I**, 549.
- BOLLER, R. u. W. PILGERSTORFER: Die Hypoglykämie bei Protamin-Zink-Insulinanwendung. Klin. Wschr. **1938 II**, 1065.
- K. UIBERRACK u. W. FALTA: Über den Nachweis von Insulin im Blut mittels Transfusion. Untersuchungen an Stoffwechselgesunden und Diabetikern. Wien. Arch. inn. Med. **25**, 1—24 (1934).
- — — Über die humorale Natur der Insulinresistenz. Wien. Arch. inn. Med. **25**, 25—48 (1934).
- BOMSKOW, CHR.: Methodik der Hormonforschung, Bd. 1. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- BOOTHBY, W. M., I. SANDIFORD, K. SANDIFORD and J. SLOSSE: The effect of thyroxin on the respiratory and nitrogenous metabolism of normal and myxoedematous subjects. I. A method of studying the reserve or deposit protein, with a preliminary report of the result obtained. Trans. Assoc. amer. Physicians **40**, 195 (1925).
- BORCHARDT, L.: Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Z. klin. Med. **66**, 332 (1908).
- Experimentelles über den Diabetes bei der Akromegalie. Dtsch. med. Wschr. **1908 I**, 946.
- BOULIN, R., UHRY et KAPLAN: Diabète sucré et myxoedème. Paris méd. **1937 II**, 25—28.
- BRENTANO, C.: Moderne Diabetesprobleme. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 365, 409.
- Die Glykogenbildung aus Traubenzucker während der Kreatinurie. Z. exper. Med. **98**, 667 (1936).
- Die Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit. Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. **1937**, 75—78.
- BRITTON, S. W. and H. SILVETTE: Comparison of sodium, chloride and carbohydrate changes in adrenal insufficiency and other experimental conditions. Amer. J. Physiol. **118**, 594 (1937).
- BROOKFIELD, R. W. and H. V. CORBETT: Diabetes mellitus in association with degeneration of the suprarenal glands. Brit. med. J. **1**, 231 (1934).
- BÜLOW-HANSEN, V.: Über den hämorenalen Acetonindex bei komatösen und nichtkomatösen Diabetikern. Klin. Wschr. **1928 I**, 503.
- BÜRGER, M.: Einführung in die pathologische Physiologie, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1936.
- u. M. GRAUHAN: Der postoperative Eiweißzerfall, sein Nachweis und seine Bedeutung. Klin. Wschr. **1927 II**, 1716, 1767.
- BURKHARDT, L.: Inselneubildung im Pankreas bei Stenose des Ausführungsganges durch Pankreaskopfcarcinom. Virchows Arch. **296**, 655 (1936).
- BURN, J. H. and H. W. LING: Ketonuria in rats on a fat diet a) after injections of pituitary (anterior lobe) extract, b) during pregnancy. J. of Physiol. **69** (1930).
- and H. P. MARKS: The relation of the thyroid gland to the action of insulin. J. of Physiol. **60**, 131 (1925).
- CAMPBELL, OSGOOD and HOSKINS: Arch. int. Med. **50**, 952 (1932).

- CAMPBELL, J. and C. H. BEST: Production of diabetes in dogs by anterior pituitary extracts. *Lancet* **1938 I**, 1444.
- CAMPBELL, W. R., A. A. FLETCHER and R. B. KERR: Protaminsulin in treatment of diabetes mellitus. *Amer. J. med. Sci.* **192**, 589 (1936).
- CANNON, W. B.: Notfallfunktionen des sympathico-adrenalen Systems. *Erg. Physiol.* **27**, 380—401 (1928).
- CARPENTER, T. M. and E. L. FOX: The respiratory exchange after ingestion of levulose and dextrose as affected by muscular work. *Amer. J. Physiol.* **90**, 307 (1929).
- CHABANIER, H., M. LEBERT et C. LOBO-ONELL: Physiopathologie et traitement du diabète sucré. Paris: Masson & Cie 1929.
- P. PUECH, C. LOBO-ONELL et E. LELU: Hypophyse et diabète. (A propos de l'ablation d'une hypophyse normale dans un cas de diabète grave.) *Presse méd.* **44**, 986—989 (1936).
- CHAIKOFF, I. L., CH. L. CONNOR and G. R. BISKIND: Fatty infiltration and cirrhosis of the liver in depancreatized dogs maintained with insulin. *Amer. J. Path.* **14**, 101—110 (1938).
- G. E. GIBBS, G. F. HOLTOW and F. L. REICHERT: The lipid metabolism of the hypophysectomized dog and the lipid and carbohydrate metabolism of the hypophysectomized-depancreatized dog. *Amer. J. Physiol.* **116**, 543—550 (1936).
- and S. SOSKIN: Fate of acetoacetic acid in normal and diabetic dogs. *Amer. J. Physiol.* **87**, 58 (1928).
- and J. J. WEBER: Effect of glucose on the ketone body excretion in fasting depancreatized dogs. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 212 (1927).
- *J. of biol. Chem.* **76**, 813 (1928).
- CHERRY, I. S. and L. A. CRANDALL: The absence of a significant glucose-lactic acid cycle (involving the liver) in normal unanesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.* **125**, 41 (1939).
- CHRZANOWSKI, B. u. S. J. GRZYCKI: Das pankreotrope Hormon des Vorderlappens der Hypophyse und die LANGERHANSschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 488—491.
- CIPRIANI, MORACCHINI u. ROTTA: Diabetes insipidus und Diabetes mellitus bei einer Akromegalischen mit Struma, Adenom der Hypophyse und Sklerose des Pankreas. *Kongreßzbl. inn. Med.* **56**, 48 (1930) (ital.).
- CLARK, E. D. and J. R. MURLIN: The effects of glucose, fructose and galactose on ketosis, produced by anterior pituitary extract and by pancreatectomy. *J. Nutrit.* **12**, 469—490 (1936).
- CLAUSEN, W.: Klinische Untersuchungen über die Insulinresorption auf Grund der Wirkung von Adrenalin, Pituitrin und Ephetonin. *Kongreßzbl. inn. Med.* **88**, 32 (1937) (dän.).
- CLAY, H. L. and H. LAWSON: The relationship of the hyperglycemic principle in diabetic urine to the pancreas and the hypophysis. *Amer. J. Physiol.* **125**, 556—570 (1939).
- COLLENS, W. S., S. G. SLO-BODKIN, S. ROSENBLIETT and L. C. BOAS: The effect of oestrogenic substance on human diabetes. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 678—682 (1936).
- COLLIP, I. B., H. SELYE and A. NEUFELD: Experimental pancreatic diabetes in the monkey. *Amer. J. Physiol.* **119**, 289, 290 (1937).
- COLWELL, A. R.: The relation of the hypophysis to Diabetes mellitus. *Medicine* **6**, 1 (1927).
- CONNOR, CH. L.: Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Amer. J. Path.* **13**, 347, 364 (1938).
- COPE, O.: The relation of the pituitary to liver glycogen production and utilisation. *J. of Physiol.* **88**, 401 (1937).
- and R. H. THOMPSON: Adrenalin and the blood lactic acid level in hypophysectomized rabbits. *J. of Physiol.* **88**, 417 (1937).
- COREY, E. L. and S. BRITTON: Carbohydrate metabolism of hypophysectomized and hypophysoadrenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.* **118**, 15—20 (1937).
- CORI, C. F.: The rate of glycogen formation in the liver during glucose absorption. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 286—289, 459—461 (1926).
- The fate of sugar in the animal body. III. The rate of glycogen formation in the liver of normal and insulinized rats during the absorption of glucose, fructose and galactose. *J. of biol. Chem.* **70**, 577—585 (1926).
- *Physiologic. Rev.* **11**, 143 (1931).
- and G. T. CORI: The fate of sugar in the animal body. II. The relation between sugar oxydation and glycogen. *J. of biol. Chem.* **70**, 557—570 (1926).

- CORI C. F. and G. T. CORI: Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid. *J. of biol. Chem.* **81**, 389—403 (1929).
- — *J. of biol. Chem.* **94**, 581 (1931/32).
- — Plasmaphosphate und Milchsäure in normalen und adrenaletomierten Tieren während Änderungen im Kohlehydratstoffwechsel. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **172**, 249 (1933).
- — and H. GOLTZ: Comparative study of the blood sugar in the liver vein, the femoral artery and the femoral vein during insulin action. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 121 (1923).
- CORI, G. T. and C. F. CORI: Analysis of the acid soluble phosphates of muscle following the injection of glucose plus insulin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **36**, 23—27 (1937).
- CORKILL, A. B., H. P. MARKS and W. E. WHITE: Pituitary and carbohydrate metabolism. Relation of the pituitary gland to the action of insulin and adrenaline. *J. of Physiol.* **80**, 193—205 (1934).
- COWGILL, G. R.: The physiology of vitamin B₁. *J. amer. med. Assoc.* **110**, 805 (1938).
- CRABTREE, D. G. and B. B. LONGWELL: Effect of excessive dietary sodium chloride upon liver and muscle glycogen in the rat. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 705—707 (1936).
- CSAPÓ, J.: Diabetes mellitus im Kindesalter. Vortrag Budapest 1937 (ung.). *Verh. ung. Ges. inn. Med.* **7**, 192 (1937).
- u. E. KERPEL-FRONIUS: Zur Frage der urämischen Azidose und Toxikose. *Z. exper. Med.* **83**, 609 (1932).
- CURTIS, W. S. and I. N. DIXSON: Extreme hyperglycemia in diabetic coma with recovery. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1115, 1116 (1928).
- CUSHING, H.: An address on acromegaly from a surgical standpoint. *Lancet* **1927 I**, 1, 48.
- Neurohypophysial mechanisms from a clinical standpoint. *Lancet* **1930 I**, 119, 175.
- CZIKE, A.: Diabetes mellitus und die extrarenale Wasserausscheidung. Vortrag Budapest 1937 (ung.). *Verh. ung. Ges. inn. Med.* **7**, 239 (1937).
- DATTNER, B.: Zwei Fälle von CUSHINGSchem Adenom. (Vortrag.) *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 809.
- DAVIDOFF, L. M. and H. CUSHING: Studies in Acromegaly. VI. The Disturbances of Carbohydrate Metabolism. *Arch. int. Med.* **39**, 751 (1927).
- DEBRÉ, SEMELAIGNE et GILBRIN: Les hépatomégalies polycoloriques. *Kongreßzbl. inn. Med.* **95**, 334, 533 (1938).
- DELHERM, L. et H. FISCHGOLD: Irradiation hypophysaire dans le diabète insulino-résistant. *Le monde méd.* **47**, 953 (1937).
- — Nos premiers résultats de la roentgentherapie fonctionnelle de l'hypophyse. *Le monde méd.* **48**, 857 (1938).
- DEFISCH, F. u. R. HASENÖRL: Experimentelle Untersuchungen über die Insulinresistenz bei Diabetes mellitus. *Z. exper. Med.* **58**, 110 (1927).
- DESGREZ, BIERRY et RATHÉRY: *C. r. Acad. Sci. Paris* **178**, 1771—1775 (1924).
- DIBOLD, H.: Beiträge zur Stoffwechselfathologie bei Akromegalie. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1622.
- L. FREY u. F. W. LAPP: Bemerkungen zur Bernsteinsäuretherapie diabetischer Azidosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1505.
- DILLON, E. S. and W. W. DYER: Diabetic coma with extreme hyperglycemia. *Amer. J. med. Sci.* **190**, 683 (1935).
- DIRSCHERL, W.: Wirksame Eiweiße und Peptide, Proteohormone. *Chemie und Physiologie des Eiweißes.* 3. Frankf. Konf. 1938.
- DOHAN, F. C. and F. D. W. LUKENS: Diabetes following injection of anterior pituitary extract. *Amer. J. Physiol.* **125**, 188 (1939).
- DONHOFFER, Sz. u. P. BÁLINT: Bernsteinsäure und diabetische Azidose. *Orv. Hetil. (ung.)* **81**, 865 (1937).
- DRABKIN, D. L. and I. S. RAVDIN: The mechanism of convulsions in insulin hypoglycemia. *Amer. J. Physiol.* **118**, 174—183 (1937).
- DRIGALSKI, W. v.: Hämochromatose mit Rückbildung der Geschlechtsmerkmale. *Zbl. inn. Med.* **57**, 681 (1936).
- DU BOIS, E. F.: *Basal Metabolism in Health and Disease*, III. Ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1936.

- DUNLOP and ARNOTT: Effect of succinic acid on diabetic ketosis. *Lancet* **1937 I**, 738.
- EISELSBERG, J.: The pituitary and the sugar tolerance curve. *Ann. int. Med.* **6**, 201—206 (1932).
- ELLIS, A. W. M. and H. M. TURNBULL: Hyperglycemia and glycosuria in acromegaly. *Lancet* **1924 I**, 1200.
- ELLSWORTH, R. and A. WEINSTEIN: *Bull. Hopkins Hosp.* **53**, 21 (1933).
- ELMER, A. W., B. GIEDOSZ et M. SCHEPS: Sur l'hormone pancréato-stimulante du lobe antérieur de l'hypophyse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **124**, 823—826 (1937).
- — — L'action immédiate hyperglycémisante et anti-insulaire de la préhypophyse et du sang dans l'acromégalie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **125**, 1086 (1937).
- u. M. SCHEPS: Beiträge zur Kenntnis und Messung der diabetischen Azidose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162**, 144 (1928).
- EMBDEN, G.: Über die Wege des Kohlenhydratabbaues im Tierkörper. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 401—403.
- u. M. ALMAGIA: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **6**, 59 (1905).
- u. H. ENGEL: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **11**, 323 (1908).
- u. F. KALBERLAH: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **8**, 121 (1906).
- u. A. MARX: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **11**, 318 (1908).
- H. SALOMON u. FR. SCHMIDT: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **8**, 129 (1906).
- ERDÉLYI, J.: Die Röntgenbehandlung der Geschwülste der Hypophysengegend. *Orv. Hetil. (ung.)* **81**, 1097 (1937).
- ERDHEIM, J.: Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der hypophysären Skeletveränderungen (Zwergwuchs, Typus FRÖHLICH, Akromegalie, Riesenwuchs). *Fortschr. Röntgenstr.* **52**, 234—245 (1935).
- Biologie der Schwangerschaftszellen und ihre Beziehung zum Skelet. *Frankf. Z. Path.* **49**, 452 (1936).
- ERNST, Z.: Resorptionsgeschwindigkeit der Kohlehydrate. *Z. exper. Med.* **78**, 451 (1931).
- u. G. v. MAGASSY: Zum Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. *Z. exper. Med.* **77**, 389 (1931).
- EVANS, C. L., A. C. DE GRAFF, T. KOSAKA, K. MACKENZIE, G. E. MURPHY, T. VACEK, D. H. WILLIAMS and F. G. YOUNG: The utilization of blood sugar and lactate by the heart-lung preparation. *J. of Physiol.* **80**, 21—40 (1934).
- F. GRANDE and F. Y. HSU: The glucose and lactate consumption of the dog's heart. *Quart. J. exper. Physiol.* **24**, 347 (1935).
- — — D. H. K. LEE and A. G. MULDER: The glucose and lactate usages of the diabetic heart and the influence of insulin thereon. *Quart. J. exper. Physiol.* **24**, 365 (1935).
- EVANS, H. M.: The function of the anterior hypophysis. *Harvey lectures 1924*. Philadelphia: J. B. Lippincott & Co. 1924.
- K. MEYER, M. E. SIMPSON and REICHERT: Disturbance of carbohydrate metabolism in normal dogs injected with the hypophyseal growth hormone. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 857 (1932).
- and M. E. SIMPSON: Antagonism of growth and sex hormones of the anterior hypophysis. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 1337 (1928).
- FALTA, W.: Die Mehlfürchtekur bei Diabetes mellitus. Wien: Urban & Schwarzenberg 1920.
- Die Erkrankungen der Blutdrüsen. *Handbuch der inneren Medizin*, herausgeg. von BERGMANN-STAEHELIN, Bd. 4, Teil 2. 1927.
- Die Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit. *Verh. dtsch. Kongr. inn. Med.* **49**, 54—57 (1937).
- FAZEKAS, J. F., E. H. CAMPBELL jr. and H. E. HIMWICH: The respiratory quotient of renal tissue of Houssay-dogs. *Amer. J. Physiol.* **118**, 297—299 (1937).
- FISCHER, A. et N. ENGEL: La régulation automatique de fonctions hypophysaires. *Rapports présentés aux journées médicales de Paris internat., 1937*.
- FISCHLER, F.: *Physiologie und Pathologie der Leber*, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925.
- FISHER, A. M. and D. A. SCOTT: The effect of various substances on the action of insulin. *J. of Pharmacol.* **58**, 93 (1936).
- — — Spermine, zinc and insulin. *J. of Pharmacol.* **61**, 21 (1937).
- FISHER, R. E., E. JANE RUSSELL and C. F. CORI: Glycogendisappearance and carbohydrate oxydation in hypophysectomized rats. *J. of biol. Chem.* **115**, 627—634 (1936).

- FISKE, C. H.: *J. of biol. Chem.* **41** (1920).
- FLEISCH, A.: Le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone. Extrait du Volume jubilaire L. E. C. Dapples 1937 (Vevey, Suisse).
- FOGLIA, V. G. et R. FERNANDEZ: Action directe du glucose sur la sécrétion de l'insuline par le pancréas. *C. r. Soc. Biol. Paris* **121**, 355 (1936).
- R. GERSCHMAN, A. D. MARENZI, J. M. MUNOZ et C. T. RIETTI: L'aggravation du diabète pancréatique par l'extrait antérohypophysaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **126**, 152, 153 (1937).
- FOLIN, O. and H. BERGLUND: *J. of biol. Chem.* **51**, 213 (1922).
- FOWLER, W. M. and A. P. BARER: Iron metabolism in hemochromatosis. *J. Labor. a. clin. Med.* **23**, 47—52 (1937).
- FRANK, E. u. M. NOTHMANN: Über die Verwertbarkeit der renalen Schwangerschafts-glykosurie zur Frühdiagnose der Schwangerschaft. *Münch. med. Wschr.* **1920 II**, 1433.
- FREUDENTHAL, L. E.: Beitrag zur Kenntnis der Spätzustände der Akromegalie und des Akromegaloidismus. *Endokrinol.* **9**, 27 (1931).
- FRIEDRICHSEN, F.: Die Eiweißernährung des Diabetikers. *Verh. dtsh. Kongr. inn. Med.* **49**, 90—92 (1937).
- FROMMELT, E.: Diencephalon und extrainsuläre Hyperglykämie. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 404.
- FUNK, C.: Die Vitamine. Ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1914.
- GAMBLE, J. L.: Renal defense of extracellular fluid: control of acid-base excretion and factors of water expenditure. *Bull. Hopkins Hosp.* **61**, 197 (1937).
- GEELMUYDEN, H. CHR.: Die Neubildung von Kohlehydrat im Tierkörper. I. Mitt. Das Syndrom der Fettwanderung und Ketonurie. *Erg. Physiol.* **21**, 274 (1923). II. Mitt. Die Bildung von Kohlehydrat aus Fett. Die Physiologie der Ketonkörper. *Erg. Physiol.* **22**, 51 (1923). III. Mitt. Die Beziehung verschiedener organischer Substanzen zum Glykogen und Zuckerbildung im tierischen Organismus. *Erg. Physiol.* **22**, 220 (1923).
- Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel und ihre Beziehung zum Grundumsatz bei Diabetes mellitus. *Erg. Physiol.* **24**, 1 (1925).
- Die Hyperlipämie beim Diabetes mellitus des Menschen. *Erg. Physiol.* **26**, 1—121 (1928).
- Über einige Fragen und Aufgaben der Diabetesforschung nebst Richtlinien einer stoffwechselphysiologischen Theorie des Diabetes mellitus. VI. Mitt. Über den intermediären Kohlehydratstoffwechsel des Organismus. Ein Epilog. *Erg. Physiol.* **30**, 1—125 (1930).
- Über einige Fragen und Aufgaben der Diabetesforschung nebst Richtlinien einer stoffwechselphysiologischen Theorie des Diabetes mellitus. Ein Epilog (Fortsetzung). *Erg. Physiol.* **31**, 1—95 (1931).
- Schluß: Zur Theorie des intermediären Stoffwechsels der Ketonkörper. *Erg. Physiol.* **34**, 112—190 (1934).
- GEIGER, E.: Über den Mechanismus der Adrenalinhypoglykämie. *Arch. f. exper. Path.* **129**, 93 (1928).
- Zur Frage der hormonalen Wirkung des Traubenzuckers auf die Insulinproduktion. *Arch. f. exper. Path.* **134**, 317 (1928).
- Mobilisierung des Muskelglykogens durch Adrenalin und die Resynthese der Muskelmilchsäure in der Leber. *Biochem. Z.* **223**, 190 (1930).
- Versuche über die Wirkung des Adrenalins und über den Mechanismus der Glykogenmobilisierung an der isolierten Froschleber. *Biochem. Z.* **243**, 160 (1931).
- Beiträge zur Frage der autonomen Innervation des Inselsystems. *Arch. f. exper. Path.* **172**, 295 (1933).
- I. BINDER u. A. RUSZTEK: Über die Rolle des Vagus bei der Blutzuckerregulation. *Arch. f. exper. Path.* **176**, 355 (1934).
- u. E. SCHMIDT: Einfluß des Adrenalins auf die Zuckerneubildung. II. Mitt. Mobilisierung des Muskelglykogens durch Adrenalin. *Arch. f. exper. Path.* **143**, 321 (1929).
- GEMMILL, C. L. and F. G. HOLMES: Formation of carbohydrates from fat in liver of rat. *Biochemic. J.* **29**, 338—349 (1935).
- GENTILE, F. u. G. AMATO: Die Hypophyse bei Pankreasabtragung. Experimentelle Untersuchungen. *Zbl. Path.* **66**, 16 (1936/37) (ital.).
- GIERKE, E. v.: Hepato-Nephromegalia glykogenica. *Beitr. path. Anat.* **82**, 497 (1929).
- Über Speicherungen und Speicherungskrankheiten. *Med. Klin.* **1931 I**, 611.

- GIERKE, E. v.: Über Glykogenspeicherungskrankheit. *Zbl. Path.* **67**, 386 (1937) (Ref. Vortrag).
- GLAESSNER, K.: Über glykämischen Shock (Vortrag Ref.). *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1502.
- GLASSBERG, B. Y., M. SOMOGYI and A. E. TAUSSIG: Diabetes mellitus. Report of a case refractory to insulin. *Arch. int. Med.* **40**, 676—685 (1927).
- GLATZEL, H.: Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik. *Erg. inn. Med.* **53** (1937) (Literatur).
- Aufgaben und Bedeutung der Mineralstoffe. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 793, 833.
- GÖMÖRI, P. u. L. PODHRADSKY: The mechanism of extrarenal (hypochloremic) azotemia. *Acta med. scand.* (Stockh.) **92**, 347—356 (1937).
- GOLDSCHMIDT, E.: Ein Fall von Akromegalie mit Diabetes mellitus, zugleich ein Beitrag zur Physiologie des Hypophysenvorderlappens. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 679.
- GOTTLEBE, P.: Vitamin B und Kohlehydratstoffwechsel. *Z. klin. Med.* **133**, 739 (1938).
- GOULEY, B. A.: Basophilic Adenoma of the pituitary. *Ann. int. Med.* **8**, 1294—1301 (1935).
- GRAFE, E.: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1923.
- Über Wesen und Ursachen der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsmittel. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 793.
- u. F. MEYTHALER: Über den Traubenzucker als Hormon der Insulinsekretion. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1240.
- — Weitere Beiträge zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion. *Verh. dtsh. pharmak. Ges.* **1927**.
- — Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion. I. Mitt. Der Traubenzucker als Hormon für die Insulinabgabe. *Arch. f. exper. Path.* **125**, 181 (1927).
- — II. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **131**, 80 (1928).
- GRAY, J.: A case of diabetes mellitus with acromegaly and lipaemia. *J. of Path.* **32**, 71 bis 77 (1929).
- GRAY, P. A.: The treatment of diabetes mellitus with insoluble insulin compounds. *Endocrinology* **20**, 461 (1936).
- GREELY, P. O.: The basal insulin requirement of depancreatized dogs. *Amer. J. Physiol.* **120**, 345—349 (1937).
- GREMELS, H.: Einfluß des Eiweißes auf Arzneimittel. *Chemie und Physiologie des Eiweißes*. 3. Frankf. Konf. 1938.
- GRIFFITH, I. P. and E. T. WATERS: The utilization of fructose in the mammalian organism as shown by experiments on hepatectomized and aviscerated preparations. *Amer. J. Physiol.* **117**, 134—141 (1936).
- GRIPWALL, E.: Diabetes und Hypophyse im Lichte eines Falles von Akromegalie und Diabetes mit eigenartigem Verlauf. *Acta med. scand.* (Stockh.) **92**, 195—208 (1937).
- GROLLMANN, A.: Relation of adrenal cortex to carbohydrate metabolism. *Amer. J. Physiol.* **122**, 460—471 (1938).
- GRUBER, G. B.: Pathologie der Bauchspeicheldrüse. *HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. V/2, S. 211—621. Berlin: Julius Springer 1929.
- HÄUSLER, H.: Über den Einfluß von Metallen auf den Kohlehydratstoffwechsel. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1239 (Vortrag).
- u. H. SCHNETZ: *Biochem. Z.* **275**, 204 (1935).
- HAGEDORN, H. C., B. N. JENSEN, N. B. KRARUP and I. WODSTRUP: Protamine insulinat. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 177 (1936).
- HALÁSZ, A.: Beiträge zur Kenntnis der histologischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse im Pankreasdiabetes. *Orv. Héil.* (ung.) **47**, **49**, **52** (1903/05/08).
- HALBAN, J.: *Wien. klin. Wschr.* **1926 I**, 115; **1928 II**, 1669.
- HANN, v.: Über die Bedeutung der Hypophysenveränderungen bei Diabetes insipidus. *Frankf. Z. Path.* **21**, 337 (1918).
- HAUROWITZ, F.: Fortschritte der Biochemie, Bd. 1. 1914—1924; Bd. 2. 1924—1931; Bd. 3. 1931—1938. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff.
- HÉDON, E.: L'acidose et le coma diabétique chez le chien dépancréaté. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 89 (1925).
- La survie indéfinie du chien dépancréaté traité par l'insulin. *J. Physiol. et Path. gén.* **25**, 1 (1927).

- HEIBERG, K. A.: Studien über die pathologisch-anatomischen Grundlagen des Diabetes mellitus. *Virchows Arch.* **204**, 175—189 (1911).
- Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1914.
- Untersuchungen über den Pankreaskopf unter normalen Verhältnissen und beim Diabetes. *Zbl. Path.* **27**, 169—172 (1916).
- HEILMANN, P.: Diabetes mellitus bei Tumor der Hypophyse. *Virchows Arch.* **298**, 616 (1937).
- HELLER, H.: Sugar output of the liver under normal conditions. *Acta med. scand.* (Stockh.) **90**, 489 (1936).
- HENZE, M.: Die Umwandlung der Acetessigsäure durch Methylglyoxal. *Hoppe-Seylers Z.* **189**, 121 (1930).
- Neue Gesichtspunkte zum Problem der Umwandlung von Fett in Kohlehydrat im Organismus. *Hoppe-Seylers Z.* **195**, 248 (1931).
- u. R. MÜLLER: Die Umwandlung der Acetessigsäure durch Methylglyoxal. II. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **193**, 88 (1930).
- u. R. STÖHR: Das Stoffwechselproblem der Umwandlung von Fett in Kohlehydrat im Sinne der „Ketol“-Theorie. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 721.
- HERXHEIMER, G.: Pathologische Anatomie des Diabetes mellitus. *Verh. Ges. Verdgskrkh.*, 11. Tagg **1933**, 112.
- HETÉNYI, G.: Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten (ung.). Budapest **1933**.
- HETZEL, K. S.: Glykosuria in Acromegaly. *Lancet* **1926 I**, 440.
- HEUBNER, W.: Der Mineralbestand des Körpers. Berlin: Julius Springer 1931.
- HEYMANN, W.: Carotenemia in Diabetes. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 2050—2052 (1936).
- HILDEBRAND, K. H.: Zum basophilen Hypophysenadenom CUSHINGS. Mit funktionellen Prüfungen. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 951.
- HIMSWORTH, H. P.: Dietetic factors influencing the glucose tolerance and the activity of insulin. *J. of Physiol.* **81**, 29—48 (1934).
- and D. B. McNAIR SCOTT: The relation of the hypophysis to changes in sugar tolerance and insulin sensitivity induced by changes of diet. (Hypophysis and dietary influence.) *J. of Physiol.* **91**, 447—458 (1937/38).
- — The Action of Young's glycotropic factor of the anterior pituitary gland. *J. of Physiol.* **92**, 183—207 (1938).
- HOESCH, K.: Über den Einfluß des Nahrungsfettes auf Azetonurie und Azidose beim Diabetes an Hand von Diätfettversuchen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **160**, 129 (1928).
- HOFF, F.: Über hypochlorämische Urämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1869.
- Wasserhaushalt und Säurebasenhaushalt. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 741, 789.
- HOFFMANN, FR. u. K. J. ANSELMINO: Die pankreatrope Substanz aus dem Hypophysenvorderlappen. II. Mitt. Über die Stoffwechselwirkungen der pankreatropen Substanz. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1436.
- HOPPE-SEYLER, G., K. HEESCH u. H. WALLER: Über die chemische Zusammensetzung des Pankreas bei Krankheiten und ihre Beziehung zum anatomischen und klinischen Bilde. II. Mitt. Pankreaserkrankungen mit Diabetes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **146**, 187 (1925).
- HORSTERS, H. u. H. BRUGSCH: III. Mitt. Über den Insulingehalt menschlicher Organe bei Diabetes mellitus. *Z. exper. Med.* **66**, 143 (1929).
- HOUSSAY, B. A.: Hypophyse und Stoffwechsel der Eiweißkörper und Kohlehydrate. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1529.
- Diabeteserregende Wirkung des Hypophysenvorderlappenextraktes. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 773.
- Diabetes as a disturbance of endocrine regulation. *Amer. J. med. Sci.* **193**, 581 (1937).
- Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. *Kongr.ber. I*, 16. internat. *Physiol.-Kongr.* 1938, S. 52.
- et A. BIASOTTI: Le diabète pancréatique des chiens hypophysectomisés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 121 (1930).
- Les troubles diabétiques chez les chiens privés d'hypophyse et de pancréas. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 124 (1930).
- — The hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes. *Endocrinology* **15**, 511 (1931).

- HOUSSAY, B. A. et A. BLASOTTI: Hypophyse et diabète pancréatique chez les Batraciens et les Reptiles. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 469 (1933).
- — Les régulations métaboliques par les hormones hypophysaires. Rapports présentés aux journées médicales de Paris internationales, 1937.
- — Action diabétogène des extraits antérohypophysaires. 16. internat. Kongr. Physiol., Bd. 2, S. 317. 1938.
- — E. DI BENEDETTO et C. T. RIETTI: Action diabétogène des extraits antérohypophysaires chez le chien. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 494 (1933).
- — — Action de l'extrait antéro-hypophysaire sur le diabète phlorhizinique. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 497 (1933).
- — et R. G. DAMBROSI: Glycogène et hypophyse. C. r. Soc. Biol. Paris **125**, 542—544 (1937).
- — C. T. RIETTI: Action de la substance diabétogène antéhypophysaire dans diverses conditions physiologiques. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 323, 324 (1934).
- — — Propriétés diabétogènes de l'extrait anté-hypophysaire. Chez divers espèces et avec différents régimes. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 325, 326 (1934).
- — — Propriétés de la substance diabétogène antéhypophysaire. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 327—329 (1934).
- et V. G. FOGLIA: Diabète antérohypophysaire et fonction endocrine pancréatique. C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 824—827 (1936).
- et P. MAZZOCCO: L'adrénaline de la surrénale des chiens hypophysoprives. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 722 (1933).
- HÜBSCHMANN, H.: Versagen der Zuckerregulation. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 697.
- HUNNICUTT, J. A. and A. A. RAYLE: Acromegaly with hypothyreosis and diabetes mellitus. J. amer. med. Assoc. **88**, 276 (1927).
- ISAAC, S.: Über Umwandlung von Lävulose in Dextrose. Hoppe-Seylers Z. **89**, 78 (1914).
- Klinik und Theorie zur Stellung der Lävulose im Stoffwechsel. Med. Klin. **1920 II**, 1207.
- u. R. SIEGEL: Physiologie und Pathologie des intermediären Kohlehydratstoffwechsels. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5, S. 469. 1928.
- ISSEKUTZ jr.: Die Rolle der Hypophyse und Nebennieren in der Fettwanderung. Orv. Hetil. (ung.) **82**, 935 (1938).
- JACOBI, J. u. F. MEYTHALER: Zur Frage des traumatischen Diabetes. Erg. inn. Med. **45**, 189 (1933) (Literatur).
- JOHN, H. J.: Spontaneous disappearance of Diabetes. J. amer. med. Assoc. **85**, 1629 (1925).
- The possible relationship between acromegaly and diabetes. Arch. int. Med. **37**, 489 (1926).
- Carbohydrate metabolism in hyperthyroidism. Endocrinology **11**, 497—581 (1927) (Literatur).
- JOHNSON, I. B., W. A. SELLE and J. J. WESTRA: Massive Roentgenirradiation of hypophysis in experimental Diabetes. J. amer. med. Assoc. **110**, 844 (1938).
- JONES and MACGREGOR: Inhibitory effect of follicular hormone on the anterior pituitary in humans. Lancet **1936 I**, 974.
- JOSLIN, E. P.: Treatment of diabetes mellitus. IV. and V. Ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1928 and 1935.
- Protamine Insulin. Clinical Lecture at Atlantic City Session. J. amer. med. Assoc. **109**, 497 (1937).
- Difficulties in the use of Protamine Zinc Insulin. J. amer. med. Assoc. **110**, 90 (1938).
- and F. H. LAHEY: Diabetes and Hyperthyreoidism. Amer. J. med. Sci. **176**, 1 (1928).
- JOST, H.: Intermediärer Fettstoffwechsel und Azidose. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5, S. 606—670. 1928.
- Über die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat. I. Mitteilung. Über die Phosphatide als Vorstufen der Fettoxydation. Nach Versuchen an der isolierten Leber. Hoppe-Seylers Z. **197**, 90—134 (1931).
- KAHN, M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 265 (1922).
- Amer. J. med. Sci. **166**, 826 (1923).
- KALBFLEISCH, H. H.: Adenome inkretorischer Drüsen bei Hypoglykämie. Frankf. Z. Path. **50**, 462—477 (1937).

- KAMNITZER u. JOSEPH: Ein neues Verfahren zur Feststellung der intra- und extrauterinen Gravidität. *Med. Klin.* **1922 I**, 396.
- KAPLAN, A. and I. L. CHAIKOFF: Relation of glycogen, fat and protein to water storage in liver. *J. of biol. Chem.* **116**, 653 (1936).
- KELLER, A. D.: Observations on the „latent period“ in experimental diabetes insipidus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **38**, 31—35 (1938).
- KENDALL, E. C.: The function of the adrenal cortex. *Kongr.ber. I*, 16. *internat. Physiol.-Kongr.* 1938, S. 47.
- KÉPINOV, L.: Rôle du pancréas de l'hypophyse et des surrénales dans la genèse de l'hyperglycémie du diabète pancréatique expérimentale. *Presse méd.* **1936 II**, 1652—1654.
- et PETIT DUTAILLIS: La glucose excitant physiologique de la sécrétion interne du pancréas. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1597 (1927).
- — Variations de la glycémie chez les chiens dépancréatés porteurs d'une greffe pancréatique, après l'opération et à la suite d'ingestion de glucose. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1193 (1928).
- KEPLER, E. J.: Clinical experience with protamine zinc insulin. *J. amer. med. Assoc.* **110**, 92 (1938).
- KERPEL-FRONIUS, E.: Salz-mangelzustände und choloprive Azotämie. *Erg. inn. Med.* **51** (1836) (Literatur).
- Zur Frage des diabetischen Salz-mangelzustandes. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1466.
- KERR, R. B. and C. H. BEST: The effects of protamininsulin and related compounds in normal and depancreatized dogs. *Amer. J. med. Sci.* **194**, 149—159 (1937).
- KING, C. G.: The physiology of vitamin C. *J. amer. med. Assoc.* **111**, 1098—1101 (1938) (Literatur).
- KLEIN, E. K.: Untersuchungen zur Milchzuckerassimilation des Diabetikers und die Beeinflussung der Glucoseassimilation durch Galaktose. *Z. exper. Med.* **100**, 248 (1937).
- KLEIN, O.: Über die Nierenfunktion bei schweren Diabetesfällen. *Wien. Arch. inn. Med.* **10**, 507 (1925).
- Über Insulin und Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2364, 2414.
- Niere und Coma diabeticum. *Med. Klin.* **1927 II**, 1896.
- KNOOP, F.: Der Abbau aromatischer Fettsäuren in Tierkörper. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **6**, 150 (1905).
- Wie werden unsere Hauptnährstoffe im Organismus verbrannt und ineinander übergeführt. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 60.
- Über Hydrierungen im Tierkörper und die physiologische Reversibilität oxydativer Abbaureaktionen. *I. Kongr.ber. 16. internat. Physiol.-Kongr.* 1938, S. 16.
- KOLISCH, R.: Die Reiztheorie und die modernen Behandlungsmethoden des Diabetes. *Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg* 1918.
- KOLTA, E. u. I. IRÁNYI: Die Behandlung der Zuckerkrankheit mittels Bestrahlung der Hypophyse. *Orv. Hetil. (ung.)* **82**, 922 (1938).
- KORÁNYI, A. u. A. v. SZENT-GYÖRGYI: Über die Bernsteinsäurebehandlung diabetischer Azidose. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 1029.
- KOSAKA, T.: The control of the insulin output of the pancreas. *J. of Physiol.* **79**, 416 (1933).
- KRAUS, E. J.: Die Hypophyse. HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII, S. 810—938. 1926.
- Die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus. HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, S. 622—727. 1929.
- Über Beziehungen der chromophilen Zellen der Hypophyse zum Kohlehydrat-, Fett- und Cholesterinstoffwechsel. *Med. Klin.* **1933 I**, 449.
- KREBS, H. A.: The intermediate metabolism of carbohydrates. *Lancet* **1937 I**, 736.
- An effect of insulin on oxidations in muscle. *Kongr.ber., II. 16. internat. Physiol.-Kongr.* 1938, S. 160.
- and L. V. EGGLESTON: The effect of insulin on oxidation in isolated muscle tissue. *Biochemic. J.* **32**, 913 (1938).
- and W. A. JOHNSON: Metabolism of ketonic acids in animal tissues. *Biochemic. J.* **31**, 645—660 (1937).
- E. SALVIN and W. A. JOHNSON: The formation of citric and α -ketoglutaric acids in the mammalian body. *Biochemic. J.* **32**, 113 (1938).

- KRICHESKY, B.: Relation of anterior pituitary to the volume of islet tissue in the male rat. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 126, 127 (1936).
- KRISS, BR. u. S. HIRSCHHORN: Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel in der Gravidität und im Puerperium. *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 616, 617.
- KROGH, A. and J. LINDHARD: The relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy. *Biochemic. J.* **14**, 290 (1920).
- KÜLZ, E.: Beitrag zur Pathologie und Therapie des Diabetes. Marburg 1874/75.
— Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus. Bearbeitet und herausgegeben von TH. RUMPF, G. ALDEHOFF und W. SANDMEYER. Jena: Georg Fischer 1899.
- KYLIN, E.: Studien über die Ödemausschwemmung. V. Mitt. Über den kolloid-osmotischen Druck des Blutes während der Insulinbehandlung schwerer Diabetiker. Studien über das Insulinödem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 235 (1929).
— Über Kohlehydratumsatz bei essentieller Hypertonie, Akromegalie und SIMMONDSSche Krankheit. *Med. Klin.* **1934 II**, 153.
— Ductus hypophysae-cerebralis. Beitrag zur Frage der Sekretion der Hypophyse. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 347.
— Über zwei Fälle, die geeignet sind, die Bedeutung der Hypophyse für die Blutzuckerregulation zu erhellen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 217—229 (1935).
— u. A. v. KORÁNYI: Blutdruck und Blutzuckerstudien an hypophysentransplantierten Kaninchen. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 668.
- LA BARRE, J.: L'insulinémie. *Bull. Soc. Sci. méd. et natur. Bruxelles* **1927**, 121—140.
— Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne de pancréas. I., II., III. *Mitt.* **29**, 227—237, 238—256, 257—264 (1927).
- LABBÉ, M.: Leçons cliniques sur le diabète. Paris: Masson et Cie. 1932.
— Diabète sucré et maladie de Basedow. *Kongreßzbl. inn. Med.* **90**, 28 (1937).
— et R. BOULIN: Coma diabétique insulino-résistant. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **50**, 75—82 (1934).
- LÄMLI, K. A.: Heilung eines akromegalen Diabetes durch Strumektomie. Ein Beitrag zur Pathogenese der hypophysären Stoffwechselstörungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 372 (1937).
- LAFON, G.: *C. r. Acad. Sci. Paris* **156**, 1248 (1913). *Zit. nach MANSFELD.*
- LAJOS, S. u. M. GERENDÁS: Spektographische Untersuchungen an Mageninhalt bei Gesunden und Diabetikern. *Z. exper. Med.* **98**, 739 (1936).
- LANDE: The uncontrollable causes of death in diabetic coma. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 9 (1933).
- LAUFBERGER, V.: Theorie der Insulinwirkung. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 264; **1925 I**, 151.
— *Z. exper. Med.* **42**, 570 (1924).
- LAWRENCE, R. D.: Extreme hyperglycemia in diabetic coma. *Brit. med. J.* **1**, 377 (1934).
— Glycosuria of „lag storage“ type; an explanation. *Brit. med. J.* **1**, 526 (1936).
— and N. ARCHER: Experiments with protamine insulinate. *Brit. med. J.* **1**, 747 (1936).
— Zinc Protamine Insulin. *Brit. med. J.* **1**, 487 (1937).
- LEATHES, J. B. and H. S. RAPER: The Fats. Monographs in Biochemistry. London: Longmans, Green & Co. 1925.
- LE CLERC, V.: La diurèse aqueuse au course de l'hypoglycémie insulinaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **123**, 273—275 (1936).
- LESSER, E. J.: Die Wechselbeziehung zwischen Glykogen und Traubenzucker in der Leberzelle und ihre Beziehung zur Lehre vom Pankreasdiabetes. *Erg. inn. Med.* **16**, 279—301 (1918).
- LEYTON, O.: The administration of insulin in suspension. *Lancet* **1929 I**, 756.
- LICHTWITZ, L.: Hypophysäre Symptome und Hypophysenkrankheiten. *42. Verh. dtsh Kongr. inn. Med.* **1930**, 35.
— Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden: A. W. Sijthoff 1936.
- LINDSAY, J. W., E. C. RICE, M. A. SELINGER and K. H. MISH: Protamin insulin as a contributing factor in the death of a diabetic patient with cerebral arteriosclerosis. *Ann. int. Med.* **10**, 1892 (1937).
- LOEB, R. F., D. W. ATCHLEY, RICHARDS jr. and E. M. BENEDICT: A study of the electrolyte metabolism in diabetic acidosis induced in human subjects. *J. clin. Invest.* **10**, 664 (1931).

- LONG, C. N. H. and E. G. FRY: The effect of adrenalectomy and hypophysectomy upon the fatty infiltration of the liver following total pancreatectomy in the cat. *Amer. J. Physiol.* **116**, 96 (1936).
- and F. D. W. LUKENS: Adrenalectomized-depancreatized cats. a) The effect adrenotropic fraction of the anterior pituitary upon the glycosuria of hypophysectomized-depancreatized and adrenalectomized-depancreatized cats. *Amer. J. Physiol.* **116**, 96, 97 (1936).
- — The effects of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in the cat. *J. of exper. Med.* **63**, 465 (1936).
- LONGWELL, B. B. and A. RAVIN: The effect of intravenous administration of protamin insulin. *Amer. J. Physiol.* **117**, 435 (1936).
- LUCKE, H.: Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon. *Erg. inn. Med.* **46**, 94—150 (1934) (Literatur).
- LÜTHJE, H.: Zur Frage der Zuckerbildung im tierischen Organismus. *Münch. med. Wschr.* **1902 II**, 1601.
- Die Zuckerbildung aus Glycerin. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **80**, 98 (1904).
- Zur Therapie des Diabetes mellitus. 30. Kongr. Verh. inn. Med. Wiesbaden **1913**, 159.
- LUKENS, F. D. W. and C. N. H. LONG: Further observations of the effect of total adrenalectomy upon experimental pancreatic diabetes. *Amer. J. Physiol.* **116**, 98 (1936).
- LUNDIN, H.: Catabolism of odd in comparison with even carbon fatty acids in man. *J. metabol. Res.* **4**, 151 (1922).
- LUSK, G.: The science of Nutrition. 4. Ed. Philadelphia a. London: W. B. Saunders Company 1928.
- LYON, D. M., W. ROBSON and A. C. WHITE: The use of intarvin in Diabetes mellitus. *Brit. med. J.* **1925 I**, 207.
- MCCANCE, R. A.: Experimental sodium chloride deficiency in man. *Proc. roy. Soc. Lond.* **119**, 245—268 (1936).
- Medical Problems in Mineral Metabolism. The Goulstonian lectures for 1936. *Lancet* **1936 I**, 643—649, 704—710, 765—768, 823—830.
- MCCANCE, R. A. and E. M. WIDDOWSON: The secretion of urin in man during experimental salt deficiency. *J. of Physiol.* **91**, 222 (1937).
- — Functional Disorganisation of the kidney in disease. *J. of Physiol.* **95**, 36 (1939).
- MCGAVACK, T. H. and H. C. SHEPARDSON: Xanthoma accompanied by hypercholesterolemia, occurring in an otherwise normal individual, and in an individual with acromegaly and diabetes. *Ann. int. Med.* **7**, 582 (1933).
- MCKAY, L. L. and E. M. MACKAY: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 286 (1924).
- — Increased blood urea concentration of extrarenal origin. *Amer. J. Physiol.* **70**, 394 bis 411 (1924).
- MACLEOD, J. J. R.: Insulin and Diabetes. A general statement of the physiological and therapeutic effects of insulin. *Brit. med. J.* **2** (1922).
- The source of Insulin. *J. metabol. Res.* **2**, 1—24 (1922).
- Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin: Julius Springer 1927 (Literatur).
- Der Brennstoff des Lebens. Experimentelle Untersuchungen an normalen und diabetischen Tieren. *Erg. Physiol.* **30**, 408 (1930) (Literatur).
- u. Sz. DONHOFFER: Über die nervöse Regulation des Blutzuckerspiegels. Die Decerebrationshyperglykämie. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 778.
- MAGYAR, I.: Experimentelle Untersuchungen über Vitaminverhältnisse im diabetischen Organismus. *Z. exper. Med.* **99**, 272 (1936).
- Sitzgsber. ung. Ges. Physiol. **1938**. Orv. Hetil. (ung.) Nr 37.
- MAINZER, FR.: Familiäre Akromegalie und ADDISONSCHE Krankheit. *Acta med. scand.* (Stockh.) **92**, 185—194 (1937).
- MÁNDOKI, L.: Protamininsulin. *Therapia* (Budapest) **1937**.
- MANN, F. C.: Studies in the physiology of the liver. Technic and general effects of removal. *Amer. J. med. Sci.* **161**, 37 (1921).
- *Amer. J. Physiol.* **55**, 285 (1921).
- The effect of complete and partial removal of the liver. *Medicine* **6**, 419 (1927).
- and T. B. MAGATH: Effect of removal of the liver on the blood sugar level. *Arch. int. Med.* **30**, 73 (1922).
- — *Arch. int. Med.* **31**, 797 (1923).

- MANN, F. C. and T. B. MAGATH: Die Wirkungen der totalen Leberexstirpation. *Erg. Physiol.* **23**, 1. Abt, 212—273. (1924).
- MANSFELD, G.: Versuche zu einer operativen Behandlung des Diabetes. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 195; **1928 I**, 14.
- Die pathologische Physiologie der Zuckerkrankheit. *Verh. ung. inn. Med.* **7**, 117 (1937).
- MARAÑON, G.: Hypophyse und Diabetes. *Kongreßzbl. inn. Med.* **66**, 774 (1932) (span.).
- MARKOWITZ, J. and S. SOSKIN: A simplified technique for hepatectomy. *Proc. Soc. exper. Biol.* **25**, 7 (1927).
- MARKS, H. P.: The influence of the pituitary gland (anterior) on the periferal action of insulin. *J. of Physiol.* **87**, 15 (1936).
- MARKS, H. P. and F. G. YOUNG: Metabolism of the dog made diabetic by anterior pituitary injections. *J. of Physiol.* **92**, 14 (1938).
- — The influence of anterior pituitary extracts, injected either with or without insulin on the glycogen, contained in the livers of fasting young rabbits. *J. of Physiol.* **93**, 61—73 (1938).
- MARTIN, R. V.: Vitaminfreie Ernährung und Insulinwirksamkeit. *Hoppe-Seylers Z.* **248**, 242 (1937).
- MARTIUS, F.: Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Berlin: Julius Springer 1914.
- MARX, H.: Die Störungen des Wasserhaushaltes bei Erkrankungen der Hypophyse. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **158**, 149 (1928).
- Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin: Julius Springer 1935 (Literatur).
- MAURIAU, P.: Hépatomégalies de l'enfance. (Le diabète sucré.) Paris: Masson et Cie. 1935.
- MEDES, GRACE and J. F. HERRICK: Blood flow through the kidney and creatinine clearance. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 116—119 (1933).
- and C. J. BELLIS: The effect of altering renal blood pressure on glomerular filtration. *Amer. J. Physiol.* **107**, 227—229 (1934).
- MERING, J. v. u. O. MINKOWSKI: Diabetes nach Pankreasexstirpation. *Arch. f. exper. Path.* **26**, 371 (1889).
- MESTITZ, W.: Ein Fall von transitorischer Polyurie und Polydipsie am normalen Schwangerschaftsende. *Z. Geburtsh.* **98**, 123 (1930).
- MEYER-BISCH, R.: Mineral- und Wasserstoffwechsel beim Diabetes mellitus. *Erg. inn. Med.* **32** (1927).
- MEYERHOFF, O.: Die chemischen Vorgänge im Muskel. Berlin: Julius Springer 1930.
- MILELLA, A.: Bestrahlungen der Hypophyse und Diabetes mellitus. *Kongreßzbl.* **87**, 683 (1936).
- MINKOWSKI, O.: Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch. f. exper. Path.* **31**, 85 (1892/93).
- Die Lehre vom Pankreas-Diabetes in ihrer geschichtlichen Entwicklung. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 311—315.
- MIRSKY, I. A.: The source of blood acetone resulting from the administration of the ketogenic principle of the anterior pituitary. *Amer. J. Physiol.* **115**, 424—428 (1936).
- The size and mechanism of the antiketogenic action of insulin. *Amer. J. Physiol.* **116**, 322—326 (1936).
- MOHR, M.: Beiträge zur Kenntnis des Zusammenhanges zwischen dem Wasser und Kohlehydratstoffwechsel. *Verh. ung. Ges. inn. Med.* **1**, 242 (1931).
- MOLNÁR, B.: Darf ein myxödematöser Diabetiker Insulin bekommen? *Verh. Ges. Verdgskrkh.* **11**, 159 (1933).
- MONAUNI, J. u. TH. KONSCHEGG: Vitamin B₁ und Kohlehydratstoffwechsel. *Z. klin. Med.* **131**, 553 (1937).
- MORGAN, L. O., A. R. VONDERAHE and E. F. MALONE: Pathologic changes in hypothalamus in diabetes mellitus. Study of fifteen cases. *J. nerv. Dis.* **85**, 125 (1937).
- MOSENTHAL, H. O.: Protamine-zinc-insulin. *J. amer. med. Assoc.* **110**, 87 (1938).
- MOSONYI, J. u. Z. ASZÓDI: Beeinflussung der LANGERHANSschen Inseln durch den Vagus mittels der Vitamine B₁ und C. II. Mitt. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 337.
- MUHTAR, A. u. H. SEDAT: Akromegalie und Zuckerkrankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1931 I**, 87, 88.

- MURLIN, M. R. and R. S. MANLY: Comparative effects of glucose, sucrose and fructose on ketone substance production in phlorhizinized dogs. *J. Nutrit.* **12**, 491—508 (1936).
- NAUNYN, B.: Diabetes mellitus. In NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. VII, 2. Aufl. 1906.
- NEMENOV, M. u. A. JUGENBURG: Röntgendiagnostik und -therapie der Hypophysentumoren. Kongreßzbl. inn. Med. **51**, 610 (1928 (russ.)).
- NEWTON, W. H. and F. G. YOUNG: The influence of the glycotropic (antiinsulin) factor of the anterior hypophysis on the insulin sensivity of the hypophysectomized rabbit. *J. of Physiol.* **94**, 40—46 (1938).
- NOORDEN, C. v.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 5./7. Aufl. Berlin: August Hirschwald 1910/17.
- Zur funktionellen Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. *Med. Klin.* **1933 I**, 1, 39, 78.
- Bemerkungen zur Bernsteinsäuretherapie bei Zuckerkranken. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1468.
- u. S. ISAAC: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 8. Aufl. Berlin: Julius Springer 1927 (Literatur).
- u. H. SALOMON: Handbuch der Ernährungslehre. I. Allgemeine Diätetik. Berlin: Julius Springer 1920.
- NOOTHOVEN, J. M., v. GOOR u. G. A. SCHALY: Besondere Erscheinungen bei Hypophysengeschwülsten. a) Xanthoma diabeticum generalisatum. b) Hornhautödem mit Cholesterinämie und Diabetes. c) Neurologischer Ileus. *Wien. Arch. inn. Med.* **22**, 101—126 (1931).
- NORN, M.: Ein Fall von vorübergehendem Diabetes. Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 448 (1938) (dän.).
- ODIN, M.: Studien über die Säureproduktion bei Diabetes mellitus. *Acta med. scand.* (Stockh.) Suppl. **18** (1927) (Literatur).
- OEHME, C.: Über den Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 1.
- OPPENHEIMER, A.: Über das Wesen der Zuckerkrankheit bei Akromegalie. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 17.
- OPPENHEIMER, C.: Einführung in die allgemeine Biochemie. Leiden: A. W. SIJTHOFF 1936.
- ORKILD, E.: Fall von Diabetes mellitus und Akromegalie mit Cutis verticis gyrata. Kongreßzbl. inn. Med. **68**, 784 (1933) (dän.).
- PARKINS, W. M., H. W. HAYS and W. W. SWINGLE: A study of the blood sugar of the adrenalectomized dog. *Amer. J. Physiol.* **117**, 13 (1937).
- PENCHARZ, R. I., C. F. CORI and J. A. RUSSELL: Relation of anterior and posterior lobe of the hypophysis to insulin sensitivity in the rat. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **35**, 32—35 (1936).
- PERÉMY, G.: Klinische Beobachtungen an 80 Fällen von Hypophysengeschwulst. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 92.
- PERLZWEIG, W. A., E. LATHAM and C. S. KEEFER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 33 (1933).
- PETERS, J. P.: Body water. The exchange of fluids in man. Baltimore: CH. C. Thomas 1935 (Literatur).
- D. M. KYDD and A. J. EISENMAN: Serum Proteins in Diabetic Acidosis. *J. clin. Invest.* **12**, 355 (1933).
- — and P. M. HALD: The nature of diabetic acidosis. *J. clin. Invest.* **12**, 377 (1933).
- PETRÉN, K.: Über Eiweißbeschränkung in der Behandlung des Diabetes gravis. Halle a. S.: Carl Marhold 1923.
- PFLEGER, R. u. F. SCHOLL: Diabetes und Vitamin C. *Wien Arch. inn. Med.* **31**, 219 (1937).
- PIJOAN and QUIGLEY: Blood inorganic phosphates in carbohydrate metabolism. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **35**, 131—134 (1936).
- PIJOAN, M. and R. ZOLLINGER: Observations on carbohydrate metabolism following irradiation of pituitary gland. *Endocrinology* **21**, 591—598 (1937).
- PI-SUÑER, A., F. DOMENECH-ALSINA et B. BENAIGES: La régulation de la glycémie dans le tronc décapité. *C. r. Soc. Biol. Paris* **114**, 107 (1933)
- POCZKA, N.: Diabetesprobleme. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1501.

- POLLAK, L.: Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation. *Erg. inn. Med.* **23**, 237 (1923).
- Über den Insulingehalt im Pankreas von Diabetikern. *Arch. f. exper. Path.* **116**, 15 (1926).
- Über den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1942.
- POLLOK, H.: *Amer. J. Physiol.* **105**, 79 (1933).
- PORGES, O.: Über Coma hypochloroemicum. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 186.
- PORTA, V.: *Riv. Neur.* **8**, 121 (1935). Ref. ATKINSON: *Endocrinol.* **20**, 245 (1938).
- PORTIER: Liaison entre l'hypophyse, le pancreas et la surrénale. Rapports présentés aux journées médicales de Paris internat. 1937.
- PUTNAM, T. J.: Neuere Fortschritte in der Physiologie der Hypophyse mit Beziehung zu ihren Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 969.
- — E. B. BENEDICT and H. M. TEEL: *Arch. Surg.* **18**, 1708 (1929).
- QUASTEL, J. H. and A. H. M. WHEATLEY: Oxydation of fatty acids in the liver. *Biochemic. J.* **27**, 1753 (1933).
- RABINOVITCH, I. M., J. S. FOSTER, A. F. FOWLER and A. C. CORCORAN: Clinical experience with protaminzincinsulin and other mixtures of zinc and insulin in diabetes mellitus. *Kongreßzbl. inn. Med.* **88**, 673 (1937).
- — — Further observations on the use of protamine zinc insulin. *Kongreßzbl. inn. Med.* **90**, 27 (1937).
- RALLI, E. P.: Acromegaly with diabetes mellitus and xanthoma diabetorum. *Arch. int. Med.* **47**, 329—335 (1931).
- A. C. PARIENTE, H. BRANDALEONE and S. DAVIDSON: Effect of the daily administration of carotene on the blood carotene of normal and diabetic individuals. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 1975 (1936).
- RATHERY, F. et P. FROMENT: Insulino-résistance prolongée et radiothérapie hypophysaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **53**, 861—865 (1937).
- — Acromégalie et diabète. Les effets de la radiothérapie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **54**, 1425—1430 (1938).
- — La grossesse comme facteur d'amélioration du diabète. *Zit. Monde méd. Paris* **1939**, 242.
- — M. DEROT et M. C. JAMMET: Hyperinsulinisme spontané postdiabétique. *Bull. Acad. Méd. Paris*, III. s. **111**, 38—42 (1934).
- et M. RUDOLF: Crises d'azotémie aigue récidivantes. Chlorure sanguins et réserve alcaline. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **44**, 1363 (1928).
- REGAN and BARNES: The effect of previous hypophysectomy upon the diabetes resulting from pancreatectomy. *Amer. J. Physiol.* **105**, 83 (1932).
- REISS, M.: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934.
- Hypophysenvorderlappen und Stoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 57.
- RICHARDSON, K. C. and F. G. YOUNG: Histology of diabetes induced in dogs by injection of anterior pituitary extracts. *Lancet* **1938 I**, 1098.
- RICHARDSON, R.: High carbohydrate diets in diabetes mellitus. *Amer. J. med. Sci.* **177**, 426 (1929).
- RIDOUT, J. H., H. M. BARRETT and C. H. BEST: Source of liver fat. *J. of Physiol.* **93**, 367 (1938).
- ROBOZ, P.: Wasserstoffwechsel und innere Sekretion. *Erg. inn. Med.* **48**, 470 (1935) (Literatur).
- ROGER, H., CH. MATTEI et J. ODDO: Acromégalie avec diabète transitoire guéri par l'insulin. Association avec un syndrome de Raynaud. *Presse méd.* **41**, 58 (1933).
- ROGOFF, J. M.: ADDISON'S disease following adrenal denervation. in a case of diabetes mellitus. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 279 (1936).
- and H. W. FERRIL: Relation of adrenal glands to experimental pancreatic diabetes. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 100, 101 (1936).
- — and N. NIXON: Adrenals and experimental pancreatic diabetes. *Arch. int. Med.* **60**, 805 (1937).
- — and E. N. NIXON: Epinephrine secretion in animals with experimental diabetes. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **35**, 257—259 (1936/37).
- — Epinephrine output from the adrenal glands in experimental diabetes. *Amer. J. Physiol.* **120**, 440—445 (1937).

- ROLLA, A.: Beitrag zur Kenntnis des Kombinationssyndroms von Hypofunktion der Hypophyse und von Diabetes mellitus. Kongreßzbl. inn. Med. **89**, 293 (1937) (ital.).
- ROOT, H. F. and J. F. F. RISEMAN: The exceptional requirement of insulin and salt solution in diabetic coma. J. amer. med. Assoc. **110**, 1730 (1938).
- PR. WHITE, A. MARBLE and E. H. STOTZ: Clinical experience with protamine insulinate. J. amer. med. Assoc. **106**, 180 (1936).
- ROSENBERG, M.: Normale und pathologische Physiologie der inneren Pankreassekretion. Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2, Liefg. 4. 1927 (Literatur).
- Hyperinsulinismus. Verh. Ges. Verdgskrkh. **11**, 141 (1932).
- Über artefiziellen und spontanen Hyperinsulinismus. Klin. Wschr. **1932 II**, 2097.
- ROTH, J.: Zur Frage der zentralen Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels. Orv. Hetil. (ung.) **72**, 93 (1928).
- ROTSCHILD, F. u. H. STAUB: Verhalten von Fett und Lipoidstoffen in Blut und Organen, Blutzucker, Diurese, Kochsalz- und Harnstoffausscheidung nach Zufuhr von thyreotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens beim Kaninchen. Arch. f. exper. Path. **178**, 189 (1935).
- ROWE, A. W. and H. MORTIMER: A note on acromegaly with the report of a case. Endocrinology **18**, 20—32 (1934).
- RUSSEL, D. S. and H. J. BARRIE: Storage of cystine in the reticulo-endothelial system and its association with chronic nephritis and renal rickets. Lancet **1936 I**, 899.
- RUSSEL, J. A.: The regulation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. Physiologic. Rev. **18**, 1 (1938) (Literatur).
- The action of insulin and of anterior pituitary extract in normal and hypophysectomized rats. Amer. J. Physiol. **124** (774, 1938).
- and G. T. CORI: A comparison of the metabolic effects of subcutaneous and intravenous epinephrine injections in normal and hypophysectomized rats. Amer. J. Physiol. **119**, 167—174 (1937).
- SAHYUN, M.: Effect of zinc on insulin and its mechanism. Amer. J. Physiol. **125**, 24 (1939).
- SALITÓWNA, E.: Ref. J. amer. med. Assoc. **107**, 836 (1936).
- SAMUELS, L. T., H. F. SCHOTT and H. A. BALL: The relation of the hypophysis and adrenal cortex to the removal of excess glucose from the blood of rats. Amer. J. Physiol. **120**, 649—656 (1937).
- SANSUM, W. D., N. R. BLATHERWICK and R. BOWDEN: The use of high carbohydrate diets in the treatment of diabetes mellitus. J. amer. med. Assoc. **86**, 178—181 (1926).
- SANTO: Die Beeinflussung der LANGERHANSschen Inseln durch das sog. pankreotrope Hormon der Hypophyse. Verh. dtsh. path. Ges. Zbl. Path. **68**, Erg.-H., 317—320 (1937).
- SCHENK, P.: Beziehungen des Fettstoffwechsels zu demjenigen der Kohlenhydrate. Verh. dtsh. Kongr. inn. Med. **41**, 510 (1929).
- SCHIEF, E.: Das Exsikkoseproblem. Klin. Wschr. **1929 I**, 1105.
- Das Exsikkoseproblem. Erg. inn. Med. **35** (1929).
- SCHMIDT, H. R. u. TH. WINGEN: Die Schwangerschaftsazidose, die Regulierung und der Zusammenhang mit dem Kohlehydrat-Fettstoffwechsel. Arch. Gynäk. **133**, 127 (1928).
- SCHNETZ, H.: Über die Adrenalinhyperglykämie des Kaninchens unter dem Einflusse von Metallen. Arch. f. exper. Path. **178**, 420 (1935).
- Über eine insulinsparende Wirkung des Kupfers. Klin. Wschr. **1936 I**, 646.
- Über eine insulinsparende Wirkung des Kupfers. Klin. Wschr. **1937 I**, 664.
- Über den Einfluß von Metallen auf den Kohlehydratstoffwechsel. (Vortr. Ref.) Wien. klin. Wschr. **1937 II**, 1240.
- SCHRÖDER, H.: Beziehungen der wichtigsten Vitamine zum Kohlehydratstoffwechsel. Z. exper. Med. **101**, 373 (1937).
- SCHWARZ, H. u. H. DIBOLD: Diätetische Beeinflussung des Säure-Basen-Haushaltes. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1324.
- SCOTT, D. A.: Crystalline insulin. Biochemic. J. **28**, 1592—1602 (1934).
- and A. M. FISHER: Crystalline insulin. Biochemic. J. **29**, 1048 (1935).
- — The effect of zinc salts on the action of insulin. J. of Pharmacol. **55**, 206 (1935).
- — The insulin and the zinc content of normal and diabetic pancreas. J. clin. Invest. **17**, 725—728 (1938).

- SECKEL, H.: Beobachtungen über heredofamiliäre und konstitutionelle Häufung von Stoffwechselleiden beim Diabetes mellitus. Inaug.-Diss. Berlin: Julius Springer 1925.
- SEEGEN, J.: Der Diabetes mellitus auf Grundlage zahlreicher Beobachtungen dargestellt. Berlin: August Hirschwald 1875.
- SEITZ, L.: Über hypophysäre Störungen im Anschluß an Schwangerschaft und Geburt. Mschr. Geburtsh. **99**, 321—331 (1935).
- SELLE, W. A.: The effect of glucose on ketosis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 219—221 (1927).
- J. J. WESTRA and J. B. JOHNSON: Attempts to reduce the symptoms of experimental diabetes by irradiation of the hypophysis. Endocrinology **19**, 97—103 (1935).
- SERIO, F.: Über die Wirkungen andauernder Verabreichung von blutzuckersteigernden Hormonen. Kongreßzbl. inn. Med. **90**, 27 (1937) (ital.).
- SEVERINGHAUS, E.: J. of biol. Chem. **59** (1924). (Proc. amer. Soc. Biol. Chem. S. 49).
- SEXTON, D. L. and F. NEUHOFF: Pituitary infantilism with Diabetes mellitus. Endocrinology **20**, 856—859 (1936).
- SHAPIRO, B. G.: The influence of follicular hormone on urinary secretion in man. J. of Physiol. **92**, 3 (1938).
- SHAPIRO, R. and G. PINCUS: Pancreatic diabetes and hypophysectomy in the rat. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 416—419 (1936).
- SHELDON, J. H.: Haemochromatosis. Lancet **1934 I**, 1031.
- SHELTON, E. K., L. A. CAVANAUGH and P. R. PATEK: Fugitive acromegaly. Acromegaly followed by pituitary cachexia. Treatment with alkaline extract of anterior pituitary. Endocrinology **20**, 846—851 (1936).
- SHERILL, J. W. and E. M. MACKEY: Deleterious effect of insulin Shock. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 515, 516 (1937).
- SHIPLEY, R. A. and C. N. H. LONG: Ketogenic activity of anterior pituitary; relation of ketonemia to ketonuria in rat; method for assay of ketogenic activity; nature of ketogenic principle. Biochem. J. **32**, 2242—2256 (1938).
- SIEGMUND, H.: Glycogenspeicherungskrankheiten. Pathologisches Referat. Verh. dtsch. path. Ges. **1938**, 150—187 (Literatur).
- SIGAL, A. and C. G. KING: Relationship of vitamin C to glucose tolerance in the guinea-pig. J. of biol. Chem. **116**, 489 (1936).
- SILBERSCHMIDT, R.: Vitamin B₁ und seine Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 977—979.
- SIMON, S., A. VIDOS u. P. WEINER: Die Wirkung des Oxytozins auf dem Blutzucker. Orv. Hetil. (ung.) **82**, 206 (1938).
- SOSKIN, S. and M. D. ALLWEISS: The hypoglycemic phase of the dextrose tolerance curve. Amer. J. Physiol. **110**, 4—7 (1934).
- — and D. J. COHN: Influence of the pancreas and the liver upon the dextrose tolerance curve. Amer. J. Physiol. **109**, 155—165 (1934).
- H. E. ESSEX, J. F. HERRICK and F. C. MANN: Direct proof of the homeostatic regulation of the blood sugar by the liver. Amer. J. Physiol. **119**, 407, 408 (1937).
- — — — The mechanism of regulation of the blood sugar by the liver. Amer. J. Physiol. **124**, 558 (1938).
- and R. LEVINE: A relationship between the blood sugar level and the rate of sugar utilization affecting the theories of diabetes. Amer. J. Physiol. **120**, 761—770 (1937).
- and I. A. MIRSKY: „Hunger Diabetes“ and the utilization of glucose in the fasting dog. Amer. J. Physiol. **114**, 106 (1935).
- — L. M. ZIMMERMAN and N. CROHN: Influence of hypophysectomy on gluconeogenesis in the normal and depancreatized dog. Amer. J. Physiol. **114**, 110 (1935).
- — — and R. C. HELLER: Normal dextrose tolerance curves, in the absence of Insulin in hypophysectomized-depancreatized dogs. Amer. J. Physiol. **114**, 648—652 (1936).
- — — — Indispensability of the hypophysis to the STAUB-TRAUGOTT phenomenon. Amer. J. Physiol. **116**, 148 (1936).
- SPRAGUE, R. G., B. B. BLUM, A. E. OSTERBERG, E. J. KEPLER and R. M. WILDER: Clinical observations with Insulin protamine compound. J. amer. med. Assoc. **106**, 1701 (1936).
- STAUB, H.: Insulin und Diabetes mellitus. Experimentelle Grundlagen. Verh. Ges. Verdgskrhk. 11. Tagg **1933**, 101—111.

- STEPPUHN, O.: Über das Stoffwechselformon und die insulinogene Substanz des Hypophysenvorderlappens. Wien. Arch. inn. Med. **26**, 87—100 (1934).
- STERN, R.: Klinische Erfahrungen mit Intarvin. Med. Klin. **1925 I**, 972, 973.
- STOICESCO, S. et N. GINGOLD: Action de l'acide ascorbique (vitamin C) sur le métabolisme des hydrates de carbon chez les diabétiques. Kongreßzbl. inn. Med. **87**, 270 (1936).
- STRIECK, FR.: Diabetes und Lebercirrhose. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 167 (1935).
- SWEENEY, J. SHIRLEY: Twenty-four hour blood sugar variations in fasting and in non-fasting subjects. Arch. int. Med. **45**, 257—260 (1930).
- SZARKA, S.: Über die Vermehrung der Ketonkörper im Blute Schwangerer. Orv. Hetil. (ung.) **72**, 470 (1928).
- SZENT-GYÖRGYI, A. v.: Über die Bedeutung der Fumarsäure für die tierische Gewebsatmung. Einleitung. Übersicht. Methoden. Hoppe-Seylers Z. **236**, 1 (1935); **244**, 105 (1936).
- Über die Hydrierungen im Tierkörper und die physiologische Reversibilität oxydativer Abbaureaktionen. Kongr.ber. I, 16. internat. Physiol.-Kongr. 1938, S. 20.
- TAKÁCS, G. v.: Chirurgische Maßnahmen zur Hebung der Zuckertoleranz. Klin. Wschr. **1933 I**, 623—625 (Literatur).
- TAUBENHAUS, M.: Untersuchungen über das Kohlehydrat- und Fettstoffwechselformon der Hypophyse bei Diabetikern und bei Hypophysentumoren. Wien. Arch. inn. Med. **29**, 251—258 (1936).
- TEEL, H. M.: Diuresis in dogs from neutralized alkaline extracts of the anterior hypophysis. J. amer. med. Assoc. **93**, 760 (1929).
- and H. CUSHING: The separate growth-promoting and gonad-stimulating hormones of the anterior hypophysis: A historical review. Endokrinol. **18**, 379 (1937).
- TERBRÜGGEN, A.: Über Diabetes mellitus, Inselregeneration und Inseladenome. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 291.
- TESSEREUX, H.: Zur Kasuistik und Pathologie der CUSHINGSchen Krankheit. Endokrinol. **18**, 379 (1937) (Literatur).
- THALHIMER, W. and FR. D. MURPHY: Carcinoma of the islands of the pancreas. J. amer. med. Assoc. **91**, 89—91 (1928).
- THANNHAUSER, S. J.: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.
- Über Lipoidosen. Klin. Wschr. **1934 I**, 161.
- and H. MAGENDANTZ: Different clinical groups of xanthomatous diseases; clinical physiological study of 22 cases. Ann. int. Med. **11**, 1662—1746 (1938).
- TISCHLOVITZ, R.: Vitamin B₁₂ und Kohlehydratstoffwechsel. Klin. Wschr. **1937 I**, 226.
- TRAUGOTT, C.: Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter Zuckerezufuhr. Klin. Wschr. **1922 I**, 892.
- UHLMANN, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 129 (1928).
- ULRICH, H.: The antagonism between insulin and pituitary extract. Arch. int. Med. **41**, 875—882 (1928).
- Insulin in acromegalic diabetes. Arch. int. Med. **43**, 785—794 (1929).
- UMBER, F.: Insulinbehandlung diabetischer Addisonkranker. Med. Klin. **1928 I**, 8.
- und M. ROSENBERG: Über insulinrefraktäre Zuckerausscheidungen und Klassifikation des Diabetes auf Grund seines Verhaltens gegenüber Insulin. Klin. Wschr. **1925 I**, 583.
- — Diabetes und Schwangerschaft. Z. klin. Med. **108**, 33 (1928).
- VANOTTI, A.: Über die Pathogenese der Hämochromatose. Helvet. med. Acta **4**, 755—757 (1937).
- VELHAGEN, K. jr.: Experimentelles zur Frage des hypophysären Diabetes. Klin. Wschr. **1929 II**, 1577.
- VENDÉG, V.: Das Schicksal des verschwundenen Zuckers bei der Insulinwirkung. Pflügers Arch. **237**, 683 (1936).
- VERKADE, P. E., M. ELZAS, J. VAN DER LEE, H. H. DE WOLFF, A. VERKADE-SANDBERGEN u. D. VAN DER SANDE: Untersuchungen über den Fettstoffwechsel. I. Hoppe-Seylers Z. **215**, 225 (1932).
- u. J. VAN DER LEE: Untersuchungen über den Fettstoffwechsel. III. Hoppe-Seylers Z. **225**, 230—244 (1934).
- VERZÁR, F.: Die Funktion der Nebennierenrinde. Kongr.ber. I, 16. internat. Physiol.-Kongr. 1938, S. 50.

- VERZÁR, F. and E. J. MCDUGALL: Absorption from the intestine. London: Longmans, Green & Co. 1936 (Literatur).
- u. A. v. FEJÉR: Die Verbrennung von Traubenzucker im Pankreasdiabetes. *Biochem. Z.* **53**, 140 (1913).
- VOGEL, L.: Über Metallwirkungen. (V. Mitt.) Über den Einfluß von Metallen auf die alimentäre Hyperglykämie. *Arch. f. exper. Path.* **183**, 198 (1936).
- VOIGT, W.: Zur Frage der hypophysären Steuerung der Nierenfunktionen. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1693.
- VOIT, K.: Über Kohlenstoffgehalt des Harns. *Zbl. inn. Med.* **1936**, 905—908.
- VOLHARD, F.: Verh. dtsh. Kongr. inn. Med. **43**, 222 (1931).
- VOLLMER, H.: Die zweiphasische Wirkung des Adrenalins. *Biochem. Z.* **140**, 410—419 (1923).
- VONDERAHE, A. R.: Central nervous system and sugar metabolism. Clinical pathologic and theoretical considerations with especial reference to Diabetes mellitus. *Arch. int. Med.* **60**, 694 (1937).
- WARREN, SHIELDS: The pathology of diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger 1930.
- WERCH, S. C. and S. S. ALTSCHULER: A study of blood sugar raising substance in the urine of diabetic and non diabetic patients. *Amer. J. Physiol.* **118**, 659 (1937).
- WESSELOW, O. L. V. DE and W. J. GRIFFITHS: On the possible rôle of the anterior pituitary in human diabetes. *Lancet* **1936 I**, 991.
- — The action of normal and diabetic sera on animal liver glycogen. *Lancet* **1937 I**, 670.
- WHITE, H. L.: Pituitary gland influences on water balance in the rat. *Amer. J. Physiol.* **119**, 5, 6 (1937).
- WIERZUCHOWSKI, M.: The limiting rate of assimilation of glucose introduced intravenously at constant speed in the resting dog. *J. of Physiol.* **87** (1936).
- La température des solutions de glucose et le diabète par surabondance. *C. r. Soc. Biol. Paris* **124**, 1136—1138 (1937).
- WIGGLESWORTH, V. B., C. E. WOODROW, W. SCHMITH and L. B. WINTER: *J. of Physiol.* **57**, 447 (1923).
- WILDER and WILBUR: Diseases of metabolism and nutrition: review of certain recent contributions. *Arch. int. Med.* **59**, 329 (1937).
- WILDER, R. M.: Clinical investigations of insulins with prolonged activity. *Ann. int. Med.* **11**, 13 (1937).
- F. N. ALLAN, M. H. POWER and H. E. ROBERTSON: Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 348—355 (1927).
- WILLIAMS, E. C. P. and L. WILLS: Untersuchungen des Blutes und Harns während der Schwangerschaft. Blutzuckerkurven. *Kongreßzbl. inn. Med.* **54**, 835 (1929).
- WILLSTÄTTER, P. u. M. ROHDEWALD: Über den Zustand des Glykogens in der Leber, im Muskel und in Leukoeyten. *Hoppe-Seylers Z.* **225**, 103—124 (1934).
- WISLICKI, L.: Extrainsuläre Glykosurie und Diabetes mellitus. Zur Frage der Insulinresistenz bei der Akromegalie. *Z. klin. Med.* **119**, 745 (1932).
- WOODYATT, R. J., W. D. SANSUM and R. M. WILDER: *J. amer. med. Assoc.* **65**, 2067 (1915).
- YATER, W. M.: Acromegaly and diabetes. *Arch. int. Med.* **41**, 769—883 (1928).
- J. MARKOVITZ and R. F. CAHOON: Consumption of blood sugar by muscle in nondiabetic and in diabetic state. *Arch. int. Med.* **51**, 800—813 (1933).
- YOUNG, F. G.: Glycogen and carbohydrate metabolism. *Lancet* **1936 I**, 237, 297 (Literatur).
- Sugar formation from fat. *J. of Physiol.* **87**, 11 (1936).
- Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anter. lobe) injections. *Lancet* **1937 I**, 372.
- The influence of glycotropic pituitary extracts on liver glycogen. *J. of Physiol.* **90**, 20 (1937).
- Dogs made permanently diabetic by anterior pituitary injections. *J. of Physiol.* **92**, 15 (1938).
- The diabetogenic action of crude anterior pituitary extracts. *Biochemic. J.* **32**, 513—523 (1938).
- Studies on the fractionation of diabetogenic extracts of the anterior pituitary gland. *Biochemic. J.* **32**, 524—533 (1938).
- Permanent diabetes produced by injections of anterior pituitary extract. *Kongr.ber. II, Internat. Physiol.-Kongr.* 1938, S. 204.

- YOUNG, F. G., E. T. WATERS, J. MARKOWITZ and C. H. BESI: The effect of the administration of some carbohydrate derivates on the hypoglykemic symptoms of the hepatectomized dog. *Amer. J. Physiol.* **124**, 295—299 (1938).
- ZONDEK, B.: Impairment of anterior pituitary functions by follicular hormone. *Lancet* **1936 I**, 842.
- ZUCKER, T. F. and B. N. BERG: Rôle of adrenal gland in blood sugar recovery after insulin hypoglycemia. *Amer. J. Physiol.* **119**, 539 (1937).
- ZUNZ, E. et J. LA BARRE: De l'hyperinsulinémie consécutive a l'hyperglycémie provoqué par injection de dextrose. *Arch. internat. Physiol. IV. Mitt.* **29**, 265—280 (1927); *V. Mitt.* **29**, 281—290 (1927).
- — Action de l'hormone pancréatrophe d'origine antéhypophysaire sur la glycémie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 1174—1177 (1935).
- ZWEMER, R. L. and R. C. SULLIVAN: The adrenal cortex and blood sugar mobilization. *Amer. J. Physiol.* **109**, 117 (1934).

A. Die Pathologie der diabetischen Stoffwechselstörung.

Es scheint zweckmäßig, unsere Abhandlung mit der Erwähnung von Symptomen der funktionellen Veränderungen zu beginnen, die im Organismus durch die Zuckerkrankheit hervorgerufen werden. Diese Symptome lassen sich mit den klinischen Untersuchungsmethoden am kranken Menschen verhältnismäßig einfach bestimmen bzw. fortlaufend verfolgen. Es ist zweckmäßig, weil die Einsicht in den Krankheitsprozeß, die Überwachung des Krankheitsverlaufes und unserer therapeutischen Bestrebungen fast nur durch diese Untersuchungen ermöglicht wird. Gleichzeitig soll aber unsere Aufgabe abgegrenzt werden: Wir möchten — wenigstens vorläufig — weder auf methodische, noch auf differentialdiagnostische oder prognostische Gesichtspunkte eingehen, da uns vor allem die bestimmbareren klinischen Daten als Projektionen der in der Tiefe des Organismus verlaufenden funktionellen pathologischen Veränderungen interessieren. Diese Daten können in Verbindung mit den durch die experimentelle Pathologie gebotenen Erkenntnissen wertvolle Aufklärungen in bezug auf die Pathogenese des Diabetes geben.

Hyperglykämie und Zuckerausscheidung.

Unter diesen Symptomen stehen Hyperglykämie und Zuckerausscheidung bzw. deren Stationärwerden an erster Stelle. Das Stationärwerden der Hyperglykämie wird dadurch charakterisiert, daß sie auch in nüchternem Zustand vorhanden ist, ferner, daß sie von der Ernährung mehr oder weniger unabhängig sein kann, denn sie erreicht, wie bekannt, in gewissen Diabetesfällen trotz vollkommen kohlehydratfreier Nahrung manchmal ganz beträchtliche Werte. So ist die diabetische Hyperglykämie eine von äußeren Faktoren größtenteils unabhängige Störung endogener Herkunft: eine Störung der Blutzuckerregulierung. Die von der Ernährung abhängenden *Blutzuckerschwankungen des Gesunden* bewegen sich zwischen engen Grenzen: von 80—140—160 mg-%. Während die Schwankungen nach oben individuell verschieden sind und bezüglich der Dauer geringe Abweichungen zeigen, wird die untere Grenze von 80 mg-% fast nie unterschritten; für den Organismus ist dieser Wert nahezu konstant. Überblickt man die 24stündigen Blutzuckerkurven von SHIRLEY SWEENEY, welche aus 2stündlich gewonnenen Blutzuckerwerten von hungernden und ernährten Nichtdiabetikern zusammengestellt wurden, so sieht man folgendes:

Die Kurve von Hungernden ist im großen und ganzen flach. Eine ganz geringe Erhöhung kann in den Frühstunden beobachtet werden, die ungefähr bis 9 Uhr dauert und dann aufhört. Der Anstieg der Kurve von Ernährten ist nach dem Frühstück größer als nach dem Mittagessen oder dem Abendbrot; die nächtliche Kurve ist flach. In Fällen von milder diabetischer Stoffwechselstörung können diese physiologischen Reaktionen noch wahrgenommen werden. Bei schweren Störungen kommen monotone, ganz kleine, von hohen Werten ausgehende Schwankungen vor. Dieses dynamische Gleichgewicht hat nicht nur aus dem Gesichtspunkte des Stoffersatzes und der Osmoregulation eine Bedeutung. Der hypoglykämische Symptomenkomplex, der nach einem etwa 50%igen Abfall des Nüchternblutzuckerwertes um den Wert von 40 mg-% auftritt, lehrte uns, daß die optimale Funktion der Zellen und des Organismus an eine gewisse Blutzuckerkonzentration gebunden ist, unter welcher im Zentralnervensystem schwere Funktionsstörungen auftreten. Die ständige Hyperglykämie ruft nie solch stürmische Erscheinungen hervor. Der von GLAESSNER an gastrektomierten Menschen nach Zuckergenuß beobachtete, von ihm als hyperglykämisch gedeutete Symptomenkomplex, könnte eher einer durch die plötzliche Füllung des Darmes ausgelösten Kreislaufstörung zugeschrieben werden.

Es wäre interessant, die Zuckerkonzentration der Gewebe und Flüssigkeitsräume gleichzeitig mit der Stabilisation der Hyperglykämie zu verfolgen.

Der *höchste veröffentlichte Blutzuckerwert* stammt von LAWRENCE, der im Blute eines Patienten 2060 mg-% fand. DILLON und DYER erhielten bei einem Komatösen einen Wert von 1850 mg-%. ARGY und PITFIELD fanden einmal 1700 mg-%. JOSLIN beobachtete 13 Fälle mit Werten über 1000 mg-%. Die *Zuckerkonzentration der cellulären und extracellulären Flüssigkeit ist gleich*, da für Dextrose alle Zellmembranen permeabel sind, wie auch die Aminosäuren, Harnstoff und Kreatinin usw. durch die Zellen und Flüssigkeitsräume des Organismus frei diffundieren. Ein Beispiel für die gleichmäßige Verteilung des Traubenzuckers ist im Blut zwischen Plasma und zelligen Elementen vorhanden, denn die Zuckerkonzentration von Plasma und Blutkörperchen stimmt, auf die Flüssigkeitseinheit bezogen, vollkommen überein, wenn die Verteilung mit schonender und exakter Methodik, d. h. tatsächlich nur der Zucker ohne die übrigen reduzierenden Stoffe bestimmt wird, da letztere im Zellinnern in besonders großer Menge vorhanden sind und die Ergebnisse der Zuckerbestimmung mittels Reduktionsmethoden stark beeinflussen. Wird nun der erhaltene Wert auf das volle Gewicht oder Volumen von Plasma bzw. Blutzellen bezogen, so erscheint die Zuckerkonzentration im Plasma höher, da es mehr Wasser enthält. Nur 2 Flüssigkeitsräume bilden eine Ausnahme von dieser allgemeingültigen Regel: die Rückenmarksflüssigkeit und das Kammerwasser; diese sind zwar isotonisch mit dem Blutserum, auch folgen ihre osmotischen Konzentrationen den vorübergehenden Veränderungen des Serums mengenmäßig, doch sind in ihnen die gelösten diffundierbaren organischen Stoffe wie Zucker, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure usw. in niedrigerer Konzentration zu finden. Dies dürfte darauf hinweisen, daß diese Flüssigkeiten, obwohl zum Teil Ultrafiltrate, doch zum Teil Produkte der gewissermaßen selbständigen Tätigkeit des Plexus chorioideus bzw. Corpus ciliare darstellen.

Demgemäß sind beide Flüssigkeiten in ihrer Zusammensetzung weitgehend unabhängig von den Schwankungen der Zusammensetzung der Blutflüssigkeit.

Die cerebrospinale Flüssigkeit bleibt auch bei Ödembildung unverändert. Nur als Beispiele der gegenteiligen Auffassung sollen hier BERNSTEIN und SHOSTAK zitiert werden. Sie haben auf Grund ihrer Tierversuche festgestellt, daß die quantitativen Änderungen des Liquorzuckers keinesfalls als Folgen einer aktiven regulierenden Tätigkeit aufzufassen sind, sondern der langsamen Strömung und Verteilung des Liquors in den Hirnventrikeln entsprechen.

Aus obigem folgt, daß die Rolle des Blutzuckers aus dem Gesichtspunkte des osmotischen Druckes im allgemeinen unbedeutend ist. Denn er ist in den meisten Flüssigkeitsräumen, und zwar sowohl in den intracellulären als auch in den extracellulären vollständig gleichmäßig verteilt; er diffundiert durch die Zellmembranen ebenso frei wie das Wasser; schließlich ist der Zucker überall nur in molekularer Verteilung anwesend. Um so größer ist möglicherweise seine diuretische Wirkung.

Die durch die höhere Blutzuckerkonzentration bewirkte Diurese kann zur Verminderung des Salzvorrates führen. Auf diese Weise werden Störungen im physikochemischen Gleichgewicht des Organismus indirekt durch die Hyperglykämie hervorgerufen.

Im *Normalurin* kommt Zucker in ganz minimaler Menge (0,01%) vor. Bekanntlich kommen bei Zuckerkranken Werte bis 12% vor, obwohl nur ausnahmsweise, und der Zuckergehalt des Urins pflegt sich um 7—8% zu bewegen. Schon aus diesen Zahlen geht hervor, welche riesige Arbeit bei der Ausscheidung dieser Zuckermengen von den Nieren geleistet wird; ist doch die Zuckerkonzentration im Urin eine 20—40fache der im Blut befindlichen. Zumeist besteht zwischen der ausgeschiedenen Urinmenge und dem Blutzuckergehalt ein gewisses Verhältnis. Es gibt aber auch Ausnahmen: Einmal wird trotz hoher Blutzuckerkonzentration kein Zucker ausgeschieden, zum anderen befindet sich im Urin reichlich Zucker bei niedriger dem Normalwert nahestehender Blutzuckerkonzentration. Schon diese Ausnahmen lassen den Zweifel auftauchen, ob *der sog. Schwellenwert* in der Niere wirklich existiert, ob es einen Blutzuckerwert gibt, dessen Überschreitung obligatorisch zum Erscheinen des Zuckers im Urin führt. Selbstverständlich wäre ein solcher Schwellenwert für alle Blutzuckererhöhungen gültig, unabhängig von der Ursache der Erhöhung. Nach der allgemeinen Auffassung benimmt sich diese Nierenschwelle wie ein Damm; sie läßt nur den Stoff durch, dessen Konzentration im Serum sich über den Damm erhöht und die Durchlässigkeit hört sofort auf, wenn die Konzentration im Serum unter diesen kritischen Wert (Dammniveau) fällt (CL. BERNARD; WOODYATT, SANSUM, WILDER; FOLIN und BERGLUND). Untersuchungen in verschiedener Richtung haben jedoch ergeben, daß die Nierenschwelle als fixer Punkt nicht existiert. Zuerst wollen wir zur Kenntnis nehmen, daß BENEDICT, OSTERBERG und NEUWIRTH nachgewiesen haben, daß im Urin bei Zuckerbestimmungen an Gesunden viele reduzierende Stoffe, als Zucker bestimmt wurden. An Hand großer Serien von Blutzuckerbestimmungen und durch Zuckerbelastung gewonnener Blutzuckerkurven an Gesunden und Zuckerkranken konnte man große Schwankungen innerhalb der Blutzuckerwerte feststellen, bei denen sich Zucker im Urin zeigte: z. B. 99—228 mg.-% (CAMPBELL, OSGOOD und HOSKINS, TRAUOGOTT, ISAAC u. a.).

So konnte NOORDEN schon 1917 mit Recht sagen:

„Mit der alimentären Hyperglykämie des Gesunden werden gleichzeitig Schutzkräfte ausgelöst, die das Abströmen von Zucker durch die Niere verhüten. Man kann ihren Angriffspunkt in besonderer Bindung des Zuckers im Blute oder in den Nieren suchen.“

Nach PETERS steht die Theorie der Nierenschwelle in Widerspruch mit den neuesten über die Nierentätigkeit festgestellten Tatsachen. Er erklärt den Vorgang folgenderweise: Dextrose wird wahrscheinlich ständig in die Kapsel des Glomerulus filtriert; diese Dextrose wird später durch die Tubuli in das Blut rückresorbiert; da nun der Zuckergehalt des Glomerulusfiltrates mit dem des Blutultrafiltrates übereinstimmt, kommt es bei erhöhtem Zuckergehalt (sowohl im Glomerulusfiltrat als auch in dem um die Tubuli kreisenden Blut) zur Überlastung bzw. Insuffizienz des Rückresorptionsmechanismus; so gelangt eine gewisse Menge Zucker in den Urin; der Punkt, wo diese Erscheinung eintritt, ist veränderlich, mithin ist auch die Nierenschwelle kein stabiler Wert. Andererseits, wäre diese Dammvorrichtung wirklich vorhanden, so müßte sie prompt funktionieren. Im Gegensatz hierzu vergeht nicht selten eine halbe Stunde nach Eintritt der Blutzuckererhöhung über den kritischen Wert ohne Glykosurie. So braucht der hohe Blutzucker eine gewisse Zeit, um Glykosurie hervorzurufen. Ferner wurde beobachtet, daß die Glykosurie länger dauert als die Erhöhung des Blutzuckers. Hieraus folgt, daß die Arbeit der Tubuli durch die Hyperglykämie gehindert wird. Die Rückresorption des Zuckers stockt, wenn der Blutzucker stark erhöht ist und dieser Mechanismus scheint mit der Wiederherstellung der normalen Blutzuckerkonzentration verbunden zu sein: Der einmal aktivierte Mechanismus überkompensiert seinen Grund, die Hyperglykämie, die früher aufhört als ihre Folge, die Zuckerausscheidung. Dieses Verhalten der Tubuli fand bisher keine Erklärung. Wahrscheinlich gehen in ihnen ähnliche Prozesse vorstatten, wie in vielen anderen Zellen des Organismus, u. a. Phosphorylierung des Zuckers, eventuell seine Umwandlung in Glykogen, sein Verbrauch zur Ernährung der Zelle und seine Zurückverwandlung in Zucker, schließlich seine Rückkehr in den Kreislauf. So läßt sich auch der große Zuckerverlust über die Nieren, trotz nichterhöhtem Blutzuckerwert, erklären, nämlich durch die Beeinträchtigung der Phosphorylierung, wie es bei Phlorrhizinvergiftung der Fall ist.

Durch Obige wird verständlich, daß die beständig gewordene Hyperglykämie des Durchschnittsdiabetikers mit einer beständigen Glykosurie verbunden ist.

Die Störung des Fettstoffwechsels.

Der Störung des Kohlehydratstoffwechsels kann sich eine mehr oder weniger tiefgehende Störung des Fettstoffwechsels in jedem Stadium des Diabetes anschließen. Diese äußert sich einmal im Erscheinen der Ketonkörper und der hieraus resultierenden Störung des Säurebasengleichgewichtes (Azidose), zum anderen in einer eigenartigen Fettwanderung, die als diabetische Lipämie bekannt ist. Zwischen Hyperlipämie und Ketonkörperbildung besteht ein gewisser Zusammenhang. Die Hauptquelle der Ketonkörper ist das Fett und sie sind eigentlich regelmäßige Produkte des intermediären Fettstoffwechsels. In geringen Mengen sind sie auch im Normalblut anwesend. Normalerweise erscheint Aceton im Urin (10—30 mg) und in der Ausatemungsluft (20—80 mg/24 Stunden). Im Blut und Urin von Zuckerkranken kann die Menge der Ketonkörper stark erhöht sein. Da wir uns später, in Zusammenhang mit dem intermediären Stoffwechsel, mit diesem Gegenstand gründlich befassen werden, soll an dieser Stelle nur folgendes bemerkt werden: Die Ketonkörper, unter welchen β -Oxybuttersäure, Diacetessigsäure und Aceton zu verstehen sind, stammen überwiegend

aus der während des intermediären Abbaus entstehenden Essigsäure. Aus dieser wird Acetessigsäure bzw. β -Oxybuttersäure gebildet. Das Aceton (Dimethylketon) entsteht aus den letzteren im Blut und in der Blase; es wird unverändert ausgeschieden. Die zwei anderen können im Körper oxydiert werden. In geringerem Maße können Ketonkörper aus gewissen Aminosäuren entstehen, wie aus Leucin, Isoleucin, aus cyclischen Aminosäuren wie Tyrosin, Phenylalanin usw. Die jüngsten Untersuchungen der Zelloxydation weisen darauf hin, daß Ketonkörper auch im Verlaufe des Kohlehydratstoffwechsels entstehen können (KREBS, JOHNSON usw.).

Zahlreiche Zustände sind bekannt, die mit Ketonurie einhergehen. Sie kommt bei Kindern als periodisches acetonämisches Erbrechen vor, ferner bei Graviditätstoxämie, Hungern, nach Narkosen. Zwischen diesen Zuständen und der Ketose der Diabetiker besteht vor allem ein wesentlicher quantitativer Unterschied. Die diabetische Ketose ist die Folge einer übermäßigen Produktion. Die *Bildungsstätte der Ketonkörper* ist die *Leber*, wie auch neuere exakte Arbeiten zeigen konnten. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die neueren Perfusionenversuche an isolierten Lebern (JOST, BLIXENKRONE-MÖLLER), ferner auf die Versuche von QUASTEL und WHEATLY, die Leberschnitte im WARBURG'schen Apparat mit Fettsäuren von gerader Zahl behandelten und die Entstehung von Ketonkörpern beobachteten. MANN beobachtete das rasche Verschwinden der Ketonkörper aus dem Organismus des pankreaslosen Hundes, wenn auch die Leber entfernt wurde. MIRSKY wollte die Ketonbildung unabhängig von der Kohlehydratoxydation studieren. Er injizierte Kaninchen HVL.-Extrakt; nach 2—3 Stunden erhöhte sich das Blutaceton wesentlich, aber nur bei erhaltener Leber. Nach diesem Autor würde die Muskulatur für die Entstehung der Ketonkörper keine wesentliche Rolle spielen. An gesunden Tieren ließ sich die ketogene Wirkung des HVL. durch Insulin aufheben. Hieraus folgert er, daß der *Angriffspunkt der antiketogenen Insulinwirkung in der Leber* liegt. Diese experimentellen Ergebnisse werden noch durch die Tatsache unterstützt, daß weder die schweren Leberkrankheiten noch die Erkrankungen der Muskel oder der Nieren mit einer Ketose einhergehen, insofern sie komplikationsfrei verlaufen.

Die *Ausscheidung der Ketonkörper* verursacht im Urin meßbare Änderungen des p_H und der Titrationsacidität. Obwohl diese nicht identisch sind, werden beide durch die relative Konzentration des Blutplasmas an Säure- und Basenradikalen beeinflußt. In gewissen Fällen müssen die Ketonkörper sowohl im Urin wie auch im Blut bestimmt werden, da nur diese Methode imstande ist, über die Menge der Ketonkörper ein treues Bild zu liefern. (Natürlich darf man die durch die Atmung ausgeschiedene Acetonmenge nicht vernachlässigen.) Denn im Falle einer Niere mit herabgesetzter Funktionsfähigkeit kann die Absonderung der Ketonkörper abnehmen oder aufhören, während ihre Menge im Blut stark zunimmt. Der sog. hämorrhale Index kann vom Normalwert 10 auf 1 fallen (ENGFELDT, ABRAHAM und ALTMAN, BÜLOW-HANSEN, PARNAS, ELMER und SCHEPS).

Die in zunehmender Menge entstehenden sauren Stoffwechselprodukte gefährden das *Säurebasengleichgewicht* des Organismus. Auf die Störung der Regulierung des Säurebasengleichgewichtes, die sog. diabetische Azidose, wollen wir hier nicht näher eingehen, da wir das ganze pathologisch-physiologische Geschehen als bekannt voraussetzen.

Die in schweren Diabetesformen beobachtete *Hyperlipämie* hängt bis zu einem gewissen Grade mit der erhöhten Ketonkörperbildung der Leber zusammen. Der normale Gesamtfettgehalt des Blutes beträgt 1%. Bei Diabetes kann dieser Wert beträchtlich steigen; so wurde von BÜRGER ein Fall mit 20%, von NOORDEN ein anderer mit 27% erwähnt. Außer der Zunahme des Neutralfettes vermehrt sich auch das Cholesterin und, nach BÜRGER und BEUMER, das Lecithin. Infolge der Zunahme der Phosphatide bedeutet die Hyperlipämie gleichzeitig auch eine Lipoidämie. Die Lipide betragen rund 10% der im Blut kreisenden Fettmenge. Diese Lipoidämie weist solche Eigenschaften auf, denen zufolge sie keinesfalls als eine einfache Transportlipämie — wie im Hungerzustand — aufzufassen ist. Letztere findet statt, wenn der Organismus das im subcutanen und submukösen Gewebe gelagerte Fett mobilisiert, um es der Leber in einer zur Energieumwandlung geeigneten Form zuzuführen. Daß die Lipoidämie, die in manchen Fällen des Diabetes zu beobachten ist, keine einfache Transportlipämie ist, zeigen schon einfache Überlegungen. So hängt die Lipämie der Zuckerkranken bis zu einem gewissen, wenn auch nicht sehr hohen Grade vom Fettgehalt der Nahrung ab. Sie ist nicht immer vorhanden, demgemäß sind weder Hyperlipämie noch Hyperlipoidämie obligatorische Begleitsymptome des schweren Diabetes oder des Komas. Auch lassen sich in ihrer Entstehung individuelle Züge nachweisen, indem sie laut Beobachtungen von JOSLIN und seinen Mitarbeitern überwiegend bei jugendlichen Kranken auftreten. Noch weniger besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grade der Hyperlipämie und der Höhe des Blutzuckers. Zweifelsohne bildet aber die diabetische Hyperlipämie nur eine Art der mannigfaltigen wohlbekannten Hyperlipämien. Sie bedeutet eine *erhöhte Fettmobilisation*, an welcher auch die aus Gewebszerfall stammenden Lipide teilnehmen. Nach Regulierung der Kohlehydratstörung mit Insulin hört auch die Hyperlipämie bald auf.

An dieser Stelle möchten wir auf die bei Diabetikern oft beobachtete *Fettinfiltration der Leber* nicht näher eingehen. Diese hängt mit der Fettmobilisation zum Teil zusammen, die Prozesse aber, die mitspielen, sind viel komplizierter als ein einfacher Austausch des Leberglykogens gegen Fett, um so mehr als der Fettansatz nicht nur in der Leber, sondern auch in der Milz und im ganzen reticuloendothelialen Stoffwechselapparat eintritt. Die Leber nimmt Fett in den verschiedenen krankhaften Zuständen mit besonderer Affinität auf, wie es in Experimenten und postmortalen Untersuchungen der von Leberkranken stammenden Lebern nachgewiesen wurde. Was nun den Ersatz des Glykogens durch Fett betrifft, hat sich diese von ROSENFELD und KRAUS schon früher angenommene Theorie nur zum Teil bewahrheitet. Obwohl die glykogenfreie Leber wirklich fettreich ist, kann die Leber erheblich mehr Fett als Glykogen aufnehmen. Bei entsprechender Diät und Insulinbehandlung verschwindet das Fett aus der Leber in den meisten, sogar in sehr schweren Fällen; doch sind Fälle bekannt, in denen die Fettinfiltration der Leber stabil wurde (CONNOR). Andererseits kommen Fälle von glykogenengesättigter und fettarmer Leber vor. Wieder in anderen sind Fett- und Glykogengehalt in den Leberzellen mittelmäßig. Der hypothetische Zusammenhang der Fettinfiltration der Leber mit dem Mangel der Nahrung an Cholin und Betainstoffen soll ebenso erwähnt werden, wie die Tatsache, daß der Extrakt des HVL. den Fettgehalt der Leber wesentlich einflußt.

Änderungen des Eiweißstoffwechsels.

Die Zunahme der während der Azidose ausgeschiedenen Ammoniakmenge ist allgemein bekannt und auch die Tatsache, daß diese Zunahme durch Erhöhung des Quotienten Ammoniak/Gesamtstickstoff gekennzeichnet wird. Da nun das zur Neutralisierung notwendige Ammoniak aus den im Blut kreisenden Aminosäuren von der Niere synthetisiert wird, nimmt mit der Zunahme der Ammoniakmenge die Harnstoffbildung ab. Wie gezeigt, können gewisse Reste von Aminosäuren als Quellen der Ketonkörperbildung dienen.

Die bei schwerem Diabetes auftretende *Kreatinurie* ist wahrscheinlich auf die Störung des endogenen Eiweißabbaues zurückzuführen. Der Urin der Erwachsenen enthält unter normalen Zuständen kein Kreatin. Dies Eiweißderivat stammt wahrscheinlich aus dem Arginin. Die chemische Struktur spricht für seine Herkunft aus Glykokoll über Cholin und Betain. Daher dürften auch Nucleinsäure und Histidin als Ausgangsmaterial dienen; tatsächlich können diese die Kreatinausscheidung steigern. Während das Kreatinderivat das Anhydridkreatinin als Stoffwechselendprodukt ein ständiger Bestandteil des Urins ist, kommt das Kreatin wie gesagt im Erwachsenenurin nicht regelmäßig vor. Die Kreatinausscheidung fällt nach Eintritt der Pubertät fast auf Null und nur Kreatinin wird ausgeschieden, woraus auf einen Zusammenhang zwischen der Geschlechtshormonproduktion und der Umwandlung des Kreatins in Kreatinin geschlossen werden kann. Es steht fest, daß das *Urinkreatinin aus Muskelkreatin* gebildet wird, und zwar aus dem Anteil, der während der Muskeltätigkeit infolge Zersetzung der Kreatinphosphorsäure entsteht und sich später mit Phosphorsäure nicht zur Kreatinphosphorsäure vereinigt.

Die Fälle, in denen Kreatinurie auftritt — Fieber, Hungerzustände, kohlehydratfreie Kost, Zuckerkrankheit, Kachexie —, zeigen, daß Kreatinurie und Zunahme der Kohlehydratansprüche des Organismus Hand in Hand gehen. Fieber- und Hungerkreatinurie verschwinden, wenn der Körper hinreichende Mengen von Kohlehydraten zugeführt werden. Hieraus folgt vielleicht, daß auch die Kreatinurie der Diabetiker durch Kohlehydratmangel erklärt werden kann. Die Schule von BERGMAN hat diese Auffassung auf Grund von BRENTANOS Untersuchungen als richtig anerkannt und hieraus weitgehende Schlüsse gezogen, die ihrerseits wieder zu kühnen Diätverfahren Veranlassung geben.

Im Normalurin befindet sich eine kleine Menge *Aminosäuren*, wie auch alle Produkte des Intermediärstoffwechsels im Harn mittels sehr feiner analytischen Methoden nachweisbar sind. Die abgesonderte Glykokollmenge beträgt 0,25 bis 1 g in 24 Stunden. In schwerer Zuckerkrankheit ist die Menge der Aminosäuren im Blut gesteigert; im Urin kann die doppelte Menge erscheinen. Diese von NOORDEN Hyperaminosurie genannte Erscheinung steht wahrscheinlich mit der Azidose und deren Folgeerscheinung, der zur Neutralisierung verwendeten erhöhten Ammoniakausscheidung, in engem Zusammenhang. Die Besserung des Zustandes — ob spontan oder durch Insulinbehandlung — geht mit der Abnahme der Ammoniakausscheidung und der Aminosurie einher. Schließlich ist unter anderem auch die Hyperaminosurie ein Zeichen des unvollständigen Eiweißabbaus.

Zuckerbildung aus Eiweiß.

Der Stickstoffumsatz des Diabetikers weist am ausgeschiedenen Stickstoff gemessen wesentliche Abweichungen gegenüber Gesunden auf. Noch vor der

Entdeckung des Pankreasdiabetes tauchte die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Eiweiß auf Grund klinischer Erfahrungen auf. Bekanntlich entleeren schwere Zuckerkranken auch bei vollkommen kohlehydratfreier Diät riesige Mengen von Dextrose. Dieser sog. Extrazucker oder nicht aus Kohlehydraten gebildete Zucker bzw. der Vorgang seines Aufbaus, die Glykoneogenese, wurden experimentell durch MERINGS und MINKOVSKIs Untersuchungen, ferner durch die Erfahrungen von GR. LUSK an Phlorrhizintieren vollkommen bestätigt. MINKOVSKI brachte 1893 die mit dem Urin ausgeschiedene Zuckermenge mit dem Urinstickstoff in Zusammenhang; dieser sog. D/N-Quotient wurde in zahlreichen Fällen nachuntersucht.

Seit dem Jahre 1916 (F. DU BOIS) ist das angenommene Maß des D/N-Quotienten generell 3,65 (58%), d. h., ungefähr $\frac{2}{3}$ des Eiweißes wird in Kohlehydrat verwandelt.

Das D/N-Verhältnis war schon in der Vorinsulinzeit keine dogmatisch anerkannte Verhältniszahl. Vor allem gibt der Quotient keinen Aufschluß über die absolute Menge der Kohlehydrate, die aus Eiweiß überhaupt entstehen kann. Laut theoretischen Erwägungen können aus 100 g Eiweiß 112 g Kohlehydrate entstehen. Deshalb müßte angenommen werden, daß im Falle von sehr hohen Quotienten der in Tierversuchen ausgeschiedene Zucker zum Teil aus den Kohlehydratreserven des Organismus hätte entstehen können; zumal wir nicht wissen, ob die Glykosurie der pankreasdiabetischen Hunde gesteigert werden kann. Ferner kann mit dem Urin ausgeschiedener Stickstoff zum Teil aus einer früheren Stickstoffretention stammen. So wird verständlich, daß der Quotient am selben Tier in verschiedenen Zeitpunkten trotz Einhaltung der identischen Versuchsbedingungen verschieden ist, um die individuellen Verschiedenheiten nicht zu erwähnen. Der Quotient ist daher kein konstanter Wert. Eine weitere Fehlerquelle der Bewertung des Quotienten ist durch die Unzuverlässigkeit der Kranken in klinischen Versuchen gegeben, indem eine „geheime“ Kohlehydrataufnahme leicht hohe Werte zustande bringt. Die Berücksichtigung der Versuche und Ergebnisse von MACLEOD und seinen Mitarbeitern, GEELMUYDEN und NOORDEN, und dementsprechend die Annahme der Fettumwandlung in Dextrose bei schweren Diabetikern lassen wieder wesentliche Fehlerquellen kennen lernen. THANNHAUSER hat auf einen qualitativen Indicator hingewiesen, der in einer Zeit, als die Zuckerbildung aus Eiweiß noch umstritten war, diese Art der Zuckerbildung zu beweisen schien, so daß die Klinik in diesem Punkt der Physiologie zuvorkam. Dieser Indicator ist die Tatsache, daß bei kohlehydratfreier Kost die Zuckerausscheidung immer in einem gewissen Verhältnis zur Stickstoffausscheidung erfolgt, was nur durch die Zuckerbildung aus Eiweiß erklärt werden kann. Weitere Beweise für diese Umwandlung sind 1. die Aufrechterhaltung des normalen Blutzuckerspiegels der Hungernden und 2. der Glykogenaufbau in der Leber nach Aufhören des Hungerns bei ausschließlicher Eiweißernährung. Wahrscheinlich kommt dieser Prozeß auch an Normaltieren bei gemischter Ernährung regelmäßig zustande. Das D/N-Verhältnis konnte zur Ermittlung der zuckerbildenden Fähigkeit verschiedener Eiweißarten bzw. Aminosäuren angewendet werden. JANEY fand mit dieser Methode 40—80% Abweichung zwischen den einzelnen Eiweißarten. Glykoplastische Aminosäuren (Zuckerbildner) sind: Glykokoll, Alanin, Aminobuttersäure, Serin, Cystin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Oxyglutaminsäure, Prolin, Arginin, Ornithin

und vielleicht noch das Valin und Histidin. Die Umwandlungswege dieser Aminosäuren sind noch unklar, nur im Falle des Alanin ist es geklärt, indem Alanin durch isolierte Leber durchgeströmt sich in Milchsäure verwandelt und so eine Vorstufe des Zuckers liefert. Aglykoplastische und gleichzeitig ketoplastische Aminosäuren sind Tryptophan und Lysin.

Der C/N-Quotient sei noch in dieser Beziehung erwähnt, der einen Quotienten der im Normalurin in Form von Kohleverbindungen ausgeschiedenen Kohlenstoffes und des Stickstoffes darstellt. Normalerweise beträgt sein Wert 0,85. Die größte Kohlenstoffmenge ist im Harnstoff, Kreatinin, in der Harnsäure und Hippursäure enthalten; nach Vorr kommen außer diesen noch Farbstoffe, niedrige Fettsäuren und Aldehyde im Werte von etwa 2,5 g in Betracht, während 3 g in unbekannter Form vorhanden sind. Mit der Steigung des desoxydablen Kohlenstoffes steigt auch der Quotient. Die höchsten C/N-Werte wurden bei Diabetes gefunden, selbstverständlich wegen Zucker- und Ketonkörperausscheidung. Doch ist dieser Quotient nur wenig charakteristisch, da bei Nephrose, Krankheiten des Leberparenchyms und dekompensierten Herzfehlern ebenfalls hohe Werte gefunden wurden. (Hier spielen die Fettsäuren, Imidazolkörper und Milchsäure eine Rolle.)

Veränderungen des Mineralstoffwechsels.

a) Phosphorsäure.

Bis zum Eintritt eines hochgradigen Zerfalles des zuckerkranken Organismus infolge der ständigen und hochgradigen Glykosurie oder der schweren Azidose, zeigt der Mineralstoffwechsel keine wesentliche Abweichung von der Norm. Eine Ausnahme bildet das Verhalten der anorganischen Phosphate im Blut und Urin. Im Blut nimmt ihre Menge parallel dem Blutzucker ab; gleichzeitig verschwinden sie aus dem Urin und erscheinen dort erst wieder, wenn der Gehalt des Blutes an anorganischen Phosphaten den Wert von 25—35 mg pro Hundert wieder erreichte. FISKE sah 1920 als erster, daß während der Zuckerverdauung die Phosphatausscheidung im Urin vorübergehend abnimmt und dieser Abnahme eine kompensatorische Mehrausscheidung folgt. Zuckerkranke und Tiere mit experimentellem Diabetes zeigen diese Erscheinung nicht. Nach der Entdeckung des Insulins stellte es sich heraus, daß der anorganische Phosphat Spiegel des Blutes mittels des Hormons herabgesetzt werden kann. Nach BLATHERWICK, BELL und HILL, PERLZWEIG, LATHAM und KEEFER, HARROW und BENEDICT, WIGGLESWORTH, WOODROW, SCHMITH und WINTER, CORI und CORI gilt dies für Blut und Urin von Gesunden, Diabetikern und Versuchstieren. Mit der Abnahme des Blutzuckers und der anorganischen Phosphate nach Insulininjektion geht auch die Abnahme der Ketonkörper parallel. Auch die Eigenartigkeit des Verhaltens des anorganischen Phosphors wurde beobachtet, daß seine Vermehrung im Blute *vor* dem Ablauf der Insulinwirkung, also bei noch bestehender Hypoglykämie beginnt. Diese Tatsachen lassen vermuten, daß die Abnahme des Blut- und Urinphosphates während der Kohlehydratverdauung ebenfalls mit der beginnenden Insulinsekretion zusammenhängt. Das Verhalten des Blut- und Urinphosphates nach Insulininjektion ist ein direkter Beweis dieser Behauptung. MARKOVITZ¹ lieferte indirekte Beweise, indem er fand, daß Dextroseverabreichung an pankreaslosen Hunden nicht

¹ MACLEOD: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin.

eine Verminderung, sondern eine mäßige Erhöhung des Urinphosphors nach sich zog. In anderen Versuchen wurden pankreasdiabetischen Tieren Nahrung und Insulin gleichzeitig entzogen. Hierauf steigerte sich die Phosphatausscheidung in den folgenden 24 Stunden um 100% und mehr. In derselben Periode war auch die Stickstoffausscheidung gesteigert (Steigerung der Dextrosebildung?). Nach Insulin kehrte dieser Zustand zur Norm zurück, sogar die kompensatorische Steigerung blieb, abgesehen von einer geringgradigen Erhöhung, fast vollkommen aus. Nach MACLEOD gestatten diese Ergebnisse die Folgerung, daß sowohl beim experimentellen, als auch beim klinischen Diabetes, im Körper ein Phosphordefizit eintreten kann. In Kenntnis der Rolle der Phosphorsäure im Kohlehydratstoffwechsel insbesondere in der Phosphorylierung, die in der Darmwand während der Resorption, bei der Glykogenproduktion und beim Verbrauch der Kohlehydrate in der Muskulatur gleichweise stattfindet, suchen die neuen Forschungen das Schicksal der verschwindenden Phosphate im Organismus zu verfolgen. BEST¹, HOET und MARKS studierten die Reaktion der anorganischen Phosphate auf Insulin an funktionell dehepatisierten Katzen (durch Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf). Da eine Phosphatverringernug auch bei diesen Tieren wahrnehmbar war, schlossen sie auf die wenigstens partielle Unabhängigkeit der Phosphate von der Leber. Die Ergebnisse von E. T. WATERS an entleberten Hunden stimmen mit denen von BEST usw. vollkommen überein. Dieses Ergebnis ist selbstverständlich noch keine Lösung, da es nur ein Negativum enthält. CORI und CORI stellten an gesunden Versuchstieren eine Vermehrung des Hexosephosphates in der Skelettmuskulatur fest.

Die Frage wird noch komplizierter dadurch, daß Adrenalin den anorganischen Phosphatgehalt des Blutes vorübergehend vermindert (VOLLMER; CORI und CORI u. a.). CORI und CORI stellten auch fest, daß weder im Blut noch in der Muskulatur des Versuchstieres nach Nebennierenentfernung sich der anorganische Phosphatgehalt nach der Insulininjektion verändert. Dies wird auch von PIJOAN und QUIGLEY bezüglich des Blutes bestätigt. ELLSWORTH und WEINSTEIN beobachteten nach der Insulininjektion an nebennierenlosen Hunden erhebliche Schwankungen des anorganischen Phosphatgehaltes im Blute. Wie man sieht, kann man weder die angewandten Materien (Traubenzucker, Insulin, Adrenalin) noch die angewandten Methoden (per os oder parenteral verabreichter Zucker) auf einen Nenner bringen, wofür es auch bezeichnend ist, daß BLATTERWICK und Mitarbeiter im Menschen nach Zuckergenuß sowohl eine Steigerung, wie auch eine Senkung des anorganischen Phosphates konstatieren konnten. CORI und CORI konnten an normalen Ratten nach Zuckerfütterung keine Veränderung des Hexosephosphates in der Muskulatur finden, wie auf Insulin oder Adrenalinbehandlung. POLLOK hingegen beobachtete nach intravenöser Dextroseinjektion, sowohl an normalen, wie am nebennierenlosen Tier eine gleichmäßige Senkung des anorganischen Phosphates im Blute. Am nebennierenlosen Tier fanden auch PIJOAN und QUIGLEY auf Dextroseinjektion gleiche Senkung. Es kann daher vorausgesetzt werden, daß die Wirkungsweise des Zuckers, des Insulins bzw. des Adrenalins voneinander verschieden ist. Andererseits fanden PIJOAN und QUIGLEY an *pankreas- und nebennierenlosen* Tieren auf die intravenöse Insulininjektion eine beschleunigte Phosphatsenkung

¹ BEST: The rôle of the liver etc.

im Blute. So ist auch die Wechselwirkung von Insulin und Adrenalin keine hinreichende Erklärung.

Man wäre fast geneigt im Schwinden und in der Wiederkehr der gut diffusiblen anorganischen Phosphate im Blut keinen spezifischen Vorgang zu erblicken.

Gleichzeitig mit der Herabsetzung des Phosphatspiegels erhöht sich der Blutkalkspiegel. Dieses Verhalten ist übrigens identisch mit dem bei Hypophosphatämien anderer Herkunft, wie z. B. bei Hyperparathyreoidismus.

b) Veränderungen des Wasser- und Salzhaushaltes.

Die Veränderung des Wasserhaushaltes ist eine der ständigsten und charakteristischsten Begleiterscheinungen der diabetischen Stoffwechselstörung. Die Polyurie ist eine der frühesten Erscheinungen des Diabetes. Obwohl sie infolge unserer Heilbestrebungen verschwindet, erscheint sie wieder als ein Mahnzeichen nebst der Polydypsie bei jeder Verschlimmerung des Zustandes, gleichzeitig mit der Erhöhung des Blut- und Gewebszuckers. Die Ursache der Polyurie dürfte kaum die Bestrebung sein, mittels entsprechender Wasseraufnahme die Osmoregulation des Organismus zu bewahren. Gegen eine solche Annahme spricht die geringe Rolle der Dextrose in der Osmoregulation (s. oben). Die Tatsachen, daß die Polyurie bloß in etwa 44% der Diabetesfälle — ob Anfangs- oder Spätsymptom — vorkommt, ferner die Beobachtung, daß zwischen Polyurie und ausgeschiedenem Zucker kein ständiges Verhältnis besteht und hochgradige Zuckerausscheidungen ohne Polyurie oft vorkommen, sprechen ebenfalls gegen obige Vermutung. Tierversuche und Beobachtungen sprechen eher dafür, daß der Grund der Polyurie in der Hyperglykämie bzw. der diuretischen Wirkung der Dextrose zu suchen sei. Demgemäß wäre dieses Symptom renalen Ursprungs und der Durst ließe sich als Folge der Dehydration erklären.

Die Änderungen im intermediären Stoffwechsel tragen zur Erhöhung der Polyurie bei. Eine solche Änderung ist die Entleerung des Appositionswassers infolge Abschwächung oder Wegbleibens der Erzeugung bzw. Fixation des Glykogens. Da nun eine Fettbildung aus Kohlehydraten höchstwahrscheinlich nicht stattfindet, sogar auch das abgelagerte Fett in die Verbrennungsprozesse miteinbezogen wird, fällt auch die zwischen breiten Grenzen veränderliche, doch immer sehr hohe Wasserbindungsfähigkeit des Fettgewebes weg. Das in dieser Weise freiwerdende und das bei Verbrennung des Fettes entstehende Wasser steigern ebenfalls auch die Urinmenge. Die Rolle der Eiweißkörper ist nicht unbedeutend. Bei schwerem Diabetes — der beginnende unbehandelte Diabetes ist immer als schwer zu betrachten — erfolgt in der Leber eine erhöhte Kohlehydratbildung; diese Glykoneogenesis erfolgt zunächst auf Kosten der Eiweißkörper. Außer den Nahrungsproteinen kommen hierfür auch die in den Zellen vorrätigen Reserven (Depositproteins) in Betracht. BOOTHBY und seine Mitarbeiter schätzen die Menge dieser Reserven auf bis 2 kg in einem Individuum mit mittlerem Gewicht; diese Menge hält aber 10 kg Wasser gebunden. Diese Reserven werden bei schwerem Diabetes ebenso aufgebraucht wie im Hungerzustande; das vom aufgebrauchten Teil gebundene Wasser wird am Flüssigkeitsverlust teilnehmen. Setzt man nun voraus, daß bei Diabetes das Insulinhormon bis zu einem gewissen Grade ausfällt oder in seiner Wirkung wesentlich verringert ist, so muß sich gleichzeitig die antidiuretische bzw. wasser-

bindende Fähigkeit des Hormons verringern, ob es sich um eine direkte oder indirekte Hormonwirkung handelt. Die bedeutende Rolle des Insulins in seiner wasserbindenden bzw. antidiuretischen Wirkung zeigen folgende Versuche: LE CLERK beobachtete das Ausbleiben der Erhöhung der Diurese durch Wassertrinken, wenn eine Hypoglykämie vorhanden war; in den Versuchen von MOHR waren die hypoglykämischen Kaninchen immer anurisch. Es sei noch erwähnt, daß infolge des Umsturzes im Hormongleichgewicht die antagonistischen Hormone noch eine Verstärkung erfahren können. In diesem Sinne wirken die Schilddrüse, das Adrenalinsystem und der Vorderlappen der Hypophyse (TEEL und CUSHING, TEEL). Die diuretische Wirkung des Vorderlappens ist wahrscheinlich die Wirkung des thyreotropen Hormons (BIASOTTI, BARNES, REGAN, BUENO, ROTSCCHILD und STAUB, WHITE, KELLER, HOUSSAY). Polyurie mit Polydypsie kommt auch am Ende der Schwangerschaft vor (MESTITZ). Bei Akromegalie und Morbus Cushing wurde auch hier und da Polyurie bzw. ein eigenartiges Verhalten der Diurese beobachtet (CUSHING, STRÜMPPELL, ZAK, R. F. WEISS, neulich VOIGT, MARX, DATNER). Aus den zur Verfügung stehenden Angaben ist es fast unmöglich, stichhaltige Folgerungen bezüglich der Rolle der einzelnen Hormone oder Prinzipien in der diabetischen Polyurie zu ziehen.

Außer dem Gesagten besitzt die diabetische Polyurie ein weiteres Charakteristikum: ihre Verminderung während der Nacht. Dieser Unterschied gegenüber dem Diabetes insipidus ist ganz merkwürdig. Die individuellen Verschiedenheiten sind manchmal interessant. So kann die Polyurie der Hyperglykämie und Glykosurie vorgehen (NOORDEN). Sie kann nach Besserung des Stoffwechsellustandes (Aufhören der Glykosurie, normaler Blutzucker) zusammen mit der Polydypsie weiter bestehen und sogar eine sehr unerwünschte Stufe erreichen. Dies kommt besonders bei neuropathischen Diabetikern vor. Hierfür ist folgende Erklärung möglich: Bekanntlich sind die Verschiebungen im Wasserhaushalt von denen des Mineralstoffwechsels untrennbar. Die andauernde Polyurie wird deshalb von einem Salzverlust (hauptsächlich an NaCl) begleitet. Obwohl die Kochsalzkonzentration des Urins niedrig ist, findet in folge der ständigen hochgradigen Flüssigkeitsausströmung ein in seiner Endsumme bedeutender Salzverlust bzw. eine Verarmung des Organismus an Natrium und Chlor statt. Diese Kranken pflegen den großen Teil ihres Kochsalzvorrates zu verlieren. Diesem Umstand zufolge, der eventuell auch mit einer unrichtigen Diätbehandlung verknüpft ist, sind die Kranken nicht imstande, in ihren Geweben entsprechende Wassermengen zurückzuhalten. Der hierdurch erhöhte Flüssigkeitsverlust veranlaßt sie zum erhöhten Trinken.

Die im Anfang oder bei Verschlimmerung der Krankheit eintretende Polyurie verursacht einen Wasserverlust, der sich in einer auffallenden Gewichtsabnahme äußert; sie kann mehrere Kilogramm betragen und das Vorhandensein einer bösartigen Krankheit vortäuschen. Die Haut ist in diesen Fällen trocken, oft hört das Schwitzen auf und auch die Perspiratio insensibilis kann herabgemindert sein. Wie CZIKE nachgewiesen hat, ist in Azidose — besonders aber im Präkoma oder Koma — der Wasserdampfgehalt der ausgeatmeten Luft äußerst gering. In den nur glykosurischen Fällen war dies nicht der Fall, die Ausatemluft war mit Wasser gesättigt. Die Menge des in 24 Stunden durch die Lungen abgesonderten Wasserdampfes ist dagegen normal, da diese Kranken hyperventilieren. Die Wasserabsonderung durch die Haut ist in Azidose und

schwerer Glykosurie gleich niedrig. In all diesen Fällen ist außer Glykosurie und Hyperglykämie auch Ketonurie vorhanden. So tritt dem bisher geschilderten Zustand ein neues Moment hinzu, der Grad der Azidose, die aus allen Gesichtspunkten des Wasserhaushaltes zu prüfen wäre. Da die beim klassischen experimentellen Diabetes beobachtete Azidose mit der Azidose des genuinen menschlichen Diabetes nicht ohne weiteres verglichen werden kann, entzogen LOEB, ATCHLEY, RICHARDS und BENEDICT das Insulin zwei schweren mit Insulin behandelten Kranken; in diesen Fällen wurden die Änderungen der Urinmenge und der im Urin ausgeschiedenen Elektrolyten beobachtet. Nach Einstellung der Insulinbehandlung kam es zu hochgradiger Glykosurie und gleichzeitig zu einem erheblichen Wasserverlust. Das Körpergewicht fiel um 3—4 kg. Die Menge der Elektrolyten — Kalium, Natrium und Chlor — hat im Urin zugenommen und aus den quantitativen Bestimmungen konnte auf einen Verlust an extra- und intracellulärem Wasser geschlossen werden. Vom dritten Tage an trat bei einem Kranken auch Ketonurie ein; jetzt zeigte sich ein großer Unterschied im Verhalten des nur glykosurischen und des glyko- und ketonurischen Kranken. Während der Alkali- und Wasserverlust des nur glykosurischen Kranken auf demselben Niveau blieb, nahm der Verlust des glyko-ketonurischen Patienten ständig zu, wobei der Chlorverlust vom Alkaliverlust (Natrium) übertroffen wurde. An diesem Kranken traten die Zeichen der hochgradigen Dehydration auf. Dieser Versuch läßt keinen Zweifel übrig; daß, obwohl die Glykosurie auch allein einen Wasser- und Salzverlust hervorrufen kann, diese Verluste durch Azidose erheblich gesteigert werden.

Exsikkose im diabetischen Koma. Wege der Dehydration.

Exsikkose ist das klinische Bild einer im Verlauf von verschiedenen Krankheiten sich entwickelnden Salz- und Wasserverarmung. Der Name „Salzmangel-syndrom“ wäre richtiger und zweckmäßiger, da dieser Ausdruck den experimentell-pathologischen Forschungen mehr entspricht; auch der Prozeß der Salz- und Wasserverarmung, Grad und Variationen des Prozesses können dem Individuum und den Krankheiten entsprechend mit dieser Bezeichnung richtiger ausgedrückt und determiniert werden. Die Leitmotive des Syndroms sind: Salz-mangel, Wasserverlust, Störung des Stickstoffumsatzes und des Säurebasengleichgewichtes. Diese Elemente wollen wir im weiteren berücksichtigen, um so mehr, als ihre Änderungen für unsere klinische Apparatur zugänglich sind.

Die größte Exsikkose — Verarmung an Wasser und Salzen — kann im Koma gesehen werden, da die diabetischen Erscheinungen wie Hyperglykämie, Glykosurie, Ketonämie, Ketonurie und Azidose, in diesem Zustand ihren höchsten Grad erreichen. Die im diabetischen Koma auftretende Exsikkose gehört in die Gruppe der sog. renalen Exsikkosen. Nachstehende Versuche zeigen dies in überzeugender Weise.

BALCAR, SANSUM und WOODYATT infundierten in die Blutbahn von Hunden Dextrose in solchen Mengen und mit solcher Geschwindigkeit, daß die Versuchstiere den Traubenzucker nicht verbrauchen konnten. Hierdurch entstand eine riesige Diurese, die schließlich zu Dehydration und Hyperthermie führte. WILDER ist es gelungen, durch langsame Verabreichung von großen Mengen konzentrierter Dextroselösung tödliche Dehydration hervorzurufen. Diese wichtigen Versuche beweisen, daß die Hyperglykämie die zirkulierende Flüssigkeitsmenge verringert.

KERPEL-FRONIUS erklärte den Weg dieser Dehydration mittels nachstehender Versuchsserie. Ausgehend davon, daß an schweren Diabetikern der Einfluß der Glykosurie und der Azidose von der von vielen Autoren (MEYER-BISCH, GLATZEL, KLEIN usw.) beschriebenen Kochsalzregulierenden Tätigkeit des Pankreas nicht getrennt werden kann, führte er seine Gleichgewichtsversuche — im Gegensatz zu allen anderen Forschern — an normalen Tieren, nicht an pankreaslosen Hunden aus.

Er injizierte hungernden Kaninchen 4 Tage lang 2mal täglich je 40 ccm einer 40%igen Dextroselösung intravenös. Die hierauf folgende Glykosurie entspricht der Glykosurie des pankreaslosen Hundes. Während der Versuche konnten die Tiere unbeschränkt trinken. Es hat sich herausgestellt, daß die Glykosurie allein, wenn sie bezüglich Größe und Dauer der nach Pankreasentfernung gleichkommt, ein solches Maß von Exsikkose und Salz-mangel hervor-zurufen vermag, das dem salzarmen Zustand und Wasserverlust der Diabetiker vollkommen entspricht. Demnach ist die Behauptung, daß der Salz- und Wasser-verlust bei Glykosurie renal bedingt ist, als bewiesen anzusehen. KERPEL-FRONIUS schließt noch aus seinen Versuchen, daß die Polyurie bei Hyperglykämie bzw. Glykosurie durch Verhinderung der renalen Rückresorption des Glomerulus-filtrates entsteht. Es ist nun klar, daß Salz und Wasserverlust auch im Diabetes renalen Ursprunges sind; ihre Hauptursachen sind Hyperglykämie und Glykosurie. Die Rolle des Pankreas im Salz- und Wasserhaushalt des Organismus ist lediglich indirekt.

Salzmangelsyndrom. Elektrolytverlust.

Das andere Problem wird durch den Grad und Mechanismus des Elektrolytverlustes im Salzmangelsyndrom des diabetischen Komas gegeben. PETERS und seine Mitarbeiter fassen den Mechanismus der Elektrolytstörung an Hand von Beobachtungen an 40 Diabetikern mit schwerer Azidose bzw. Koma in folgenden Punkten zusammen: 1. Das Kohlendioxyd wird aus dem Bicarbonat des Blutes durch die im intermediären Stoffwechsel entstehenden Keton-säuren ausgetrieben. 2. Die Keton-säuren können als schwache Säuren aus dem Körper auch in freiem Zustande durch die Nieren ausgeschieden werden, wenn die Nieren intakt sind, d. h. wenn sie einen entsprechend sauren Urin abzusondern vermögen. Ein anderer Teil der Keton-säuren wird durch Ammoniak neutralisiert. Keiner dieser Vorgänge verursacht im Organismus irreversible Veränderungen, noch wird der Körper in deren Folge eines unentbehrlichen Bestandteiles beraubt. Bis zu diesem Punkte kann noch der normale Zustand wiederhergestellt werden, wenn die Verbrennung der Keton-säuren in entsprechendem Maße vor sich geht. Die Ausscheidung der Säuren sowie ihre Neutralisierung durch Ammoniak ist als der Selbstschutz des Organismus gegen den Alkaliverlust zu betrachten. 3. Der Schutz ist aber nicht vollständig, denn ein Teil der Ketonkörper wird doch durch fixe Basen neutralisiert und mit diesen ausgeschieden. Hierdurch erleidet der Organismus einen solchen Verlust, den er auf sich verlassen nicht ersetzen kann und dessen Ersetzung von außen durch die Appetitlosigkeit und das im komatösen Zustande nur selten vermiedene Erbrechen gehindert ist. 4. Der Alkaliverlust bedeutet Salz- oder Elektrolytverlust; um seine Osmoregulation aufrechtzuerhalten, büßt der Organismus einen Teil seiner extra- und intra-cellulären Flüssigkeit ein; so wird die Konzentration der Elektrolyte in der

verringerten Flüssigkeitsmenge bewahrt. Dies gelingt aber nur bis zu einem gewissen Grade und die Menge der Basen wird in der geringeren Körperflüssigkeit geringer. 5. Die Ursache der Chlorverarmung (Hypochlorämie) ist nach PETERS nicht ganz klar. Möglicherweise befreit das im Urin oder Erbrochenen ausscheidende Chlor Alkali zur Neutralisierung der Ketonkörper. Oder, Chlor vereinigt sich mit Ammoniak während der Azidose und befreit Alkali, ebenfalls zur Neutralisierung von Ketonkörpern.

Diese Punkte sollen nicht etwa so aufgefaßt werden, daß sie am komatösen oder präkomatösen Kranken in dieser Reihenfolge auftreten. Sie können, nach PETERS, gleichzeitig in verschiedener Intensität vorhanden sein, wie es in Spitälern anlässlich der Aufnahme von schweren azidotischen (komatösen) Kranken bei den ersten Untersuchungen oft festgestellt wird. Das Anionenverhältnis ist bei gleichem Alkaliverlust nicht immer gleich. In dieser Beziehung soll CSAPÓ zitiert werden.

Im Serum von komatösen Kindern und Säuglingen ist das Bicarbonat verringert, der Chlorgehalt ebenfalls, die Menge der organischen Säuren kann um das 2—3fache erhöht sein; die Menge der fixen Alkalien ist normal oder verringert, besteht zumeist aus 90% Natrium. Die Verringerung der Bicarbonate ist zum großen Teil durch die Zunahme der organischen Säuren bedingt, aber der Bicarbonatgehalt kann schon bei sehr geringer Zunahme der Säuren äußerst niedrig sein und auch ein klassisches Koma kann sich entwickeln, wenn die Abnahme der fixen Alkalien den Chlorverlust übertrifft. Der Chlorverlust stammt zum Teil aus dem Kochsalzverlust infolge der Polyurie und Glykosurie, zum Teil in Zusammenhang mit der Azidose aus einer Verschiebung der Kochsalzverteilung nach der Richtung der Blutkörperchen eventuell aus dem Erbrechen. Der Verlust an Fixalkali im engeren Sinne bzw. Natrium ist durch die Polyurie, den Salzverlust, andererseits durch die Neutralisierung der im Harn ausgeschiedenen großen Säuremengen bedingt. Die Bedeutung des Erbrechens ist für den Alkaliverlust geringer als für den Chlorverlust.

Die aus Mittelwerten erhaltenen Verhältniszahlen sind in einer Arbeit von PETERS zu finden, wo dieser „ideale“ Fall aus den an schweren azidotischen Fällen gewonnenen Ergebnissen zusammengestellt wurde. In dieser idealen Azidose beträgt der Alkaliverlust 9,2 Milliäquivalent, der des Chlors 7,6 Milliäquivalent, ein Hinweis darauf, daß das Chlor in voller Menge mit Basen ausgeschieden wird, letztere dagegen in einer Menge von 1,6 Milliäquivalent zur Ausscheidung von Ketonensäuren verwendet werden.

Die Umrechnung dieser Mengen auf Milligrammprozent würde ergeben, daß der Verlust an und für sich nicht besonders groß ist. Wenn man aber auch den Wasserverlust in Betracht zieht, der das Plasma und den mit ihm zusammenhängenden Extracellulärraum getroffen, ferner, wenn dieser auf die normale Wassermenge umgerechnet wird, dann kann man schon den Salzverlust in seinem vollen Umfange übersehen. Auch der Umstand soll berücksichtigt werden, daß der Organismus schon einen verhältnismäßig geringen Salzverlust nur schwer erträgt. Bei einem absoluten Salzverlust von 15—20% melden sich schon die Symptome des Salz mangels. Dies ist aus dem Chlorverlust als Indicator ersichtlich. Wird nämlich der Chlorgehalt des Plasmas auf 270 mg und darunter herabgesetzt, was mit Rücksicht auf den Normalwert von 350—370 mg einen 20—25%igen Verlust bedeutet, sind schon die Symptome des Salz mangels zu erwarten.

Mit dem Fortschreiten des Komats können Salz- und Wasserverlust rasch zunehmen, zunächst infolge Erschöpfung des Ersatzes wegen der Anorexie — solange der Kranke sein Bewußtsein behält — später wegen der Bewußtlosigkeit.

Wesentliche Verluste können infolge des an komatösen Kranken oft vorhandenen Erbrechens entstehen. Ein kombiniertes Bild des gastrischen und diabetischen Salz mangels liegt vor. Durchfälle, obwohl ein seltenes Vorkommnis, können den Salz- und Wasserverlust erhöhen. Einen weiteren Wasserverlust — durch die Lungen — bedeutet die angestrengte Atmung (KUSSMAUL-Atmung). Die Grundlage des Salz mangelsyndroms, der primäre Prozeß, ist wahrscheinlich die Salzverarmung, dieser folgt die Dehydration. Wie aus den Versuchen von ATCHLEY hervorgeht, ist der Salzverlust schon im Stadium der Glykosurie-Polyurie sehr beträchtlich, er nimmt in Azidose zu, nachdem der Organismus zur Neutralisierung der Keton säuren auch fixe Basen beansprucht, besonders Natrium, und die Wasserausströmung aus dem alkaliarm gewordenen Körper in erhöhtem Maße erfolgt. Die Dehydration der Diabetiker kann hierdurch in plausibler Weise erklärt werden, als durch die reine Azidose-Entquellungs-theorie auf physiko-chemischer Grundlage (OEHME, HOFF, BLUM u. a.).

Wie PETERS erwähnt und McCANCE in Selbstversuchen beobachtet hat, gibt der Organismus in der hochgradigen Salzverarmung sein Osmosegleichgewicht auf und gelangt, infolge eines Kompromisses zwischen seinem Salz- und Wasserbestand zu Lasten des ersteren in einen hyposmotischen Zustand. Nach BLUM und seinen Mitarbeitern kann der Diabetiker im Koma 40—50% seines Gesamtnatriums einbüßen. Es liegt auf der Hand, daß dieser Verlust einen schweren Sturz des osmotischen Druckes im Extracellulärraum bedeutet.

Um einen Begriff über den Umfang des Salz- und Wasserverlustes während des diabetischen Komats zu gewinnen, soll man beobachten, wie viel Wasser und Salz bis zur Behebung der Erscheinungen des Salz mangels notwendig sind. Es gibt sicher Fälle, wo diese Mengen sehr groß sein werden. So war in 2 Fällen von ROOT und RISEMAN notwendig, den anurischen komatösen Kranken außer den hohen Dosen von Insulin auch 11 Liter physiologische Kochsalzlösung zu infundieren, bis die Symptome des schweren Salz mangels aufhörten. Es gab Fälle, in denen große Mengen von Salzlösung sogar Bluttransfusionen unwirksam waren, weil wegen der erhöhten Capillardurchlässigkeit nichts innerhalb der Blutbahn blieb (PETERS, KYDD, EISENMANN, LANDE). Die erhöhte Capillardurchlässigkeit kann nicht allein septischen Ursprungs sein, denn sie kommt auch ohne Sepsis vor. Ein komatöser Diabetiker von BYRON hielt während seiner Restitution 65 g Kochsalz und 7 Liter Wasser zurück. Der Salz- und Wasserverlust entspricht also ungefähr der Hälfte des extracellulären Bestandes. Der Organismus hält aber sowohl in der Komarekonvaleszenz (PETERS), als auch nach dem experimentellen Salz mangel (McCANCE) mehr Salz bzw. Chlor zurück, als er verloren hatte. Dieser Erscheinung liegt der Umstand zugrunde, daß Natrium nicht nur als Chlorid, sondern auch als Bicarbonat und Lactat verloren wurde; der Ersatz erfolgt nur mit Chloriden (Kochsalz), so muß der Organismus, bis er den Bicarbonat- und Lactatersatz erhält, letztere mit Chloriden ersetzen. Wird der Bicarbonatgehalt ergänzt („das Reservealkali erholt sich“), scheidet das überflüssige Chlor mit Ammoniak aus und das Natrium bleibt zurück.

Bestimmt man während eines schweren Salz mangelsyndroms, zur Zeit der größten Salz- und Wasserverarmung, die Konzentration des Blutes, entweder durch Bestimmung der Blutkörperchenzahl, des Blutkörperchenvolumens und Hämoglobingehaltes, oder aus dem Wassergehalt bzw. dem Eiweißgehalt des Plasmas, schließlich, wenn die Menge des zirkulierenden Plasmas bestimmt

wird, so beobachtet man eine hochgradige Bluteindickung (Anhydrämie) und eine auffallende Abnahme der Plasmamenge. MARX teilt in seinem Werke einen Fall mit, bei dem in mittelschwerem Koma ohne Bewußtseinsstörung 480 mg Blutzucker, 18 Volumprozent Alkalireserve und 135% Hämoglobin gefunden wurde; die zirkulierende Plasmamenge war 800 ccm. 1 Stunde nach der Infusion (mit Kochsalz) erhöhte sich die Plasmamenge auf 3600 ccm.

Urämieähnliche Erscheinungen im Koma als Folgen des Salz mangelsyndroms.

Schon 1868 erkannte COLIN, daß der Harnstoff im Blute des Zuckerkranken vermehrt ist. Diese Vermehrung ist auch bei den anderen mit Salz mangel verbundenen Krankheiten, ferner beim experimentellen Salz mangel vorhanden (McCANCE). BLUM und GRABAR beobachteten eine zunehmende Azotämie (bis 480 mg-%) der aus dem Koma mit Insulin geretteten Zuckerkranken, wenn sie salzfrei ernährt wurden. Nach McCANCE kann im diabetischen Koma der Blutharnstoff schon beim Beginn der Beobachtung hoch sein oder es ist möglich, daß der anfangs normale Wert sich während der Insulinbehandlung erhöht, bis zu 250—300 mg in 6—8 Tagen; gleichzeitig erhöht sich auch die Menge des Kreatinins. Die Urinmenge nimmt ab und nicht selten kommt es zur Anurie des komatösen Kranken. Auffallenderweise können die sonstigen Funktionen der Niere wie Ammoniak synthese und Stickstoffausscheidung unverändert bleiben, wenn die Urinsekretion nicht vollkommen aufhört. Anatomisch findet man im allgemeinen in den Nieren bzw. am Tubularepithel keine solche Veränderung, die als irreparabel anzusehen wäre. Dies wurde auch durch die neuesten Untersuchungen bestätigt (SHIELDS WARREN). So stehen uns zwei Fragen gegenüber, die eine ist die Anurie, die andere die bei relativ erhaltener Nierenfunktion auftretende Azotämie.

Erklärung der Anurie.

Unmittelbar kann sie am besten mit der Herabsetzung des Blutdruckes, einer wahrscheinlichen Folgeerscheinung der Hydrämie, in Zusammenhang gebracht werden. Aus den Experimenten ist das Aufhören der Filtration in den Glomeruli beim Sinken des Blutdruckes unter ein gewisses Niveau schon längst bekannt. Sonst wäre noch die Abnahme der Plasmamenge zu berücksichtigen, die mit der relativen Vermehrung des Plasmaeiweißes Hand in Hand geht, ausgenommen den Fall, wenn dieses Eiweiß aus irgendeinem Grunde schon im Anfang des Koma verringert wurde oder, wenn es in den späteren Stadien des Kommas zufolge der erhöhten Capillardurchlässigkeit aus der Blutbahn auströmt. Die Vermehrung des Plasmaeiweißes erhöht den kolloidalen osmotischen Druck des Plasmas (Normalwert 30—40 mm) und trägt hierdurch, zusammen mit der Blutdruckherabsetzung, der Abnahme des Glomerulusfiltrates bei. Das Glomerulusfiltrat hängt ja von der Differenz dieser Werte ab und diese Differenz wird in anhydrämischen Zuständen relativ sehr klein. Die Abnahme des Glomerulusfiltrates führt aber, wie es an Addisonkranken mit sehr niedrigem Blutdruck auch experimentell bestätigt wurde, nicht direkt zur Anurie oder Oligurie; hierzu ist noch die Funktionsuntüchtigkeit bzw. Unfähigkeit des Tubularepithels nötig. Einwandfreie Beweise hierfür stehen noch aus. Nach McCANCE ist aber der in den postkomatösen Nierenstörungen (Anurie) beobachtete Blutdruckabfall nicht so hochgradig, daß er die Urinmenge oder die Beeinträchtigung

der tubulären Konzentrationsfähigkeit ernstlich beeinflussen könnte. Andererseits kann der Blutdruck im Glomerulus angeblich durch Kontraktion der Vasa efferentia aufrechterhalten werden. Zum Schlusse muß die Urinmenge dem Einfluß der erwähnten Umstände nicht unbedingt unterworfen sein.

PETERS, GAMBLE, BANTING und GAIRNS, KERPEL-FRONTIUS, ZWEMER und SULLIVAN und ganz besonders die Kinderärzte, die sich mit der Exsikkose befaßt haben, sehen den Hauptgrund der Niereninsuffizienz in der Dehydration. Nimmt nämlich die Menge des zirkulierenden Blutes erheblich ab, so kann nur eine Anzahl des großen Capillarnetzes mit Blut versorgt werden. Da nun aber die Glomeruli bzw. ihre Capillaren von der Vollständigkeit der Nierenzirkulation abhängen, nimmt die Zahl der Glomeruli bzw. der funktionierenden Capillaren und mit ihnen auch die Menge des Glomerulusfiltrates ab. Sie ist aber noch immer ziemlich groß, weshalb in der Diurese nur eine zeitliche Verschiebung erfolgt.

Die Menge des Glomerulusfiltrates wird außer dem Filtrationsdruck auch durch die Kreislaufgeschwindigkeit bestimmt. Versuche sind bekannt, die nachgewiesen haben, daß in Exsikkose auch die Kreislaufgeschwindigkeit abnimmt (AUSTIN, STILLMANN und VAN SLYKE; MEDES und HERRICK; MEDES und BELLIS; GÖMÖRI und PODERADSKY). Diese Geschwindigkeitsabnahme ist zum Teil sicherlich durch die wegen der erhöhten Blutkörperchenzahl gesteigerte Viscosität bedingt (BANTING und GAIRNS, HADEN und ORR usw.). MCCANCE sieht die im diabetischen Koma entstehende Anurie nicht völlig geklärt und teilt sie in die Gruppe der Anurien, in denen ein noch unbekannter Faktor eine Rolle spielt, wie bei der postoperativen, reflektorischen, experimentellen Anurie und bei akuter Nephritis. An mehreren Zuckerkranken machte MCCANCE die Beobachtung, daß nach Koma bei mittlerem Blutdruck die Urinsekretion nicht begann, obwohl die Kranken soviel Kochsalzlösung erhielten, daß Ödeme auftraten. All diese Umstände können gewissermaßen die Abschwächung der Nierenfunktion erklären, doch geben sie keine vollständige Aufklärung für gewisse Widersprüche, wie z. B. im erwähnten Fall, in dem bei zunehmender Azotämie trotz Abnahme der Glomerulusfiltration eine üppige Urinsekretion stattfand, wie es auch bei der ADDISONschen Krankheit vorzukommen pflegt. Eine weitere Ähnlichkeit mit der Addisonkrankheit kann bei experimentellem Salz-mangel beobachtet werden, wo nach Wassertrinken nur eine verspätete Diurese, sonst aber keine abnorme Reaktion auftritt. Der experimentelle Salz-mangel weist auch ohnehin viele Ähnlichkeit mit der ADDISONschen Krankheit auf. In einem Selbstversuch von MCCANCE stieg der Blutharnstoff auf dem Höhepunkt des Salz-mangels von 30 mg auf 70 mg in 100 ccm Blut an.

Ursache der Azotämie im Zustande des Salz-mangels.

Die *Entstehung der Azotämie* beim diabetischen Koma, im Stadium der Salzverarmung bei erhaltener Urinsekretion, kann mit den oben aufgezählten funktionellen Veränderungen nur schwer erklärt werden. Denn, wie erwähnt, können die übrigen sekretorischen Funktionen der Niere intakt sein und im Blut findet man nur eine *isolierte* Harnstoffvermehrung. Überdies, wie von BLUM und MCCANCE schon früher berichtet, kann die Azotämie in der Rekonvaleszenz des diabetischen Kommas noch zunehmen.

Zur Erklärung der Azotämie wird am häufigsten der Chlorverlust, die im Plasma gefundene Hypochlorämie herangezogen; auch wurde sie hypochlor-

ämische Azotämie genannt (JUNG, JEZLER, RATHERY, HOFF, BLUM-DELAVILLE-THIERS, HADEN und ORR usw.). Dies um so mehr, als Azotämie in den ohne Niereninsuffizienz einhergehenden Fällen gefunden wurde, die sich bei Chlorverarmung nach schwerem Erbrechen entwickelten. Da nun die Vermehrung des Blutharnstoffes auch in den nach Ableitung des Magensaftes auftretenden tierexperimentellen Hypochlorämien beobachtet wurde, lag eine Verallgemeinerung für die mit Salzangel verbundenen Fälle nahe. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen stellte es sich aber heraus, daß zwischen dem Serumchlor und dem gefundenen Harnstoffwert kein Zusammenhang besteht, weder direkt, noch in der Form eines relativen Parallelismus (KERPEL-FRONTIUS). Fälle sind bekannt geworden, in denen trotz der schweren Hypochlorämie keine Azotämie entstand. Viele das isolierte Serumchlor betreffende Bestimmungen allein ohne Berücksichtigung anderer Daten, z. B. Basenkonzentration, Cl-Verteilung im Blute, ließen keine weitgehende Schlüsse ziehen. Nach BLUM hält der Organismus zur Ergänzung des in Abnahme befindlichen osmotischen Druckes Harnstoff in der Weise zurück, daß der Harnstoff in erhöhtem Maße zurückresorbiert wird. Nun können aber bei Menschen und Säugetieren die Elektrolyten des extracellulären Raumes aus dem Gesichtspunkte des osmotischen Druckes und der Wasserverteilung nur durch Stoffe ersetzt werden, deren Verteilung nur im Extracellulärraum möglich ist. Der Harnstoff ist hierzu wegen seiner gleichmäßigen Verteilung im Extra- und Intracellulärraum — ebenso wie die Dextrose — nicht geeignet. Doch ließ sich im Gedankengang von BLUM etwas finden, das durch spätere Untersuchungen bestätigt werden konnte. Hierüber werden wir später sprechen, hier sei nur soviel erwähnt, daß KERPEL-FRONTIUS auch bei einer Gefrierpunktserniedrigung von $0,42^{\circ}\text{C}$ keine Azotämie fand. Eine andere Auffassung sucht den Grund der Azotämie im Gewebszerfall. Bei erhöhtem Gewebszerfall kann es zur Azotämie kommen, besonders wenn der Zerfall rasch erfolgt und große Mengen von Zerstörungsprodukten in die Blutbahn gelangen. Solche Azotämien wurden von BÜRGER und GRAUHAHN bei Pneumonie und Febris exanthematica beschrieben. Im Koma kommt der Gewebszerfall als Folge des Hungers, Durstes und Salzangels zustande.

L. L. MCKAY und EATON haben experimentell nachgewiesen, daß die Harnstoffbildung der Kaninchen bei erhöhtem Eiweißzerfall stark zunimmt. Sie brachten die hungernden und durstenden Kaninchen mittels Injektion von 50%iger Dextrose in einen Zustand der Dehydration. Gleichzeitig wurde im Urin 7,4%, im Blut 200 mg, sogar in einem Falle 450 mg Harnstoff gefunden. Nachdem die Harnstoffausscheidung der vermehrten Blutharnstoffkonzentration entsprach, müßte die Harnstoffbildung infolge der Dehydration des Organismus entstanden sein.

Die im diabetischen Koma durchgeführten Bilanzversuche konnten auch eine Vermehrung des *Urinkaliums* nachweisen, ein Hinweis auf Verlust an intracellulärer Flüssigkeit bzw. auf Gewebszerfall. Die im schweren komatösen und präkomatösen Zustand auftretende negative Stickstoffbilanz ist auch ein Beweis hierfür. Mit Rücksicht auf die schnelle Entwicklung der komatösen Erscheinungen muß auch der Gewebszerfall rapid sein, wodurch große Mengen stickstoffhaltiger Stoffe in die Blutbahn gelangen. Sicher hat an diesem Zustand auch der Salzangel seinen Anteil, da aus den Selbstversuchen von McCANCE und den anderen hervorgeht, daß der experimentelle Salzangel trotz der üppigen

Eiweißverabreichung ein ernstes Stickstoffdefizit nach sich zieht. Der Harnstoffspiegel im Blut stieg im Selbstversuch von 30 auf 70 mg-%; in der Restitutionsperiode wurde die Stickstoffbilanz positiv und die Azotämie bildete sich zurück. Im Laufe seiner weiteren Versuche fand MCCANCE an einem Versuchsgenossen normale Stickstoffausscheidung bei ernstem Salz-mangel. Auch die Harnstoffausscheidung war annähernd normal. Nach Belastung mit einer größeren Eiweißmenge erhöhte sich aber die Harnstoffausscheidung nicht im erwarteten Verhältnis; auch nach einer Belastung mit Kreatinin, Inulin und Saccharose zeigte sich ein Defizit. Aus all diesem folgert MCCANCE, daß die Ursache der Azotämie tatsächlich darin zu suchen sei, daß aus dem in größerer Menge zirkulierenden Harnstoff das Tubularepithel durch Rückresorption mehr aufnimmt.

MCCANCE und WIDDOWSON führten neuere Untersuchungen an komatösen Diabetikern aus. Nach Insulin- und Kreatininbelastung fanden sie, daß, während Inulin mit dem Urin frei ausgeschieden wird, im Urin bei einem Blutzuckerwert von 550 mg kein Zucker erschien; auch die Ausscheidung von Natrium und Chlor kann trotz der hohen Plasmawerte ganz niedrig sein. Aus dem Verhalten der erwähnten Stoffe, besonders aber dem des Urinzuckers und aus der Chlorausscheidung, wollen die Autoren feststellen, daß die Glomerulusfiltration herabgesetzt wird, die tubuläre Tätigkeit aber relativ normal bleibt. Dies wäre die andere Möglichkeit der Genese der Azotämie. In beiden Möglichkeiten wird die Störung der Nierenfunktion vorausgesetzt.

Insulinwirkung bei gestörtem Salz- und Wasserhaushalt.

Am Anfang der Insulinwirkung kommt es zur Eindickung des Blutes. Dementsprechend findet man einen erhöhten Hämoglobingehalt und die Vermehrung der Trockensubstanz im Plasma (KLEIN). MARX beobachtete mittels der Farbstoffmethode eine ausgesprochene Verminderung der zirkulierenden Plasma-menge. Hieraus folgt, daß die alleinige Verwendung von Insulin in Exsikkose eventuell die Erscheinungen der Exsikkose verschlimmern wird. Die Osmoregulationsstörung kann aber auch aus einem anderen Grunde gesteigert werden. Nach entsprechenden Insulindosen verschwindet das Dextroseplus aus dem Blute und auch aus dem extracellulären Raum, wo es bisher die hyposmotische Elektrolytzusammensetzung des ausgetrockneten Kranken verdeckte. Diese elektrolytische Hypomose kommt zum Vorschein. *Diese Tatsachen erfordern bei Insulinbehandlung der Exsikkose die gleichzeitige Kochsalzverabreichung.* Die Plasmaeindickung ist ein komplizierter Vorgang. Der aus dem Kreislauf und den Geweben verschwindende Zucker entzieht diesen Medien verhältnismäßig viel Wasser; der Zucker wird zum Teil oxydiert und aus dieser, ferner aus der die Ketonkörper betreffenden Oxydation entsteht Wasser; schließlich ist der Teil des Zuckers zu berücksichtigen, der sich in Glykogen verwandelt und in der Leber und Muskulatur Wasser bindet. Noch andere Prozesse kommen in Betracht, die unter Insulinwirkung zur Wasserentziehung führen, die aber gegenwärtig unbekannt sind.

In einzelnen Fällen treten an normalen und diabetischen Personen während der Insulinbehandlung *Ödeme* auf. Die Genese dieser Ödeme ist nicht vollkommen geklärt. O. KLEIN ist der Ansicht, daß die Ödembildung im allgemeinen vom Salzgehalt der Nahrung, von der Flüssigkeitsaufnahme, schließlich von der

Zusammensetzung der Nahrung abhängt (die Kohlehydrate sind im Organismus stark wasserbindend, PORGES und ADLERSBERG). Auch die Insulindosis, der Zustand der Leber und das Verhalten des vegetativen Nervensystems beeinflussen die Ödembildung. KYLIN fand bei insulinbehandelten schweren Diabetikern im Blutserum eine Senkung der Eiweißwerte und des kolloidosmotischen Druckes. In 5 von 6 Fällen trat gleichzeitig eine Wasserretinierung ein. Die Einflüsse sind also zahlreich und veränderlich.

Die Ödembereitschaft der Zuckerkranken war schon in den Vorinsulinzeiten bekannt. Die Gemüse- und Hafertage, die früher oft verordnet wurden und nicht selten viele Tage hindurch die alleinige Nahrung des Zuckerkranken bildeten, erforderten wegen ihrer Salzarmut oft eine Geschmackskorrektion bzw. Salzzugabe. Die damals des öfteren beobachtete Ödembereitschaft kann vielleicht hierauf zurückgeführt werden. Die Ödembereitschaft äußerte sich zumeist an schweren kachektischen Diabetikern, insbesondere wenn sie zwecks Verhütung oder Bekämpfung der Azidose große Mengen von Natriumbicarbonat zu sich genommen hatten. FALTA berichtet über Gewichtszunahmen von 6—8—10, in einem Falle sogar 13 kg. Auffallenderweise war die Diurese auch am Höhepunkt des Ödems ausgiebig, im letzterwähnten Fall von FALTA betrug sie 8 Liter in 24 Stunden. Der Entwässerung erfolgte immer eine Kochsalzausschüttung. Diese Ödeme zeigen mit den während des Krieges beobachteten sog. Hungerödemen eine auffallende Ähnlichkeit. Für beide ist charakteristisch, daß sie bei intaktem Herzen und gesunden Nieren zustande kommen. Nach FALTA liegt beiden Ödemarten die Erkrankung des Capillarendothels zugrunde. Das Manifestwerden erfolgt, wenn der Stoffwechsel mit Kochsalz besonders aber mit Natrium hydrocarbonat überlastet wird, infolge der hydropigenen Wirkung des Natriumions. Nach FUNK soll in der Entstehung dieses Ödems ein Vitaminmangel die Rolle spielen; er mag recht haben, da wir wissen, daß die Ernährung der Zuckerkranken damals recht unzureichend und mangelhaft war, ferner, daß Vitaminmangel in schweren Fällen oft mit Ödembildung einhergeht (Skorbut, Beriberi).

Gesamtstoffwechsel. Spezifisch-dynamische Wirkung.

Respiratorischer Quotient. Eiweißumsatz.

Infolge Störungen des intermediären Stoffwechsels ist der Abbau und Verbrauch der drei wichtigen Energiespender wesentlich gestört. Das Körpergewicht kann deshalb bedeutend abnehmen. Diese Umstände veranlaßten die Forscher schon früher, bei Diabetes den Gesamtstoffwechsel und die einzelnen Nahrungsstoffe, die daran teilnehmen, ausführlich zu prüfen. Lange dienten diese Untersuchungen zur Entscheidung über die Schwere der Erkrankung; auch die Diätbehandlung wurde auf Grundlage der aus der Untersuchung des Gesamtstoffwechsels und des Nährstoffumsatzes gemachten Erfahrungen aufgebaut. Es bedurfte einer langen Reihe der Versuche, um aus den übereinstimmenden Ergebnissen zahlreicher einheitlich durchgeführter Untersuchungen die richtigen Erkenntnisse abzuleiten. Die ersten Versuche wurden nämlich vom Umstand beeinflußt, daß im experimentellen Diabetes nach Pankreasextirpation der Gesamtstoffwechsel eine bedeutende Steigerung aufwies. Dasselbe wurde obwohl in geringerem Maße an den andauernd mit Phlorrhizin behandelten und auf diese Weise schwer glykosurisch gemachten Tieren beobachtet. Es darf

nun nicht außer acht gelassen werden, daß an diesen Tieren sehr oft ein infektiöses Fieber mit Steigerung des Eiweißumsatzes auftrat. Während derselben Periode bestand die Diabetesdiät überwiegend aus Eiweiß und Fett und deshalb zeigten die mit richtiger Technik durchgeführten Stoffwechseluntersuchungen eine ausgesprochene Steigerung, ganz besonders bei schweren Diabetikern. So fanden BENEDICT und JOSLIN 1910—1912 in Serienuntersuchungen eine Steigerung des Grundumsatzes um 15—20%. LUSK fand dagegen zur selben Zeit nur eine 5—10%ige Steigerung, was innerhalb der Fehlerquellen liegt. Möglicherweise können diese abweichenden Resultate darauf zurückgeführt werden, daß die Vorbedingungen der Untersuchungen verschieden waren. Während der ALLENSCHEN Diätperiode, die wegen der unzureichenden Nahrungszufuhr vom Jahre 1914 bis zur Entdeckung des Insulins zu ganz enormen Gewichtsabnahmen Anlaß gab, fanden berühmte Forscher, insbesondere in Amerika, in vielen Fällen einen herabgesetzten Grundumsatz. Die Abnahme war in den Fällen von außerordentlicher Abmagerung 40 sogar 50%. Parallel damit beobachtete BENEDICT die Abnahme der Perspiratio insensibilis. Zwischen diesen Abnahmen des Gesamtstoffwechsels und denen, die bei unzureichender Nahrungsaufnahme anderer Herkunft gefunden wurden, bestand kein wesentlicher Unterschied; beide waren auf zufällige Ursachen zurückzuführen. Die im Jahre 1916 von ALLEN und DU BOIS ausgeführten Untersuchungen, nachdem sie Jahre hindurch mit größter Sorgfalt wiederholt wurden, schienen nach den widersprechenden Ergebnissen und endlosen Streitigkeiten schließlich eine Entscheidung gebracht zu haben. Ihre Zahlen beziehen sich auf die mittels der DU BOISSCHEN Formel ausgerechnete Körperoberfläche. Die Ergebnisse können kurz in Folgendem zusammengefaßt werden. Im leichten Diabetes unterscheidet sich der Grundumsatz von dem des gesunden Menschen nicht. In schweren Fällen mit Unterernährung ist der GU. herabgesetzt; die Abnahme ist dem Grad der Kachexie proportional und kann 30—40% erreichen. WILDER, BOOTHBY und BEELER gelangten 1922 nach Versuchen an 31 Kranken zu übereinstimmenden Ergebnissen: im komplikationsfreien Diabetes zeigt der GU. am DU BOISSCHEN Standardwert gemessen keine Abweichung vom Normalwert, es sei denn, daß solche Nebenumstände vorhanden waren, die auch den GU. von nichtdiabetischen Individuen beeinflussen, wie z. B. Hyperthyreose. BENEDICT und JOSLIN beobachteten an schweren Diabetikern mit Azidose die Steigerung des GU. Die erwähnten Verfasser haben ihre Untersuchungen im Jahre 1922 auch auf diese Frage erstreckt und behauptet, daß der Steigerung dieselbe Ursache zugrunde liegt wie der Azidose selbst (Infektion, Fieber, Steigerung des Stickstoffumsatzes usw.).

Die spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper ruft bei Diabetikern ungefähr dieselbe GU.-Steigerung hervor wie bei Gesunden. Nach GRAFE und LUSK ist die spezifisch-dynamische Wirkung im experimentellen oder dem menschlichen totalen Diabetes erhöht, wenn sämtliche aus Eiweiß durch Desamidierung entstandene Ketonensäuren in Kohlehydrate verwandelt werden, d. h. im Falle der maximalen Glykoneogenese.

Die qualitativen Verhältnisse der im diabetischen Organismus stattfindenden Verbrennungen suchte man aus dem Verhalten des respiratorischen Quotienten zu klären. Die Erklärung des Verhaltens des R.Q. im Diabetes ist eine der meistumstrittenen Fragen des Diabetesproblems. Es ist verständlich, denn der

R.Q. ist von vielen Faktoren abhängig, viele Umstände können das Verhältnis CO_2/O_2 beeinflussen. Solche sind vor allem der Ernährungszustand des Kranken und seine frühere Diät, d. h. ob er viel oder wenig Kohlehydrat zu sich genommen. Andere Einflüsse sind: die Schwere des Falles, wenn man annimmt, daß die Zuckerverbrennung wesentlich herabgesetzt ist; die Erscheinung von Verbindungen mit hohem Sauerstoffgehalt im Urin, die eigentlich auch weiter oxydiert werden könnten (Dextrose, Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure, besonders wenn diese im Urin in großen Mengen erscheinen). Alle diese Einflüsse setzen den R.Q. herab, wobei vorausgesetzt wird, daß die Umwandlung des Zuckers in Fette nicht erfolgt, sogar Fette in Zucker verwandelt werden. Eine entgegengesetzte Beeinflussung des R.Q. erfolgt dadurch, daß die Säuren Kohlendioxyd freimachen und, im schweren Zustande, die sonst zur Harnstoffsynthese verwendete Kohlensäure von dem in erhöhten Mengen ausgeschiedenen Ammoniak nicht gebunden wird. Der R.Q. von gesunden, gemischt genährten Individuen beträgt etwa 0,85, bei ausschließlicher Kohlehydraternährung unter idealen Verhältnissen 1,0, bei Fetternährung 0,7, bei Eiweißkost 0,8. In schwerem Diabetes findet man Werte um 0,71—0,73, ungefähr so wie bei ausschließlichem Fettverbrauch. Nach LUSK können diese enorm niedrigen Werte des schweren Diabetikers weder durch größere Kohlehydratzufuhr noch durch gesteigerte Körperarbeit erhöht werden. VERZÁR und FEJÉR fanden, daß beim pankreaslosen Hunde der R.Q. einige Tage nach der operativen Pankreasentfernung auf Zuckerinfusion ansteigt und erst nach 4—5 Tagen unbeeinflussbar wird, als das angeblich in den Geweben zurückgebliebene geringe Residualinsulin verschwindet (BEST u. a. lehnen das Vorhandensein extrapancreatischer Insulindepots ab). Es ist auch möglich, daß zu dieser Zeit die gesteigerte Zuckerbildung aus Fett schon begonnen hat. STAUB glaubt, daß die nach Pankreasentfernung auftretende Hyperglykämie (0,40%), die berufen wäre, in der Beschleunigung des Zuckerverbrauchs und der Glykogenbildung das fehlende Insulin zu ersetzen, sich an der Grenze der Kompensation befindet. Da nun aber, wie erwähnt, der Wert des R.Q. von so vielen Faktoren und Bedingungen abhängt, fängt man zu glauben an, daß der R.Q. zur Entscheidung der großen Probleme der diabetischen Stoffwechselstörung, ob die niedrigen R.Q.-Werte auf die mangelhafte Kohlehydratverbrennung oder auf die gesteigerte Verwandlung der Fette in Kohlehydrate zurückzuführen seien, sich überhaupt nicht eignet.

Der Eiweißumsatz des nüchternen Diabetikers stimmt mit dem des hungerten gesunden Individuums überein, er bewegt sich um 10 g pro Tag. Bei genährten komplikationsfreien Zuckerkranken zeigt er ebenfalls normale Werte. Dementsprechend erbrachten die Versuche im Hinblick auf das Stickstoffminimum bzw. Gleichgewicht nichts Wesentliches. DU BOIS berichtet aus den Zeiten einer Diät, die den ALLENSCHEN Hungertagen sehr nahe gestanden hat, über sehr niedrige Urinstickstoffwerte bei sehr niedriger Calorienzufuhr. McCLELLAN und HANNON konnten mittelschwere Diabetiker längere Zeit hindurch mit täglich 20 g Eiweiß in Stickstoffgleichgewicht halten; an einem Tage schied der Kranke 1,78 g N aus, ein bisher unübertroffen niedriger Wert. Eine weitere interessante Erscheinung bei demselben Kranken war seine von der Kohlehydratzufuhr unabhängige Stickstoffausscheidung, insofern die Gesamtcalorienmenge unverändert blieb. Nach DU BOIS wurden diese niedrigen Werte dadurch

ermöglicht, daß der Kranke über große Fettreserven verfügte, von denen aus er die fehlenden Calorien ersetzen konnte.

Wir glauben nun die Übersicht, die wir über die beim Diabetes vorkommenden und mit unseren Untersuchungen erfaßbaren Veränderungen vorlegen wollten, in großen Zügen dargestellt zu haben. Schon aus diesen wird klar, daß kein Punkt des Gesamtstoffwechsels von der diabetischen Stoffwechselstörung unberührt bleibt. Obwohl der Vorwurf nahe liegt, daß die erwähnten tiefgreifenden Veränderungen in vielen Diabetesfällen nicht zu finden sind, wollen wir uns von dem durch moderne Behandlung modifiziertem Krankheitsbild und Verlauf nicht irreführen lassen. Denn die Möglichkeit der schweren Stoffwechselveränderungen ist wie ein drohender Schatten trotz der anscheinenden Geringfügigkeit der Erkrankung.

Experimenteller (Pankreas-) Diabetes.

Das Krankheitsbild, das den oben besprochenen Symptomen am nächsten steht, wurde vor beinahe 50 Jahren, im Jahre 1889, durch den grundlegenden Versuch von MERING und MINKOWSKI, die erste vollständige und erfolgreiche Entfernung der Bauchspeicheldrüse am Hunde, geliefert.

Die Symptome nach der Pankreasekstirpation entwickeln sich am Versuchstier mit einer tragischen Geschwindigkeit. Die Hyperglykämie tritt schon nach einigen Stunden auf und erreicht in 24 Stunden das Doppelte des Ausgangswertes. Die Blutzuckerwerte betragen am Hunde durchschnittlich 2—300 mg-%, doch sind Fälle mit 500 und 800 mg-% — bei Kohlehydratfütterung — nicht selten. Die Zuckerausscheidung beginnt nach 3—4 Stunden, erreicht ihren Höhepunkt am 3. Tage und Werte von 10% kommen vor. Das Versuchstier scheidet die eingenommenen Kohlehydrate quantitativ aus. Die Polydypsie, Polyphagie und Polyurie treten ebenso wie beim menschlichen Diabetes auf. Eine erhöhte Zuckerbildung aus Eiweiß findet statt, die in der Steigerung des D/N-Quotienten ihren Ausdruck findet; der R.Q. ist niedrig, der Gesamtstoffwechsel gesteigert und eine gesteigerte Bildung und Ausschüttung von Ketonekörpern, besonders an verfetteten Tieren, kann verzeichnet werden. Der Gehalt des Blutes an neutralem Fett und Lipoiden wächst an, die peripheren Fettdepots werden erschöpft. Der anorganische Blutphosphat Spiegel ist hoch, die Phosphatausscheidung erhöht und, während beim Normaltier Blutphosphat und seine Ausscheidung auf Verabreichung von Glucose oder Adrenalin abnehmen, bleibt diese Reaktion an pankreaslosen Tieren aus. Diese letzterwähnte Reaktion erfolgt wahrscheinlich unter Insulinvermittlung. Nach einigen Wochen wird das Tier bewußtlos und geht unter Symptomen der Kreislaufinsuffizienz in einem komaähnlichen Zustande ein. Die Leber des Tieres ist bereits am 3. Tage nach der Operation glykogenfrei; die Muskulatur verliert ihr Glykogen etwas langsamer, aber auch sie wird schließlich glykogenfrei. Am Ende kommt es zu einer hochgradigen Verfettung der Leber. Das pankreaslose Tier neigt sehr zu Infektionen; ein Zusammenhang zwischen dieser Neigung und dem hohen Blutzuckergehalt kann nicht festgestellt werden. Auch für eine Verarmung dieser Tiere an spezifischen Antikörpern liegt kein Beweis vor. Scheinbar sind die übrigen Abwehrvorrichtungen unter den anormalen Stoffwechselverhältnissen weniger wirksam als sonst. Die bekannten Augenveränderungen (Katarakt) sind in diesem Zustand des öfteren zu sehen.

Das Bild stimmt mit dem menschlichen schweren Diabetes fast in jedem Punkte überein. Die Unterschiede, wie der gesteigerte Eiweißzerfall, die Erhöhung des Gesamtstoffwechsels, die in gewissen Fällen abweichende Menge und Ausscheidung der Ketonkörper können folgenderweise erklärt werden. Der Hund ist im Gegensatz zum omnivoren Menschen ein ausgesprochener Fleischfresser. Der experimentelle Diabetes zeigte in den an verschiedenen Tieren durchgeführten Versuchen gewisse Unterschiede. Auch die schwere Operation muß berücksichtigt werden, ferner der jähe und vollständige Ausfall der Bauchspeicheldrüse innerhalb einiger Minuten, während der menschliche Diabetes sich aus einem kaum merkbaren Anfangsstadium langsam entwickelt und nur selten den Grad des experimentellen Diabetes erreicht. Auch die Ernährung des Versuchstieres ist wegen des Ausfalls der äußeren Pankreassekretion stark beeinträchtigt und manche wollen die Leberverfettung dem Mangel an Verdauungsfermenten zuschreiben. Schließlich sei noch die Steigerung des Gesamtstoffwechsels erwähnt; dies und der Eiweißzerfall finden ihre Erklärung gewissermaßen in der Neigung zur Infektion und in ihrem wirklich häufigen Vorkommen.

MINKOWSKI stellte schon 1890—1892 fest, daß im Falle einer teilweisen Pankreasexstirpation, richtiger, wenn mindestens $\frac{1}{10}$ der Drüse verschont bleibt, die Symptome des experimentellen Diabetes nicht auftreten. Ein Hund erkrankte nach Entfernung von $\frac{9}{10}$ der Drüse an leichtem Diabetes, indem das Tier bei Milch-Fleischkost überhaupt keinen, auf Kohlehydratfütterung wenig Zucker ausschied. Die Unabhängigkeit der Entwicklung des Diabetes von der Durchschneidung der um die Bauchspeicheldrüse befindlichen Nervengeflechte und von der Einstellung der äußeren Pankreassekretion wurde von MINKOWSKI ebenfalls erkannt. Wurde ein Stück Pankreas in die Bauchwand transplantiert, so blieb der Diabetes trotz der Exstirpation weg und trat erst nach Entfernung des Transplantates auf. Durch diese Versuche von MINKOWSKI wurde die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas bewiesen. Diese Versuche waren äußerst fruchtbar, denn sie gaben Anlaß zu einer ganzen Reihe von Versuchen (Entfernung verschiedener und verschiedentlich großer Pankreasteile, *Belassung* derselben Teile, histologische Untersuchung der zurückgelassenen Teile), die die Beantwortung zahlreicher Probleme ermöglichten und zur Entdeckung der innersekretorischen Rolle der LANGERHANSschen Inseln und schließlich auch zur Entdeckung des Insulins führten. Oben ist schon erwähnt worden, daß ein abwechslungsreiches Bild des milden Diabetes zustande gebracht werden kann, wenn etwas mehr als $\frac{1}{10}$ Pankreas im Körper zurückbleibt. Solche Versuche wurden von HÉDON bereits 1891, von SANDMEYER, nach dem dieser Versuch benannt wurde, im Jahre 1895 durchgeführt. HOMANS und ALLEN (1913—1922) haben mit einer verbesserten Technik den Pankreasrest mit dem Hauptausführungsgang in seinem Zusammenhang belassen, wodurch die schweren Verdauungsstörungen des Tieres verhütet wurden. Später wurde der Rest histologisch untersucht. Die scheinbar endgültigen Ergebnisse dieser zahlreiche Variationen aufweisenden Versuche sind folgende: Die Entfernung des Pankreas bis auf $\frac{1}{10}$ seines Bestandes ruft einen schweren Diabetes hervor, wobei die Glykosurie auch bei ausschließlicher Fleischkost fortbesteht. Wird ein noch größerer Teil als $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ in Bauch gelassen, so kann eine vorübergehende milde Glykosurie entstehen oder das Tier bleibt gesund. Doch verschlimmert sich auch diese leichte Stoffwechselstörung, wenn — wie von ALLEN nachgewiesen — das

Tier ausschließlich mit Kohlehydraten ernährt wird. Die histologische Untersuchung des Pankreasrestes ergab in den Fällen von HOMANS und ALLEN nach Kohlehydratfütterung schwere Veränderungen in den sog. β -Zellen der Inseln. Die höchstgradige Veränderung war das typische Bild der hydropischen Degeneration. Hieraus wäre zu schließen, daß die Überlastung funktionell zur Inseldegeneration führt, ein fast beispielloses Ereignis in der Pathologie, mit dem nur die von BÁRÁNY zustande gebrachten strukturellen Veränderungen der Acusticuskerne nach langdauernden Toneindrücken verglichen werden können. Selbst ALLEN betont, daß nicht alle leichten Diabetesfälle durch Kohlehydratfütterung verschlimmert werden; einzelne Versuchstiere kommen vollständig zu sich und nur die erniedrigte Kohlehydrattoleranz bleibt zurück. Andererseits sind Fälle bekannt, in denen nicht einmal eine Glykosurie zustande kam, obwohl nur $\frac{1}{10}$ des Pankreas zurückgelassen wurde. Wieder andere Versuche, wie die Senkung des Blutzuckers durch Kreuzung der Zirkulation vom gesunden und diabetischen Tier, die durch Ligatur der Pankreasvenen erzielte Glykosurie, die von BIEDL durch Ableitung der Lymphe aus dem Ductus thoracicus erzielte Glykosurie, liefern zusammen mit den ersten unschätzbaren Versuchen von MINKOWSKI den Beweis dafür, daß die Bauchspeicheldrüse unabhängig von ihrer Fermentabsonderung einen Stoff in die Blutbahn abgibt, der einen unentbehrlichen Regulator des Zuckerstoffwechsels darstellt. Darum war MINKOWSKI berechtigt 1901 die Wege der Forschung mit nachstehenden zur Ausdauer aufmunternden Worten anzugeben:

„Noch ist es gestattet, zu hoffen, daß dereinst für die Therapie des Diabetes die Erkenntnis seiner Entstehung durch eine Funktionsstörung des Pankreas sich ebenso fruchtbar erweisen wird, wie es für die Behandlung des Myxödems der Nachweis seiner Entstehung durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion bereits geworden ist.“

Die Bestätigung der doppelten Funktion des Pankreas und die Trennung seiner inner- und außersekretorischen Tätigkeit erfolgte durch die Bestimmung des Gebietes der inneren Sekretion. OPIE lokalisierte in den Jahren 1901—1902 den Prozeß in den LANGERHANSschen Inseln des Pankreas und suchte den Ort des pathologischen Vorganges ebendort. Diese doppelte Rolle des Pankreas könnte mit der der Hypophyse (Vorder- und Hinterlappen), der Nebenniere (Rinden- und Marksubstanz) und des Schilddrüse-Nebenschilddrüsen-systems verglichen werden. Schließlich wurde im Jahre 1921 das Inselsekret von BANTING und BEST in Toronto isoliert, wodurch sie einen sowohl für die Therapie als auch für die Forschung unschätzbaren Stoff in die Hände der Menschheit gegeben haben. Die Hauptbeweise dafür, daß dieser Insulin genannte Stoff tatsächlich ein Sekret der LANGERHANSschen Inseln ist, wurde von MACLEOD und BEST in Folgendem zusammengestellt:

1. Der wirksame Stoff wurde aus degenerierten Drüsen (nach Unterbindung des Ausführungsganges) gewonnen, in denen die acinösen Elemente schneller atrophierten als die Inseln.

2. MACLEOD gelang bei verschiedenen Fischen aus den sog. STANNIUSchen Körpern, die fast ausschließlich aus Hauptzellen — Inselzellen — bestehen, große Mengen wirksamen Insulins zu gewinnen.

3. Histologisch besitzen die Inseln eine glanduläre Struktur; sie sind mit einem dichten Capillarnetz umgeben und zu jeder Insel gehört mindestens eine Arteriole, manchmal mehrere (KÜHNE und LEA). Organe solcher Struktur

pflügen ihre Sekrete direkt in die Blutbahn abzugeben, um so mehr, als sie keinen Ausführungsgang besitzen. Füttert man nach partialer Pankreasentfernung die Hunde mit Kohlehydraten, so entsteht im Inselapparat die oben erwähnte hydropische Degeneration, die wieder verschwindet, wenn die Kohlehydrate weggelassen werden oder Insulin verabreicht wird.

4. Seit der Entdeckung des Insulins ist das Krankheitsbild des Hyperinsulinismus samt seinen klinischen Manifestationen bekannt geworden. Die Krankheit beruht auf einer auch anatomisch nachweisbaren Geschwulst, die Insulin erzeugt; das Insulin überschwemmt den Organismus und ruft toxische Erscheinungen hervor. Nach operativer Entfernung der Geschwulst stellt sich der Blutzucker auf ein höheres Niveau ein, gleichzeitig hören auch die hypoglykämischen Symptome auf. In 2 Fällen fand man wesentliche Insulinmengen in den Lebermetastasen (WILDER, ALLEN, POWER, ROBERTSON, POWER, CRAIG und LINDEN, THALHIMER und MURPHY, HOWLAND usw.).

5. BEST stellt fest, daß celluläres Insulin, das dort in den Geweben erzeugt und nicht durch den Kreislauf dahingeliefert wird, nur in den LANGERHANSschen Inseln des Pankreas zu finden ist; Insulin kann in großen Mengen nur aus dem Pankreas gewonnen werden.

Das in entsprechender Weise und Menge dem Organismus des durch Experiment diabetisch gemachten Tieres einverleibte Insulin behebt die charakteristischen Erscheinungen der Kohlehydratstoffwechselstörung Schritt für Schritt. Der Blutzucker sinkt, die Ketonkörper verschwinden rasch aus dem Blut und den Geweben, die Glykosurie läßt nach, um später aufzuhören, die Lipämie verschwindet, der Gehalt des Blutes und Urins an anorganischem Phosphat wird geringer. Glykogen wird in der Leber in größeren Mengen abgelagert, auch das Muskelglykogen steigt an. Der R.Q. steigt an und nähert sich zu 1,0, wenn Insulin und Zucker gleichzeitig verabreicht werden, erhöht sich aber auch auf Insulin allein. Kurz zusammengefaßt kann behauptet werden, daß der Organismus seine Fähigkeit, Zucker und Fette in normaler Weise zu verwenden, durch Insulindarreicherung zurückgewinnt. Auch der Durst und die Polyurie hören auf. Der Körper ist imstande, eine bestehende Infektion zu bekämpfen. Dieser normale Zustand kann aufrechterhalten werden, wenn dafür Sorge getragen wird, daß 7—8 Stunden nach Ablauf der Insulinwirkung eine andere Dosis folgt, ferner, wenn die Zusammensetzung der Nahrung mit der Menge des Insulins in Einklang steht. Unterläßt man plötzlich die Insulinbehandlung, so kommen die bekannten Erscheinungen mit den verhängnisvollen Folgen der Ketonämie und Ketonurie bald zum Vorschein.

An Versuchstieren gelangte man im Hinblick auf den intermediären Stoffwechsel der Diabetiker zu wertvollen Daten, zum Teil durch Erhaltung der Tiere am Leben, zum Teil durch vorübergehende Einstellung der Behandlung. Eine bestimmte Menge Insulin kann den Blutzucker der Versuchstiere auf normalem Niveau halten. Nach P. O. GREELY und seinen Mitarbeitern beträgt der Insulinbedarf der pankreaslosen Hunde bei Einhaltung der Grundbedingungen 0,0051—0,035 Einheit pro Kilogramm und Stunde. 10 Monate hindurch waren die Werte auffallend stabil. Doch gingen die Versuchstiere auch nach Entdeckung des Insulins bei entsprechender Diät und Behandlung nach 5—6 Monaten unter interessanten Umständen ein. Ihre Zuckerausscheidung nahm bei ständiger Kost und Insulindosis allmählich ab; schließlich mußte die Insulindosis stark

herabgesetzt werden und die Tiere gingen zugrunde bei dieser scheinbaren Besserung des Diabetes. Die Sektion ergab eine hochgradige Leberverfettung. Dagegen konnten die erwachsenen Tiere unbeschränkt am Leben erhalten werden, wenn sie als Nahrungszusatz Pankreas oder Pankreasfermente, Lecithin oder dessen Derivate wie Cholin und Betain, regelmäßig bekamen. So gelang MACLEOD und HÉDON einen Hund 4 bzw. 5 Jahre lang am Leben zu erhalten. HERSHEY, BEST u. a. ernährten ihre Versuchsratten unter Weglassung von Cholin, Betain und den anderen lipotropen Substanzen; das Ergebnis war die Verfettung der Leber. BEST nimmt auf Grund seiner letzten Versuche an, daß diese lipotropen Stoffe in der Leber eine fermentartige Wirkung ausüben. Die mit der Leberveränderung einhergehende Abnahme der Zuckerausscheidung an pankreaslosen Tieren gestattet weitgehende Folgerungen im Hinblick auf die zentrale Rolle der Leber in der Zuckerbildung und auf eine der wichtigsten Fragen des Diabetesproblems, die später noch ausführlich behandelt werden soll.

Nachdem das Versuchstier mit der Hilfe des Insulins den operativen Shock und die Infektionsgefahr überstand, konnten anderweitige Probleme zum Gegenstand der Untersuchung gemacht werden: Glykogenbildung in Abwesenheit des Insulins, die Blutzuckerregulierung und andere, durch Entfernung anderer innersekretorischer Drüsen geschaffene krankhafte Zustände. Nach den obigen Beweisen ist Insulin ein ausschließliches Produkt der LANGERHANSschen Inseln; sein Ausfall ruft in Tierversuchen restlos die Erscheinungen des schweren Diabetes hervor, seine Verabreichung bringt diese Erscheinungen für die Dauer seiner Wirkung zum Verschwinden. Es fragt sich nun, welche anatomische Veränderungen der Inseln der chronischen menschlichen Zuckerkrankheit entsprechen.

Morphologische, pathohistologische und pathochemische Veränderungen im Pankreas.

Die morphologische Forschung sucht diesem Probleme auf drei Wegen näherzukommen. Man ist bestrebt, durch Methoden der makro- und mikroskopischen Anatomie, durch Inselzählung und die Untersuchung der Zahl und Regenerationsfähigkeit der Inselzellen — mittels der Methoden der Statistik und des Experimentes — den erstarrten statischen Komplex des pathohistologischen Bildes ähnlich der experimentellen Embryologie auf dynamische Vorgänge zurückzuführen; schließlich, durch pathochemische Untersuchungen der Gewebe aus Menge bzw. Vorhandensein der einzelnen Elemente auf die Veränderungen der Zellstruktur zu schließen.

Das menschliche Pankreas wiegt durchschnittlich 80 g. Hiervon fallen 2,4 g auf die Inseln, ihr Verhältnis zur Gesamtdrüse liegt bei 1: 30—50. Die Zeiten sind längst vorbei, als man aus dem Gewicht oder der schlaffen Konsistenz der Drüse auf Diabetes folgern wollte. Die namhaftesten Pathologen wie auch BALÓ sind darüber einig, daß viele Faktoren sowie individuelle Unterschiede, Fettanhäufung, Zeitpunkt der Leichenöffnung usw. diese Daten wesentlich beeinflussen, so daß aus ihnen auf den Zustand der Inseln gar keine Folgerung gezogen werden dürfte. Bekanntlich atrophiert die Drüse zum größten Teil infolge von Gallensteinen oder anderen krankhaften Prozessen; die Inseln sind aber resistent, sie können sogar hypertrophieren, wenigstens bleiben sie noch lange funktionsfähig. Andere makroskopisch sichtbare affektive und reaktive Prozesse wie Entzündungen, Nekrose oder Geschwülste, verursachen solange

keine diabetischen Symptome, bis die zugrunde gegangenen Drüsenteile den aus den Tierexperimenten bekannten Grad der Funktionsunfähigkeit nicht erreichen. Die vererbte Disposition hat in dieser Beziehung einen großen Einfluß. Vielleicht hiermit hängt die Tatsache zusammen, daß die Geschwülste des Inselapparates manchmal einen Symptomenkomplex verursachen, der einen Gegensatz des Diabetes darstellt (Hyperinsulinismus).

Unter den krankhaften Prozessen, die sich auf die ganze Drüsensubstanz erstreckend zu Diabetes führen können, seien noch die Hämochromatose (Bronzediabetes), die neulich erkannte als allgemeine Xanthomatose bekannte Lipoidose und die im frühen Lebensalter gefundene Cystinkrankheit erwähnt, welche letztere vielleicht mit Recht in diese Gruppe eingeteilt werden kann.

Das Wesen der *Hämochromatose (Bronzediabetes)* besteht darin, daß ein eisenhaltiger Farbstoff, das Hämosiderin, zunächst in der Leber, später auch im Pankreas und in der Haut, in großer Menge abgelagert wird. Das in der Muskulatur und dem Bindegewebe seltener gefundene gelbe Hämofuscin ist mit dem Hämosiderin verwandt. Die Reihenfolge der Ablagerung ist wichtig, denn Fälle von Hämochromatose sind bekannt, in denen es nicht zu Diabetes kam. So war von 30 Fällen der MAYO-Klinik nur in 26 Diabetes vorhanden. Die Symptome sind Lebercirrhose, Pankreascirrhose und eine grau-grün-bronze Verfärbung der Haut. Der Diabetes ist durch die Pankreascirrhose bedingt, da das Parenchym infolge Nekrosen und Fibrosen atrophiert. Eine Zeitlang erklärte man die Krankheit durch den gesteigerten Blutzerfall. Später stellte es sich heraus, daß die Gesamtmenge des Eisens im Organismus stark vermehrt ist, besonders am Anfang der Krankheit. Dies wurde von FOWLER und BARER mittels Eisenbilanzversuche festgestellt. MALLORY führt die Krankheit auf chronische Kupfervergiftung zurück, VANOTTI erwähnt Alkohol und Arsen, andere glauben an Bleivergiftung. Charakteristisch ist für den Bronzediabetes seine Insulinresistenz. Die sonst seltene Krankheit ist für uns interessant, weil sie die einzige Zuckerkrankheit ist, die durch eine infolge Ablagerung fremder Stoffe hervorgerufene Inselveränderung bedingt ist.

Die *essentielle Xanthomatose* ist nach THANNHAUSER eine erbliche von Alter und Rasse unabhängige Krankheit, bei der im Blut und Gewebe sich Cholesterin anhäuft. Die akute Form dieser Cholesterinstoffwechselstörung äußert sich in kleinen gelblichen Knötchen, die auf der Haut, der Schleimhaut der Luftwege, im Verdauungskanal, an den serösen Häuten und in der Gallenblase erscheinen. In der chronischen Form kommen Gebilde von fast Hühnereigröße in den Fascien, Sehnenscheiden, am Periost und auf der Dura vor. Diese Gebilde bestehen aus cholesterinhaltigen großen Zellen, aus denen die Alkoholbehandlung das Cholesterin auslöst, wodurch die bekannten Schaumzellen entstehen. Später kommt es nach THANNHAUSER infolge sekundärer Veränderungen zu einer Verwachsung des einheitlichen histologischen Bildes und der Eindruck wird eher der eines Granuloms. Bildet sich ein solches granulomartiges Gewebe im Pankreas, so kann es zu einem Diabetes kommen. An jungen Individuen lassen sich außer Anämie und der endokrinen Wachstumsstörung auch Zeichen des milden Diabetes wie Glykosurie und Polyurie beobachten. Wie ersichtlich, ist nicht die Xanthomatose eine Folge des Diabetes, sondern der Diabetes entsteht infolge der durch die Xanthomatose hervorgerufenen Pankreasstörung.

Bei den im frühen Kindesalter vorkommenden mit *Cystinablagerung* einhergehenden seltenen Stoffwechselstörungen beobachteten RUSSEL und BARRIE auch Polydypsie, Polyurie und Glykosurie, die auf die herabminderte Zuckertoleranz zurückzuführen wäre. Bisher sind 7 solche Fälle bekannt. Nach LIGNAC soll die Erkrankung in Begleitung von Nierenveränderungen, zurückgebliebenem Wachstum und Rachitis vorkommen. Alle Fälle sind erst post mortem erkannt worden. Das Cystin wurde überwiegend in der Milz und Leber gefunden, die größte Veränderung war aber in den Nieren vorhanden. Die Cystinablagerung kann auch eine Veränderung der Pankreasfunktion hervorgerufen haben.

Eine streng isolierte Erkrankung der Inselemente kommt kaum vor; doch können die unten zusammengefaßten Veränderungen sich *vorübergehend im Inselapparat* abspielen. Diese zumeist degenerativen Prozesse betreffen hauptsächlich die sog. β -Zellen. Sie treten besonders in vorgeschrittenem Alter auf, meist über 40 Jahren. Vor allem ist die HANSEMANN-OPIESche granuläre Atrophie (interacinäre Fibrosis) vorhanden, die, im Gegensatz zur einfachen Atrophie, durch entzündliche Vermehrung des Bindegewebes eine Verkleinerung und Erhärtung der Drüse verursacht. Außer der hyalinen und amyloiden Entartung kann in den Inselzellen die aus den ALLENSchen Versuchen bekannte hydropische Degeneration beobachtet werden, besonders bei jungen Leuten. Nun fand man aber im Pankreas gerade der jungen Leute, die an schwerem Diabetes starben, außer einer allgemeinen Atrophie nicht einmal die hydropische Degeneration. Nach WARREN soll in diesen Fällen auch die mangelhafte Entwicklung des Inselapparates mitgespielt haben. WARREN fand beim in schweren Form beginnenden akuten Diabetes junger Individuen eine lymphocytäre Infiltration in den Inseln und ihrer Umgebung, so z. B. bei einem 12jährigen Mädchen, das am 5. Tage der Krankheit trotz Insulinbehandlung starb.

Toxische Schädigungen können ebenso das Pankreas treffen wie die Leber oder die Nieren. In diesen Fällen findet man insuläre Nekrose. WARREN und ROOT fanden z. B. in nichtdiabetischen an Diphtherie oder Pneumonie Verstorbenen Inselnekrosen. Bekannterweise wird die Toleranz der Diabetiker durch Infektionen ungünstig beeinflusst.

WARREN sah in einem Falle eines ausgesprochenen Diabetes ein *Inseladenom*; BIELSCHOWSKY veröffentlichte einen ähnlichen Fall, wo neben infolge Pankreas-cirrhose entstandenem Diabetes auch ein Inseladenom von der Größe einer Hypophyse entdeckt wurde. Die Adenome der Inselzellen scheinen aus dem Gesichtspunkte der Funktion nicht gleichwertig zu sein, da die schweren Symptome des Hyperinsulinismus auch durch Inseladenome hervorgerufen werden. HERXHEIMER schreibt in der Diabetesgenese, besonders bei alten Leuten, den degenerativen Gefäßveränderungen eine große Bedeutung zu. Des öfteren fand er in den kleinen Pankreasgefäßen älterer Diabetiker hyalin-lipoide Wandveränderungen mit Lumenverengung, ähnlich wie bei Nierenarteriosklerose. Da die Inseln ebenso gefäßreich sind, wie die Nierenglomeruli, verschlimmert sich auch ihre Blutversorgung bei Erkrankung der kleinen Gefäße. Die Folge sei die arteriosklerotische *Pankreascirrhose*, die sehr oft mit den ähnlichen Prozessen der Niere Hand in Hand gehen soll. WIECHMANN, HERXHEIMER und FAHR glauben auf Grund ihrer Beobachtungen, daß die Mehrzahl der Hypertoniker an latentem Diabetes leidet. WARREN erklärt die Diabetesfälle, in denen die Inseln histologisch intakt gefunden wurden, durch Funktionsausfall infolge der

gestörten Blutversorgung. Er berichtet in seinem Werke über 259 sezierte Diabetiker. In 69 von diesen — 27% — fand er in den Inseln keine Veränderung. Auch die Angaben anderer Forscher bewegen sich um diese Zahl. So publiziert HERXHEIMER 23% negative Fälle. WARREN — und von ihm unabhängig BERG — beweisen die hypothetische aus Kreislaufstörung stammende Insularinsuffizienz mittels Mäuseversuchen. WARREN beobachtete nach COVELLS Methode in durchscheinendem Licht an den relativ großen (nachher histologisch verifizierten) Inseln der lebenden Tiere eine rhythmische Blutfüllung und ein Verblässen der Inseln; die Blutversorgung erfolgt also schubweise intermittierend, ähnlich derjenigen in den Nierenglomerulen oder in anderen peripheren Capillargebieten. Demgemäß kann nach WARREN angenommen werden, daß auf Einwirkung seitens des Nervensystems oder des neuroendokrinen Systems entstehende Gefäßspasmen die Inselnaktivität bzw. die Abgabe des fertigen Insulins in die Blutbahn hindern oder herabsetzen können, das Insulin sei aber wie die Kohle in den Bergwerken: um verwendet werden zu können, muß es von dort herauskommen. WARREN neigt auch zur Annahme, daß in solchen Fällen das Insulin, wenn es schon erzeugt wird und in den Kreislauf gelangt, nicht die entsprechende Qualität besitzt oder durch einen anderen Stoff neutralisiert wird, eventuell durch Hormone oder Bakteriengifte. Die Insulinresistenz einzelner Diabetesformen beruht vielleicht auf solchen Veränderungen. Schließlich weist er auch auf die Möglichkeit hin, daß der Diabetes in einzelnen Fällen nicht insulinärer Herkunft sei. In den ALLENSCHEN Versuchen haben wir den experimentellen funktionellen Diabetes kennengelernt, wo der im Körper gelassene Pankreasrest auf Kohlehydratüberlastung degenerative Erscheinungen zeigte, die aber reparationsfähig waren. Aus der Pathologie kennen wir auch die großen Widersprüche zwischen der Histologie und Klinik bzw. Funktion der Nieren.

Anlässlich der Untersuchung anderer endokriner Organe unterzog WARREN in 27 Fällen die *Hypophyse* einer eingehenden Untersuchung und fand *keine* Veränderung. In 300 Fällen war der Nebennierenbefund negativ. Unter 5 Fällen von Diabetes und Hyperthyreose waren die Inseln nur einmal verändert.

Wie die Tatsachen auch ausgelegt werden, fällt eines jedenfalls auf, daß *keine* spezifische anatomische Veränderung existiert, die entsprechend den am lebenden Kranken beobachteten Erscheinungen des Diabetes, in jedem zur Untersuchung gelangten Falle gefunden werden könnte. Ein Viertel der Fälle zeigt keine nennswerten Veränderungen; darüber hinaus, auch das Pankreas der an Koma Verstorbenen weist außer der besprochenen keine besonderen Veränderungen auf. Überdies können die im Diabetes am häufigsten gefundenen und mit der Pathogenese der Krankheit in Zusammenhang gebrachten Veränderungen auch in den Bauchspeicheldrüsen von Nichtdiabetikern — obwohl in einer erheblich geringeren Prozentzahl (15—16) — gesehen werden. Die postmortale Diagnose des Diabetes kann eher aus der Kenntnis der klinischen Symptome, der eigenartigen Verteilung des Glykogens in den Organen — wie die Erschöpfung des Leber- und Muskelglykogenvorrates, Anhäufung des Nieren- und Myokardglykogens — als aus der Untersuchung des Pankreas gestellt werden. Zweifelsohne ist die Inselverteilung nicht gleichmäßig, so befinden sie sich im Schwanz — wie von HEIBERG und BENSLEY nachgewiesen — in einer größeren Anzahl als im Kopf und Zwischenteil. Die Tatsache, daß die Entzündungen,

die hauptsächlich den Kopfteil befallen, relativ mild verlaufen, hängt vielleicht damit zusammen. Auch die ständige Regeneration und kompensatorische Hypertrophie der Inseln, die auch im schwersten Diabetes vorhanden sind, wurden durch viele Untersuchungen bewiesen. So wird es verständlich, daß der Grund der insulären Insuffizienz in der verringerten Zahl der Inseln und ihrer mangelhaften Regeneration gesucht worden ist. Solche Untersuchungen wären geeignet, die Mängel der anderen histologischen Befunde zu ergänzen. Die Ergebnisse der Inselzählung sind massenhaft und, trotz der verwendeten Mühe, einander widersprechend. Nachdem BENSLEYs Vitalfärbungsmethode bekannt wurde, entdeckte man eine solche Menge des insulären Gewebes, daß ihre Zählung a priori als unsicher und in den meisten Fällen vergeblich angesehen werden mußte. So sind die aus der Vermehrung oder Verminderung der Inselzahl gezogene Schlüsse mit der größten Vorsicht zu beurteilen.

Wie erwähnt, können sich die Inselelemente ähnlich wie andere Läsionen im Verlaufe des Diabetes regenerieren oder kompensatorisch hypertrophisch werden. Laut der angenommenen Anschauung kann die Regeneration entweder von den Inselzellen selbst oder dem Epithel der kleinen Ausführungsgänge ausgehen. Die Veröffentlichungen über Regeneration und Hypertrophie sind aber wegen der schweren histologischen Technik und der Fehlerquellen der quantitativen Schätzung sehr unsicher. Das trifft auch für die Schlüsse zu, die hieraus gezogen werden (die Regeneration und Hypertrophie könnte eventuell auf Insulinwirkung erfolgen). Für diese Unsicherheit gibt die unterschiedliche Auslegung der nach Massenunterbindung des Pankreas durchgeführten histologischen Untersuchungen ein schönes Beispiel. Wir wissen, daß das Verfahren nicht nur einen historischen Wert besitzt, ja der Ausgangspunkt zur Herstellung des Insulins von BANTING und BEST war gerade dieses Verfahren. Da nun nach Pankreasligatur die Inseln intakt blieben, führte man auf Empfehlung von MANSFELD Pankreasmassenligatur an Menschen mit therapeutischen Zwecken aus. MANSFELD beobachtete in Tierversuchen eine sehr bedeutende Zunahme der Kohlehydrattoleranz nach dieser Operation. Aus den Versuchen von TAKATS und CUTBERTH stellte sich heraus, daß der Entfernung des Schwanzteiles bei Tieren, die einer Ligatur unterzogen wurden, keine Toleranzverschlechterung folgte. Hieraus läßt sich folgern, daß in diesen Fällen nicht eine Regeneration oder Hypertrophie im Schwanzteil vorwiegt, sondern normale Insulinsekretion in den Teilen, deren Ausführungsgang erhalten bleibt, vonstatten geht. Übrigens geht aus anderen Versuchen hervor, daß die Inseln, obwohl sie die Drüsenzazini überleben, nach exakter Ligatur 5—6 Monate später ebenfalls zugrunde gehen. Interessanterweise konnten BANTING und BEST in ihren grundlegenden Versuchen die Ausführungsgänge nicht vollständig unterbinden; wie JOSLIN bemerkt, geschah dies zu ihrem Glück; auch wußten sie glücklicherweise nicht, daß im atrophisch aussehenden Pankreas noch acinöses Gewebe vorhanden war.

Nach neuen Arbeiten (BURKHARDT, TERBRÜGGEN) sind die während Diabetes regenerierten Inseln minderwertig, sie zeigen einen degenerativen Wachstumscharakter und ihre Zellen gehen unter Degenerationserscheinungen schnell zugrunde. Diese Angaben erklären gewissermaßen die Chronizität und progressiven Charakter des Diabetes.

Histochemische Untersuchungen wurden von HOPPE-SEYLER begonnen, um die Histologischen zu ergänzen. Er und seine Mitarbeiter bestimmten in 10 Bauch-

speicheldrüsen von Diabetikern das fällbare Eiweiß, die Asche und den Wassergehalt. Zur Kontrolle dienten normale Drüsen. Die fanden die Normalwerte für Asche 0,7—0,8 g, Wasser 60 g und Eiweiß 7—8 g. Das Verhältnis Asche:Eiweiß:Wasser ist annähernd 1:10:80. 1—3 Stunden nach dem Tode fanden sie bei Diabetikern einen verminderten Gehalt an Asche und Eiweiß, wobei ihr Verhältnis unverändert war. In 2 jugendlichen Fällen war die Menge der Asche und des fällbaren Eiweißes höher als bei Sklerotikern. Da in entzündlichen und anderen nichtdiabetischen Atrophiefällen ähnliche Ergebnisse herauskommen, beziehen sich obige Werte nicht auf Diabetes, sondern sind lediglich Zeichen der Atrophie des differenten Gewebes.

Wir sind der Ansicht, daß die Bestimmung des *Pankreaszinkes* bei Diabetes und verschiedenen anderen krankhaften Prozessen keine vergebliche Mühe wäre. Zink ist nämlich in den produktiven und sezernierenden Organen zu finden, während in den passiven Organen, den Verbrauchern, wie Muskel, Knochen, Fettgewebe usw. Zink kaum vorkommt. Diese Verteilung, ferner die Tatsache, daß mit dem Menschen ein gewisser Zinkvorrat angeboren wird, spricht unbedingt für die biologische Rolle des Zinkes (BERTRAND, OPPENHEIMER). SCOTT hat nachgewiesen, daß Zink ein ständiger und unentbehrlicher Bestandteil der Insulinkristalle ist. Seine Anwesenheit erhöht die Wirksamkeit des Insulins. So würde eine vergleichende Untersuchung des Zinkgehaltes vorsichtige Folgerungen auf die Tätigkeit der Drüse gestatten.

Während der Revision dieses Werkes erschien die Arbeit von SCOTT und FISCHER über den Insulin- und Zinkgehalt des normalen und diabetischen Pankreas. Die aus der Untersuchung von 14 normalen und 18 diabetischen Bauchspeicheldrüsen gewonnenen Durchschnittswerte sind folgende. Aus dem diabetischen Pankreas läßt sich $\frac{1}{4}$ des Insulingehaltes einer normalen Drüse ausziehen. Die absoluten Werte sind 0,4 Einheit/g Pankreas und 40 E. insgesamt für das diabetische und 1,7 E/g und 173 E. insgesamt für das normale Pankreas. Der Zinkgehalt beträgt 0,07 mg/g Pankreas, 6,5 mg in der ganzen Drüse bei Diabetikern und 0,14 mg/g bzw. 18,1 mg im ganzen Pankreas der Nichtdiabetiker. Danach beträgt der Zinkgehalt bei Diabetikern ungefähr die Hälfte der Menge bei Nichtdiabetikern. Der Zinkgehalt der Leber wies solche Unterschiede zwischen Nichtdiabetikern und Diabetikern nicht auf. Die Verfasser halten für möglich, daß ein Teil des im Pankreas gefundenen Zinkes mit dem Insulingehalt zusammenhängt. Auffallend war das Ergebnis in einem mittelschweren Falle, bei dem pro Gramm Drüse 1,9 E. Insulin und insgesamt 162 E. gefunden wurden. Diese Werte stehen dem normalen Mittelwert nahe. Dagegen war der Zinkgehalt 0,04 mg/g und 3,4 mg insgesamt, d. h. kaum $\frac{1}{5}$ des Normalwertes. Diese Angabe ist geeignet die Annahme zu unterstützen, daß das Pankreas des Diabetikers in funktioneller Hinsicht minderwertig ist.

Mechanismus der Insulinsekretion.

Der Mechanismus der Insulinsekretion ist verhältnismäßig das am meisten geklärte Problem unter den mit dem Insulin zusammenhängenden Fragen. Der Blutzuckerspiegel sei der adäquate Reiz seiner Sekretion. Diese Tatsache wurde durch die 1927 ausgeführten Versuche von GRAFE und MEYTHALER erkannt. Sie verabreichten eine Dauerinfusion von 60%iger Dextroselösung in die Arteria pancreatico-duodenalis. Die hierauf erwartete Hyperglykämie blieb aus, sogar

eine Blutzuckerabnahme erfolgte, obschon in den Vorversuchen dieselbe Dextrosemenge, in die Art. femoralis injiziert, eine Blutzuckererhöhung von 100 mg pro 100 ccm Blut auslöste. Der Unterschied läßt sich folgenderweise erklären. Im Hauptversuch verursachte die Injektion in die Pankreasarterie eine sofortige Mobilisierung des Insulins, so daß es in der Peripherie überhaupt nicht zur Hyperglykämie kam. Nach Injektion in die Femoralarterie begann die Insulinsekretion mit einer erheblichen Verspätung. (Die Blutentnahme erfolgte aus der Vene des Ohrenlappens.) In einer ähnlichen Versuchsserie wurde die Wirkung anderer Kohlehydrate bestimmt. Aus diesen Versuchen ging hervor, daß die Insulinsekretion nicht durch die speziellen chemischen oder physikalischen Eigenschaften der Dextrose ausgelöst wird, sondern wahrscheinlich durch die doppelte Bindung, da sie von jedem Kohlehydrat ausgelöst wird, welcher selbst reduziert oder in den Geweben in reduktionsfähige Stoffe verwandelt wird. Ausschlaggebend ist also das Vorhandensein oder die Bildung einer intakten Aldehyd- oder Keto-Gruppe. Auf dieser Grundlage sollen nach GRAFE und MEYTHALER Galaktose, Mannose, Lävulose, Pentosen, Maltose und Lactose eine Insulinsekretion veranlassen, während die Saccharose inaktiv ist.

Für diese ausschließlich humorale Steuerung haben sich auch KÉPINOV und PETIT-DUTAILLIS, gegen sie aber ZUNZ und LA BARRE und GEIGER ausgesprochen, und zwar unter Hinweis auf die wichtige regulatorische Rolle des Nervensystems. GEIGER hält die Verwendung der stark hypertonen Lösung für unphysiologisch, weshalb die Ergebnisse der Beweiskraft entbehren.

Schon die älteren Untersuchungen haben gezeigt, daß die Entnervung des Pankreas das Verhalten des Blutzuckers und die sog. Toleranzkurve nicht beeinflußt. Ähnlich waren die Ergebnisse der einseitigen oder beiderseitigen Vagusdurchschneidung. GAYET und GUILLAUMIE, HOUSSAY, LEWIS, FOGLIA, LABARRE DAMBROSI u. a., transplantierten an Hunden das Pankreas allein oder in Zusammenhang mit dem Duodenum auf den Hals des Tieres; die Gefäße der transplantierten Drüse wurde in die Carotis bzw. Jugularvene eines anderen, seiner Bauchspeicheldrüse soeben beraubten Hundes eingebunden. Der Blutzucker des 2. Hundes blieb normal. Wurde ein solcher Art herausgenommenes Pankreas auf den Hals eines schon pankreadiabetischen Hundes transplantiert, so wurde der Blutzucker des Tieres nach 2—3 Stunden normal. Injizierte man Dextroslösung einem pankreaslosen Hunde, auf dessen Hals ein Pankreas transplantiert wurde, so zeigte die Blutzuckerkurve normale oder fast normale Verhältnisse (GAYET, HOUSSAY und seine Mitarbeiter). GAYET injizierte 10%ige Dextrose in die Arterie der transplantierten Drüse: der Blutzucker des pankreaslosen Hundes sank in diesem Falle rasch. TAKAO KOSAKA wiederholte die Versuche von GRAFE und MEYTHALER an dekapitierten Katzen; er injizierte aber in die Pankreasarterie 5%ige Dextrose, eine etwas hypotonische Lösung, und stellte fest, daß das Pankreas auch auf die Zuckerlösung von niedriger Konzentration sofort mit Insulinsekretion reagierte, was sich im Blutzuckerabfall äußerte, während nach der Injektion in die Femoralarterie oder V. portae der Blutzucker anstieg. V. G. FOGLIA und R. FERNANDEZ transplantierten das Pankreas von Hunden auf den Hals derselben. Die Transplantate regulierten den Blutzucker in normaler Weise. Die Infusion einer 2,5%igen Dextroslösung verursachte über das Transplantat eine größere Senkung als im Kontrolltiere. Die Glykose konnte also die Insulinerzeugung auch in dieser niedrigen Konzentration erhöhen. Der

nach Nebennierenentfernung wiederholte Versuch führte zum selben Ergebnis. Aus diesen Versuchen erhellt, daß die Insulinsekretion von den Nerven-elementen unabhängig ist bzw. sie ist unabhängig von den höheren Zentren. Demnach soll die Sekretion wirklich humoral bedingt sein. Auch andere Forscher sind derselben Ansicht. PI-SUÑER, DOMENECH ALSINA und BENAIGES fanden, daß der Rumpf eines dekapitierten Hundes eine durch intravenöse Dextroselösung ausgelöste Hyperglykämie ebenso behebt, wie ein normales Tier. In gesunden Tieren hat das Nervensystem sicher seine Rolle: regulierende Zentren wurden gefunden im Pons und Thalamus (MACLEOD, LA BARRE, DONHOFFER) bzw. in den Vaguskernen (GEIGER). Nach GEIGER sollen die betreffenden wichtigen Lebensäußerungen (Thermoregulation, Wasserhaushalt, Glykoneogenesis) unter einer sich in tonischer Innervation offen-barenden Kontrolle des Zentralnervensystems stehen. Die auf eigenen Unter-suchungen fußende Auffassung von HOUSSAY scheint dies zu bestätigen. Wie er sagt, spielt das Nervensystem in der Regulation der Insulinabsonderung eine sekundäre, akzessorische, entbehrliche Rolle. In seinen Versuchen dauerte die Rückkehr der Blutzuckerkurve auf das normale Niveau nach intravenöser Dex-troseinjektion länger beim entnervten als beim intakten Pankreas; auch die durch Insulinverabreichung hervorgerufene Hypoglykämie hielt länger an, wenn das Pankreas entnervt war. Diese sorgfältig ausgeführten Versuche unterstützen GEIGERs oben formulierte Ansicht, da die humorale Regulation unter Mitwirkung des N. vagus elastischer zu sein scheint. MORGAN, VONDERAHE und MALONE sahen in 5 seziierten Diabetesfällen charakteristische Veränderungen im Hypo-thalamus. VONDERAHE und FROMMER berichten über dasselbe. Sie glauben, daß die vegetative Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels von hier ausgeht. Weitere Untersuchungen sind berufen, die Richtigkeit ihrer Angaben zu unter-stützen.

Zusammenfassend läßt sich nun sagen, daß die *Insulinsekretion überwiegend auf humoralem Wege reguliert wird*. Die Regulation ist gegenseitig, da die Hyperglykämie durch die Insulinsekretion gehemmt bzw. aufgehoben wird; so wird durch Insulin der normale Blutzuckerspiegel aufrechterhalten.

Menge des abgesonderten Insulins.

Die Bestimmung der Menge bzw. Konzentration des abgesonderten Insulins ist erheblich schwerer, obschon sie aus vielen Gründen wichtig wäre. Zunächst wäre es wichtig zu wissen, ob die Insulinmenge gemäß dem verschiedenen Kohlehydratgehalte der Nahrung variiert, mit anderen Worten, ob die Insulinsekretion gleichmäßig oder veränderlich ist, stationär oder schubweise stattfindet. Ferner möchten wir über exakte Beweise darüber verfügen, ob bei Diabetes wirklich weniger Insulin erzeugt wird oder nur seine Konzentration, Qualität oder aber die Zeitverhältnisse der Sekretion anders sind, als in normalem Zustand. Wegen der Dürftigkeit unserer biologischen Methoden können diese Fragen gegenwärtig nur mit Hypothesen beantwortet werden. Der Bedarf des pankreaslosen Hundes ist sehr gering: 0,005—0,02 E., durchschnittlich 0,01 E. pro Stunde und Kilogramm (GREELY). Die Versuche von HOUSSAY und FOGLIA zeigen, daß die Insulinsekretion mittels Blutzuckererhöhung gesteigert werden kann. Die Steigerung kann sich auf das 10fache belaufen, da der Blutzucker des pankreaslosen Hundes 1—2 Tage nach der Operation stabil wird und zur Herabsetzung

dieses Wertes auf den normalen etwa 10mal so viel Insulin notwendig ist, als der oben angeführte Normalbedarf; nachher kann der Normalwert mit der Hilfe der Grunddosis aufrechterhalten werden.

Bei Hypoglykämie ist die Insulinsekretion vermindert. Nach HOUSSAY sei die Sekretion ständig und nur mengenmäßig variierend. Die Regulation ist so genau, daß in den Versuchen von GAYET, HOUSSAY, LEWIS und FOGGIA, die in denselben Hund sukzessiv 1, 2, sogar 3 Bauchspeicheldrüsen implantierten, so daß im letzten Falle das Tier 4 tätige Drüsen besaß, diese Drüsen ebenso wirkten als ob der Hund nur ein einziges Pankreas besessen hätte; ihre Funktion entsprach dem Stand des Blutzuckers. Doch können diese Ergebnisse auch anders ausgelegt werden; sie können eventuell beweisen, daß in der Aufhebung der Hyperglykämie neben der Insulinsekretion auch andere Faktoren mitwirken. In den serienweise und unter physiologischen Umständen durchgeführten Untersuchungen von SOSKIN und ALLWEISS, ferner SOSKIN, ALLWEISS und COHN, erhielten die pankreaslosen Hunde eine Dauerinfusion mit Zucker und Insulin und konnten hierbei ihren normalen Blutzuckergehalt stundenlang beibehalten. Bekam ein solcher Hund noch eine intravenöse Dextrosebelastung, so zeigte er eine normale Blutzuckerkurve. Wenn nun die entsprechende Dextrosedosis überschritten und eine Zeitlang eine größere Dosis infundiert wurde, um später zur Normaldosis zurückzukehren (die Insulindosis blieb während des Versuches unverändert), dann sank der Blutzucker unter den Ausgangswert. Die hypoglykämische Reaktion wurde durch Blutentnahmen von verschiedenen Stellen bestätigt. Diese Beobachtung war um so interessanter, als das pankreaslose Tier nicht in der Lage war, während der hyperglykämischen Periode Extradosen von Insulin dem Blut zuzuführen. Gleichzeitige Blutentnahmen von verschiedenen Stellen während der Zuckerbelastungsprobe an Normaltieren zeigten, daß nach einer halben Stunde der Blutzuckerspiegel der Lebervene unter den arteriellen Spiegel (Carotis) sank. Dieselben Forscher entfernten die Leber des Hundes und machten eine intravenöse Belastung: die Blutzuckerkurve zeigte die charakteristischen Eigenschaften der Diabetikerkurve, obwohl das Pankreas des Tieres intakt war. Neuerdings bestimmten SOSKIN und seine Mitarbeiter mittels Einschaltung einer Thermoströmuhr in die Portalvene und den thorakalen Teil der unteren Hohlvene nicht nur prozentuell, sondern auch mengenmäßig den der Leber zuströmenden und sie verlassenden Zucker. Diese Versuche lieferten den direkten Beweis für die blutzuckerregulierende (homeostatische) Tätigkeit der Leber, die von ihrer zuckerspeichernden und polymerisierenden Tätigkeit vollkommen zu trennen ist. Dies alles scheint darauf hinzuweisen, daß zur Aufhebung der Hyperglykämie nicht nur die Insulinsekretion, sondern auch andere Mechanismen beitragen, und zwar seitens der Leber, die in der Anwesenheit einer hinreichenden Insulinmenge weniger Zucker mobilisiert. Demnach wäre die der Hyperglykämie folgende hypoglykämische Periode nicht durch reine Insulinwirkung bedingt, wie übrigens zahlreiche pathologische hypoglykämische Zustände nicht zu Lasten des Insulins zu schreiben sind. Wir kommen noch hierauf zurück; hier sei nur soviel bemerkt, daß Lebergifte und endokrine Störungen verantwortlich sein können. Schon 1923 befaßte sich POLLAK mit der Rolle der Leber in der Blutzuckerregulation. Er arbeitete damals noch ohne Insulin und glaubte an die Auslösung der Regulation in der Leber durch die Hyperglykämie. Die Versuche von SOSKIN legen die Vermutung nahe, daß das

Insulin in ständigen kleinen Mengen in den Kreislauf gelangt. Der Annahme einer ständigen und gleichmäßigen Insulinsekretion ist die Theorie über den ständigen Tonus der Nebenniere ähnlich. Laut dieser Theorie soll das Nebennierenmark durch sein Sekret die sympathischen Endigungen in einem ständigen Tonus halten; der normale Blutdruck wäre wieder der steten Hormonausströmung zu verdanken. Nun stellte sich aber heraus, daß die Entfernung einer Nebenniere und die Ausschabung oder Kauterisation des Markes der anderen keine Blutdrucksenkung nach sich zog, sofern nur ein geringer Rindenteil intakt geblieben ist. Ferner hat HOSKINS bewiesen, daß Adrenalin im Blute nicht immer vorhanden ist. Eine vorsichtige Übertragung dieser Verhältnisse auf das Insularsystem erweckt den Zweifel an einer ständigen und gleichmäßigen Sekretion. Um Anhaltspunkte bezüglich der täglich abgesonderten Insulinmenge zu finden, suchen wir ein Beispiel, das ziemlich genaue Angaben liefert. Ein solches wird durch den Thyroxinbedarf gegeben. Der Körper der Erwachsenen enthält ungefähr 14 mg Thyroxin und erzeugt täglich 0,33 mg zur Ergänzung dieser Menge. Diese täglich produzierte Menge steht dem Bedarf des schilddrüsenlosen Menschen nahe, da dieser erfahrungsgemäß zur Erhaltung seiner Stoffwechselprozesse eine tägliche Verabreichung von 0,5 mg erfordert. Wie verlockend auch wäre, beim Diabetes aus dem Kohlehydratgehalt der Nahrung, dem Verhalten des Blutzuckers und dem Insulinbedarf auf das Insulindefizit zu schließen, doch scheinen diese indirekten Methoden nicht zu entsprechen, mit besonderer Rücksicht auf die wichtige Rolle, die teils von bereits erwähnten Faktoren, teils von anderen bisher nicht erwähnten im Kohlehydratstoffwechsel gespielt wird. Darum verzichten wir auf die Anführung der hohen und niedrigen Zahlen, die in den verschiedenen Arbeiten zu finden sind, da sie vollständig unzuverlässig sind. Wenn aber das Beispiel des Thyroxins eine gewisse Analogie gestattet, kann die täglich sezernierte Insulinmenge nicht besonders hoch sein.

Die Krystallisation des Insulins war ein großer Fortschritt in der Erkenntnis der chemischen Eigenschaften dieses Stoffes. Nach den grundlegenden Arbeiten von ABEL und Mitarbeitern (1925—1927) vervollkommnete SCOTT das Verfahren dadurch, daß er nachwies, daß zur sicheren Krystallisation des Insulins das Vorhandensein gewisser Metalle erforderlich ist (Zink, Kobalt, Nickel, Cadmium). Von diesen sind Zink und Kobalt diejenigen, die die besten Resultate ergaben. SCOTT hat überdies das Zink in der Asche der ABELschen Krystalle nachgewiesen. Daß das Metall keine Verunreinigung der Insulinkrystalle vorstellt, wird dadurch bewiesen, daß nach der Entfernung von Zink das krystallinische Insulin amorph wird, und nur bei Vorhandensein von Zink neuerlich krystallisierbar ist. Ferner bildet das Insulin anscheinend mit dem Metall ein Salz, was dadurch erhärtet wird, daß die einzelnen Metalle (Zn, Cd, Ko, Ni) nach konstanten Proportionen an der Krystallbildung teilnehmen.

Die Insulinkrystalle enthalten 25 mg Insulineinheiten pro Milligramm (SCOTT). Amorphe Präparate sind physiologisch ebenso wirksam, wie krystallinische. Es ist ein Proteinkörper, der typische Eiweißreaktionen gibt. Sein Molekulargewicht liegt um 20000 (DIRSCHERL). Bei Hydrolyse spalten sich folgende Aminosäuren ab: Cystin, Tyrosin, Arginin, Histidin, Prolin, Lysin, Leucin, Glutaminsäure und Phenylalanin. Diese betragen etwa 90% des Moleküls. Es wird von proteolytischen Fermenten gespalten und dieser

Umstand stand eine lange Zeit hindurch im Wege seiner Darstellung. Durch Inaktivierungsversuche ging hervor, daß die Wirkung nicht an einen an der Oberfläche adsorbierten fremden Stoff gebunden ist. H. JENSEN und seine Mitarbeiter fällten die einzelnen Aminosäuregruppen und glaubten festgestellt zu haben, daß die Wirksamkeit an die Cystinsäure und gewisse leicht abspaltbare Dithiogruppen (-S-S-) gebunden wäre. Diese Annahme erwies sich als falsch, denn die Abspaltung der Thiogruppen und die Wirksamkeitsabnahme des Insulins gehen nicht parallel vor sich. Auf Grund verschiedener Inaktivierungsversuche (Acetylierung, Esterbildung usw.) entstand die Vorstellung, daß die Insulinwirkung an die freie Hydroxyl- oder Imino-, COOH bzw. CONH₂-Gruppe gebunden sein dürfte.

Nach DIRSCHERL soll im großen Insulinmolekül eine kleinere Peptidgruppe hinsichtlich der Wirkung eine besondere Bedeutung haben. Innerhalb dieser Gruppe sei die Reihenfolge der Aminosäuren ausschlaggebend.

Der Weg des Insulins aus dem Pankreas. Der Insulinwirkungskomplex.

Das sezernierte Insulin gelangt durch die Vena portae in die Leber und von da in den großen Kreislauf. Dort wurde es bei Anastomoseversuchen mehrfach nachgewiesen (LA BARRE). Wie NOORDEN sagt, ist das *Pankreas der Leber vorgeschaltet*; er wollte mit diesen Worten die funktionelle Zusammengehörigkeit dieser Organe charakterisieren. Ein Teil des Insulins wird in der Leber zurückgehalten; soviel aus MEYTHALERS Versuchen ersichtlich ist, ist der zurückgehaltene Teil zersetzt oder aufgebraucht. MEYTHALER führte das Blut der Pankreasvene direkt der Nierenvene zu, wodurch das Insulin in den großen Kreislauf kam und einen ständig niedrigen Blutzuckerspiegel erzielte. Der *Weg der aus dem Darmkanal resorbierten Kohlehydrate* führt ebenfalls *durch die Leber*. Ihre Resorption soll kurz besprochen werden, um gewisse Erscheinungen dem Verständnis näher zu bringen. Die Kohlehydrate werden als Monosaccharide resorbiert. Die für das Leben wichtigste Zuckerart, die Glykose, wird zusammen mit der Galaktose schneller resorbiert, als alle andere, die Lävulose inbegriffen. Diese selektive Resorption gewisser Kohlehydrate kommt dadurch zustande, daß sie in der Darmwand durch Einwirkung der Phosphatasefermente phosphoryliert werden, d. h. phosphorsaure Ester bilden; da hierdurch die Zuckerkonzentration nach der Richtung der Darmserosa abnimmt, erfolgt die Resorption rascher. Die anderen Zuckerarten gelangen auf dem Wege einer einfachen Diffusion, deshalb erheblich langsamer, zur Resorption. Hier sei bemerkt, daß die Phosphorylierung eine allgemeine Begleiterscheinung des Kohlehydratstoffwechsels ist; man findet sie nicht nur bei der Resorption, sondern auch bei der Polymerisation in der Leber und bei dem anaeroben Abbau der Kohlehydrate in der Muskulatur über leichtzersetzliche Phosphorsäureverbindungen. Wahrscheinlich kommt eine Phosphorylierung auch in den Nierentubuli anlässlich der Rückresorption zustande. Hier sei auf die wichtigen Versuche erinnert, die nachgewiesen haben, daß bei schwerem Diabetes oder am pankreaslosen Hunde der Phosphorspiegel des Blutes und der Phosphorgehalt des Urins erheblich gesteigert sind. In der selektiven Resorption spielt auch die Nebennierenrinde eine wichtige Rolle. Alle diese wichtigen Tatsachen wurden von VERZÁR und seinen Mitarbeitern geklärt. Die phosphorylierte Dextrose oder Galaktose verwandeln sich in der Darmwand nicht in Glykogen, wie man es früher glaubte,

sondern wieder in Dextrose bzw. Galaktose. In dieser Form kommen sie in den Portalkreislauf, dessen Zuckergehalt während der Resorption sogar 0,40% erreicht. Die Resorptionsgeschwindigkeit des Zuckers aus dem Darm ist zeitlich bestimmt und von gleichmäßiger Intensität. Ferner ist sie nach VERZÁR unabhängig von der Konzentration. Nach WOODYATT übersteigt die Resorptionsintensität nie 1,8 g pro Kilogramm und Stunde, wodurch im normalen Individuum nie mehr als 10% des eingenommenen Zuckers in Form der alimentären Glykosurie ausgeschieden werden, wieviel Zucker auch eingenommen wurde. Die Einschränkung und Abgrenzung der Resorption nebst selektiver Resorption sorgen dafür, daß der Organismus durch übermäßige Kohlehydratmengen nicht überschwemmt wird.

Ein Teil des in der Leber gelangten Zuckers wird durch den Blutstrom unverändert weiter getragen, wodurch der Blutzuckerspiegel an der Peripherie zwischen engen Grenzen erhöht sein kann. ERNST und MAGASSY haben in schönen Versuchen nachgewiesen, daß diese Wirkung nicht reflektorisch zustande kommt, sondern proportional der Resorption erfolgt. Dasselbe wurde durch die enorm hohe Blutzuckerkurve nach Sturzentleerung nach Gastroenteroanastomose bewiesen (LAWRANCE). Der andere Teil des Zuckers wird zur Deckung des sehr intensiven eigenen Stoffwechsels der Leber verwendet oder als Glykogen deponiert. Bei übermäßiger und anhaltender Kohlehydratfütterung wird der überflüssige Zucker in Fett verwandelt und im Fettgewebe abgelagert. Die Fettbildung aus Kohlehydraten wurde durch zahlreiche Mästungsversuche bewiesen, wofür auch die biochemische Erkenntnis spricht, daß die intermediären Stoffwechselprodukte der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette fast identisch sind, so daß die Umwandlung ohne weitere Beweise angenommen werden kann. Überlassen wir jetzt den durch die Leber strömenden Zucker seinem Schicksal und wenden unsere Aufmerksamkeit der wichtigsten Tätigkeit der Leber, der Glykogenbildung, zu. Das Glykogen wurde von CLAUDE BERNARD im Jahre 1855 entdeckt. Er faßte aber die Verbindung nicht als ein aus dem einverleibten Zucker aufgebautes Reserveprodukt auf, sondern als ein primäres Erzeugnis der Leber, das von der Leber mit dem Zwecke hergestellt wird, um aus ihm den für den Körper notwendigen Zucker dem Organismus zuzuführen. Die epochemachende Bedeutung von CL. BERNARDs Entdeckung besteht gerade darin, daß er die ausschlaggebende Rolle der Leber in der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels erkannt hatte. Seine erste Hypothese ist bis heute weder bestätigt noch widerlegt worden, ob die Leberzellen im Laufe der Glykoneogenese zuerst Zucker bilden und aus diesem in den Zellen das Glykogen synthetisiert wird, oder in den Zellen sofort Glykogen entsteht. Auf die jetzt nur in ihren Umrissen besprochene Theorie von CL. BERNARD werden wir noch später zurückkommen.

Wir verfügen über genügende Beweise dafür, daß das *Glykogen* aus dem mit der Nahrung resorbierten Zucker aufgebaut wird. Es ist ein Polymer der Dextrose, das unter Wasseraustritt entsteht. Seine Formel ist $(C_6H_{10}O_5)_x$, wo nach HAWORTH $x = 12$, d. h. Glykogen ist ein aus 12 Glykosemolekülen gebildetes Aggregat. Aus dem Institut von HAWORTH veröffentlichte BELL 1936 seine Versuche an hungernden Kaninchen, bei denen er nach Galaktosefütterung in der Leber mit der HAWORTHschen Analyse aus 18 Dextrose-molekülen bestehende Glykogenmoleküle fand. Er betrachtet nun ihre frühere Annahme als bestätigt, laut welcher in der Leber 2 Glykogenmodifikationen vorkommen sollen, eine aus

12, die andere aus 18 Molekülen bestehend. Der populäre Name des Glykogens ist „tierische Stärke“. Die Stärke ist ein Kolloid, inaktiv, reduziert nicht und gärt nicht. Wie OPPENHEIM sich ausdrückt, die Stärke erwacht erst, wenn spezielle Enzyme sie auf dem Wege der Hydrolyse in Zucker spalten. Die chemische Verwandtschaft des Glykogens mit dem phosphorhaltigen Anteil der pflanzlichen Stärke, dem sog. Amylopektin, ist klar, da beide in organischer Bindung Phosphorsäure enthalten, beide denselben organischen Kern besitzen; ihre physikalischen Eigenschaften sind aber abweichend, da das Glykogen eine kolloide in Wasser opaleszierende Lösung liefert, keinen Kleister bildet und mit Jod eine braune Reaktion gibt. Nur ein kleiner Teil des Glykogens ist dem Amylopektin ähnlich. Das Glykogen wird nach diesen Untersuchungen ebenso aus zweierlei Polymerisationsprodukten zusammengesetzt wie die Stärke, im Glykogen sind aber beide phosphorhaltig.

Diese chemisch und osmotisch inaktiven aber verwandlungsfähigen Stoffe haben die Aufgabe, in entsprechenden Depots als Reservenernährungsmittel abgelagert im Bedarfsfalle zur Ausführung der Muskelarbeit, Kernkeimung oder im Falle von Kohlehydratmangel als leicht mobilisierbare Kohlehydrate, zu den Zwecken der Ernährung die notwendigen Stoffe zu liefern. Glykogen kommt in jedem tierischen Lebewesen vor, sogar in den Hefezellen, deren Stoffwechselforgänge denen der tierischen Zellen ähneln.

Fast jede Zelle des Menschen enthält Glykogen. Die größte Menge ist in der Leber und den Muskeln zu finden, relativ viel in der Haut und neuerdings wurde auch im Fettgewebe ziemlich viel gefunden, welches letzteres langsam in Fett übergehen soll. Diese Verwandlung wurde von GIERKE, später von BAUR und WASSERMANN morphologisch, von WERTHEIMER physiologisch in den Fettzellen nachgewiesen. Der maximale Glykogengehalt des Organismus kann höchstens 300 g betragen.

Bei gemischter Ernährung enthält die *Leber* kaum mehr als 4—5% Glykogen bzw. 70—80 g, wenn das Gewicht der Leber mit 1500 g gerechnet wird. Diese Menge verteilt sich in den einzelnen Leberlappen ganz gleichmäßig. Unter speziellen Verhältnissen, insbesondere bei den mit Kohlehydrat überfütterten Tieren, fand PFLÜGER auch 21,5%. Im allgemeinen ist der Glykogengehalt der Leber schwankend und beweglich, indem er sich den Bedürfnissen des Organismus anpaßt. Darum ist seine Menge schwer zu bestimmen. Auch besteht eine physiologische Fluktuation, nachdem der Glykogengehalt bei Nacht höher ist als beim Tage. Nach größerer Kohlehydrateinfuhr wächst in der Leber die Glykogenmenge nur vorübergehend an, um nachher wieder zu sinken, teils infolge der mit der größeren Aufnahme Hand in Hand gehenden intensiveren Verbrennung des Zuckers, teils wegen seiner wahrscheinlichen Umwandlung in Fett und Muskelglykogen. Im Hungerzustande kann der Glykogengehalt der Leber bis auf 1% sinken und darunter, aber nie auf Null.

Das *Muskelglykogen* beträgt im Mittelwert 0,5% und schwankt weniger als in der Leber. Die Normalwerte schwanken von 0,5—1%, 2% kommt schon selten vor, ein Abfall auf 0,1 ist auch unter krankhaften Verhältnissen selten. Laut übereinstimmenden Ergebnissen enthält der geübte Muskel mehr Glykogen als der ungeübte. Charakteristischerweise hält das Muskelglykogen mit dem Leberglykogen nicht Schritt, wenn letzteres abnimmt. Beim schweren menschlichen oder experimentellen Diabetes, wenn die Leber praktisch glykogenfrei ist, ist

in den Muskeln Glykogen noch in einer bedeutenden obwohl schon verminderten Menge zu finden. Dasselbe wurde in schweren hypoglykämischen Zuständen trotz des Zuckerhungers der Gewebe beobachtet. Auch nach Leberentfernung verändert sich die Menge des Muskelglykogens nicht auffallend. Bekanntlich kann der Glykogengehalt des Herzmuskels bei schwerem Diabetes normal oder stark vermehrt sein; die hochgradige Glykogenablagerung im Nierenepithel ist ebenfalls charakteristisch für den Diabetes.

Diese Tatsachen scheinen die Annahme zu bestätigen, daß *in den verschiedenen Organen das Glykogen verschiedentlich aufgebaut ist und auf Reize verschiedentlich reagiert*. Der Unterschied in der molekulären Struktur des Glykogens, der bereits oben erwähnt wurde, hängt vielleicht damit zusammen. MACLEOD und DONHOFFER nehmen auf Grund ihrer Tierversuche an, daß nach einem quer durch den Pons geführten Unterbrechung das Glykogen der infolge Kohlehydratüberfütterung sehr glykogenreichen Leber abgebaut wird, ebenso nach Vagotomie, Injektion von Atropin oder Ergotamin. Da dieses an den anders gefütterten Tieren nicht erfolgte, wurde angenommen, daß die Leber des mit Kohlehydraten ernährten Tieres ein leicht zersetzliches Glykogen bildet, während das schwer zersetzliche Glykogen aus Glykoneogenesis, d. h. aus Fetten und Eiweiß herkommt. Die Rolle von anderen bisher unbekanntem Faktoren, wie z. B. der funktionelle Ausfall der Gewebszellen, ist nicht ausgeschlossen. Die Quelle des Leberglykogens ist der exogene Zucker, vor allem der Traubenzucker, der Fruchtzucker und die Galaktose; stellt man eine Reihe auf, so kommt Glykose an die erste Stelle, da diese sich am leichtesten in der Leber in Glykogen verwandelt, leichter als Lävulose und viel leichter als Galaktose. Außer diesen sind auch Mannose und Arabinose Glykogenbildner. Der Trauben- und Fruchtzucker sind auch bei intravenöser Darreichung Glykogenbildner. Disaccharide müssen zuerst im Darmkanal in Monosaccharide zerlegt werden. CORI und CORI beobachteten Glykogenbildung an nicht narkotisierten Ratten, deren Leberglykogen durch Hungern auf 0,1—0,2% herabfiel, nach Verabreichung von Glykose, Fructose, Galaktose, Muskelmilchsäure oder Glycerin. Die Vermehrung des Glykogens betrug das 10—50fache der Originalmenge. Die durchgeströmte Hundeleber bildet Glykogen aus Dextrose, Glycerin und Milchsäure. Aus Glycerinsäure, Glykolaldehyd, Dioxyaceton und Phosphatiden kann die so behandelte Leber Glykose bilden. Die Leber bildet Glykogen aus den glykoplastischen Aminosäuren bzw. aus den Zuckerarten, die aus diesen Aminosäuren entstehen. Bewiesen wurde dies dadurch, daß die Leber des zuerst ausgehungerten, später ausschließlich mit glykogenfreiem Fleisch ernährten Hundes viel Glykogen enthielt; ferner gibt es Beweise dafür, daß die Umwandlung des Eiweißes in Zucker auch an normalen gemischt ernährten Tieren einen konstanten Wert zeigt. Auf die anaerob entstehende Milchsäure sei noch hingewiesen, aus welcher in der Leber sehr rasch Glykogen wird; es hat den Anschein, als ob dieser Weg in der Zuckerbildung aus Glykogen regelmäßig vorkäme. Jedenfalls kann sich das Leberglykogen aus der während körperlicher Übungen entstandenen Milchsäure vermehren.

CORI und PUCHER arbeiteten eine Methode aus, die ermöglichte, durch ein am Kaninchenbauch angefertigtes Fenster in regelmäßigen Zeitabständen Leberstückchen von 1 g zur Untersuchung herauszunehmen. Sie fanden, daß die Konzentration des freien Zuckers in der Leber und im Blute während der

Zuckerverdauung zunimmt. Zur gleichen Zeit nimmt auch das Leberglykogen in einem Verhältnis zu, das der Differenz zwischen Gesamtkohlehydraten und freiem Zucker entspricht (MACLEOD). Hierdurch wurde die Glykogenbildung aus dem Zucker der Nahrung biologisch bewiesen, nachdem die anderen Quellen des Glykogens im Verlaufe der Glykoneogenese (Eiweiß, Fett, der von der Leber erzeugte Zucker, Spaltprodukte des Dextrosemoleküls, besonders aber die Milchsäure) schon früher genannt wurden. Eine wichtige Eigenschaft des Leberglykogens ist die Tatsache, daß aus ihm immer Glykose entsteht, aus welchen Quellen auch es stammt. Welche Kohlehydrate immer in den Organismus gelangen, sie verwandeln sich über Leberglykogen in den vom Organismus am leichtesten verbrauchbaren Traubenzucker und in dieser Form gelangen sie aus der Leber durch die Blutbahn in die Gewebe. Diese Vereinheitlichung unterstreicht die biologische Bedeutung des Traubenzuckers und des eingeschalteten Glykogens.

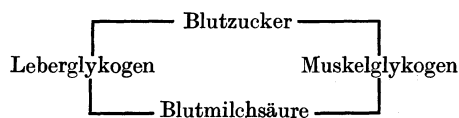
Der Umstand, daß die Leber des pankreaslosen Hundes am Höhepunkt des Diabetes, d. h. 3—4 Tage nach der Operation praktisch glykogenfrei ist, berechtigt die Annahme, daß *zum Aufbau des Glykogens die Anwesenheit von Insulin notwendig* ist. Auch die Glykogenarmut der menschlichen diabetischen Leber wurde bewiesen, nachdem anlässlich gewisser Operationen kleine Leberstücke herausgenommen und auf ihren Glykogengehalt geprüft wurden (BEST). Um den Glykogengehalt kleiner Leberstücke zu bestimmen, bewährte sich das von F. BEST seit dem Jahre 1906 angewendete Carminfärbungsverfahren. Diese histologische quantitative Bestimmung, in deren Verlaufe das Zellglykogen mittels Wasser oder Speichel aus den Zellen entfernt wird, gibt mit den chemischen Verfahren übereinstimmende Resultate. Im Besitze dieses Verfahrens führte man zahlreiche Versuche an verschiedenen ernährten und behandelten Tieren aus. Die massenhaften Insulinversuche ergaben längere Zeit hindurch unerwartete und widersprechende Resultate, dem Umstand entsprechend, ob das Tier normal oder pankreaslos war. An pankreasdiabetischen Tieren wurde die Glykogenbildung in der Leber auf gleichzeitige Verabreichung von Insulin und Dextrose schnell festgestellt. Der Aufbau des Glykogens fängt sofort an; nach 24—48 Stunden kann der Gehalt der Leber an Glykogen schon ganz normal sein. HÉDON und CORI haben nachgewiesen, daß an hungernden diabetischen Tieren der Glykogenaufbau allein durch Insulin in Gang gesetzt werden kann. Dagegen fand man bei gesunden genährten und hungernden Tieren sehr oft die Abnahme oder das Gleichbleiben des Leberglykogens (MACLEOD, MACCORMICK). Nur an jungen hungernden Kaninchen gelang es, die glykogenbildende Fähigkeit des Insulins in einer jeden Zweifel ausschließenden Weise nachzuweisen (GOLDBLATT 1929; SAHYUN, LUCK, CORKILL, BISHOP, LONG). Auch in diesem Falle tauchte der Zweifel auf, ob die Glykogenbildung eine direkte Folge der Insulinwirkung ist oder sie nur indirekt zustande kommt, indem die zur Neutralisierung der Insulinwirkung in Gang gesetzte Adrenalinsekretion den Abbau des Muskelglykogens veranlaßt und das Leberglykogen aus der durch diesen Abbau entstandenen Milchsäure synthetisiert wird. Endlich konnte CORI nachweisen, daß die Glykogenabnahme im Normaltier durch die in den Versuchen angewandten überhohen Insulindosen bedingt war. In seinen Versuchen war die Menge des unter Insulinwirkung aufgebauten Glykogens nicht größer als die Menge, welche in der Leber eines Normaltieres bei Ernährung mit ebensoviel Zucker ohne Insulin zu entstehen

pflachte. Hieraus folgt, daß das Pankreas eines gesunden Tieres immer die optimale Insulinmenge erzeugt. LESSER fand an Mäusen, COLLASO und seine Mitarbeiter an hungernden Meerschweinchen, daß die gleichzeitige Verabreichung von Zucker und Insulin in entsprechender Menge zur Vermehrung des Leberglykogens führt. Interessant ist noch die Frage, warum das Leberglykogen auf Darreichung von überflüssigem Insulin abnimmt. Es hat sich herausgestellt, daß bei Verwendung von zuviel Insulin die Lebervene des nicht narkotisierten Tieres weniger Zucker enthält und diese Blutzuckerabnahme der im großen Kreislauf vorangeht. Diese Tatsache läßt vermuten, daß die Glykogenverminderung nicht durch den erhöhten Zuckerverbrauch, sondern die verminderte Zuckerneubildung der Leber bzw. Hinderung dieser Tätigkeit bedingt ist. Diese Wirkung ist aber höchstwahrscheinlich ein Insulineffekt, da sie auch nach Entfernung der Nebennieren zustande kommt. Es besteht noch eine Möglichkeit: Vielleicht ist die Glykogenspeicherung in den Muskeln derart beschleunigt, daß die Glykogenbildung in der Leber mit ihr nicht Schritt halten kann (BEST, HOET, MARKS). In diesen Fällen wurde weder Hypoglykämie, noch eine Adrenalinwirkung beobachtet; so ist die durch den Insulinüberschuß bedingte Glykogenabnahme bzw. der Stillstand des Glykogenaufbaus im Sinne der oben Gesagten der Sistierung der Zuckerneubildung zuzuschreiben. Die zitierten Versuche von SOSKIN (S. 475) zeigten schon, daß die blutzuckerregulierende Tätigkeit der Leber mit der zuckerspeichernden nicht identisch ist. Frühere Untersuchungen haben bewiesen, daß die Leber beim echten oder experimentellen Diabetes Glykogen zu bilden nicht imstande ist und diese Feststellung hat in der Diabetestheorie einen wichtigen Platz eingenommen. MINKOWSKI fand in seinen frühesten Versuchen nach Lävulosefütterung beträchtliche Glykogenmengen in der Leber pankreasloser Hunde, obschon dies nach Brot- und Zuckerfütterung nicht der Fall war. Zweifelsohne bildete die Lävulose besser und rascher Glykogen als die Dextrose. MAJOR und MANN suchten die Frage zu beantworten, ob die Leber des pankreaslosen Hundes ohne Insulin Glykogen aufbauen könnte. Zu den Versuchen wurden Tiere herangezogen, die nach der Operation mit Insulin behandelt wurden und sich in gutem Ernährungszustand befanden. 5 Tage vor dem Versuchsbeginn wurde mit dem Insulin ausgesetzt; am 5. Tage erhielt das Tier 10—12 Stunden hindurch intravenöse Dextrose. Die in großer Anzahl durchgeführten Versuche nebst Kontrolltieren besitzen eine hinreichende Beweiskraft, um zu zeigen, daß die Lebern der untersuchten mit Zuckerinfusion behandelten Tiere durchschnittlich um 1% mehr Glykogen enthalten als die der Kontrolltiere. Nun wissen wir, daß die Leber des pankreaslosen Hundes auch ohne Insulin Glykogen aufbauen kann. BEST hält nicht für ausgeschlossen, daß die Glykogenbildung durch die letzten Insulinreste verursacht wird. Die Leber des pankreaslosen Tieres kann aus den Produkten des intermediären Glykosestoffwechsels (Milchsäure, Methylglyoxal, Dioxyaceton usw.) keine bedeutende Glykogenmenge bilden. Laut obigen ist die Ansicht allgemein angenommen, daß wesentliche Glykogenmengen ohne Insulin nicht erzeugt werden können, oder, anders ausgedrückt, daß die Glykogenbildung in der Leber zum größten Teil von der Anwesenheit des Insulins abhängig ist.

Bezüglich der Menge des Glykogens wurde schon gesagt, daß sie veränderlich ist. Sein Auf- und Abbau gehen entsprechend den Lebensvorgängen kontinuierlich vor sich. Da Blut und Gewebe verhältnismäßig wenig Zucker enthalten,

muß sein Ersatz auch in Ruhe kontinuierlich stattfinden. Um so mehr, wenn die Ansprüche wegen der Muskel- oder Organtätigkeit steigen. Die Menge des Leberglykogens ist aber gering und ohne die ständige Zuckerbildung der Leber würde es in kurzer Zeit zu einem Mangel kommen.

Das *Leberglykogen* wird durch die Wirkung des diastatischen Fermentes *Amylase* zersetzt. Die als Zwischenprodukte auftretenden Dextrine sind kaum bekannt. Das Endprodukt ist die α -Maltose. Als Aktivatoren kommen Chloride, NaCl oder seltener KCl, in Betracht. Diese Salze sind im Organismus immer anwesend. Die Maltose besteht aus 2 Molekülen Glykose. Die Spaltung erfolgt wahrscheinlich unter der Wirkung eines anderen Fermentes, der α -Glucosidase, die vermutlich in Begleitung der Amylase zu finden ist. Dieser 2fache Fermentabbau in der Leber ist ein schneller Prozeß; die Untersuchungen von LESSER lassen vermuten, daß die Amylase nicht zusammen mit dem Glykogen in der Zelle befindlich, sondern von ihm getrennt, an der Oberfläche adsorbiert ist. Er stellt sich die Aktivierung des Fermentes in der Weise vor, daß durch die Reizung des Sympathicus durch Adrenalin oder einen anderen Reiz die Zelloberfläche verkleinert und das Glykogen mobilisiert wird; die Aktivierung besteht in der Freimachung des Fermentes von der verringerten Oberfläche. GEIGER zeigte in seinen Froschleberversuchen, daß die Adrenalinwirkung sich in der Entquellung der Zellkolloide offenbart; der diastatische Vorgang wird durch die Veränderung im kolloidchemischen Zustande des Enzymträgers aktiviert. Die Mobilisation kann in mannigfaltiger Weise zustande gebracht werden, so mittels Änderung der physikochemischen Faktoren (Säuerung, Asphyxie usw.), mit Narcoticis, Giftstoffen, schließlich vom Nervensystem aus mit Piqûre oder durch Reizzustände. In allen diesen auslösenden Momenten spielt das Adrenalin eine Rolle. Unter physiologischen Verhältnissen ist die Verzuckerung des Glykogens wahrscheinlich die Folge der Adrenalinmobilisation bzw. der Adrenalinwirkung. Bekanntlich kommt es nach Adrenalingaben, besonders nach intravenösen, zu einer Steigerung des Blutzuckers und der Glykosurie. Da nun der ausströmende Zucker in erster Reihe aus dem Leberglykogen stammt, nimmt die Menge des Glykogens ab. Doch kann das Leberglykogen sich wieder vermehren, sogar enorme Höhen erreichen, wenn mäßige Adrenalindosen fortlaufend verabreicht werden. Der Grund dieser Erscheinung liegt darin, daß Adrenalin auch das Muskelglykogen mobilisiert. CORI und GEIGER entdeckten die wichtige Tatsache unabhängig voneinander. GEIGER hat in mehreren Arbeiten nachgewiesen, daß durch Adrenalin das Muskelglykogen bis zur Milchsäure abgebaut wird, was durch die Kontrolle der Blutmilchsäure veranschaulicht werden kann. Der Milchsäureüberschuß dient später als Quelle der Vermehrung des Leberglykogens, das aus Milchsäure resynthetisiert wird. Der Vorgang wird in der Weise vorgestellt, daß die Leber auf Kosten der Verarmung des Muskels mit Glykogen aufgefüllt wird; später fängt der aus dem Leberglykogen erzeugte Traubenzucker über die Blutbahn den Muskeln zuzuströmen. Dieser sog. CORI-GEIGERSche Zyklus



destätigt POLLAKS Theorie im Hinblick auf die glykogenproduzierende Wirkung des Adrenalins.

Mit Rücksicht darauf, daß die Steigerung der Insulinsekretion durch die Adrenalinhyperglykämie hervorgerufen wird, kann die Schnelligkeit der Glykogenbildung auch damit zusammenhängen. Auch wissen wir, daß in Insulinhypoglykämie, um den Blutzuckerwert 60 mg-% die Adrenalinsekretion und gleichzeitig auch der Glykogenabbau der Leber erhöht sind.

Doch ist dieser Mechanismus nicht hinreichend um einen Insulinüberschuß auszugleichen, welche Tatsache durch eine Unzahl von experimentellen und klinischen Beobachtungen und Erfahrungen erhärtet wird. Die Insulinwirkung hemmt bekanntlich die Zuckerneubildung (Glugoneogenese) in den Leberzellen und so steht dem Organismus kein Zucker zur Verfügung.

Dieser Tatbestand wurde bereit im Jahre 1926 von BEST, HOET und MARKS vermutet.

Zeichen eines gewissen Antagonismus sind die Insulinüberempfindlichkeit der Addisonkranken und die Hyperglykämie und Glykosurie bei Nebennierenadenom. Der Antagonismus zwischen dem normalen und pathologischen Zustand führte schon des öftern, auch vor kurzem, zu einer adrenalogenen Theorie des Diabetes. Die modernste Formulierung dieser Theorie erklärt, daß die Adrenalinproduktion wegen der Verminderung der Insulinsekretion erhöht ist und die Symptome des Diabetes durch Adrenalin verursacht werden. Diese Theorie wurde durch zahlreiche Versuche widerlegt. Besonders erwähnenswert sind die von STEWART und ROGOFF, die eine Nebenniere entfernt und die Marksubstanz der anderen nach Entnervung der Drüse ausgeschabt haben. Nach Entfernung des Pankreas trat bei solchen Tieren gleich wie bei den Kontrolltieren der Diabetes auf. In einem Fall entfernten sie nachträglich auch den Rindenrest der früher ausgeschabten Nebenniere. Das Tier blieb noch 18 Stunden lang hyperglykämisch, um nachher in einem hypoglykämischen und aglykosurischen Zustand einzugehen. Heute wissen wir, daß bei den alten Versuchen, in denen nach Entfernung des Pankreas und der Nebennieren kein Diabetes auftrat, die Tiere wegen des Ausfalls der Nebennierenrinde zugrunde gingen. Der Ausfall des Rindenhormons hindert ähnlich dem Phlorrhizin, der Monojodessigsäure, die Kohlehydratresorption und die Resynthese des Muskelglykogens. Der Organismus kann nämlich wegen Ausbleiben der Phosphorylierung weder Hexosemonophosphorsäure noch Milchsäure bilden. VERZÁR und seine Mitarbeiter fanden, daß der R.Q. der stark arbeitenden hypoglykämischen Ratten niedriger ist als der der Normaltiere. Die Ursache des niedrigen R.Q. liege im Wegbleiben der Milchsäurebildung, wegen Ausfalls der Phosphagensynthese dieser wichtigen Station des anäroben Glykogenabbaus. HOUSSAY und LEWIS, ferner LEWIS und TURCATTI beobachteten unter Verwendung der modernsten Verfahren und Versuchseinrichtungen, daß zur Entstehung des Pankreasdiabetes die Nebennieren nicht notwendig sind. ROGOFF und FERRILL teilten 1936 mit, daß der Insulinbedarf des pankreaslosen Hundes von der Adrenalinsekretion unabhängig ist und die Adrenalinsekretion in den mit Insulin nicht behandelten Fällen abnehmen, sogar vollkommen aufhören kann (ROGOFF, FERRILL, NIXON). Nie gelang es, mit dauerhafter Adrenalinanreicherung eine Zuckerkrankheit hervorzurufen. Dementsprechend sei die diabetische Hyperglykämie von der Nebennierentätigkeit ziemlich unabhängig bzw. sie hänge nicht nur von den Nebennieren ab; ihre Tätigkeit bilde nur einen Teil der Blutzuckerregulation. Besonders klar wird dieser Umstand, wenn man bedenkt, daß die Funktion der Rinde

und des Markes der Nebenniere mit der der Hypophyse und Thyreoidea eng zusammenhängt.

Nach *Schilddrüsenfütterung* hat man bereits vor langer Zeit milde Glykosurien beobachtet. Die Leber des Basedowkranken ist glykogenarm und, wie es auch in anderen Fällen von anhaltender Glykogenarmut vorzukommen pflegt, auch eine reversible Fettinfiltration kann gefunden werden. Die Wirkung der Thyreoidea auf das Leberglykogen kann direkt erfolgen oder indirekt über die Nebennieren; auch die indirekte Wirkung seitens der Hypophyse auf dem Wege des thyreotropen Hormons kann nicht ausgeschlossen werden. Auf Thyroxinwirkung erhöht sich die glykogenmobilisierende Wirksamkeit des Adrenalins. Diese Erscheinung läßt sich auch im Sinne einer Abnahme der Insulinempfindlichkeit auffassen (BURN und MARKS). Klinisch sieht man bei Hyperthyreose eine Insulinresistenz; die Herausnahme der Thyreoidea erhöht die Insulinempfindlichkeit, wie sie auch bei Myxödem erhöht ist. Die Dauerverabreichung von übergroßen Thyroxindosen setzt den Glykogengehalt von Leber und Muskel herab und die Insulinempfindlichkeit erscheint wieder, sie kann sogar ansteigen, da einmal das Adrenalin nicht imstande ist, eine anhaltende Hyperglykämie hervorzurufen, zum anderen der Zuckerverbrauch durch die Steigerung der Oxydationen infolge der Thyroxinwirkung erhöht ist.

Der *Hinterlappen der Hypophyse* wirkt zuckermobilisierend, indem das Leberglykogen vermindert wird und Hyperglykämie und Glykosurie erscheinen. Ohne Nebennieren und Leber ist der Hinterlappen unwirksam, so erfolgt diese Wirkung wahrscheinlich über das Adrenalsystem. Nach SIMON, VIDOS und WEINER soll das Oxytocin intravenös gegeben mehr blutzuckersteigernd wirken als das Vasopressin. Sie halten diese Wirkung nicht für zentral bedingt und glauben auf Grund ihrer anderen Beobachtungen, daß das Oxytocin im Kohlehydratstoffwechsel keine besondere Rolle spielt.

Ein flüchtiger Blick auf diese Versuchsergebnisse gestattet nun die Zusammenfassung der Insulinwirkung im Kohlehydratstoffwechsel. Bisher haben wir seine hemmende Wirkung auf die Glykoneogenese der Leber kennengelernt und sahen seine Mitwirkung in der Glykogenbildung als bewiesen. Wahrscheinlich ist neben dem quantitativen auch ein Geschwindigkeitsfaktor vorhanden, indem der sonst langsam und unsichere Glykogenaufbau auf Insulinwirkung beschleunigt wird. IRVING, FOSTER und BEST machten ihre Versuche an Spinalhunden (mit durchgeschnittenem Rückenmark) und eviszerierten Tieren, um die Insulinwirkung im lebenden Gewebe unabhängig von der Tätigkeit des Nervensystems und der endokrinen Drüsen studieren zu können. Die auf diese Weise vorbehandelten Tiere erhielten Insulin und Dextrose gleichzeitig; die Menge des in der Muskulatur entstandenen Glykogens und des verschwundenen Zuckers war dem Sauerstoffverbrauch proportional. Die Ausrechnung des R.Q. unter Zuhilfenahme der Korrektur, die aus der Bestimmung der Blut- und Muskelkohlen Säure gewonnen werden konnte, ergab annähernd den Wert 1. In diesen Fällen ist die Annahme gestattet, daß der Sauerstoffverbrauch ausschließlich zur Kohlehydratoxydation verwendet wird, zumal an solchem eviszerierten Tieren eine andere Kohlehydratumwandlung — wie z. B. in Fett — nicht in Frage kommt. Die Menge des verabreichten Zuckers stimmt mit der des verbrauchten und des in Glykogen verwandelten innerhalb der Fehlerquellen überein. Die Insulinwirkung dürfte nun laut unserem heutigen Wissen in folgendem

zusammengefaßt werden. Insulin vermindert in der Leber die Zuckerneubildung; unter physiologischen Verhältnissen kann der Glykogenaufbau in einer entsprechenden Menge und mit der normalen Geschwindigkeit nur in seiner Gegenwart stattfinden; dasselbe gilt in der Peripherie für das Muskelglykogen. Die bei niedriger Zuckerkonzentration vonstatten gehende Zuckerverbrennung wird nach dem Bedarf reguliert. Schließlich wird ein Teil der durch den anaeroben Glykogenabbau gelieferten Milchsäure durch die Blutbahn in die Leber geführt, wo sich sie in Traubenzucker oder Glykogen verwandelt. Diesem Prozeß kommt durch die Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichtes, insbesondere bei schwerer körperlicher Arbeit, große Bedeutung zu (CHERRY und CRANDALL). Alle diese Vorgänge erfolgen nur bei Vorhandensein von Insulin in der Leber. Hierdurch regelt Insulin die Ökonomie des Organismus und ermöglicht die Erzielung des größten Effektes mittels des geringsten Verbrauchs. Im menschlichen und experimentellen Diabetes hören die Symptome auf Insulinwirkung auf und die oben beschriebenen Vorgänge nehmen wieder einen normalen Verlauf. Diese anzuführen würde eine Wiederholung bedeuten, daß diese bereits an Hand des experimentellen Diabetes besprochen worden sind. Dagegen ist gegenwärtig der Mechanismus der Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels unter Insulineinwirkung vollkommen unbekannt. Das Insulin erhöht die Zuckerverbrennung; da aber im Organismus zur gleichen Zeit sich viele Prozesse abspielen, kommt die Insulinwirkung nicht rein zum Vorschein.

Die Versuche von KREBS, KREBS und EGGLESTON bedeuten auf diesem Gebiete einen wesentlichen Fortschritt. Sie untersuchten die Atmung des zerhackten Brustmuskels von Tauben im WARBURGSchen Apparat in einer Phosphatpufferlösung. Die Atmung wurde durch Extrakte des gekochten Schafherzens, durch Natriumcitrat, α -Ketoglutarat, Succinat, Fumarat, -malonat und Oxaloacetat gesteigert. Die Zugabe von Insulin hatte keine besondere Wirkung; höchstens wurde die Abnahme der Atmung, die $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach dem Versuchsbeginn regelmäßig zustande zu kommen pflegte, verhindert. Wurde das Insulin gleichzeitig mit dem Muskelextrakt und Citrat dem gehackten Fleisch hinzugefügt, so überstieg der Sauerstoffverbrauch beträchtlich die Werte, die bis dann mit dem Fleischextrakt oder dem Citrat oder den beiden gewonnen wurden. Hieraus läßt sich vielleicht schließen, daß das Insulin im Citronensäurezyklus wie ein Katalysator wirkt (KREBS, SALVIN und JOHNSON). Zu dieser Wirkung des Insulins war in den Invitroversuchen 20mal so viel Insulin notwendig als zur Erzielung derselben Wirkung im Organismus. Wahrscheinlich, erscheint soviel, daß die Insulinwirkung mehr als eine einfache Steigerung der Kohlehydratverbrennung ist. Selbstverständlich sind zur Lösung des Problems des Wirkungsmechanismus des Insulins noch viele Versuche und viele Befunde nötig.

Wir ersehen noch aus den Ergebnissen von BEST und den anderen, daß *zum Verbrauch bzw. zur Oxydation des Zuckers die Leber entbehrlich* ist. Diese Tatsache ist schon längst bekannt, da Hunde mit ECKScher Fistel nach reichlicher Kohlehydraternährung keine hypoglykämischen Erscheinungen aufwiesen und ihre Muskulatur trotz der Glykogenarmut der Leber glykogenreich bleibt. Laut diesen kann die Dextrose auch ohne Einschaltung der Leber, d. h. ohne vorübergehende Verwandlung in Glykogen aufgebraucht werden. Schon diese Angaben beweisen, daß der Glykogengehalt der Leber bzw. die Fixation des Glykogens keinen entscheidenden Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel ausübt. Gewiß

ist der ungestörte Glykogenaufbau, entsprechend den Perfusionsversuchen von BARRENSCHEN, an einen gewissen Glykogengehalt der Leber gebunden und demselben proportional. Die körperfremden und schwer verwendbaren Zuckerarten und Spaltprodukte bilden zunächst Glykogen, um die am leichtesten verwendbare Zuckerart, die Glykose, zu liefern. Wenn der Hungerzustand oder die Unterernährung länger dauert und eine hochgradige Abnahme des Leberglykogens wahrscheinlich eingetreten ist, meldet sich nach Einnahme von minimalen Kohlehydratdosen Hyperglykämie bzw. Glykosurie. Dieser Zustand ist der sog. Hungerdiabetes (HOFMEISTER). Dieser Zustand läßt sich durch normale Ernährung schnell beheben; wahrscheinlich ist er durch vorübergehende Funktionsstörungen der Leber eventuell B₁-Vitaminmangel bedingt. Auch die restlose Verbrennung der während des Fettstoffwechsels auftretenden intermediären Produkte, wie die der Ketonkörper, soll an einen gewissen Glykogengehalt der Leber gebunden sein. Die glykogenreiche Leber bietet gegen gewisse Arzneimittel (Salvarsan), Gifte und Toxine einen größeren Schutz (s. die erhöhte Empfindlichkeit der an Hepatitis Leidenden gegen Salyrgan). Alle diese Momente beeinflussen den Kohlehydratstoffwechsel nicht entscheidend, sie zeigen höchstens, daß die Leber zu ihrer normalen Tätigkeit eine gewisse Insulinmenge erheischt. Eine Übersicht der Krankheiten, in denen der Glykogengehalt der Leber hochgradig und andauernd geändert ist, läßt am Verhalten des Blutzuckers eigenartige Symptome wahrnehmen. Die Leber kann außerordentlich glykogenreich sein, wie z. B. bei der Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenosis), die von GIERKE im Jahre 1929 beschrieben wurde. Die Krankheit entwickelt sich an ganz jungen Kindern. Die Leber kann enorm groß sein, man findet aber auch eine vergrößerte Niere infolge Glykogenablagerung (nach SIEGMUND kann das Leberglykogen bis zu 284 g wiegen anstatt des Normalwertes 32—48 g). Auch andere Erscheinungsformen sind bekannt. So können z. B. die Nieren glykogenfrei bleiben und die Speicherung findet außer der Leber in den Muskeln, dem Herzen und Fettgewebe statt (SIEGMUND). In anderen Fällen können die Leberveränderungen im Hintergrunde bleiben und das Glykogen wird hauptsächlich im Herzen (PUTSCHAR) oder im Herzen und in der Zunge gespeichert. Lebercirrhose kommt auch vor. DEBRÉ, MAURIAC u. a. fanden Leberverfettung. Diese Kranken leiden stets an Hypoglykämie und Acetonämie, wodurch der ständige Kohlehydrathunger verständlich wird. Diese Hypoglykämie hört auf Adrenalinverabreichung nicht auf, nur auf Kohlehydrateinfuhr. Da die postmortale Glykogenolyse wegbleibt, dachte man an das Fehlen des diastatischen Fermentes; die Fermentwerte im Urin waren aber normal, auch im Blute wurde wirksame Diastase gefunden. Nach einer anderen Annahme soll die chemische Struktur des Glykogens eine andere sein als die des normal aufgebauten Glykogens, eventuell dem Glykogen der Fetalleber oder dem der Tiere in Winterschlaf ähnlich.

Wir denken an die Untersuchungen von WILLSTÄTTER und ROHDEWALD, die nachweisen konnten, daß in der Leber, den Muskeln, Leukocyten neben löslichem Lyoglykogen, wechselnde Mengen unlöslichen Desmoglykogens vorhanden sind. Das letztere wird nach WILLSTÄTTER durch Restaffinitäten an Eiweiß gebunden gebildet (sog. Symplexe).

Die Kranken sind insulinempfindlich; das hyperglykämische Stadium der alimentären Belastungskurve zieht sich in die Länge (BEUMER). Interessanter-

weise entwickelte sich später im Falle von PARNAS ein Diabetes; ähnliche Fälle wurden von STETSON und OHLER, ferner von BRIAN veröffentlicht. Im Gegensatz zu diesem Krankheitsbilde sind Fälle bekannt, in denen das Leberglykogen in höchstem Maße verringert war. Bei schwerer Lebercirrhose fand BÜRGER in einem Fall 0,191 g Glykogen in der 850 g wiegenden Leber, in einem anderen betrug das Gewicht der Leber 650 g, ihr Glykogengehalt 0,416 g. In diesen Fällen konnte die Abnahme des Leberglykogens prä mortal bedingt sein. Jedenfalls ist bei schwerer Lebercirrhose der Blutzucker normal, die Kranken sind aber insulinempfindlich und ihre Blutzuckerkurven ähneln denen der an Glykogenose Leidenden. Schwere Vergiftungszustände, wie Vergiftungen mit Phosphor, Chloroform, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Synthalin, akute gelbe Leberatrophie, Insulinvergiftung usw. sind mit einer hochgradigen Abnahme des Leberglykogens und einer gewissen Hypoglykämie verbunden. Beim Diabetes kann die Abnahme des Leberglykogens besonders hochgradig sein; doch ist das charakteristische ständige Begleitsymptom des Diabetes die Hyperglykämie. Im Phlorrhizin-diabetes wird die Leber fast glykogenfrei, die Zuckerneubildung ist gesteigert, der Blutzucker ist dagegen normal oder hypoglykämische Erscheinungen treten auf. Die Ursache der Phlorrhizinhypoglykämie liegt — im Gegensatz zu den bereits erwähnten — an der Peripherie. Lactacidogen (Hexosemonophosphorsäure) kann in der Muskulatur nicht entstehen, der anaerobe Abbau des Glykogens ist deshalb gestört und der Muskelmechanismus kann nur unter großem Stoffverbrauch wirken, wodurch der Zuckerverlust sehr groß wird. Im Hunger reicht das 80—100 g betragende Leberglykogen zur Ersetzung der Kohlehydratansprüche des Organismus nicht lange aus, mit Rücksicht darauf, daß aus der Leber ständig, auch im Hungerzustande, Zucker der Peripherie zuströmt. LAUFBERGER wies an Kaninchenversuchen nach, daß der Glykogenvorrat zur Ersetzung des Blutzuckers höchstens 2 Stunden ausreicht. CORI und CORI und GOLTZ nahmen Blut mittels der schon erwähnten Fenstermethode, durch die Bauchwand, gleichzeitig aus der Arteria und Vena femoralis und der Vena hepatica des ruhenden, hungernden Kaninchens. Sie haben eindeutig bewiesen, daß das Blut der Lebervene um 23 mg-% mehr Zucker enthielt als das Blut der Femoralarterie, und der Blutzucker der Femoralarterie noch immer um 8 mg pro 100 ccm höher war als der der Femoralvene. Der Blutzuckerspiegel ist aber auch im Hungerzustand normal und eine Hypoglykämie kann nur in Fällen von extremer körperlicher Anstrengung beobachtet werden, z. B. an Marathonläufern. An hungernden Hunden ist die arteriovenöse Blutzuckerdifferenz ein ständiger Wert, 4 mg-%, was ebenfalls für den ständigen Zuckerverbrauch und die gleichmäßige Zuckererzeugung spricht. Dieser Wert beträgt, auf einen 10 kg wiegenden Hund umgerechnet, 54 g in 24 Stunden im Hungerzustand. Diese Menge liegt sehr nahe zu jener, welche in den Versuchen von MANN und MAGATH erwünscht war, um den Hund nach Leberentfernung am Leben erhalten zu können.

HELLER bestimmte an 20 kg schweren hungernden Hunden Zucker, Milchsäure und Reststickstoff aus dem Blute der Lebervene, der Vena portae und epigastrica inferior. Gleichzeitig bestimmte er den Urinstickstoff, ferner das Glykogen im Muskel und in der Leber. Diese Versuche zeigen, daß im hungernden Tiere eine bedeutende Glykoneogenese vor sich geht und der entstehende Zucker aus Fettsäuren stammen dürfte. Demgemäß ist die Glykoneogenese im hungernden

Tiere ein normaler Vorgang, der in der Leber abläuft. BACH und HOLMES untersuchten die zerstückelte Leber von jungen getöteten Ratten im BARCROFTSchen Apparat und beobachteten, daß die Leberschnitte aus Stoffen wie Alanin, Arginin und Glutaminsäure, Kohlehydrat bildeten. Durch Zugabe von Insulin zu den Leberschnitten wurde diese Kohlehydratsynthese auf die Hälfte herabgesetzt. Die Verfasser behaupten, daß Invitroversuchen der Zuckeraufbau aus Aminosäuren geschwächt wird.

Die unzweifelhaft wichtige Rolle der Glykogensynthese im Kohlehydratstoffwechsel und in der Blutzuckerregulation ist nur ein Kettenglied des *regulierenden Mechanismus*, der in der Darmwand mit der Regulierung der Resorption anfängt und mit der Bildung des Glykogens, der Einschaltung des Insulins und anderer endokrinen Einflüsse, der Glykogenbildung in der Muskulatur und dem Abbau und Wiederaufbau des Muskelglykogens fortsetzt; schließlich gehört die Nierenfunktion, auch zu diesem System (vgl. S. 443). Alle diese Regulationen wirken im Endresultate über die Leber und deshalb ist die Leber als das zentrale regulierende Organ des Kohlehydratstoffwechsels zu betrachten, wobei der Aufbau und die Fixation des Glykogens als Teilerscheinungen des Zuckerstoffwechsels anzusehen sind. Die wichtigste Funktion der Leber ist die Zuckerbildung, so wie es von CL. BERNARD definiert und auch durch die obigen an hungernden Tieren durchgeführten modernen Versuche nachgewiesen wurde. Diese Behauptung wurde endgültig bewiesen durch 2 experimentelle Entdeckungen von außerordentlicher Tragweite: die anlässlich der Leberextirpation beobachteten Erscheinungen und die Erkenntnis der Rolle des HVL. in der Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels.

B. Die Auffassungen betreffs die Pathogenese und den Pathomechanismus des Diabetes auf Grundlage der neuesten Ergebnisse der experimentellen Pathologie.

Die Entfernung der Leber. Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel.

MANN und MAGATH (1921, 1922) entfernten mittels eines in 3 Abschnitten ausgeführten Eingriffes die Leber des Hundes; die Tiere blieben 20—36 Stunden lang am Leben. Der erste Teil der Operation war die Anfertigung einer umgekehrten ECKSchen Fistel: die Anastomose wurde zwischen Portal- und Hohlvene angelegt, wobei die Hohlvene oberhalb der Anastomose unterbunden wurde. Hierdurch fließt das ganze Blut der unteren Körperhälfte durch die Leber. In der Portalvene erhöht sich der Blutdruck wie bei Lebercirrhose und es kommt zu starken Anastomosen mit dem großen Kreislauf (V. azygos, Vv. mamm. int.). Nach 14 Tagen, als dieser kollaterale Kreislauf schon vollentwickelt war, haben sie auch die Portalvene unterbunden und schließlich, in der dritten Phase, nach Unterbindung der Art. hepatica, wurde die stark atrophische Leber herausgenommen. MARKOVITZ und SOSKIN lassen den kollateralen Kreislauf durch eine partielle Ligatur der Hohl- und Portalvene zustande kommen, ohne eine Anastomose anzufertigen. Nachher wird die Leber entfernt. MARKOVITZ und seine Mitarbeiter legen eine aus gerinnungshemmenden Pyrexglas hergestellte Kanüle in die untere Hohlvene und binden die Portalvene in die Vena cava inferior ein; nachher entfernen sie die Leber in derselben Phase des Eingriffes.

Die meisten Forscher beschreiben die nach Leberentfernung auftretenden Erscheinungen folgenderweise: 2—10 Stunden nach Einstellung der Narkose benehmen sich die Tiere normal; sie laufen und reagieren auf Rufen. Nach einigen Stunden werden sie matt und von einer Muskelschwäche erfaßt, so daß sie außer den Atmungsmuskeln keinen ihrer Muskel gebrauchen können. Das Tier wird reflexlos, verliert sein Bewußtsein und geht schließlich unter Muskelzuckungen und allgemeinen Krämpfen ein. Charakteristischerweise gehen alle diese Erscheinungen mit starker Hypoglykämie einher. Dieser hypoglykämische Zustand stimmt mit der etwas später entdeckten *Insulinhypoglykämie* fast in jeder Hinsicht überein. Im Augenblick des Todes war der Blutzucker durchschnittlich 30 mg.-%.

Injiziert man diesen Tieren eine entsprechende Menge Dextrose, so kommt auch das moribunde Tier zu sich. Wenn die Tiere sofort nach dem Eingriff mit Dextroseinfusion behandelt wurden (0,25 g für das ruhende, mehr für das sich bewegende Tier), kamen die skizzierten Erscheinungen überhaupt nicht zustande. Doch später traten auch in den in dieser Weise behandelten Tieren andere Symptome auf, die mit dem vollständigen Ausfall der Lebertätigkeit in Zusammenhang gebracht werden mußten; diese Tiere gingen bei normalem oder erhöhtem Blutzucker ein. MANN und MAGATH konnten diese Tiere 34 Stunden lang am Leben halten, mit gleichzeitig peroral und intravenös verabreichter Dextrose.

Aus diesen Beobachtungen lassen sich ganz eindeutige Zusammenhänge feststellen. Die nach Leberexstirpation auftretenden Symptome sind ohne Zweifel hypoglykämischen Ursprunges; die Behauptung, daß außer der Leber kein anderes Organ Zucker erzeugt, in die Blutbahn abgibt und das Niveau des Blutzuckers erhält, ließ sich beweisen. Da zur Behebung der hypoglykämischen Erscheinungen nur der Traubenzucker geeignet war, konnte die Umwandlung der Zuckerarten anderer Konstitution nur in der Leber erfolgen. Die Produkte des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, wie Hexosediphosphorsäure, Dihydroxyacetonphosphorsäure (ein Gemisch von α -Glycerophosphorsäure und Brenztraubensäure), ferner Ascorbinsäure, waren ebenfalls unwirksam (YOUNG, WATERS, MARKOVITZ und BEST). Das Sinken des Blutzuckerspiegels trat nach Leberentfernung am pankreaslosen Hunde ebenso ein, wie beim Normaltier. Die hypoglykämischen Symptome schienen sich sogar schneller zu entwickeln, immerhin bei einem höheren Blutzuckerspiegel (MACLEOD und PEARCE). Diese bereits aus dem Jahre 1914 stammenden Untersuchungsergebnisse wurden im Jahre 1923 durch die exakteren Versuche von MANN und MAGATH bestätigt.

Nach MARKOVITZ, YATER und CAHOON beanspruchen auch die pankreas- und leberlosen Tiere große Traubenzuckermengen, doch etwas weniger als die leberlosen, deren Pankreas intakt ist. Insulin setzt den Blutzucker nur im Anfangsstadium herab (MARKOVITZ, MANN und BOLMANN). BEST bemerkt in diesem Zusammenhang, daß während des Zustandes nach der Leberexstirpation die Änderung der Insulinwirkung nicht eindeutig ausgelegt werden kann, so verwickelt sind die Stoffwechselstörungen. Jedenfalls ist die der Pankreasexstirpation folgende Leberentfernung mit der darauffolgenden schweren Hypoglykämie besonders lehrreich, dann der Versuch beweist, daß die Gewebe des pankreasdiabetischen Hundes den Zucker verwenden können. Da nun laut den Beobachtungen dieser Autoren zur Erhaltung des normalen Blutzuckerspiegels an diesen 2fach operierten Tieren 0,19 g Zucker pro Kilogramm und Stunde

notwendig ist, verbrauchen die Gewebe des pankreaslosen und leberlosen Hundes 45 g Zucker in 24 Stunden, also kaum weniger, als ein normales Tier nach Leberentfernung.

Zwei Kardinalsätze gehen aus der bedeutungsvollen Versuchsserie der Leberentfernung hervor.

1. *Die Leber ist das einzige Organ, welches Zucker erzeugt; sie ist die einzige Quelle der verwendbaren Zuckers.*

2. *Die Blutzuckerregulation — die Aufrechterhaltung eines gewissen Blutzuckerspiegels — hat eine vitale Bedeutung.*

Die in der Leber stattfindende Glykogenese sowie die Glykoneogenese aus Eiweiß wurde schon besprochen. Auch die Verwandlung des Zuckers in Fett wurde kurz erwähnt. An dem letzteren Vorgang beteiligen sich wahrscheinlich auch die aus Eiweiß erzeugten Zuckerarten. Die Hauptwerkstätte dieser Vorgänge ist laut obigem die Leber. Da nun die zentrale Rolle der Leber in der Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels klargelegt wurde, wollen wir eine andere sehr wichtige Funktion der Leber behandeln: die Zuckerbildung aus Fett. Eine weitere Frage hängt mit dieser eng zusammen: Die Eigenschaften des intermediären Fettstoffwechsels unter pathologischen Verhältnissen.

Der normale Weg des Fettes im Organismus.

Das mit der Nahrung aufgenommene Fett wird aus dem Darm resorbiert und gelangt zum größten Teil mit Umgehung der Leber in den Kreislauf. Seine Resynthese zu Neutralfetten erfolgt in der Darmwand. Der Weg der Fette führt über den Ductus thoracicus nach den Fettdepots. Dieser Weg wurde durch den Versuch bewiesen, daß nach Fütterung mit artfremden Fetten diese in den Fettdepots der Tiere unverändert erschienen. Die Fette, die dem Bedarfe entsprechend in die Leber gelangen, werden durch die Leber in spezifische vom Organismus verwendbare Fette verwandelt, wahrscheinlich in der Form von Phosphatiden. Die Umwandlung findet überwiegend über ungesättigte Fettsäuren statt. Nach LEATHES ist die Bildung der ungesättigten Fettsäuren in der Leber die erste Phase der Fettsäurenzersetzung; sie ist wahrscheinlich notwendig zur Verwendbarkeit der Fette durch die Zellen in den energetischen Prozessen. Nichts ist mehr charakteristisch für die zentrale Bedeutung der Leber in diesen Prozessen, als die Tatsache, daß nach der Entfernung der Leber die durch diesen Eingriff hervorgerufenen Symptome weder mittels der Fettsäuren, noch deren Derivate geändert werden können. Andererseits nehmen DRURY und MACMASTER an, daß in den Muskeln der Hunde, deren Leber nach vorangegangener Fetternährung entfernt wird, eine direkte Fettverbrennung erfolgt, da der R.Q. nach dem Eingriff sein vor der Operation erreichtes Niveau von 0,7 beibehält. Diese Tatsache sei nicht etwa so zu bewerten, daß der Organismus auch ohne Leber Fette verwenden könnte, da es sich um mit Fetten vorgefütterte Tiere handelt; sondern es ist eine prinzipiell wichtige Tatsache, daß der Organismus imstande ist, Fette unmittelbar zu verwenden. LAFON beobachtete an Pferden, daß die Differenz im Fettgehalt zwischen arteriösem und venösem Blut während Muskelarbeit größer war als in der Ruhe. Auch die Untersuchungen von LUSK betreffend Energetik sprechen für eine direkte Fettverwendung. Nach YOUNG verbraucht der hungernde normale Hund 0,25 g Dextrose pro Kilogramm und Stunde. Der hierzu nötige Sauerstoff ist nur ein Viertel der ganzen vom

Tier beanspruchten Menge. Wäre dieser Zucker ausschließlich aus Fetten erzeugt worden, so würde das Tier nur die Hälfte des tatsächlich verbrauchten Sauerstoffes nötig gehabt haben. Darum ist es anzunehmen, daß das Tier außer dem Zucker auch andere Stoffe verbrannt hat. BENEDICT und CATHCART fanden den R.Q. während einer Turnübung 0,9 nach kohlehydratreicher und 0,82 nach fettreicher Ernährung; auch diese Daten weisen auf die Fettverwendung hin. Die genannten Autoren schlossen hieraus, daß der während der Übung verbrauchte Stoff nicht nur aus Kohlehydraten bestand, sondern zum größten Teil von den früheren Diätmaßnahmen abhing. CARPENTER und FOX fanden den während der Übung gemessenen R.Q. erheblich höher nach Aufnahme von 50 g Dextrose als im Hungerzustand. P. SCHENK fand, daß nach 10 km Laufen das Gesamtfett des Blutes unverändert hoch blieb, obschon die Blutzuckerwerte abwärts gingen. Demnach soll nach der Erschöpfung der Zuckervorräte und der Zuckerbildung der Fettverbrauch zunehmen. Es ist wichtig dies festzusetzen, weil MEYERHOF (1919) im Muskelgewebe einen R.Q. von 1,0 fand, ob der Muskel ruhte oder arbeitete; er hat hieraus gefolgert, daß der Muskel nur Zucker verbrennen kann und das Fett vor seiner Verwendung zuerst in Zucker verwandelt werden muß. Auch für diese Versuche gilt das Gesetz, daß Versuchen, die unter Beibehaltung der physikalischen Umgebung aber sonst in unphysiologischer Weise durchgeführt werden, keine entscheidende Bedeutung beigemessen werden dürfe; in den Versuchen von MAYERHOF stand dem isolierten Muskel außer dem am meisten zugänglichen Zucker nichts zur Verfügung. Die Annahme, daß die Gewebe nur Kohlehydrate verbrauchen können, hat sich laut obigem als falsch erwiesen, damit ist aber noch nicht gesagt, daß unter speziellen Umständen Fett sich nicht in Kohlehydrate verwandelt.

Die Umwandlung des Glycerins, das etwa 10% der Neutralfette ausmacht, findet ohne Zweifel statt. Schon weiter oben wurde ja erwähnt, daß in der mit Glycerin durchgeströmten Leber Zucker gebildet wird. Diese Umwandlung ließ sich auch *in vitro* chemisch beweisen. Der Abbau der Fettsäuren im Organismus geht in der Form der β -Oxydation nach KNOOP vor sich. Die langen Fettsäureketten, die im Organismus immer gradzahlige Kohlenatome enthalten, werden immer um je 2 Kohlenatome verkürzt, so daß die Oxydation eine kontinuierliche ist. Die oxydative Spaltung erfolgt immer an der Carboxylgruppe nächststehenden Kohlenatom, richtiger, zwischen diesem und seinem Nachbar, dem β -Kohlenstoffatom; daher der Name β -Oxydation. Die Verwandlung einer paarigen Kohlenstoffatome enthaltenden Fettsäure in Zucker, für welchen die dreier-Kohlenstoffatomgruppe charakteristisch ist, ist auf folgendem Wege möglich. Zunächst entsteht Essigsäure, aus dieser durch die Dehydration von je 2 Molekülen je ein Molekül Bernsteinsäure; jetzt folgen β -Oxybernsteinsäure, β -Ketobernsteinsäure, schließlich Brenztraubensäure. Aus dieser entsteht der Zucker in der bereits bekannten Weise. Die ω -Oxydation nach VERKADE an der endständigen Methylgruppe soll in der biologischen Fettoxydation keine wesentliche Rolle spielen. Sie dürfte eventuell die β -Oxydation in den Fällen vertreten, wo jene verhindert ist, oder aber kommen sie gleichzeitig nebeneinander vor.

(Auf die Rolle der Acetessigsäure, dieses Produktes des intermediären Fettsäureabbaues, welche sie im intermediären Fett- und Kohlehydratstoffwechsel spielt, kommen wir später zurück; dieses Produkt zeigt einen anderen Weg der Verwendung der Fettsäuren.)

Die Möglichkeit des geschilderten chemischen Prozesses steht fest; ein Vorkommen im tierischen Organismus ist bisher nicht einwandfrei bewiesen.

Mittels biologischer Versuche konnten folgende Ergebnisse erzielt werden. GEMMIL und HOLMES haben festgestellt, daß in der Leber der mit Fetten ernährten Ratten Zucker gebildet wird; sie fanden nämlich im WARBURGSchen Apparat den R.Q. dieser Lebern sehr niedrig: 0,58 im Mittelwert. (Da aus sauerstoffarmen Verbindungen sauerstoffreiche entstehen, ist der Sauerstoffverbrauch groß, die Kohlendioxydbildung bleibt hingegen niedrig; so wächst nur der Nenner der Bruchzahl $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$.) Andere Versuche, in denen aus Salzen einfacher Fettsäuren von ungerader Atomzahl, wie z. B. Propionsäure, in der Leber Glykogen entsteht (DANN-ECKSTEIN), sollen nur flüchtig erwähnt werden, da sie keine praktische Bedeutung haben, zumal im Organismus solche Fettsäuren nicht vorkommen. In der zusammenfassenden Arbeit und anderen Arbeiten von YOUNG finden wir interessante Schlüsse, die aus der im hungernden Hunde entstehenden Zuckermenge auf die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Fetten gezogen wurden. Wie oben ausgerechnet, erzeugt die Leber eines pankreaslosen 10 kg schweren Hundes täglich 45 g Zucker. Nach LUSK scheidet der hungernde pankreaslose Hund täglich 10—15 g Zucker und 4—5 g Stickstoff aus. Da nur die Leber Zucker erzeugen kann, ist ihre tägliche Zuckerproduktion im obigen Falle 55—60 g. Die Stickstoffausscheidung ist aber sehr niedrig und das Verhältnis $\frac{\text{Zucker}}{\text{Stickstoff}}$ beträgt $\frac{55}{5} = 11$. Die Folgerung aus dieser Zahl: 170 g Kohlehydrat entstanden aus 100 g Eiweiß, ist unmöglich; demzufolge müssen andere Zuckerquellen angenommen werden. Vor allem kommen die Fette in Betracht. YOUNG will diese Behauptung mit folgendem weiteren Argument stützen: Berechnet man sämtliche Quellen des Zuckers, so auch die Milchsäure, aus deren Rückverwandlung ebenfalls Zucker entsteht, so wäre noch immer nur die Hälfte der obigen Menge geklärt; die andere Hälfte kann allein aus Fetten stammen, da keine andere Quelle übrigbleibt. Nach GEELMUYDEN ist die Fettumwandlung in Zucker ein langsamer und umständlicher Prozeß. Darum findet man an hungernden Tieren nach Fetternahrung keine Glykogenbildung, darum läßt sich die Blutzuckerkonzentration des diabetischen Menschen und Tieres durch Fetternahrung nicht beeinflussen. YOUNG erklärt diese Erscheinung durch eine Theorie, laut welcher die Leber des hungernden normalen oder pankreasdiabetischen Hundes durch die Umwandlung des eigenen Fettes in Kohlehydrate derart in Anspruch genommen wird, daß sie das eingeführte Fett als Überfluß ansieht und unberührt läßt; obwohl die obige täglich entstandene Zuckermenge zur Deckung des Energiebedarfs des hungernden Tieres nicht ausreicht, verlangt der hungernde und *ruhende* Organismus — nach YOUNG — auch *nicht mehr*. Auch NOORDEN spricht von der fakultativen Zuckerbildung aus Fetten, die nur in den Fällen vorkommen soll, wo die Leber bei erhöhter oder pathologischer Zuckeranforderung der Gewebe nicht genug Glykogen enthält: bei Hunger und Diabetes. Bezüglich der Zuckerkrankheit sei NOORDEN zitiert: „Pathologisch gesteigerte Erregung bzw. Erregbarkeit des zuckerbildenden Apparates der Leber.“ Diese Auffassung von NOORDEN wurde durch die Erweiterung unserer Kenntnisse in bezug auf die Tätigkeit des HVL. durchaus bestätigt. So ist die Umwandlung des Fettes in Zucker nicht nur theoretisch *in vitro*, sondern auch im lebenden Organismus ein wahrscheinlicher Vorgang.

GEELMUYDEN vertritt ganz energisch diese Ansicht in mehreren umfangreichen Arbeiten. In seiner im Jahre 1928 erschienenen Arbeit geht er vom Gedanken aus, daß jedes Fett, komme es von außen oder aus dem Fettbestand des Körpers, über die Blutbahn in die Leber gelangt. Hieraus folgt, daß bei Diabetes täglich größere Fettmengen aus dem Blute verschwinden müßten als im gesunden Organismus bei normaler Ernährung. Nachdem die Kohlehydrate aus Fetten in erhöhtem Maße erzeugt werden, ist nötigerweise ein erhöhter Fett-Transport erforderlich. Der Ursprung des Fettes ist in der Entstehung der diabetischen Hyperglykämie irrelevant. Die stoffwechsel-physiologische Bedeutung der Hyperlipämie besteht wahrscheinlich darin, daß sie über die Phosphatide bzw. deren ungesättigten Fettsäuren zur Glykoneogenese führt; hiermit soll nach GEELMUYDEN die Veränderung der Quotienten $N:P_2O_5$ und Zucker/ P_2O_5 zusammenhängen.

Auch die bekannten Versuche von JOST unterstützen diese Auffassung. Er hatte die Erfahrung gemacht, daß in der isolierten durchgeströmten Leber die Fettverbrennung und Zuckerproduktion durch Hinzufügung von Phosphatiden zum strömenden Blut gesteigert werden konnte. Der Mechanismus der Fettresorption weist ebenfalls auf die wichtige Rolle der Phosphatide (Lecithin, Cephalin, Sphingomyelin) hin, da die im Darm in Glycerin und Fettsäuren gespalteten Fette in der Darmwand über Phosphatide resynthetisiert werden. Auch die Eigenschaften der Phosphatide zeigen, daß sie im Organismus eine wichtige Rolle spielen müßten. Sie sind in den Körperflüssigkeiten löslich, ihre Fettsäuren lassen sich in hohem Grade sättigen, was ihre Verbrennung erleichtert, schließlich: der Phosphatidgehalt der Leber erhöht sich in den Fällen eines gesteigerten Fettstoffwechsels; eine Tatsache, die auf ihre Vermittlerrolle im Fettstoffwechsel bzw. im Prozesse der Glykoneogenese hinweist.

PETRÉN und GOTTSCHALK fanden an gut beobachteten und zuverlässigen (sie nahmen außer der vorgeschriebenen Diät sicher nichts zu sich) Kranken einen sehr hohen Zucker: Stickstoffquotienten. Ihrer Ansicht nach kann der Zucker, der über die maximale durch Verwandlung der Eiweißstoffe entstandene Menge ausgeschieden wird, in diesen Fällen nur aus Fetten herkommen. Auch andere im Werke von PETRÉN über den Diabetes niedergelegte Erfahrungen sprechen für die Möglichkeit einer Umwandlung der Fette in Zucker, indem die mit wenig Eiweiß und viel Fett enthaltender Kost ernährten Kranken solange kein Aceton ausscheiden, bis die tägliche Fettdarreichung 300 g nicht überschreitet. Er beruft sich auch auf die Versuche von CHAIKOFF und WEBER, welche mit Adrenalin an pankreas-diabetischen Hunden durchgeführt wurden und wichtige Beweise für seine Ansicht lieferten. Zusammenfassend sagt GEELMUYDEN:

„Wenn der Diabetes infolge des Ausfalles des Pankreasinkretes zustande kommt und dieses Inkret Kohlehydrate in Fette zu verwandeln imstande ist, wäre zu erwarten, daß im Diabetes der entgegengesetzte Vorgang die Kohlehydratbildung aus Fetten überwiegen wird. Die Untersuchungen von PETRÉN über den diabetischen Stoffwechsel lehrten uns, daß dem wirklich so ist und die physiologische Wirkung des Insulins auf den Stoffwechsel sich zu den Anomalien des diabetischen Stoffumsatzes gleich einem Positivum zum Negativum verhält. Der Grundtyp der Insulinwirkung ist die Hinderung der Kohlehydratbildung aus Nichtkohlehydraten, wodurch der Organismus gezwungen ist, die präformierten Kohlehydrate als seine einzige Energiequelle zu verbrennen. Die Zuckerbildung aus Fetten kommt erst dann in Frage, wenn in der Leber zu Zwecken der Kohlehydratersetzung nicht genug Glykogen zur Verfügung steht.“

MACLEOD¹ führt zahlreiche Argumente zugunsten der glykoneogenetischen Fähigkeit der Fette an. Er konnte z. B. an diabetischen Hunden, die nach einem kalten Bad und nachherigem Aufenthalt in Kühlkammer anhaltend zitterten, die Steigerung des R. Q. 1—2 Stunden lang und sein späteres Sinken hervorrufen. Das Sinken konnte nur durch eine aktive Glykoneogenese erklärt werden, da die Leber des Tieres glykogenfrei war. Er zitiert auch EMBDEN, der zunächst mittels Muskelarbeit und Strychnininjektionen die Leber des Hundes glykogenfrei machte und unmittelbar vor dem Tode durch Herausnahme der Leber ihre Glykogenfreiheit auch feststellte, um einen Lappen dieser Leber nachher mit defibriniertem Blut von bekanntem Zuckergehalt durchströmen zu lassen. Nach einer Stunde enthielt die Durchströmungsflüssigkeit erheblich mehr Zucker, als der ganze Gehalt der Leber an freiem Zucker vor dem Versuch war. LATES wiederholte diese Versuche an pankreasdiabetischen Hunden und in Phlorrhizinwirkung und konnte die Ergebnisse ebenso bestätigen wie BRONSTEIN und GRISBACH. Auch BURN und MARKS wiederholten die Versuche von LATES, aber an Lebern von Katzen, die vorher mit Fett genährt wurden, weil die Katzenleber nicht so schnell ödematös wird. In 22 Versuchen fanden sie eine bedeutende Glykoneogenese: der Zuckergehalt erhöhte sich von 358—373 mg auf 722 bis 764 mg und auch ein wenig Glykogen wurde gebildet. Die Milchsäurebestimmung zeigte, daß diese Verbindung nicht als Quelle des Zuckers dienen konnte; auch die Eiweißkörper konnten nicht als Quelle dienen, wie es aus dem Zuckerstickstoffquotienten hervorging, denn das Zuckerplus war erheblich über der Grenze des Quotienten; so mußte ein anderer Stoff als Quelle gedient haben (SEESEN, EMBDEN, BURN, MARKS). MACLEOD hält die in seinem Institut durchgeführten Versuche von CHAIKOFF und WEBER für absolut beweiskräftig betreffend die Zuckerbildung aus Fetten. Diese Forscher injizierten in die mit Insulin vorbehandelten pankreaslosen Hunde nach Aussetzung des Insulins 12 Stunden hindurch Adrenalin. Hierauf wurde die Zuckerausscheidung in einem Grade erhöht, daß sie weder aus den Glykogenvorräten, noch aus Eiweißkörpern oder Glycerin erklärt werden konnte. So entleerte der Hund bei einem Versuch in den ersten 6 Stunden 18 g Zucker mehr als es durch die obigen Quellen erklärlich war. Die Zunahme der Zuckerausscheidung war auch an den 3—4 Tage lang gehungerten 0,56% Leberglykogen besitzenden Tieren gesteigert; in mehreren Fällen war auch der R. Q. (nach einer anfänglichen Erhöhung) stark erniedrigt, was ebenfalls im Sinne der Glykoneogenese zu deuten war (vgl. S. 461 u. 493). Die Quelle dieser Glykoneogenese ist nur im Fettvorrat des Organismus bzw. in der Umwandlung dieses Fettes in Zucker zu suchen.

Diese Versuchsserie ist nicht endgültig abgeschlossen, da in den neueren Versuchen von BACHRACH, BRADLEY und IVY, der vom pankreaslosen Hunde nach Adrenalininjektion entleerte sog. Extrazucker in 12 Stunden mit der Menge des Zuckers, der aus Glycerin, den Glykogendepots und Eiweißkörpern entstehen konnte, mengenmäßig übereinstimmte. Diese Forscher sagen nun, daß in diesen Versuchen die Zuckerbildung aus Fetten zur Erklärung der Glykoneogenese nicht angenommen werden muß.

Bedeutung der Fettwanderung.

Im Kapitel der klinisch zu beobachtenden und in ihrer Intensität meßbaren Erscheinungen des Diabetes wurde schon erwähnt, daß der Fettgehalt des Blutes

¹ MACLEOD: Der Brennstoff des Lebens.

in sehr schweren Fällen auf das mehrfache des Normalen ansteigt, so daß eine ausgesprochene Lipämie vorhanden ist. Nach NOORDEN u. a. ist diese Lipämie ein kompensatorischer Vorgang, da der Organismus zur Deckung seiner gesteigerten Zuckerbildung in größerem Maße die Fette in seinen Stoffwechsel einzieht; die Fettmobilisation sei also gleichbedeutend mit der gesteigerten Umwandlung der Fette in Zucker (siehe S. 445). Der Standpunkt von GEELMUYDEN wurde auch bereits besprochen. THANNHAUSER, MANSFELD, UMBER u. a. halten die diabetische Lipämie für eine einfache Transportlipämie: der Organismus bezieht die Fette in erhöhtem Grade für den Stoffwechsel, da ihm andere Brennstoffe nicht zur Verfügung stehen; diese Fette werden aber als Fette abgebaut und verbrannt. Diese Lage ist bei Hunger und Diabetes identisch. Nach VOLHARD ist Hyperlipämie auch bei Nephritiden mit nephrotischem Einschlag zu finden; bei Diabetes hängt sie mit dem hochgradigen Zuckerverlust zusammen, in der erwähnten Nierenkrankheit vielleicht mit dem Eiweißverlust.

Beide zitierten Auffassungen stimmen dahingehend überein, daß die Fettwanderung und die gleichzeitige Fettinfiltration der Leber im Gefolge des von ROSENFELD 1903 erkannten Glykogen-Fett-Antagonismus eintreten. In Fällen von Glykogenabnahme der Leber aus irgendeinem Grunde (Hunger, Diabetes, Vergiftungen) kann des öfteren beobachtet werden, daß die Fette den Platz des Glykogens besetzen; dieser Vorgang kann reversibel sein. Nach neueren Untersuchungen schließt die Anwesenheit des einen die des anderen nicht aus. Nicht für einen Antagonismus sprechende Resultate ergeben die Versuche von KAPLAN und CHAIKOFF, ebenso die Versuche von MARX und YOUNG, bei denen unter Einwirkung des glykotropen Faktors der Hypophyse (Vorderlappen) in der Kaninchenleber Glykogen und Fette gleichzeitig zugenommen haben. In weiteren Fällen ließ sich die gleichzeitige Anwesenheit von Glykogen und Fetten in großer Menge in derselben Zelle histologisch beweisen. Ausgehend von Obigen wäre der Grund der Fettwanderung bzw. der Fettinfiltration der Leber nicht in der veränderten Lebertätigkeit zu suchen, sondern in der hormonalen Regulierung des Fettstoffwechsels, an der besonders das Insulin, der Vorderlappen der Hypophyse und die Nebennierenrinde teilnehmen.

VENDÉG studierte den Fett-Glykogen-Antagonismus unter Insulinwirkung und fand eine Zunahme des Leberglykogens und Abnahme der Leberfette. Gleichzeitig sinkt auch der Fettgehalt des Blutes, weil das neuentstandene Fett in die Fettdepots wandert und verschwindet.

Die Wirkung des HVL. ist der des Insulins entgegengesetzt. BURN und LING konnten an mit fettreicher Diät ernährten Ratten mittels des HVL. die Ketonkörperausscheidung steigern. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die ketogene und fettmobilisierende Wirkung besonders den rohen HVL.-Auszügen zukommt. BEST fand in der Leber bei normalen Ratten 6—8% Fett in der Trockensubstanz. Die Behandlung der Ratten einige Tage lang mit täglich 1—2 Injektionen eines wässrigen HVL.-Auszuges erhöhte den Fettgehalt der Leber bis zu 14%. ANSELMINO und HOFFMANN bestätigten BESTs obige Angaben. Die Untersuchungen von BEST und CAMPBELL haben den Gang der Fettablagerung unter HVL.-Wirkung noch weiter klargestellt. Sie arbeiteten mit verschiedenen Tieren: Ratten, Mäusen und Meerschweinchen. Nach alltäglich gegebenen HVL.-Injektionen war die Leber bei jedem Tier vergrößert und zeigte eine fettige Infiltration. Gleichzeitig mit der Fettspeicherung in der Leber nimmt der

Fettgehalt des ganzen Körpers ab und zugleich vermehren sich die Ketonkörper im Urin. Obwohl die einzelnen Tierarten gewisse Unterschiede aufwiesen, war in einigen Fällen die durch den HVL. hervorgerufene Fettablagerung in der Leber gleich hochgradig, wie jene bei mit Fetten oder Cholesterin überfütterten Tieren. Der Unterschied in den erwähnten beiden Versuchsordnungen besteht in ihrem Verhalten gegenüber Cholin. Während die Fettinfiltration der Leber von fett- oder cholesterinüberfütterten Tieren mittels Cholin verhindert werden kann, ist dies bei HVL.-Behandlung nicht der Fall. RIETTI hat nachgewiesen, daß die Entfernung der Hypophyse die Ketonurie verringert. Die Abnahme der Ketonausscheidung beträgt beim experimentellen Hundediabetes 75, bei hungernden mit Phlorrhizin behandelten Hunden nicht selten 90%. ANSELMINO und HOFFMANN injizierten das von ihnen isolierte ketogene (Fettstoffwechsel-) Hormon pankreasdiabetischen Hunden; eine Vermehrung der Ketonkörper im Blut und Urin, ferner die Zunahme des Blut- und Leberfettes waren die Folgen. Interessant sind die an mit Phosphor vergifteten Tieren gewonnenen Erfahrungen, da diese Vergiftung bekanntlich eine hochgradige Leberverfettung nach sich zieht. VERZAR und LAST entfernten die Nebennieren der mit Phosphor vergifteten Tiere; die Wanderung des Fettes und seine Ablagerung in der Leber blieben aus, sie traten aber wieder auf, wenn Nebennierenhormon verabreicht wurde. ISSEKUTZ jr. vergiftete hypophysenlose Ratten mit Tetrachlorkohlenstoff oder Phosphor und bestimmte nach 5 Tagen den Fettgehalt der Leber. Der Fettgehalt war dem Gifte entsprechend 35,9 bzw. 27,3% bei Normaltieren und 24,2 bzw. 19,8% bei hypophysenlosen. Die Fettwanderung wurde sofort in Gang gesetzt, wenn die hypophysenlosen vergifteten Tiere mit Nebennierenhormon (Rindenhormon) behandelt wurden. Der Fettgehalt der Leber war in diesen Fällen 32,1 bzw. 27,2%. Nach ISSEKUTZ jr. erfolgt die Wirkung des HVL. auf die Fettwanderung über die Nebennierenrinde. Schon diese kurz angeführten Daten scheinen darauf hinzuweisen, daß der Fettgehalt der Leber nicht nur von der durch den Glykogenmangel bedingten Fettwanderung abhängt, sondern auch hier eine Hormonregulierung, der Hypophyse-Insulin-Antagonismus zur Geltung kommt, wie in Fällen der Hemmung bzw. Förderung der Glukoneogenese.

Bildung der Ketonkörper im intermediären Stoffwechsel; die Rolle der Leber in diesem Vorgang.

Die rapide Abnahme der Ketonurie und Acetonämie nach der Entfernung der Leber des pankreasdiabetischen Hundes läßt vermuten, daß die Ketonkörper, wenn auch nicht gänzlich, so doch zum großen Teil in der Leber gebildet werden. Schon die älteren Versuche unterstützen diese Annahme: beim ECK-Fistelhunde tritt im Hunger keine Acetonurie auf, nur bei gleichzeitiger Phlorrhizineinverleibung. Die Mengen aber dieser ausgeschiedenen Ketonkörper bleiben weit gegenüber denen, welche normale Tiere unter gleichen Verhältnissen ausscheiden, zurück. Bei umgekehrter ECKscher Fistel erfährt die Ketonurie eine hochgradige Zunahme nach der Vergiftung mit Phlorrhizin, weil die so operierte Leber erheblich mehr Blut erhält und ihre Stoffwechsellätigkeit erhöht ist (FISCHLER). Der Zustand nach Leberentfernung weist darauf hin, daß die alte Fassung, „die Fette verbrennen im Feuer der Kohlehydrate“, nicht ganz stichhaltig ist. Gerade an Hand der Leberextirpation ließ sich beweisen, daß das diabetische Tier ziemlich große Kohlehydratmengen verbrauchen kann; demnach muß die unvollständige Fett-

verbrennung eine andere Ursache haben. In Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß die antiketogene Wirkung des Zuckers nur in der Gegenwart des Insulins zur Geltung kommt (CHAIKOFF und WEBER; SELLE). Der in der Leber vor sich gehende erhöhte Fettsäureabbau bzw. die Fettverwandlung in Zucker, ist eine wahrscheinlichere Ursache der Ketonkörperbildung als das Fehlen der Kohlehydratverbrennung. Klinisch kann ein eigenartiges Verhalten der Ketonkörperbildung beobachtet werden. PETRÉN konnte an liegenden Kranken mit einer Diät, die 250 g Fett und bloß 30 g Kohlehydrat in Gemüseform, dagegen fast überhaupt kein Eiweiß enthielt, die Ketonurie in der Vorinsulinzeit solchermaßen zurückdrängen, daß die täglich ausgeschiedene Menge in vielen Fällen unter 1 g blieb. In seltenen Fällen trat nach der Einnahme eines Eies eine Azidose ein, so daß der Kranke komatös wurde und starb. Auf diese Weise bestätigt sich die auf PETRÉNS sorgfältigen Versuchen und den Beobachtungen anderer Forscher fußende Annahme, daß die Ketonurie, wenn der Zuckerkranke eine mittelmäßige Calorienmenge (2200—2300 cal in verhältnismäßiger Ruhe) fast ausschließlich in Fetten bekommt, durch minimale Kohlehydratmengen herabgedrückt werden kann. Der Zusammenhang zwischen der Bildung der Ketonkörper und dem Stickstoffumsatz war so weitgehend offensichtlich, daß die Prognose um so günstiger gestellt wurde, je niedriger das erreichbare Eiweißminimum war. Die Erklärung dieses Zusammenhanges ist recht schwierig. Einige denken an die spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper, und zwar im Sinne einer Wirkung auf die Leberzellen. Andere glauben wieder, daß die Ketonurie durch die ketoplastischen Aminosäuren erhöht wird. Diese letztere Annahme ergibt aber keine zufriedenstellende Erklärung, da die Menge der aus Aminosäuren entstehenden Ketonkörper nicht groß genug ist, um eine entsprechende Ketonurie hervorrufen zu können. Einen Einblick in die Entstehung der Ketonkörper gewähren Versuche mit den beim Abbau aller Nährstoffe entstehenden identischen intermediären Stoffwechselprodukten. EMBDEN und seine Mitarbeiter ließen verschiedene Aminosäuren durch überlebende Lebern strömen. Einige von ihnen bildeten den Fettsäuren ähnlich Aceton, andere wieder nicht. Leucin, Isoleucin, von den cyclischen Phenylalanin und Tyrosin, sind in diesem Sinne ketoplastische Aminosäuren. Sie werden desamidiert, verlieren ihre Carboxylgruppe und verwandeln sich in eine Fettsäure, die 1 Kohlenstoffatom und eine Seitenkette weniger besitzt; die Oxydation erfolgt unter Verlust der Seitenkette nach der Regel der β -Oxydation. Die cyclischen Aminosäuren können nach einem komplizierten Abbau über Benzolmuconsäure Ketonkörper bilden. Im weiteren Verlauf ist das Schicksal der stickstofffreien Eiweißabbauprodukte, der Zucker und der Zersetzungsprodukte der Fettsäuren, fast identisch. Sie treten während der weiteren chemischen Prozesse in enge Verbindung miteinander; sie haben identische intermediäre Stoffwechselprodukte. So kann aus den Aminosäuren über gewisse intermediäre Stoffwechselprodukte auch Zucker und aus diesem Glykogen entstehen. Der intermediäre Weg führt unter anderem über Asparaginsäure, Malonsäure, Oxallessigsäure, Brenztraubensäure; aus Glutaminsäure kann über Citronensäure oder auf einem anderen Wege Brenztraubensäure — unter Einschaltung von Bernsteinsäure — entstehen; aus dem letzten wird Acetaldehyd gebildet.

Das Acetaldehyd ist eine der wichtigsten Stationen auf dem Wege des aeroben (oxybiotischen) Zuckerabbaues.

Der Abbau des Acetaldehyds ist verschieden. Nach THUNBERG, WIELAND und HAHN kann sich die Essigsäure nach mehrmaliger Umwandlung über Bernsteinsäure wieder zum Acetaldehyd zurückbilden. Eine andere Möglichkeit ist seine vollständige Oxydation über Essigsäure und Oxalsäure. Ein weiterer Abbauweg kann über Aldol erfolgen, aus dem, über β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Essigsäure, schließlich Aceton entsteht. Die neuesten Untersuchungen von SZENT-GYÖRGYI befassen sich mit dem Auftreten der Bernsteinsäure. Seiner Ansicht nach seien die C 4-Dicarbonsäuren — Oxalessigsäure, Apfelsäure, Fumarsäure und Bernsteinsäure als Katalysatoren bei Übertragung des Wasserstoffes vom Substrat auf den eisenhaltigen Zytochrom-Atmungsfermentsystem tätig. Diese Carbon säuren können sich in reversibler Weise ineinander verwandeln. Sie wirken in der Oxydation der Brenztraubensäure während des intermediären Zuckerstoffwechsels wesentlich mit. Kommt in diesem System durch irgendeine Ursache, z. B. wegen mangels an Dicarbonsäuren, zu einer Störung oder Aufhebung die leicht möglich ist, da in ganzem Organismus nur einige Gramme von Dicarbonsäuren vorhanden sind, so erfolgt die unvollständige Oxydation der Brenztraubensäure und dieselbe wird in Acetessigsäure umgewandelt. Aceton ist das Endprodukt.

Laut KREBS und JOHNSON soll die aus Brenztraubensäure gebildete Essigsäure sich unter Wasserzutritt ganz spezifisch mit einem zweiten Molekül Brenztraubensäure zu Aceto-Brenztraubensäure kondensieren. Diese neuerlich gebildete α -Ketosaure geht leicht in Acetessigsäure oder β -Oxybuttersäure über. Nach SZENT-GYÖRGYI ist es nicht ausgeschlossen, daß bei Diabetes die Ketonkörper nicht aus Fettsäuren, sondern im Gefolge der erwähnten Störung aus Brenztraubensäure entstehen. Er zog auch therapeutische Schlüsse aus dieser Theorie und verabreichte bei diabetische Azidose Bernsteinsäure. Wie es aus den klinischen Nachuntersuchungen erhellt, führt diese Behandlung nicht zum Erfolg (DONHOFFER und BÁLINT; NOORDEN, DIBOLD, FREY, LAPP, POZKA, DUNLOP und ARNOTT).

Das wichtigste in diesen Untersuchungen ist die Erkenntnis, daß Ketonkörper auch infolge atypischen Kohlehydratabbaues entstehen können. KREBS und CAMB beobachteten Ketonkörperbildung nach Zugabe von Brenztraubensäure zu Leberschnitten. Nach KREBS und JOHNSON kann dies auch in anderen Geweben, insbesondere in den Muskeln, vorkommen. Diese Verfasser betrachten die Möglichkeit der Ketonkörperbildung aus Kohlehydraten als bewiesen.

Die von der sonst beobachteten abweichende Reaktionsfolge beim Abbau des Zuckers die HENZE und seine Mitarbeiter beobachtet haben, kann ebenfalls zur gesteigerten Erscheinung der Ketonkörper führen. Es steht fest, daß die Acetessigsäure im normalen Intermediärstoffwechsel vorkommt und leichter abgebaut bzw. umgewandelt wird als die Essigsäure. HENZE hat nachgewiesen, daß die Acetessigsäure mit Methylglyoxal, einem Produkt des intermediären Zuckerabbaues, in vitro leicht in Reaktion tritt; aus dieser Reaktion entsteht eine sehr reaktionsfähige 6 Kohlenstoffatome enthaltende Verbindung (Ketol), die wegen ihrer Kohlenatomzahl den Zuckern nahesteht. Die milde Oxydation dieser Verbindung führt zur Entstehung der Brenztraubensäure, einer im tierischen Organismus glykogenbildenden Verbindung. Diese Reaktionsserie geht wahrscheinlich nur in Anwesenheit des Insulins ungestört vonstatten. Im Falle einer gehinderten Ketolbildung erscheinen die Ketonkörper im Urin. In Tierversuchen konnte durch Ketolfütterung Hyperglykämie bzw. Glykogenspeicherung

erzielt werden (an Ratten). Doch ist das Vorkommen der Ketolbildung im Sinne der obigen Versuchsserie im Organismus nicht bewiesen.

Dies ist um so mehr zweifelhaft, als die von NEUBERG und DAKIN nachgewiesene Umwandlung des Methylglyoxals in Milchsäure nur in Anwesenheit des Glutathionkofermentes möglich ist; wird aber die Muskulatur von Glutathion befreit, dann kann sie kein Methylglyoxal mehr in Milchsäure verwandeln, obgleich aus dem Glykogen weiter Milchsäure entsteht. Methylglyoxal ist daher kein unentbehrlicher Stoff im intermediären Stoffwechsel. Vielleicht bildet das Methylglyoxal einen Seitenweg im intermediären Zuckerabbau.

Der Hauptweg geht nach neueren Untersuchungen der EMBDENSCHEN und MAYERHOFSCHEM Schule über eine Triosephosphorsäure, woraus nach mehrfache Umwandlungen und Rückbildungen Brenztraubensäure entsteht, womit der anaerobe Zuckerabbau (Glykolyse) beendet ist.

Die Blutzuckerregulierung und innere Sekretion; die Rolle des Hypophysenvorderlappens.

Die charakteristische Erscheinung des nach Leberentfernung eintretenden Zustandes ist der katastrophale Blutzuckersturz, der den anderen, bereits geschilderten schweren Erscheinungen vorangeht. Obwohl die Blutzuckerkonzentration eine individuelle Konstante ist, wird der Zuckerverbrauch der Gewebe nicht von diesem Wert, sondern zum größten Teil von den Zellen selbst bzw. von ihrem Zuckerbedarfe bestimmt, wie auch der Sauerstoffverbrauch der Zellen von ihrem Sauerstoffbedarfe und nicht vom Sauerstoffgehalt des Blutes abhängt. Wenn früher behauptet wurde, daß der in Überschuß in den Kreislauf gelangte Zucker den Zuckerverbrauch beschleunigt bzw. bei höheren Blutzuckergehalt mehr verschwindet, so soll dies keineswegs bedeuten, daß unter normalen Verhältnissen die Ansprüche der Gewebe durch einen von außen aus einwirkenden Zwang erhöht werden können.

Der Organismus ist der vorübergehenden oder beständigen Hyperglykämie gegenüber wenig empfindlich; wenigstens kann zur Zeit keine nachweisbare direkte Schädigung mit der Hyperglykämie in Zusammenhang gebracht werden. Im Gegensatz hierzu sind die Säugetiere gegen Blutzuckerabnahme äußerst empfindlich; abgesehen von gewissen Unterschieden entsprechend der Tierart, sind die Werte unterhalb von 60 mg-% mit den bekannten Erscheinungen des hypoglykämischen Syndroms verbunden. Die meisten Symptome sind auf das Zentralnervensystem zurückzuführen. Hierauf weisen die Symptome hin, welche als Störungen der vegetativen Zentren angesehen werden, wie Hungergefühl, Schwitzen, vasomotorische Störungen. Andere Erscheinungen lassen Veränderungen vermuten, die sich auf die einzelnen Kerne erstrecken: Doppeltsehen, Störungen der höheren Zentren für die Intelligenz, Sprachstörungen, Hemmungen, Reizbarkeit, Bewußtseinsstörungen, schwere Ohnmacht und, bei einzelnen Tieren, Konvulsionen. Eigentümlicherweise tritt die Krampfbereitschaft an wasserarmen Tieren nicht auf, weshalb ein wesentlicher Zusammenhang zwischen den durch Insulin ausgelösten hypoglykämischen Krämpfen und dem Wasserhaushalt des Organismus bestehen muß. Dieser Zusammenhang wurde an Hunden von DRABKIN und RAVDIN festgestellt. Die Erklärung des hypoglykämischen Syndroms kann auch in dem Umstand gesucht werden, daß das Zentralnervensystem nur Zucker als Energiequelle verwerten

kann oder in der Annahme, daß zur harmonischen Tätigkeit der Nervenzentren eine optimale Blutzuckerkonzentration erforderlich ist. Es steht nun außer Zweifel, daß der gesunde Organismus auf seine optimale Blutzuckerkonzentration ebenso beharrt, wie auf seine anderen zahlreichen Konstanten, wie die Kochsalz-isotonie, Isoionie, Isoosmose, Isohydrie, Isothermie usw. Alle diese Konstanten befinden sich in einem zwischen engen Grenzen schwankenden dynamischen Gleichgewichtszustand. Die Faktoren der Blutzuckerregulation wurden bereits besprochen, auch die Rolle mehrerer Glieder des endokrinen Systems in der Regulation. Nun soll das noch fehlende Glied des endokrinen Systems hinzugefügt werden. Dies Glied ist das Hormon (oder vielleicht die Hormone) des HVL. Wir hoffen hierdurch das bisher dargestellte Bild der Blutzuckerregulation zu vervollständigen. Außer den früheren wenig verwertbares Material bietenden Versuchen verdanken wir den größten Teil unserer gegenwärtigen experimentellen Kenntnisse den umfangreichen mehr als 15 Jahre Arbeit umfassenden Versuchssereine von HOUSSAY und seinen Mitarbeitern. Sie veröffentlichten ihre Ergebnisse in zahlreichen Arbeiten, aber auch Nachuntersuchungen fanden in großer Anzahl statt. Wir müssen deshalb im Hinblick auf die vollständige Bibliographie dieser Versuche auf die Vorlesungen von HOUSSAY, ferner auf das Übersichtsreferat von HOUSSAY und RUSSEL verweisen.

HOUSSAY und seine Mitarbeiter haben ihre Untersuchungen auch auf die mit der Hypophyse zusammenhängenden Stoffwechselprobleme ausgedehnt. Das erste Problem war durch die Entfernung der Drüse bzw. des Vorderlappens gegeben: wie sich Kohlehydratstoffwechsel und Insulinwirkung nach diesen Eingriffen gestalten; das zweite Problem bildet die Wirkung der Operation auf den experimentellen Diabetes. Schon hier sei bemerkt, daß die Entfernung des sog. Hinterlappens, der richtiger Neurohypophyse heißt, wegen seiner geringen Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel die Versuchsergebnisse kaum beeinflußt. Da die verschiedenen Tierarten auf die Entfernung der Hypophyse verschieden reagieren, wurden die Versuche (und auch die Nachuntersuchungen) an einer ganzen Serie von verschiedenen Tierarten, kalt- und warmblütigen, an Säugetieren, von den niedrigeren aufwärts bis zu gewissen Affen, durchgeführt und vielfach wiederholt.

Bezüglich der ersten Frage wurde schon erwähnt, daß CUSHING bei den mit dem Untergang der Hypophyse einhergehenden Krankheiten eine erhöhte Kohlehydrattoleranz fand. Auch an normal ernährten Tieren wird die Kohlehydrattoleranz nach Entfernung der Hypophyse erhöht. Die Toleranzzunahme äußert sich besonders bei der peroralen Belastung, wahrscheinlich infolge einer verlangsamten Resorption. Der Blutzucker ist normal, wie auch die Kohlehydratreserven in der Leber und Muskulatur normal sind. Die bei hypophysenlosen Tieren auf verschiedenen Wegen hervorgerufene Hyperglykämie erreicht nie solche Grade, wie an den Kontrolltieren. Die Versuche von HOUSSAY und MAGENTA in den Jahren 1924—27—29 zeigten, daß die Tiere nach experimenteller Hypophysenentfernung gegen die blutzuckerherabsetzenden Einflüsse sehr empfindlich werden. Diese Tiere reagieren schon auf den einfachen Hunger mit schweren krisenartig auftretenden hypoglykämischen Erscheinungen. Diesbezügliche Versuche wurden von SOSKIN und BRAIER an Hunden, von LONG an Katzen, von RUSSEL an Ratten durchgeführt. Am besten eignet sich zu diesen Versuchen die Ratten, die nach kaum 6—8stündigem Hungern eine

erhebliche Abnahme des Blutzuckers und des Leber- und Muskelglykogens aufweisen. Die Erscheinungen an Katzen und jungen Kaninchen waren dieselben, sie traten aber später auf als bei den Ratten. Doch geht die Glykogenolyse solcher hungernden Tiere langsamer vor sich als in der Leber und den Muskeln der Kontrolltiere, wenn letztere mit Pilocarpin behandelt oder asphyktisch gemacht werden. Nach 18—24 Stunden verlangsamt sich der Glykogenschwund der Ratten und die Tiere können noch kurz vor ihrem Tode mit Zucker gerettet werden. Der RQ. dieser Ratten war hoch, woraus auf den allmählichen Verbrauch der Zuckerreserven geschlossen werden kann.

Verabreicht man dem hungernden hypophysenlosen Tiere Phlorrhizin, so entwickeln sich besonders rasch eine verhängnisvolle Hypoglykämie; diese Hypoglykämie kann durch Verabreichung von Eiweiß oder Kohlehydrat behoben werden, nicht aber durch Fette allein.

Die hypophysenlosen Tiere sind äußerst insulinempfindlich. Sie reagieren auf $\frac{1}{10}$ der im Normaltier wirksamen Dosis. Zahllose Untersuchungen an Kröten, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden und Affen führten eindeutig zu diesem Ergebnis. Die Insulinhypoglykämie dauert bei diesen Tieren sehr lange und geht mit schweren Symptomen, auch Krämpfen, einher. Die Transplantation eines Vorderlappens verhütet die schweren Insulinsymptome, der Hinterlappen ist dagegen unwirksam. HOUSSAY und BLASOTTI entfernten das Pankreas der hypophysenlosen Tiere; der Diabetes trat in ganz milder Form auf.

Die Entfernung der Hypophyse zieht auch beim experimentellen Pankreasdiabetes ganz charakteristische Erscheinungen nach sich: eine wesentliche Milderung der diabetischen Symptome, und zwar, laut eindeutigen Versuchsergebnissen, an allen Versuchstieren (Kröte, Katze, Ratte und Hund). Diese Erscheinung wurde nach seinem Entdecker HOUSSAY-Phänomen benannt. Auch der in obiger Weise doppelt operierte Hund — ein sehr geeignetes und bedeutungsvolles Versuchsobjekt — wird in den wissenschaftlichen Arbeiten beim Namen „HOUSSAY-Hund“ zitiert.

HOUSSAY und BLASOTTI haben nachgewiesen, daß der Pankreasdiabetes nach Entfernung der Hypophyse wesentlich milder wird. Der Insulinbedarf ist minimal; Hyperglykämie und Glykosurie lassen nach; die Zuckerausscheidung beträgt in 24 Stunden 0,5—10 g, obwohl vor der Operation der pankreasdiabetische Hund in 24 Stunden 50—70 g Zucker entleert hatte; auch die Polyurie wird milder; der Glykogengehalt der Leber und Muskulatur kann normal sein; die Gewichtsabnahme ist erheblich geringer; die Lebensdauer des Tieres wird länger; wie schon erwähnt, ist der Insulinbedarf gering, es kann sogar mit dem Insulin ausgesetzt werden. Ketonämie und Ketonurie sind höchstens in Spuren vorhanden, die Lipämie ist belanglos. Die Stickstoffausscheidung ist geringer als beim pankreaslosen Hunde. Der Grundumsatz ist normal oder kaum erhöht. Es kann am HOUSSAY-Hunde dem geringen Insulinbedarf entsprechend nach Hungern oder Insulininjektion schwere Hypoglykämie beobachtet werden; sowohl die spontane als auch die Insulinhypoglykämie reagiert auf Zucker und kann mit entsprechenden Mengen behoben werden. Ein solches Tier retiniert den intravenösen oder peroral verabreichten Zucker teilweise oder gänzlich. Auf Zuckerverabreichung steigt der RQ. an, beinahe wie beim Normaltier. Die nach Belastung entstehende Blutzuckerkurve zeigt einen im Verhältnis zum normalen verschleppten hyperglykämischen Teil, doch verläuft auch dieser

Teil erheblich schneller als beim nur-diabetischen Tier. Bekommt das Tier täglich Zucker, so wird sein Zustand allmählich schwerer. Sein Blutzucker ist im Hungerzustande normal oder, nach längerem Hungern, stark herabgesetzt; nach dem Fressen können Werte bis 300 mg-% beobachtet werden. Der Beweis für die spezifische Wirkung des HVL. wurde durch den Versuch geliefert, daß am HOUSSAY-Hund die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels wieder in voller Schwere auftreten, wenn ihnen HVL.-Auszüge injiziert oder HVL. transplantiert werden.

Ferner sind, zur Ergänzung des von HOUSSAY geschilderten Bildes, folgende Bemerkungen den Obigen hinzuzufügen. Das HOUSSAY-Tier kann weder als vom Diabetes geheilt, noch als gesund angesehen werden. Sein Zustand schwankt zwischen den Extremen der Hyperglykämie und Hypoglykämie; auffällig ist in dieser Hinsicht die Ähnlichkeit dieses Zustandes mit demjenigen von Hunden die nach *Pankreas- und Leberentfernung* mit Dextrose behandelt wurden (MANN und MAGATH). Das HOUSSAY-Tier hat einen gewissen Insulinbedarf, da sein Zustand durch Kohlehydratfütterung verschlimmert werden kann, ist aber insulinempfindlich. Das Tier siecht trotz regelmäßiger Ernährung langsam dahin und geht nach 6—9 Monaten unter ständiger Gewichtsabnahme und allmählich zunehmender Schwäche ein. Auffällenderweise zeigen diese Tiere trotz der Hypophysenentfernung weder Symptome des Diabetes insipidus, noch welche, die an die SIMMONDSSCHE Krankheit des Menschen erinnern. COREY und BRITTON beobachteten nach der Exstirpation der Hypophyse eine vorübergehende Polydypsie. Nach HANN kommt beim Diabetes insipidus die Polyurie erst dann zustande, wenn nebst Insuffizienz des Hinterlappens der Vorderlappen noch funktionsfähig ist; das Ausbleiben der Erscheinungen des Diabetes insipidus wird nun verständlich, da der Tierversuch die ganze Drüse entfernt. Laut REISS' Angaben weisen nach dem Eingriff besonders die jungen Tiere Störungen des Wachstums und der Knochenbildung, Ausbleiben der Geschlechtsreife und Atrophie der Genitalorgane auf.

Die wichtigste Folgerung, die man aus diesen Versuchen ziehen kann, ist, daß die pankreaslosen Tiere nach Entfernung ihrer Hypophyse sich gleich, wie nach Entfernung der Leber verhalten. Im letzteren Falle erfolgt ein katastrophaler Blutzuckersturz, wie beim nichtdiabetischen Tiere; das Leben dieser Tiere konnte nur durch Zuckerdarreichung verlängert werden. Während des Hungerns der HOUSSAY-Tiere kommt es zu ganz ähnlichen, schweren hypoglykämischen Zuständen. Schon diese Ähnlichkeit weist darauf hin, daß die Hypophyse ihre Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel über die Leber ausübt und infolge der Entfernung des Vorderlappens wahrscheinlich die Glykoneogenese in der Leber aufhört.

Manche Forscher ziehen auch die Möglichkeit in Betracht, daß der Zucker im HOUSSAY-Hunde vielleicht anders als durch Oxydation verschwindet.

Der in den Organismus gelangte oder dort entstehende Zucker kann doch auf drei verschiedenen Wegen aus dem Kreislaufe verschwinden: entweder wird er zum Glykogen polymerisiert, oder von den Geweben aufgenommen, oder aber unmittelbar verbraucht, d. h. oxydiert. Angenommen, daß das Leben der HOUSSAY-Tiere wahrscheinlich durch das Ausbleiben der Ketonkörperbildung verlängert wird, muß bei dem Abbau der Kohlehydrate die direkte Oxydation überwiegen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß der

Fettstoffwechsel verändert wird (RUSSEL, SOSKIN). Schließlich kann der Angriffspunkt des Vorderlappens in der peripheren Zuckeroxydation liegen: dieser Prozeß wird im pankreaslosen Hunde von der Hypophyse gehemmt; durch Entfernung des hemmenden Organs fällt auch die hemmende Wirkung weg.

Die Oxydation des Zuckers im diabetischen oder diabetischen und hypophysenlosen Organismus steht außer Frage. Die Oxydation ist ja eine grundlegende Eigenschaft der Zelle, welche auch von der Struktur der Gewebe unabhängig ist; auch der Gewebsbrei entfaltet eine oxydative Tätigkeit, insofern die Zerreibung die Zellstruktur intakt läßt. Selbstverständlich dürfen diese oxydativen Vorgänge mit denen der hochorganisierten Tierkörper nicht verglichen werden. Die biochemische Grundlage der beiden Oxydationen ist identisch, ihr Wesen aber, da aus dem System der Regulationen herausgerissen, unterscheidet sich im Mangel an Regulation, ist also weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht identisch; der Gewebsbrei kann nur den leicht oxydierbaren Zucker verbrennen. Die einzelnen mit hochgradiger Genauigkeit arbeitenden und mit einander verknüpften Funktionen des lebenden Organismus werden gerade durch die Regulationen dermaßen verbunden, als ob in ihnen eine gewisse Zweckmäßigkeit vorherrschend wäre. Die großen Schwankungen im Blutzucker der HOUSSAY-Tiere und gleichzeitig auch in ihrem allgemeinen Zustand weisen darauf hin, daß hier neurohormonale Regulationen höherer Ordnung ausgeschaltet worden sind. Wenn wir die Erscheinungen aus diesem Gesichtspunkte betrachten, können wir auch die schöne Analogie von YOUNG annehmen, laut welcher der Kohlehydratstoffwechsel durch Hypophyse und Insularsystem in gleicher Weise reguliert wird, wie die Herztätigkeit durch ihre doppelte Innervation. Nach Durchschneidung des Vagus und Sympathicus arbeitet das Herz nach seinem eigenen Rhythmus (Urrhythmus) weiter; die Regulation wird von Zentren niederer Ordnung übernommen. Im HOUSSAY-Tier hört die zentrale Hemmung und Stimulierung der Glykoneogenese in ähnlicher Weise auf; die Gewebe der Peripherie, da sie von der antagonistischen miteinander Gleichgewicht haltenden Wirkung der zentralen Regulation befreit worden sind, setzen ihre oxydative Tätigkeit auf einer primitiven Stufe fort.

Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel.

Nun kann die Wirkung des HVL. auf den Kohlehydratstoffwechsel auf zweierlei Art vorgestellt werden. Entweder wird die Glykoneogenese gesteigert oder die Zuckeroxydation in der Peripherie (besonders in den Muskeln) gehemmt; vielleicht liegt eine Kombination der beiden Wege vor, in welchem Falle das Stoffwechselhormon des HVL. einen Antagonisten des Insulins darstellt. Ziehen wir zunächst von den uns zur Verfügung stehenden Daten jene in Betracht, welche die Wirkung auf die Glykoneogenese bestätigen.

a) Die Frage der Glykoneogenese.

1: Nach Hypophysenentfernung wird ein normales Tier für jede zur Hypoglykämie führende Einwirkung äußerst empfindlich. Nach HOUSSAY fallen die jungen Kaninchen und Macacusaffen schon vor dem Ablauf der ersten 24 Stunden des Hungerns in hypoglykämisches Koma. Eine andere Erscheinung der Insulinempfindlichkeit, nämlich die Reaktion mit Krämpfen und Koma auf geringe Insulindosen, wurde bereits früher erwähnt. Ähnlich reagieren auf Hungern

und Insulin die HOUSSAY-Tiere. Wie bei der Analyse der Hypoglykämie erörtert wurde, liegt die Ursache in beiden Fällen in der Hemmung der Glykoneogenese. Die hypoglykämische Krise der HOUSSAY-Tiere kann mittels Zucker- oder Fleischernährung verhütet werden, nicht aber durch Fette. Da nun die Blutzuckerkonzentration des normalen hungernden Tieres normal bleibt, am HOUSSAY-Tier dagegen sich eine schwere Hypoglykämie entwickelt, folgert SOSKIN, daß der HVL die Fettverwandlung in Zucker beeinflußt. Weiter oben wurde schon die Annahme, daß der Blutzuckerspiegel des hungernden Normalhundes durch die Verwandlung der Fette in Kohlehydrate innerhalb der Leber aufrechterhalten wird, ausführlich erörtert. Die Tatsachen, daß beim pankreasdiabetischen Tier nach Entfernung der Hypophyse die sonst im Hungerzustande zu beobachtende Fettwanderung aus den Fettdepots nach der Leber nicht erfolgt, weder Lipämie noch eine Fettleber entstehen und die als Zeichen der gesteigerten Fettumwandlung in Kohlehydrate auftretende Ketonkörperbildung aufhört oder unbedeutend wird, weisen auf eine hochgradige Störung des Fettstoffwechsels hin. Auffallenderweise bekommt das HOUSSAY-Tier bei ausschließlicher Fleischernährung keine Hypoglykämie; demnach sollte die Leber die Fähigkeit besitzen, aus Eiweißkörpern auch in Abwesenheit der Hypophyse Kohlehydrat zu erzeugen. Dies bezieht sich aber nur auf die von außen eingeführten Eiweißkörper; die eigenen scheint der Organismus nicht angreifen zu können. Wie GEIGER sich ausdrückt, ist der Schlüssel, der das Schloß aufzumachen imstande wäre, mit der Hypophyse verloren gegangen. Die Untersuchungen von ASHWORTH and COWGILL widersprechen dem in gewisser Beziehung. Der Grundumsatz sinkt bei hypophysektomierten Ratten um 60%; dabei ist eine Veränderung des endogenen Stickstoffverlustes kaum zu beobachten. Doch scheint es, daß die zur Verfügung stehende Eiweißvorräte geringer sind als bei den normalen Kontrolltieren. Sicherlich ist der Verbrauch des wertvollen Eiweißvorrates des Organismus nur unter gewissen Umständen möglich; über die Verwendung verfügt die Hypophyse. Deshalb kann der Körper nach Entfernung der Hypophyse seine eigenen Eiweißreserven anscheinend nicht mehr ausreichend mobilisieren.

2. Die Stickstoffausscheidung des HOUSSAY-Tieres ist kaum höher als die eines normalen. Der D/N-Quotient ist niedrig, ein Zeichen der Abnahme bzw. Hemmung der Eiweißumwandlung in Kohlehydrate. Da die Entfernung der Schilddrüse eine solche Verminderung des Quotienten nicht hervorruft, kommt die Wirkung am HOUSSAY-Tier nicht über die Schilddrüse zustande. Beim hungernden hypophysenlosen Hunde oder beim Phlorrhizindiabetes des hypophysenlosen Tieres erhält man dasselbe Ergebnis.

3. Die Verabreichung von HVL.-Auszügen ruft am HOUSSAY-Tier die Steigerung der Zucker- und Stickstoffausscheidung hervor; das D/N-Verhältnis wird demzufolge höher. Bei den an Phlorrhizindiabetes leidenden Tieren kann dieselbe Erscheinung beobachtet werden.

4. Nach HOUSSAYS Untersuchungen soll der HVL.-Auszug, der laut vorher zitierten Daten die diabetischen Symptome wieder verstärkt, vor allem nur bei Anwesenheit der Leber wirksam sein. Denn die Entfernung der Geschlechtsdrüsen, des Nebennierenmarkes und der Schilddrüse ließ die diabetogene Wirkung des Vorderlappens vollständig zur Geltung kommen. An Kröten erschien die diabetogene Wirkung nach Entfernung der Nebenniere, des Pros- und Mesencephalons, der Verdauungsorgane und auch der Lungen. Zur

Entstehung der diabetogenen Wirkung ist aber die Leber unentbehrlich; demnach wirkt der HVL. auf die extrapankreatischen und intrahepatischen intermediären Stoffwechselforgänge. HIMMSWORTH und MCNAIR SCOTT haben an Kaninchen nachgewiesen, daß der glykotrope (diabetogene) Faktor seine insulinantagonistische Wirkung nur bei Anwesenheit der Leber ausübt.

LONG und LUKENS erklären die nach Entfernung des HVL. zustande kommende Besserung des Pankreasdiabetes durch die hochgradige Abnahme der Glykoneogenese aus Eiweißkörpern. Auch COPEs Versuche an hypophysenlosen Tieren enthalten Hinweise auf die große Bedeutung der Leber. Er fand an Kaninchen nach Entfernung des HVL. eine Abnahme des endogenen Kohlehydrates. Der normale Blutzuckerspiegel im Hungerzustand wird solange aufrechterhalten, bis die Leber Glykogen enthält; da diese Vorräte an jungen Kaninchen schnell (in einigen Stunden) erschöpfen, tritt infolge des Glykogenmangels ein rapider Blutzuckerabfall bis zum Niveau der Krampfbereitschaft ein. Diese Tiere weisen mit denen, deren Leber entfernt wurde, eine auffallende Ähnlichkeit auf. Der Zuckerverbrauch ist dementsprechend nicht gehemmt; die Leber bildet aus dem intravenös verabreichten Traubenzucker Glykogen, ohne es fixieren zu können. In einer anderen Fassung kann die Beschreibung des Zustandes folgenderweise ausgedrückt werden: Wegen der Abwesenheit der Hypophyse kommt die die Glykoneogenese hemmende Wirkung des Insulins voll zur Geltung, weshalb die Leber im Hungerzustand keinen Zucker bilden kann. Nach KÉPINOV und GUILLAUMIE nimmt in diesen Tieren die Insulinproduktion zu.

In den Versuchen von COPE und THOMSON erhielten die hypophysenlosen Kaninchen Adrenalin; die Menge der Blutmilchsäure stieg an, dennoch konnte die Leber nicht in dem Maße wie in Normaltieren Glykogen erzeugen. Dieser Versuch zeigt, daß der HVL. auch an der Verwendung der Blutmilchsäure teilnimmt. An Normaltieren wurde nach HVL.-Entfernung die Zunahme des Leberglykogens nach Insulininjektion ebenfalls nicht beobachtet.

Nachstehende Beobachtungen scheinen geeignet, die auf die Glykoneogenese ausgeübte hemmende Wirkung des HVL. mit seiner oxydationshemmenden Wirkung, welche an der Peripherie zur Geltung kommt, in Einklang zu bringen.

b) Die Frage der Hemmung des peripheren Zuckerverbrauches.

1. Die erhöhte Insulinempfindlichkeit der hypophysenlosen Normaltiere spricht für die gesteigerte Zuckeroxydation.

2. Die gesteigerte Neigung der hypophysenlosen Tiere zur Hypoglykämie (sie soll nach RUSSEL besonders bei Ratten vorkommen) scheint für die beschleunigte Erschöpfung der Kohlehydratdepots zu sprechen; der Zweck dieses Vorganges soll die Versorgung der gesteigerten Oxydationen sein. Hypophysenlose Kaninchen brauchen zur Aufrechterhaltung ihres Blutzuckerspiegels mehr Kohlehydrate als normale. Nach CAMPOS, CURTUCHET und LANARI (zit. nach HOUSSAY) kann der Blutzuckerabfall des Frosches nach Leberentfernung durch HVL.-Transplantation verhindert werden.

Hier sei auf einige Versuche, die mit unserem Problem wenigstens indirekt zusammenhängen, hingewiesen.

Die ausgeschnittenen Gewebe des pankreasdiabetischen Tieres verbrauchen weniger Zucker als die aus Normaltieren stammenden Gewebsteile. Diese Frage

wurde von RICHARDSON 1930 an Muskel- und Nierenschnitten in einer Zuckerkonzentration von 200 mg-% untersucht und obiges Ergebnis aus dem Sauerstoffverbrauch und dem Verhalten des R.Q. festgestellt. LOVATT EVANS untersuchte die Zucker- und Milchsäurebilanz an aus normalen und pankreaslosen Tieren stammenden Herzen und fand, daß das Herz des diabetischen Tieres weniger Zucker verbrauchte als das normale, obwohl die Blutzuckerkonzentration in beiden Fällen identisch war.

SHORR fand am überlebenden Muskel des HOUSSAY-Tieres eine Steigerung der oxydativen Vorgänge und des R.Q. Die Fähigkeit der isolierten Muskel, Milchsäure zu verwenden, nahm zu, sie erreichte sogar den Normalwert. FAZEKAS, CAMPBELL und HIMWICH konnten den Anstieg des R.Q. an ausgeschnittenen Nierenschnitten des HOUSSAY-Tieres nicht beobachten. Sie sind der Ansicht, daß der Muskel sich anders verhält; die Steigerung des R.Q. des lebenden Tieres sei als eine Resultante sämtlicher im Organismus ablaufenden Oxydationen aufzufassen.

Bei den Untersuchungen MARKS, die er an eviscerierten Spinalkatzen durchführte, hat es sich herausgestellt, daß der HVL.-Extrakt einen hemmenden Einfluß auf die periphere Insulinwirkung ausübt. Wenn er nämlich mit HVL.-Extrakt vorbehandelten Tieren Insulin einspritzte, sank der Blutzucker in beträchtlich geringerem Maße und es bildete sich bedeutend weniger Muskelglykogen als bei den nur mit Insulin behandelten Kontrolltieren. In den seltenen Fällen, wo der Blutzucker dennoch sank, vermehrte sich das Muskelglykogen nicht und so verschwand der Zucker auf unbekannte Weise.

Die Besserung des Diabetes des HOUSSAY-Tieres wird demgemäß zum Teil der Abnahme der Glykoneogenese, insbesondere der aus Eiweißkörpern, zugeschrieben. Hierfür sprechen einerseits die Abnahme des D/N-Quotienten, andererseits die Zunahme der Stickstoffausscheidung nach HVL.-Injektion. Zum Teil ist aber anzunehmen, daß auch der Kohlehydratstoffwechsel einen mehr normalen Verlauf nimmt; hierfür sprechen wieder die Zunahme des R.Q., die Zurückhaltung gewisser Kohlehydratmengen, die gefundenen normalen Glykogendepots und die erhöhte Oxydation.

Diskussion über die Korrelation zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebenniere.

Dieser unsererseits als für die wahrscheinlichste gehaltene Auffassung wurde von vielen Seiten widersprochen und es wird kaum uninteressant sein, den bedeutendsten Gegenargumenten einen entsprechenden Platz zu geben.

1. Nach vollständiger Entfernung der Nebenniere wird das Tier ebenso insulinempfindlich wie nach der Entfernung des HVL. Auch andere Hypoglykämie verursachende Umstände, wie Hungern und Muskelarbeit, kommen nach Nebennierenentfernung in erhöhtem Grade zur Geltung. Zahlreiche an Addison-Kranken gewonnene Erfahrungen bestätigen diese Versuchsergebnisse. Nach diesen soll der Grund der Insulinempfindlichkeit des hypophysenlosen Tieres im Ausfall der gegenregulierenden Tätigkeit der Nebennieren gesucht werden. Hieraus wieder folgt, daß die Impulse des HVL. durch die Nebenniere vermittelt werden. Dieser Annahme widerspricht aber der Befund von HOUSSAY und MARZOCCO an hypophysenlosen Tieren. Laut diesem entspringt die Abnahme des durchschnittlichen Nebennierengewichtes nach HVL.-Entfernung einer

Atrophie der inneren Rindenteile, da die Marksubstanz ihre Größe, Struktur und chromaffinen Eigenschaften vollkommen beibehält. Nach anderen Untersuchungen ist der Adrenalingehalt der Nebenniere nach HVL.-Exstirpation annähernd normal und die Sekretion des Adrenalins erfolgt regelmäßig (ROGOFF, NIXON, STEWART und MARCUS). Doch erbrachten die Untersuchungen von ZUCKER, BERG und seinen Mitarbeitern über die reaktive, die Insulinhypoglykämie aufhebende Wirkung der Nebennieren in der letzten Zeit ganz unerwartete Ergebnisse. Ihre Untersuchungen sind bedeutungsvoll. Sie führten ihre Versuche in drei Serien durch. In der ersten Gruppe wurde die Insulinwirkung an Tieren (Hunde und Katzen) untersucht, deren Nebennierenmark vollkommen entfernt wurde. Da einige Versuche 108 Tage nach dem Eingriff angestellt wurden, besteht kein Zweifel, daß die Operation bestens bestanden wurde. Aus diesen Versuchen ging hervor, daß die Insulinhypoglykämie auch ohne Nebennierenmark behoben werden konnte, indem der Blutzucker sein normales Niveau erreichte; nur der Tiefpunkt des Blutzuckerabfalls war niedriger als bei Normaltieren. Die Verfasser gelangten zum Schluß, daß das Nebennierenmark in diesem Mechanismus nicht unentbehrlich ist.

In der zweiten Gruppe entfernten sie beide Nebennieren. Infolge entsprechender Behandlung (die Tiere erhielten 1—1,5 E. Insulin pro Kilogramm nach dem Eingriff) gingen von 4 Katzen 3 unter hypoglykämischen Erscheinungen ein. 72 Stunden nach der Operation kehrten die Tiere nicht einmal auf $\frac{1}{2}$ E. Insulin zu sich, ein Tier starb sogar auf $\frac{1}{10}$ E. pro Kilogramm. Es bestand aber die Möglichkeit der Erholung auch 72 Stunden nach der vollständigen Nebennierenentfernung und der Blutzucker hätte aus der Hypoglykämie sein normales Niveau langsam erreichen können. In der dritten Gruppe hat man die Tiere nach vollständiger Nebennierenentfernung mittels Cortin am Leben gehalten. Der Blutzucker dieser Tiere kehrte, obwohl die Neigung zur Hypoglykämie ziemlich groß war, langsamer als im Normaltier zum normalen Wert zurück. Die Forscher wiederholten ihre Versuche an Katzen, deren Nebennieren infolge Splanchnicusdurchschneidung entnervt wurden. Sie fanden, daß hier, wie nach Entfernung des Nebennierenmarkes, nur die Reaktion innerhalb der Gefahrszone (emergency reaction) bzw. deren Mechanismus aufgehoben worden war, es gelang aber nicht, die vom Zustande des ganzen Organismus abhängende Blutzuckerregulation durch die Ausschaltung der Nebennieren vollkommen einzustellen.

2. Eine Insulindosis, die an Normaltieren bloß einen geringfügigen und kurzdauernden Blutzuckerabfall hervorruft, verursachte in den Versuchen von CORKIL, MARKS und WHITE an Kaninchen 10—14 Tage nach Hypophysenentfernung eine Senkung bis zu 30 mg-%, obwohl die Leber einiger Tiere noch reichlich Glykogen enthielt. Trotz des beträchtlichen Gehaltes der Leber an Glykogen ließ sich der Blutzucker dieser Tiere weder durch Pituitrin, noch durch Adrenalin erhöhen. Die Autoren behaupten nun, daß das Glykogen dieser Tiere der Adrenalinwirkung schwerer zugänglich ist. Bei hypophysenlosen Tieren konnte eine Blutzuckerzunahme weder mittels Adrenalin noch durch Dextrose (5 g) erzielt werden. An anderen Tierarten fanden andere Autoren ähnliche Verhältnisse, wodurch die Ansicht gerechtfertigt erschien, daß im hypophysenlosen Organismus die Glykogenolyse gehindert sei, weil das Adrenalin seine Wirkung eingebüßt hat. Diese Auffassung wurde auch dadurch unterstützt, daß im hypophysen-

losen Tiere die Adrenalinwirkung gesteigert werden und die Glykogenolyse zurückkehren kann, wenn diese Tiere HVL.-Extrakte bekommen. Kurz zusammengefaßt, das hypophysenlose Tier ist nicht in der Lage, seine Zuckervorräte zu mobilisieren.

Die Versuche von RUSSEL und G. T. CORI sprechen gegen die Annahme der herabgesetzten Adrenalinempfindlichkeit und das Ausbleiben der Glykogenolyse im hypophysenlosen Tiere. Sie injizierten den normalen und hypophysenlosen Ratten das Adrenalin *subcutan* und fanden, daß seine Wirkung, gemessen am Muskelglykogen, Blutzucker, an Hexosemonophosphorsäure und Dextrosetoleranz, an hypophysenlosen Ratten geringer war. Der Unterschied ließ sich ausgleichen, wenn die Verabreichung nicht *subcutan*, sondern in langsamer intravenöser Infusion erfolgte. Die Resorption des Adrenalins aus dem subcutanen Gewebe des hypophysenlosen Tieres scheint langsamer zu sein als aus denen der Normaltiere; es handelt sich also nicht um einen Wirksamkeits-, sondern um einen Resorptionsunterschied.

Die bei hypophysenlosen Tieren nach der HVL.-Injektion verstärkte Adrenalinwirkung führt eventuell nicht über den Abbau des Leberglykogens, sondern des Muskelglykogens zur Hyperglykämie. Die Tatsachen, daß beim hypophysenlosen Tiere auf Adrenalin nicht nur der Blutzucker, sondern auch die Blutmilchsäure ansteigt, ferner, daß bei demselben Tier nach Adrenalininjektion in der Leber weniger Glykogen entsteht, sprechen für eine Störung des Muskelglykogenabbaues. Diese Auffassung wird noch durch MARKS' Beobachtungen unterstützt; er fand an eviscerierten Katzen, daß die auf die Muskelglykogensynthese ausgeübte Wirkung des Insulins durch HVL. herabgesetzt wird. Die Entscheidung dieses Problems steht noch aus; weitere, an verschiedenen Tierarten unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen und sonstigen Bedingungen durchzuführende Versuche sind berufen, in dieser Frage Klarheit zu schaffen.

Fortsetzung der Diskussion. Wirkung der Nebennierenrinde auf den Kohlehydratstoffwechsel im pankreaslosen Tiere.

3. ZWEMER und SULLIVAN fanden den Mittelwert des Blutzuckerspiegels an 109 Katzen bei 106 mg-%; dieser Wert wurde durch die Entfernung des Nebennierenmarkes kaum beeinflusst. Nach partieller Entfernung der Rinde sank der Mittelwert auf 94,5 mg, nach Totalentfernung auf 83 mg am 4. und 69 mg zwischen dem 5. und 11. Tage. LONG und LUKENS entfernten das Pankreas und beide Nebennieren der Katzen. Die Tiere überlebten die Operation um 16—28 Tage, obwohl nach alleiniger Pankreasentfernung das Tier nur 4 Tage lang lebte. Die Hyperglykämie und Glykosurie dieser doppelt operierten Tiere war im Vergleich zum pankreas-diabetischen Zustand wesentlich verringert. Ketonurie war nur in Spuren und ohne Azidose vorhanden. Die Stickstoffausscheidung nahm nicht zu, der D/N-Quotient blieb niedrig. Diese Forscher entfernten an Katzen beide Nebennieren; die Tiere wurden 1—4 Wochen lang mittels wirksamer Rindenauszüge am Leben behalten. Wenn die Bauchspeicheldrüse dieser Tiere nachträglich entfernt wurde, meldete sich der Diabetes in ganz milder Form, ohne Ketonurie. Die Erhöhung der Cortindosis führte weder zur Acetonurie noch zu einer Verschlimmerung der Glykosurie. An 2 Katzen entfernten sie gleichzeitig die Hypophyse, das Pankreas und beide Nebennieren. Dieser schwere Eingriff wurde um 15—21 Tage überlebt; die Erscheinungen

ähnelten jenen, die nach der Entfernung der Hypophyse und des Pankreas oder des Pankreas und beider Nebennieren auftraten. Bei nebennieren- und pankreaslosen Katzen konnten die Autoren im Gegensatz zu den pankreaslosen und HOUSSAY-Tieren durch HVL.-Auszüge keine diabetogene Wirkung erzielen.

LONG erzielte bei pankreaslosen Tieren durch Injektion von Cortin oder ähnlichen Präparaten eine ausgesprochene diabetogene (den Diabetes verschlimmernde) Wirkung. Nach diesen Versuchen wäre das im Kohlenhydratstoffwechsel wirksame Agens der Nebenniere in ihrer Rinde zu suchen; die erwähnten Angaben sprechen dafür, daß die diabetogene Wirkung des HVL. mit seiner Wirkung auf die Nebennierenrinde identisch und die Milderung der diabetischen Erscheinungen am HOUSSAY-Tiere nach Hypophysenentfernung als Folge einer nach Hypophysenentfernung zu beobachtenden Atrophie der Nebennierenrinde aufzufassen sei. Doch sprechen zahlreiche Daten gegen diese Annahme. RUSSEL und BENNET haben festgestellt, daß an hungernden Ratten die charakteristischen Erscheinungen der Störung des Kohlehydratstoffwechsels (Hypoglykämie usw.) schon 24 Stunden nach der Hypophysektomie auftreten. Diese Zeit genügt nicht zur Entwicklung der Wechselwirkungen, andererseits ist in den ersten 24 Stunden eine zur Verhinderung der rapiden Erschöpfung der Kohlehydratdepots hinreichende Hormonmenge vorhanden. Im Falle einer intakten Hypophyse kann durch Cortin eine diabetogene Wirkung nicht erzielt werden. Dies wäre ein Hinweis auf die direkte Stoffwechselwirkung des HVL., wie es in bezug auf die Leber angenommen wurde. Die Versuche von COREI und BRITTON zeigen, daß der glykotope Mechanismus der Nebennierenrinde von dem der Hypophyse abweicht. Diese Autoren beobachteten den Stoffwechsel von 98 Ratten, die nach Hypophysektomie 4—5 Wochen lang gemischt ernährt wurden. Diese nichthungernden Ratten zeigten keine wesentliche Änderung des Blutzuckers und des Leber- und Muskelglykogens. Wurden aber die Nebennieren dieser Tiere entfernt, so erfolgte eine ausgesprochene und rapide Abnahme des Blutzuckers, des Muskel- und Leberglykogens. HOUSSAY und BIASOTTI entfernten die Nebennieren von Kröten mittels Kauterisation; nach 24 Stunden fiel der Blutzucker um 21,3% unter den Normalwert. Nach gleichzeitiger Entfernung des Pankreas und der Nebennieren trat nur ein milder Diabetes auf, der sich durch Cortininjektionen nicht beeinflussen ließ, aber auf HVL.-Behandlung schwerer wurde. Das Ergebnis einer gleichzeitigen Entfernung von Pankreas, Nebennieren und Hypophyse, war ebenfalls ein leichter Diabetes. Cortin war auch in diesem Falle unwirksam; die Verabreichung eines HVL.-Auszuges führte zur Entwicklung eines Volldiabetes. Im Institute von HOUSSAY führten LEWIS, TURCATTI und LELOIR folgende Versuche aus: Zunächst entfernten sie die Bauchspeicheldrüsen der Hunde und *eine* Nebenniere; darauf behandelten sie die Hunde mit Insulin und nach der Heilung entfernten sie auch die andere Nebenniere. Nach Aussetzen des Insulins kehrte die Hyperglykämie zurück, sie wurde sogar höher als bei anderen pankreaslosen Tieren; dieser Zustand dauerte bis zum Tode, höchstens unmittelbar vor dem Tode konnte eine Milderung der Symptome verzeichnet werden. LONG u. a. wiederholten ihre oben besprochenen Katzenversuche an Hunden. Die Milderung des Pankreasdiabetes war bei diesen pankreas-nebennierenlosen Hunden nicht so charakteristisch wie bei den Katzen. Nach LONG und LUKENS kommt die Wirkung des HVL. auf den Kohlehydratstoffwechsel nicht ausschließlich an der Nebennierenrinde zur

Geltung; die diabetogene Wirkung des HVL. bleibt beim nebennierenlosen Tiere nicht infolge Mangel an vermittelnder Rindensubstanz aus, sondern wegen der der Nebennierenentfernung folgenden indirekten Stoffwechselstörung. PARKINS, HAYS und SWINGLE beobachteten nach Entfernung der Nebennierenrinde von Hunden meistens nur eine unbedeutende Blutzuckersenkung; es handelte sich vielmehr um eine *Neigung* zur Blutzuckersenkung. Das intra-peritoneal oder intravenös verabreichte Rindenhormon verursachte an nebennierenlosen Hunden keine Blutdrucksteigerung. Der Blutzucker von Hündinnen, deren Nebennieren entfernt wurden, erreichte während der Oestruszeit übernormale Werte; diese Erscheinung hängt vielleicht mit der veränderten Tätigkeit der Hypophyse zusammen. Diese Forscher bestreiten den direkten Zusammenhang zwischen Rindenhormon und Kohlehydratstoffwechsel. BALL und seine Mitarbeiter, ferner GROLLMANN, gelangten zum selben Ergebnis. ALLER und KENDALL stellten Versuche an, deren Ergebnisse die Bedeutung des Mineralstoffwechsels hervorhoben; nach diesen soll die Hormonwirkung der Nebennierenrinde über den anorganischen Stoffwechsel zustande kommen. Sie hielten Hunde sogar 60 Tage nach Nebennierenentfernung am Leben; die Tiere befanden sich in gutem Zustande, obwohl sie täglich nur ein Salzplus, bestehend aus 20 g NaCl und 5 g Natriumcitrat, bekommen haben. Außerdem wurde die Menge der Kaliumsalze in der Diät unter 200 mg gedrückt und als Trinkwasser diente eine 0,6%-ige NaCl-Lösung. Nach KENDALL beeinflußt das Cortin die Verteilung des Kaliums zwischen Geweben und Blut, überdies seine Ausscheidung durch die Nieren. Als besondere Wirkung des Cortins erwähnt er, daß die plötzliche Steigerung des Blutkaliumspiegels durch Cortin verhindert wird. Demnach soll der Tod nach Nebennierenentfernung über Kaliumvergiftung, Exsikkose und Kreislaufinsuffizienz erfolgen.

BRITTON und SILVETTE fanden an nebennierenlosen Tieren, daß gleichzeitig mit dem Fortschreiten der Erscheinungen der Blutzucker sinkt und die Glykogenvorräte der Leber und der Muskeln sich erschöpfen. Nach Cortininjektionen wird der Blutzucker wieder normal und das Glykogen vermehrt sich in der Leber und im Muskel. Hier besteht schon ein gewisser Gegensatz zum hypophysenpankreaslosen Tier, da, wie bereits erwähnt wurde, bei pankreaslosen Tieren der diabetische Zustand nach Hypophysektomie milder wird. Auch findet man nach Hypophysektomie in der Leber der pankreasdiabetischen Tiere Glykogendepots anstatt Glykogenschwund. Früher wurden schon die Ergebnisse von VERZÁR und seinen Mitarbeitern zitiert, die während ihrer die Wirkung der Nebennierenrinde betreffenden Versuche bei nebennierenlosen Tieren eine Abnahme der Phosphorylierung von Kohlehydraten und Fetten nachgewiesen hatten; wegen Abnahme der Phosphorylierung kommt es zur Störung der selektiven Resorption der Kohlehydrate im Darm, ferner zur Beeinträchtigung der Verwandlung der resorbierten Fettsäuren in Neutralfette. Wir erwähnten schon die von VERZÁR erkannte Tatsache, daß das Rindenhormon zur Fettwanderung notwendig ist. Das Ausbleiben der Ketonkörperbildung bei nebennierenlosen Tieren scheint damit zusammenzuhängen. Diesen Tatsachen entsprechend dürfte vielleicht angenommen werden, daß die Fette im intermediären Stoffwechsel in Phosphatide verwandelt werden müssen, um aus den Depots in die Leber gelangen und dort abgebaut werden zu können. Ferner geht aus den Forschungen von VERZÁR und seinen Mitarbeitern hervor, daß die nebennierenlosen Tiere

Lactoflavin nicht in Flavinphosphorsäure verwandeln können, obwohl diesem in der Form des „Gelben Atmungsfermentes“ gebundenen Stoff im intermediären Stoffwechsel eine bedeutende Rolle zukommt. VERZÁR sagt hierüber: „Es ist möglich, daß gerade jene Vorgänge, welche zur Restitution im Muskel, zur selektiven Kohlehydratresorption und zur Fettresorption sowie Fettwanderung notwendig sind, über durch dieses (gelbes Atmungsferment) vermittelte Oxydo-Reduktionen zu Phosphorylierungen führen.“

Es darf nun mit großer Wahrscheinlichkeit behauptet werden, daß die Nebennierenrinde an der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels in einer indirekten Weise teilnimmt, und zwar einerseits durch Regulierung der selektiven Zuckerresorption und der Fettwanderung, andererseits durch die Regulation des Mineralstoffwechsels, insbesondere der Kaliumverteilung. Der nach Entfernung der Nebennierenrinde schwächer werdende Diabetes des pankreaslosen Hundes ist eine Funktion all dieser Ursachen; die Wirkung des HVL. auf den Kohlehydratstoffwechsel ist mit der der Nebennierenrinde nicht identisch bzw. sie erfolgt nicht durch Vermittlung der Nebennierenrinde.

Diskussion über die Frage der Glykoneogenese.

Nun kommen wir auf die Frage der Glykoneogenese zurück. Es wurde behauptet, daß die Glykoneogenese im hypophysenlosen Tiere und auch im HOUSSAY-Tiere eine Abnahme erfährt und die Besserung der Zuckerkrankheit wie auch die Neigung zur Hypoglykämie auf die gehinderte Glykoneogenese zurückzuführen seien. Die Gegner dieser Theorie betonen, daß die hypophysenlosen Tiere auch bei wenig Kohlehydrat enthaltender Diät erhalten werden können und bei dieser Diät eine normale oder kaum herabgesetzte Stickstoffausscheidung aufweisen. Die Stickstoffausscheidung des HOUSSAY-Tieres oder die des hypophysenlosen mit Phlorrhizin behandelten Tieres ist aber niedriger als der Durchschnittswert beim Pankreasdiabetes. Die Stickstoffausscheidung der HOUSSAY-Katzen erhöht sich nach der Injektion von HVL.-Auszügen. YOUNG gelang die künstliche Hervorrufung eines diabetesähnlichen Zustandes, indem er gesunden Tieren HVL.-Auszüge injizierte, aber die Stickstoffausscheidung war auch in diesen Fällen erhöht. Sie wird auch bei Kröten gesteigert, wenn ihnen nach Entfernung der Hypophyse HVL. transplantiert werden. Wir haben keinen Grund anzunehmen, daß es sich in obigen Fällen nur um das einfache Heranziehen der Eiweißkörper in die energetischen Vorgänge handelt und die Stickstoffausscheidung hierdurch, nicht aber durch die Glykoneogenese gesteigert wird. Die Beeinträchtigung der Glykoneogenese äußert sich beim hypophysenlosen Tier in dem Augenblicke, als es hungert oder Insulin bekommt. Hieraus läßt sich vielleicht folgern, daß die Leber nach Hypophysektomie ihre glykoneogenetische Fähigkeit nicht vollkommen einbüßt, sondern nur die Regulation der Glykoneogenese und ihre Anpassung den Ansprüchen des Organismus verloren gehen. Die Erfahrung von SOSKIN, der den hypoglykämischen Zustand durch Fette nicht beheben konnte, ist auch in diesem Sinne zu bewerten. (Der Umstand, daß im hypophysenlosen Tiere gleichzeitig mit dem verlangsamten Grundumsatz alle Stoffwechselforgänge, darunter auch die Glykoneogenese, verlangsamt werden können, dürfte nicht außer acht gelassen werden.)

Innerhalb des Fettstoffwechsels finden übrigens auch schwere Änderungen statt. Nach Verabreichung von HVL. beginnt am normalen, hypophysenlosen

und HOUSSAY-Tiere ein umgekehrter Prozeß: Fettwanderung, Lipämie, Zunahme des Leberfettgehaltes, Ketonurie; alle diese Erscheinungen sind unserer Ansicht nach Zeichen des erhöhten Fettstoffwechsels bzw. der gesteigerten Verwandlung der Fette in Kohlehydrate.

Die Argumente und Gegenargumente betreffs der Hemmung des peripherischen Zuckerverbrauches unter Einwirkung des HVL. behandelten wir schon an entsprechenden Stellen.

Epikrise: Die humorale Blutzuckerregulation.

Nun möchten wir auf Grundlage der experimentellen Ergebnisse den Vorgang der humoralen Blutzuckerregulation darstellen. Soviel ist ersichtlich, daß zwischen dem „glykotroper“ oder „diabetogener Faktor“ genannten Prinzip des HVL. und dem Insulin, das von BEST antidiabetogener Faktor genannt wurde, ein Antagonismus besteht. Das dynamische Gleichgewicht zwischen der Glykoneogenese, die in der Leber, und dem oxydativen Verbrauch, der in der Peripherie erfolgt, ist diesem Antagonismus zuzuschreiben. Unter normalen Verhältnissen beruht die Blutzuckerregulation zum größten Teil auf dem harmonischen Zusammenwirken dieser Hormone; ihnen kommt die Aufgabe zu, den Blutzuckergehalt vor jeder für das Leben gefährlichen Schwankung zu verhüten. Das HVL.-Hormon und das Insulin erledigen über die Kontrolle des Kohlehydratstoffwechsels und der Glykoneogenese die sog. Tiefenregulation des Eiweiß- und Fettstoffwechsels, eine dem Baustoffwechsel entsprechende Funktion, da diese Vorgänge im Auf- und Abbau des Organismus regelmäßig vorkommen. Der Hinterlappen der Hypophyse, die Schilddrüse und die Hormone der Nebennieren entsprechen den alltäglichen Forderungen des sog. Umsatzstoffwechsels. Die Schilddrüse regelt die in den Zellen ablaufenden Oxydationen; das Nebennierenmark und — wahrscheinlich unter der Wirkung des Nebennierenmarkes — der Hinterlappen der Hypophyse (Neurohypophyse) helfen dem zur Oxydation immer nötigen rasch verwertbaren Brennstoff, den Traubenzucker zu mobilisieren und bestimmen die Intensität der Mobilisation entsprechend den Forderungen des Organismus (bei Fieber, während Arbeit ist der Bedarf größer). Die Nebennierenrinde nimmt an der Regulation des Blutzuckers nicht direkt teil, sondern spielt in der Phosphorylierung eine die zwei funktionellen Systeme verbindende Rolle. Ihre Rolle erstreckt sich auf die Resorption der Kohlehydrate und Fette, Transport, intermediäre Stoffwechselfvorgänge, Aktivierung des gelben Atmungsfermentes, Rückresorption des Zuckers in der Niere durch Phosphorylierung. Diese Funktionen scheinen unter HVL.-Einfluß zu stehen. Der Einfluß der Geschlechtshormone hat insofern eine Bedeutung, als Follikulin über die höheren sexuellen Zentren auf den HVL. hemmend wirkt (ZONDEK, BARNES, REGAN und NELSON, FISCHER und ENGEL).

Nachstehende Abbildung veranschaulicht unsere heutige Auffassung über die endokrine (chemische) Regulierung des Blutzuckerspiegels. Trotz der großartigen Entdeckungen, die der Abbildung zugrunde liegen, darf sie nicht als ein unveränderliches Schema aufgefaßt werden. Zahlreiche Regulationen werden noch umstritten werden, bis die endgültige Klarheit geschaffen wird. Die kommenden Versuche bedeuten neue Tatsachen, die wieder neue Modifikationen der Theorien hervorrufen werden.

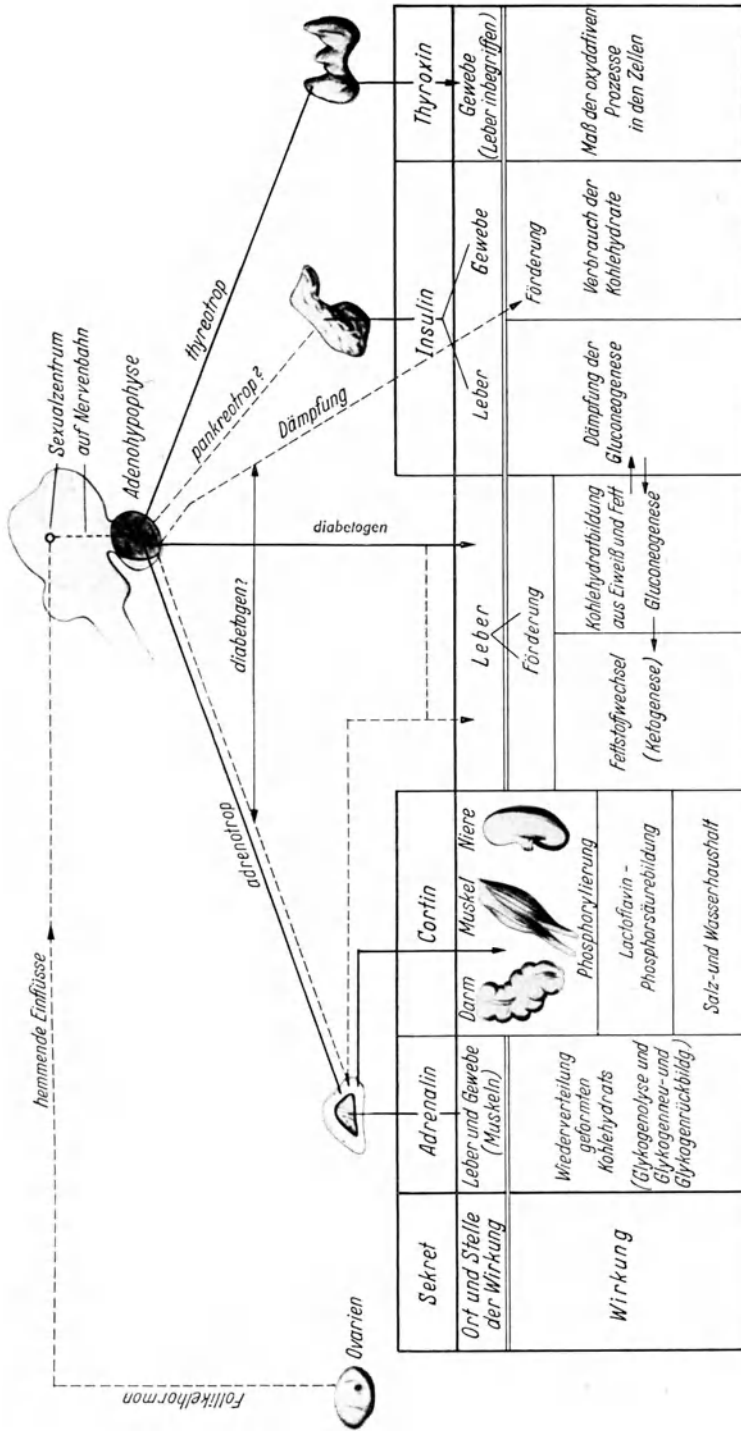


Abb. 1. — Hormone und Faktoren mit einwandfrei festgestellter Wirkung. - - - - - Hormone und Faktoren mit noch nicht eindeutiger Wirkung. (Abbildung aus BEST und TAYLORS „Physiol. Basis of medical Practice“ nach LONG und LUKES; teilweise ergänzt).

Experimenteller Diabetes ohne Pankreasentfernung.

Wir nannten das Hormon des HVL. während der Behandlung der hormonalen Blutzuckerregulation „diabetogen“; die Bezeichnung ist berechtigt, denn der experimentelle Diabetes wird durch Injektion von HVL.-Auszügen verschlimmert (FOGLIA, GERSHMAN, MARENZI, MUNOZ und RIETTI) und der Diabetes des HOUSSAY-Tieres tritt wieder und mit schweren Symptomen auf, wenn dem Tier HVL.-Auszug verabreicht oder HVL. transplantiert wird.

Die Herstellung eines wirksamen Auszuges ist nicht leicht. Vorläufig kann das Wachstumshormon (EVANS) vom diabetogenen nicht getrennt werden. Bei der Präparation muß auch dafür gesorgt werden, daß aus dem Hinterlappen keine Gewebsreste zurückbleiben. Obwohl die Hormone des Hinterlappens den Blutzucker — wie erwähnt — nur vorübergehend beeinflussen, können sie den Versuch gewissermaßen trüben oder modifizieren, wie es im Falle von LUCKE mit dem kontrainsulären Hormon geschehen ist. Er verwendete das Handelspräparat Präphyson, von dem ANSELMINO und HOFFMANN nachgewiesen haben, daß es auch Hinterlappenhormone enthält und die beschriebenen Wirkungen nicht „diabetogene“ Wirkungen sind. Wir möchten mit Rücksicht auf diese Umstände schon jetzt darauf hinweisen, daß die unterschiedlichen Ergebnisse, die mit den verschiedenen HVL.-Auszügen erzielt worden sind, zum größten Teil damit zusammenhängen, daß die verwendeten Präparate verschieden hergestellt worden und weder gleich wirksam, noch gleich rein sind; unbekannte Faktoren wollen wir gar nicht erwähnen. Da im Institute von HOUSSAY (in Buenos Aires) eine große und erfolgreiche Serie der Versuche durchgeführt worden ist, möchten wir die Herstellung des von ihnen angewandten Auszuges besprechen (HOUSSAY und FOGLIA).

Die Rinderhypophyse wird aus dem Schlachthause beschafft und aus den Vorderlappen wird bei niedriger Temperatur ein roher, alkalischer, wässriger Auszug zubereitet. Dieser Auszug wird über Eis gehalten und unmittelbar vor dem Gebrauch erwärmt. Zu Versuchszwecken kommen die frischen Zubereitungen in Betracht, da das wirksame Prinzip nach HOUSSAY sehr labil ist: bei 50° ist es noch unverändert, geht aber bei 80° zugrunde. Der Wirkstoff passiert das Ultrafilter nicht und er ist nicht dialysierbar. Die verbrauchte Menge kann zur Zeit nicht in Einheiten gemessen werden. Zum Vergleich dient das Gewicht der Drüse, aus der der Auszug hergestellt wird. HOUSSAY injizierte normalen Hunden täglich 7 ccm pro Kilogramm Körpergewicht, entsprechend 1,5 g der frischen Drüse. Durch täglich wiederholte Injektionen konnte der Blutzucker der behandelten Hunde in 2—3 Tagen vom Mittelwert 96 mg auf 150—350 mg erhöht werden. In 31% der Versuchstiere war der Blutzuckerwert über 200 mg, bei 60% über 150 mg-%. Bei 40 Hunden war der höchste Durchschnittswert 175 mg-%. Der Blutzuckerspiegel wies während der Behandlung gewisse Tagesschwankungen auf. Nach HOUSSAY ist die Blutzuckersteigerung nur an normal ernährten Tieren zu beobachten; bei erhöhter Kohlehydratfütterung kommt die Wirkung schneller und in stärkerem Maße zustande, während an hungernden keine oder nur eine geringe Wirkung zu beobachten ist. Nach Aussetzen der Behandlung wurde der Zustand in 2—3 Tagen normal. Bei den auf obige Weise behandelten Tieren verschwindet die Hyperglykämie nach Leberexstirpation, ähnlich wie beim Pankreasdiabetes; auch der hypoglykämische Zustand pflügt aufzutreten. So ist die Leber zur Entwicklung

der HVL.-Wirkung notwendig. Die Wirkung liegt außerhalb des Pankreas und ist spezifisch, da sie weder durch alkalische Auszüge der Nieren, Muskel oder Schilddrüse, noch durch saure Hinterlappenauszüge hervorzurufen war. An den mit den Auszügen behandelten Tieren können auch andere, zwar leichte Symptome des Diabetes beobachtet werden: Glykosurie, Ketonämie, Ketonurie, Hyperlipämie, Hypercholesterinämie. Dieser Zustand weicht aber vom genuinen oder experimentellen Diabetes ab, indem der Glykogengehalt der Leber zunimmt. Der intravenöse verabreichte Zucker kann zum Teil oder vollständig ausgeschieden werden; der Verlauf der Belastungskurve erinnert an die diabetische. HOUSSAY konnte mit dem Auszug nicht immer eine Hyperglykämie hervorrufen, die Kurve nach Kohlehydratbelastung war aber immer der diabetischen ähnlich; dieses Verhalten und die Insulinresistenz dienten als Indicator der diabetogenen Wirkung.

HOUSSAY konnte durch Implantation eines intakten duodeno-pankreatischen Teiles in den mit dem Auszug behandelten normalen Hund *keine Blutzuckerabnahme* erzielen. An dem mit HVL.-Auszug vorbehandelten Tiere ist die Insulinwirkung geringer, als an dem nichtbehandelten, gesunden oder pankreasdiabetischen Tiere. Dieser Zustand besteht auch nach Entfernung der Schilddrüse, der Geschlechtsdrüsen oder des Nebennierenmarkes, sogar bei normalem Blutzucker. HOUSSAY ersetzte 85% des Blutes der Hunde, die durch HVL.-Behandlung diabetisch geworden, mit dem Blute eines gesunden Hundes. Die Insulinresistenz bestand. Umgekehrt, wenn das Blut des behandelten Tieres in gesunde transfundiert wurde, blieb die Insulinwirksamkeit bestehen. Aus diesen Versuchen folgert HOUSSAY, daß die Insulinresistenz hauptsächlich auf dem veränderten Verhalten der Gewebe beruht.

BIASOTTI untersuchte den RQ. der mit HVL. behandelten Tiere; der Wert wurde durch Kohlehydratfütterung nicht erhöht.

Wir erwähnten; daß der HVL.-Auszug auch an mit Phlorrhizin behandelten Tieren eine diabetogene Wirkung ausübte und auch den Diabetes der HOUSSAY-Tiere verstärkte. Sehr interessant sind die Versuche, die nach HOUSSAY von RUSSEL und seinen Mitarbeitern nach partieller Pankreasentfernung durchgeführt wurden. Die Operation wurde mit der ALLENSCHEN Technik gemacht. Nach Genesung befanden sich die Tiere in ausgezeichnetem Zustande und zeigten keine diabetische Erscheinung. Nach geringen Dosen von HVL. traten ohne das geringste Zeichen einer Eiweißreaktion (nach den oben erwähnten großen Dosen wäre die Eiweißreaktion vielleicht zu berücksichtigen) charakteristische diabetische Symptome auf. Der nüchterne Blutzuckerwert stieg von 80 mg-% auf 153 mg-% und wurde von bedeutender Glykosurie und Ketonurie begleitet. FOGLIA und seine Mitarbeiter beobachteten an den Hunden, die nach Pankreasentfernung mit HVL. behandelt wurden vor allem eine Veränderung des Fettstoffwechsels; die auffallendsten Erscheinungen waren die Zunahme der Ketonurie und Azidose, Steigerung des Blutzuckerspiegels und Fettanhäufung in der Leber.

KÉPINOV, PETIT, DUTAILLIS und GUILLAUMIE stellten folgende Versuche an. In gesunde Hunde infundierten sie das Blut eines pankreasdiabetischen Hundes; dieser Eingriff rief eine starke Hyperglykämie hervor. Das Blut des pankreas- und gleichzeitig hypophysenlosen Hundes rief diese Änderung nicht hervor; wurde aber der Hund mit HVL. behandelt, so gewann sein Blut die hyperglykämisierende Wirksamkeit zurück. KEPINOV erklärt diese Erscheinung durch die

Annahme einer Hypophysohormonämie des pankreaslosen Hundes; dieser Zustand sei für die Hyperglykämie und Glykosurie verantwortlich. An pankreas- und hypophysenlosen Kröten beobachtete HOUSSAY die diabetogene HVL.-Wirkung auch nach Entfernung der Geschlechtsdrüsen, der Schilddrüse, des Verdauungsapparates oder der Lungen, der Nieren, des Vorder- oder Mittelhirnes, oder aber der Nebennieren. Auch an Hunden war die diabetogene Wirkung nach Entfernung der Schilddrüse oder der Hypophyse, nach Kastration, Durchschneidung der Nebennierenerven, Entfernung des Nebennierenmarkes, zweiseitiger Vagus- oder Splanchnicusdurchschneidung, unverändert vorhanden. Wie erwähnt, ist zur diabetogenen Wirkung die Anwesenheit der Leber unbedingt erforderlich. Doch erwähnt HOUSSAY vielerorts, daß die mit dem diabetogenen Hormon erzielbare Wirkung der Tierspezies entsprechend verschieden ist; auch innerhalb derselben Spezies kommen wesentliche Unterschiede vor. In manchen Fällen war die diabetogene Wirkung überhaupt nicht vorhanden. Nach Einstellung der Behandlung hört die diabetogene Wirkung in 1—3 Tagen auf. EVANS fand sogar, daß die Wirkung des Auszuges auch bei fortgesetzter Behandlung nach einer gewissen Zeit aufhört. In einer späteren Versuchsserie wurde der diabetische Zustand nach 9 Monaten Behandlung mit dem Wachstumshormon stationär. LONG und LUKENS entfernten bei Katzen das Pankreas und die Nebennieren und hielten die Tiere mittels Cortinbehandlung am Leben; nachher leiteten sie eine HVL.-Behandlung ein, wodurch der Diabetes nicht verschlimmert wurde. HOUSSAY und BIASOTTI beobachteten die Verschlimmerung des Diabetes der Kröten, bei denen in Anschluß an die Pankreasexstirpation auch die Hypophyse oder die Nebennieren oder alle diese Drüsen entfernt wurden. HOUSSAY und LELOIR gelang die Aufrechterhaltung der diabetischen Erscheinungen durch fortgesetzte HVL.-Behandlung auch nach Entfernung der Nebennieren. LONG und LUKENS glauben nicht, daß das Ausbleiben der diabetogenen Wirkung des HVL. an nebennierenlosen Tieren von einer Vermittlerrolle der Nebennieren abhängig sei. Die diabetogene Wirkung sei nicht durch das Fehlen der Nebennieren, sondern durch den Ausfall ihrer Wirkung auf den Gesamtstoffwechsel bedingt, wie es anläßlich der früher erwähnten Versuchsserie erörtert wurde.

Durch Hypophysenvorderlappen-Auszüge hervorgerufener experimenteller Diabetes von ständigem Charakter.

Die durch Addition und Durchschnittskalkulation gewonnenen Ergebnisse der Versuche über die diabetogene Wirkung des HVL. wirken etwa wie eine Photomontage, welche zeitlich getrennte Ereignisse veranschaulicht, um den Eindruck zu erwecken, als ob ein einheitliches Bild fixiert worden wäre. Aus den bedeutsamen Versuchen von HOUSSAY und seinen Mitarbeitern fehlte der Beweis, daß mittels des sog. diabetogenen Hormons an gesunden Tieren nicht nur ein vorübergehender, sondern auch ein andauernder diabetesähnlicher Zustand hervorgerufen werden kann. YOUNG hat 1936 nachgewiesen, daß die diabetischen Erscheinungen von vorübergehendem Charakter zurückkehren, wenn die Menge des injizierten Auszuges erhöht wurde; der Rückfall erfolgte auch in Fällen, in denen die Wirksamkeit des Auszuges scheinbar aufgehört hatte. Der in seinen Versuchen zur Anwendung gelangte Auszug unterschied sich kaum von dem besprochenen Präparat von HOUSSAY; er wurde aus frischer Rinderhypophyse hergestellt und möglichst innerhalb von 5 Tagen verbraucht.

Die Hunde erhielten überwiegend nur Zwieback und durften sich frei bewegen. Die Injektionen wurden intraperitoneal verabreicht. Im ersten Versuch erhielt der 11,9 kg schwere Hund den Auszug von 10 g Drüse; nach allmählicher Steigerung der Dosis erhielt er am 16. Tage 25 g; von diesem Tage ab war die Glykosurie und Ketonurie stationär und das Tier geriet in tiefes Koma. Nach Einstellung der Behandlung hörte die Ketonurie auf, aber die Glykosurie nahm zu und 4 Wochen nach Einstellung der Injektionen betrug die tägliche Zuckerausscheidung 264 g. Auch an den Hungertagen war die Zuckerausscheidung beträchtlich: 26,5 g am 1. und 22,8 g am 2. Tage. Nach 48 Stunden Hungern war der Blutzucker 265 mg-%, bei normaler Ernährung 300—460 mg-%. Dieser als Diabetes zu bezeichnende Zustand bestand 10 Monate hindurch. Der Unterschied gegenüber dem Pankreasdiabetes bestand darin, daß das Körpergewicht während der Behandlung zunahm und das Tier trotz des hochgradigen Zuckerverlustes frisch und munter blieb. Konnte sich das Tier unbeschränkt ernähren, so schied es täglich 0,5 g Aceton und durchschnittlich 170 g Zucker aus. Zur vollständigen Entzuckerung waren 100 E. Insulin notwendig, d. h. erheblich mehr, als bei dem pankreasdiabetischen Hunde von gleichem Gewicht. Nachdem mit dem Insulin ausgesetzt wurde, erschienen sofort die diabetischen Symptome. Bei einer abgemessenen Diät benötigte das Tier während der 21-tägigen Periode täglich 60 E. Insulin. 6 Tage nach Einstellung der Insulinbehandlung ging das Tier an Koma ein. Bei der unverzüglich durchgeführten Sektion fand man eine stark vergrößerte Leber; ihr Gewicht betrug 1030 g, d. h. 9,2% des Körpergewichtes. Geringe Blutungen waren im Kopfe und Mittelteil des 52 g wiegenden Pankreas zu sehen; die Nekrosen von geringer Ausbreitung deuteten eine Pankreatitis an, die eventuell nur eine terminale Erscheinung war.

Der zweite Hund war mit einem beständig gewordenen Diabetes zur Zeit der Publikation noch am Leben. Er schied bei einer beschränkten Fleischkost täglich 90 g Zucker aus. Der Blutzucker war 300 mg-%, D/N 3,3; in jedem Falle war der ausgeschiedene Zucker als Dextrose identifiziert.

Auf Grund dieser Versuche besteht kein Zweifel mehr, daß sich mittels des diabetogenen Hormons — wenigstens an Hunden — ein stationärer Zustand entwickeln läßt, in welchem die charakteristischen Erscheinungen des Pankreasdiabetes, wie Hyperglykämie, Glykosurie und zum Teil auch Ketonurie, vorhanden sind. Der Unterschied gegenüber dem pankreasdiabetischen Hunde besteht im Kraft- und Ernährungszustand, ferner in einer gewissen Insulinresistenz.

YOUNG hoffte über die Pathogenese des mittels des diabetogenen Hormons hervorgerufenen experimentellen Diabetes durch die histologische Untersuchung des Pankreas Aufschluß zu erreichen.

Er führte diese Untersuchungen zusammen mit RICHARDSON aus. Die LANGERHANSschen Inseln der obigen Hunde wiesen wesentliche Veränderungen auf. In einem Fall wurde das Inselgewebe vollkommen durch einen hyalinen Stoff ersetzt, im anderen war in den β -Zellen keine Granulation vorhanden. Zwei Hunden wurden die Bauchspeicheldrüsen in einem Zeitpunkt entnommen, als beide noch HVL.-Behandlung erhielten. Der eine Hund wurde in Anästhesie unter aseptischen Kautelen operiert, und zwar als er gegenüber dem HVL.-Extrakt unempfindlich wurde. Der andere Hund wurde in der Periode getötet,

als die diabetischen Erscheinungen im Abnehmen zu sein schienen. Im ersten Hunde wurden Mitosen gefunden, eine im erwachsenen Tier ziemlich seltene Erscheinung, die eventuell auf eine gesteigerte Gewebsproliferation hinweisen dürfte; nebenbei waren auch die deutlichen Zeichen der Zelldegeneration zu sehen: in den β -Zellen von einigen Inseln ließen die degenerierten Partien breite leere Gebiete zurück, während an den α -Zellen keine Veränderung zu sehen war. Der andere Hund bekam HVL.-Injektionen 6 Wochen lang. Er wurde während dieser Zeit gegen diesen Extrakt unempfindlich, obwohl er anfangs auf die erhöhten Dosen reagierte. Im Pankreas wurde die charakteristische Hypertrophie und eine auf die β -Zellen beschränkte Degeneration beobachtet; auch Mitosen konnten nachgewiesen werden. Die Zahl der degenerierten β -Zellen war größer als im ersten Hunde. In einem Hunde, der trotz der Behandlung mit wiederholten Injektionen von entsprechender HVL.-Menge keinen stationären Diabetes bekam, fand man 1 Monat nach Einstellung der Behandlung normale Inseln. Die Verfasser glauben, daß die Inselzellen auf die Injektion von HVL. auf drei Wegen ansprechen können: a) mit Proliferation, b) mit der hydropischen Degeneration einer Anzahl von β -Zellen, c) mit Granulationschwund und hyaliner Entartung der β -Zellen. Die hydropische Degeneration war für das Pankreas der Hunde, die durch Behandlung endgültig zuckerkrank geworden sind, nicht besonders charakteristisch. Schließlich hat man noch die übrigen endokrinen Organe der Tiere untersucht, ohne in ihnen auffallende histologische Veränderungen gefunden zu haben. YOUNG und RICHARDSON sind der Ansicht, daß der quantitative Unterschied zwischen den mit HVL. behandelten Tieren stammenden Inseln nicht nur mit der Menge der angewandten Drüsen zusammenhängt, sondern auch von dem einzelnen Tiere, da zwischen den identisch behandelten große Unterschiede vorkommen. Die individuelle Empfindlichkeit erklärt den Unterschied, daß das eine Tier trotz der Steigerung der injizierten Dosis nach einer gewissen Zeit resistent wird, das andere in gleicher Weise behandelte aber wegen der geringeren Resistenz der Inselzellen anhaltende Veränderungen aufweist und an stationärem Diabetes erkrankt. Nach YOUNG kann zur Zeit nicht entschieden werden, ob die Ursache des Diabetes eine Abnahme oder das Fehlen der Insulinsekretion sei, bedingt durch die Veränderungen der Inselzellen, oder die Veränderungen nur Folgen des stationären Diabetes seien, welcher auch aus einer extrapancreatischen Ursache entstanden war.

CAMPBELL und BEST wiederholten die Versuche von YOUNG und gelangten zum selben Ergebnis. Durch intraperitoneale Injektion von HVL.-Auszügen brachten sie einen stationären Diabetes zustande. Die Zuckerausscheidung des 10 kg wiegenden Hundes stieg am 17. Tage auf 126 g; trotz der Einstellung der Behandlung blieb das Tier zuckerkrank und entleerte täglich 85 g Zucker bei einem Blutzuckerwert von 280 mg. Vom 50. Tage an bekam das Tier wegen seines sich verschlimmernden Allgemeinzustandes Insulin, wodurch die Zuckerausscheidung auf 11 g herabgedrückt werden konnte. Am 58. Tage der Beobachtung entfernte man die Bauchspeicheldrüse des Hundes. Nach seiner Genesung waren Zuckerausscheidung, Blutzucker und Insulinbedarf, verglichen mit dem präoperativen Zustand, fast unverändert. Am 140. Tage befand sich das Tier bei Insulinbehandlung in gutem Zustande. Am entfernten Pankreas war makroskopisch keine Veränderung wahrzunehmen. Doch zeigten sich mikroskopisch an den Inselzellen schwere degenerative Veränderungen. In der ganzen

Drüse waren 2 E. Insulin zu finden, im Gegensatz zu den 80 E., die in einer normalen vorhanden sind. Die experimentellen Ergebnisse von YOUNG wurden durch die Versuche von DOHAN und LUKENS bestätigt.

Neuerdings hat YOUNG seine Experimente an verschiedenen Versuchstierarten ausgeführt, wobei es sich zeigte, daß im Gegensatz zu Hunden, deren Empfänglichkeit sehr groß ist, Kaninchen und Katzen nur mit 25—60% auf sein HVL.-Extrakt Injektionen mit Glykosurie reagierten. Bei Mäuse, Ratten und Meerschweinchen fielen die Versuche negativ aus.

Der sog. pankreatrope Faktor des Hypophysenvorderlappens.

YOUNG beobachtete im Pankreas eines auf experimentellem Wege diabetisch gewordenen Hundes eine ungewöhnliche mitotische Aktivität der Inselzellen. Er wollte die Frage klären, ob diese Erscheinung mit dem pankreatropen Prinzip des verwendeten HVL.-Auszuges zusammenhängt. Die pankreatrope Wirkung der Hypophyse wurde von ANSELMINO und HOFFMANN 1933 beschrieben. Sie stellten zunächst aus dem mittels Aceton getrockneten Vorderlappenpulver eine wässrige Lösung her, die nachher in einem schwach sauren, mit Natriumacetatpuffer bei p_H 5,2 gehaltenen Medium ultrafiltriert wurde. Diese eiweißfreie Lösung diente als Versuchsmittel. Zu den Versuchen wurden männliche Ratten herangezogen, die vor dem Versuch 3—4 Wochen lang mit Milch und Brot gleichmäßig ernährt wurden. Die Kontrolltiere erhielten die gleiche Nahrung. Nun erhielten die Versuchstiere 3—4 Tage nacheinander eine 3—400 mg frischer Drüse entsprechende Extraktmenge auf 6—7 Injektionen verteilt. Am letzten Tage der Behandlung wurden die Tiere getötet und ihre Bauchspeicheldrüsen histologisch verarbeitet. Bei der Untersuchung der Schnitte fanden die Autoren kleine neugebildete Inseln, Vergrößerung der alten und eine starke Füllung der periinsulären Capillaren als Zeichen der gesteigerten Tätigkeit. In den Drüsen der Kontrolltiere waren solche Veränderungen nicht zu finden. Die Versuche wurden 1935 von LEYTON und JONES, 1937 von ELMER, ohne Erfolg wiederholt. YOUNG führte seine Untersuchungen zusammen mit RICHARDSON aus. Vor allem stellten sie fest, daß die nach ANSELMINO und HOFFMANN'S Vorschriften verfertigten Extrakte wirkungslos waren. Sie verwendeten deshalb in ihren Rattenversuchen einen aus Rinderhypophyse hergestellten salzigen Auszug. Sie verabreichten die Injektionen täglich, 2—3 Wochen lang, und unterzogen die Drüsen nach Tötung der Tiere einer sehr eingehenden histologischen Untersuchung. Ferner bestimmten sie mittels quantitativer Methoden das Verhältnis Inselgewebe:acinöses Gewebe. Dies schien notwendig, denn die Anwesenheit der sog. Rieseninseln und die Zeichen der Proliferation waren für die Beurteilung der absoluten Zunahme des Inselgewebes nicht maßgebend. Da nun die gewonnene Verhältniszahl 2mal so groß als im Kontrolltier war und gleichzeitig auch das acinöse Gewebe sich vermehrte, war die absolute Zunahme des Inselgewebes wirklich vorhanden. Der Blutzucker der behandelten Ratten blieb während der Behandlung unverändert; derselbe Auszug war an Hunden in dieser Hinsicht unwirksam. Zur Kontrolle untersuchten die Verfasser die Bauchspeicheldrüsen von unbehandelten norwegischen Bisamratten mit derselben Methode und fanden dieselbe Verhältniszahl wie bei ihren behandelten Ratten.

ELMER, GIEDOSZ und SCHEPS haben genau nach den Vorschriften ANSELMINO'S verfertigten wässrigen-neutralen Extrakt und Ultrafiltrat mehreren Tier-

arten (Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen) während längerer Zeitdauer und in entsprechenden Dosierungen eingespritzt. Während der Beobachtungszeit verfolgten sie die Blutzuckerkurven und entnahmen, als die Tiere meistens nach 8 Tagen getötet wurden, aus Bauchspeicheldrüse von derselben Stelle ein gleich großes Stückchen Gewebe zur histologischen Untersuchung. Ihre Blutzuckeruntersuchungen und die gewonnenen histologischen Bilder lassen die Annahme nicht zu, daß in diesen Extrakten ein pankreasstimulierender Faktor enthalten sei. In der Tat konnte festgestellt werden, daß die LANGERHANSschen Inseln sich nicht vermehrten und daß eine Steigerung der Insulinsekretion gemessen an der Senkung des Blutzuckers ausblieb.

SANTO behandelte Ratten nach dem ANSELMINOSchen Verfahren, und zählte nach HEIBERG die LANGERHANSschen Inseln. Bei diesen Versuchen konnte er nach seiner eigenen Aussage eine pankreatrope Wirkung des HVL.-Extraktes morphologisch nicht nachweisen. Demgegenüber sind die Versuche ANSELMINOS von anderen Autoren bestätigt worden. So z. B. von BIERRING, der täglich Ratten und Meerschweinchen 0,3, 1 g frischem Material entsprechenden Extrakt einspritzte, worauf sich bei der histologischen Untersuchung der Bauchspeicheldrüse eine Hyperämie der LANGERHANSschen Inseln, eine Erweiterung der Capillargefäße, eine reichliche Neubildung von kleinen Inseln, sowie eine Hypertrophie der bestehenden Inseln feststellen ließ. An den Kontrolltieren war ein normaler Zustand der Inseln zu beobachten. CHRZANOWSKI und GRZYCKI erzielten bei Anwendung des ANSELMINOSchen Ultrafiltrats volle Wirkung: Vermehrung und Neubildung der Inseln, sowie Verschmelzung von benachbarten Inseln. Auch die schon erwähnten Versuche RICHARDSONs und YOUNGs sind eher positiv zu werten. ZUNTZ und LA BARRE behandelten Hunde nach dem ANSELMINOSchen Verfahren und wiesen bei Anastomosenversuchen nach, daß die Insulinsekretion sich erhöhte. STEPPUHN identifizierte das pankreatrope Hormon mit dem LUCKESchen kontrainsulären Hormon und gab der Meinung Ausdruck, die blutzuckersinkende Wirkung sei einer sekundären Insulinsekretion zuzuschreiben. Diese Meinung wurde von ANSELMINO widerlegt.

KRICHESKY, ADAMS und WARD brachten mit ihren Versuchen ein neues Motiv in die Diskussion. KRICHESKY konstatierte an hypophysektomierten männlichen Ratten eine Zunahme der LANGERHANSschen Inseln um etwa das Doppelte des Volumens. Bei den hypophysektomierten Versuchstieren, welche mit HVL.-Extrakten behandelt worden waren, konnte er auch eine Steigerung des Volumens der Inseln gegenüber den normalen Kontrolltieren feststellen. ADAMS und WARD verzeichneten an hypophysektomierten Molchen eine Verringerung des Gewichts der Pankreasdrüse. Doch konnten sie bei Serienuntersuchungen feststellen, daß die Zahl der Inseln sich etwas erhöht hatte. Bei der Behandlung von solchen hypophysektomierten Tieren mit Rindenhypophysenvorderlappen-Extrakt erhöhte sich das Gewicht des Pankreas, nebstbei vermehrten sich auch die Inseln.

Wie man sieht bestehen in diesem Beobachtungskreis noch manche Meinungsverschiedenheiten. Morphologisch-klinisch betrachtet ist zweifellos die Möglichkeit vorhanden, daß HVL. eine fördernde Wirkung auf das Pankreaswachstum ausübt, wofür bei Akromegalie festgestellte Pankreasvergrößerungen Beweis ablegen. Um so erwünschter wäre die Fortsetzung dieser Untersuchungen, zumal als damit entschieden werden könnte, ob die Entfernung der Hypophyse,

oder das fragliche pankreotrope Prinzip der Hypophyse dem Wachstum der Inseln förderlicher sei. Natürlich handelte es sich hier um ein äußerst diffiziles Problem, da, wie wir es gesehen haben, auch die Pathogenese der Zuckerkrankheit morphologisch nur sehr mangelhaft klargelegt ist.

Wir haben bisher 3 Stoffwechselfaktoren des HVL. kennengelernt: Den auf den Fettstoffwechsel einwirkenden ketogenetischen Faktor, den den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussenden (hyperglykämisierenden, insulinantagonistischen, glykotropen, diabetogenen) und den soeben besprochenen pankreatropen Faktor. Die Anwendung der Bezeichnung „Faktor“ oder „Prinzip“ geschieht absichtlich, da diese Stoffe bisher nicht isoliert worden sind und auch ihr Hormoncharakter unbewiesen ist. Die bisher sicher bekannten HVL.-Hormone sind das Wachstumshormon, das thyreotrope, adrenotrope, laktogene (Prolaktin) Hormon und die 2 gonadotropen Hormone.

Nach HOUSSAY ist die Hypophyse ein Zentralorgan des ganzen endokrinen Systems. MAURIAC vergleicht die Hypophyse mit PANDORAs Büchse, die sich entweder zu unserem großen Nutzen oder zum großen Schaden öffnet: Stoffe strömen aus ihr hervor, die unsere Entwicklung und Ernährung beeinflussen.

C. Die Anwendung der Ergebnisse der experimentellen Pathologie zur Auslegung der Symptome und zur Behandlung des menschlichen Diabetes.

Die neuesten Tierversuche ergaben, daß wir in der Lage sind, ohne Pankreasentfernung ein dem experimentellen Diabetes weitgehend ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen. Die Bestrebung, in der menschlichen Pathologie ein Analogon dieses der Einfachheit halber „hypophysärer Diabetes“ genannten Krankheitsbildes zu finden, stößt auf große Schwierigkeiten. Zunächst können die Bedingungen im Versuch nach Belieben geändert werden, ein Umstand, der bei den spontanen Erkrankungen nicht vorkommt. Wie beim experimentellen Diabetes erwähnt, wird die Entwicklung eines Krankheitsbildes durch andere Momente beeinflußt, wenn sie spontan entstehen. Bei den klinischen Erscheinungsformen der Zuckerkrankheit kommt ein totaler Ausfall nicht vor; der Ausfall bzw. die Steigerung der Funktion des HVL. erreichen im erkrankten Organismus wahrscheinlich nie jene Stufe, die einer Hypophysektomie bzw. den verwendeten riesigen Dosen entsprechen würde. Die Symptome der chronischen Erkrankung entwickeln sich langsam, so daß die kompensierende und ausgleichende Fähigkeit des Organismus sich auswirken kann. Vieles hängt auch von den individuellen in der Konstitution zur Geltung kommenden Eigenschaften ab: ob der Erfolgsorgan den Weisungen einer endokrinen Drüse überhaupt und wie weit folgt; kurz: von den Fähigkeiten des Erfolgsorgans. J. BAUER hat darauf hingewiesen, daß in Fällen, wo der Grad des Hyperthyreoidismus gemessen am histologischen Bild der Drüse und an der Grundumsatzsteigerung fast identisch zu sein scheint, das eine Mal ein Vollbasedow entsteht, das andere Mal aber nur wenige Symptome vorhanden sind, eventuell nur ein einziges Symptom, wie Tachykardie oder hochgradige Nervosität, die gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse andeutet. Eine Frau wird nach frühzeitiger Kastration fettleibig, eine andere bleibt mager. Auf Adrenalininjektion reagieren einzelne mit Blutdruckerhöhung, andere mit Glykosurie. Kleine Mädchen mit ovariellm

Dermoid (Teratom) zeigen oft, erheblich vor dem Eintritt der Pubertät, die äußeren und inneren Zeichen der vollständigen geschlechtlichen Reife; nach HALBAN ist hierzu noch eine angeborene Gewebs- bzw. Organdisposition erforderlich. Der konstitutionelle Unterschied gelangte schon während der Versuche oft zum Ausdruck. Dieser Umstand erschwert aber die Erkenntnis der unter ähnlichen Erscheinungen auftretenden Krankheitsformen und die feinere Differenzierung zwischen den reinen und Mischformen, wie z. B. bei der rein hypophysären Form oder beim gleichzeitigen Vorkommen des hypophysären und Pankreasdiabetes. Andererseits steht die ausschließlich auf dem Inselausfall fußende Theorie des Diabetes seit der Entdeckung des Insulins und wegen seiner absoluten und unbedingten Wirksamkeit dermaßen im Vordergrund, daß vereinzelt Beobachtungen keine besondere Beachtung fanden, um so weniger, als sie tatsächlich selten vorkommen.

Die reine Form des hypophysären Diabetes.

Gemäß den aus den Experimenten gewonnenen Erkenntnissen ist die reinste Form des hypophysären Diabetes dort zu suchen, wo die Hyperfunktion des HVL. ohne Zweifel vorhanden ist. Dieser Fall ist das eosinophile Adenom des HVL. Bekanntlich entsteht zufolge dieser Krankheit vor beendetem Wachstum die als Gigantismus bekannte Krankheit; im späteren Alter tritt eine andere Form, die Akromegalie auf, die sich im Wachstum des Schädels, ferner der Knochen und Weichteile der Gliedmaßen äußert. Vereinzelt tritt die Akromegalie im Kindesalter auf, in anderen Fällen geht der Gigantismus später in Akromegalie über. PUTNAM, BENEDICT und TEEL (1929) konnten an Hunden durch tägliche Verabreichung eines HVL.-Auszuges eine längere Zeit hindurch ein der Akromegalie weitgehend ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Wir erwähnten schon, daß die Trennung des EVANSSchen Wachstumsfaktors und des diabetogenen Prinzips nicht gelungen ist; nun sehen wir ihre gemeinsame Rolle bei der Akromegalie. Auch die Versuchstiere von YOUNG nahmen während der Behandlung mit dem HVL.-Auszug an Gewicht zu, in einem Zeitpunkt, als bei ihnen die Symptome der diabetischen Stoffwechselstörung schon vorhanden waren. In einigen Fällen von Akromegalie konnte die Glykosurie bzw. der Diabetes durch Entfernung des eosinophilen HVL.-Adenoms (CUSHING) oder seine spontane Destruktion behoben oder wenigstens gelindert werden. ELMER, GIEDOSZ und SCHEPS injizierten das Blutplasma von Akromegaliekranken in Kaninchen; die Tiere reagierten mit sofortiger Blutzuckerzunahme und die hypoglykämisierende Wirkung des Insulins blieb aus.

PIERRE MARIE, der als erster die Akromegalie beschrieben hatte, fand in $\frac{1}{3}$, sogar in der Hälfte seiner Fälle Glykosurie; BORCHARDT stellte aus der Literatur 176 Fälle zusammen, in denen über die Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels zuverlässige Angaben mitgeteilt wurden; in 63 Fällen (35,5%) war Diabetes vorhanden und in 8 Fällen alimentäre Glykosurie. Nach BAUER ist bei Akromegalie in mehr als $\frac{1}{4}$ der Fälle die Zuckerassimilation herabgesetzt. DAVIDOFF und CUSHING fanden (1927) in 100 sicheren Akromegaliefällen 25mal Glykosurie und 12mal Diabetes. YATER beobachtete 79 Akromegaliefälle (1928); darunter fanden sich 6 Fälle von Diabetes und 4 Fälle mit leichter Störung des Kohlehydratstoffwechsels. Unter 18 Akromegaliefällen von NEMENOV und JUGENBURG (1928) waren 13 Frauen; die Krankheit trat zwischen ihrem 25. und

54. Lebensjahre auf; Diabetes kam nur einmal vor. MARAÑÓN fand unter 28 typischen Fällen 4mal Glykosurie (1932). PERÉMY (1934) fand 3 Glykosuriefälle unter 35 Fällen (8,5%). Alle 3 waren Frauen. Bei den meisten aglykosurischen Fällen weist die Untersuchung der alimentären glykämischen Reaktion auf eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels hin. Nach JOHN (1937) leidet ungefähr $\frac{1}{3}$ der Akromegaliekranken an Glykosurie. Die Zusammenstellung von ATKINSON (1938) bestätigt seine Angabe. In dieser Zusammenstellung sind 817 Akromegaliefälle aufgeführt; von diesen war in 268 Fällen, d. h. in 32,8% Glykosurie vorhanden. Die Entwicklung der akromegalischen Erscheinungen kann dem Auftritt des Diabetes vorangehen. Solche Fälle wurden von JOHN, CIPRIANI, MORACHINI und ROTTA veröffentlicht. Der Zeitpunkt des Anfanges einer Glykosurie oder eines Diabetes ist aber für die Frage, ob der Kohlehydratstoffwechsel hypophysär bedingt ist oder nicht, vollkommen belanglos. Da nach CUSHING das eosinophile Hypophysenadenom nur aus den akromegalischen Erscheinungen erkannt werden kann, ist der Zeitpunkt seines Beginnes nie sicher bekannt; jedenfalls kann die Geschwulst schon *vor* dem ersten Zeichen der Akromegalie bestehen. Der Fall von ORKILD spricht für diese Annahme. Der Kranke litt schon im Kindesalter an endokrinen Störungen (*Cutis verticis gyrata*); später trat Glykosurie hinzu, deren hypophysärer Charakter erst nach 4 Jahren durch das Auftreten der Akromegalie sichergestellt wurde.

Die charakteristischen Eigenschaften der hypophysären Glykosurie.

Der Grad der Glykosurie kann sehr verschieden sein. Manchmal tritt sie nur nach Einnahme von sehr großen Kohlehydratmengen auf und die Zuckerausscheidung ist kaum größer als bei einem ganz leichten Diabetes; in anderen Fällen wieder werden riesige Zuckermengen ausgeschieden. Fälle sind beschrieben worden, bei denen jahrelang täglich 500—1000 g Dextrose im Urin erschienen. ROGER erwähnt einen Fall mit täglich 275 g Urinzucker. Interessanterweise wird der große Kohlehydratverlust von den an Akromegalie erkrankten gut vertragen. Trotz der Ketonurie kommen Azidose und Koma äußerst selten vor. NOORDEN bemerkte vor langer Zeit, daß die Glykosurie dieser Kranken vom Kohlehydratgehalt der Nahrung fast vollkommen unabhängig ist. UMBER erwähnt einen Fall, der auch bei der strengsten kohlehydratfreien Diät Zucker ausschied, bis er eines Tages trotz Zufuhr von 120 g Weißbrot zuckerfrei blieb.

Die Glykosurie weist Schwankungen auf, die der Aktivität der der Akromegalie zugrunde liegenden Hypophysenerkrankung entsprechen. So kann der Diabetes spontan heilen oder vorübergehend aufhören (COLWEL, JOHN, YATER, LICHTWITZ). DAVIDOFF und CUSHING beobachteten im Verlaufe der Akromegalie das eine Mal mildere, ein anderes Mal wieder mehr intensive Perioden, die vom Verschwinden und Wiederauftreten der Glykosurie begleitet wurde (*waves of melituria*); das endgültige Verschwinden eines ausgesprochenen Diabetes ohne Diät und Insulinbehandlung kam auch vor. ORTIZ und ROTHMANN veröffentlichten 3 Fälle von Diabetes in Verbindung mit einer Hypophysengeschwulst: zwei von diesen litten an Akromegalie. Während des Fortschreitens der Hyperfunktion der Hypophyse ist die Zuckerkrankheit schwerer geworden.

Beim 25jährigen Akromegaliekranken von MUHTAR und SEDAT bestand eine Polyphagie und der Kranke entleerte täglich 18 l Urin. $3\frac{1}{2}$ Jahre später trat in Verbindung mit dem Verschwinden der Polyurie und der Zuckerausscheidung Tuberkulose auf; noch später traten Adynamie und Blutdruckerniedrigung hinzu.

In diesem Falle war es möglich, daß die Tuberkulose die Hypophyse zerstörte und der Diabetes in der gleichen Weise aufhörte, wie in den Fällen von CUSHING, wo das der Akromegalie zugrunde liegende cystöse Adenom die Destruktion der Drüse bewirkte. FREUDENTHAL untersuchte die Spätstadien von Akromegalie; das periodische Auftreten der pathologischen Hyperfunktion äußerte sich in 2 Fällen auch in der Ab- bzw. Zunahme der Zuckertoleranz.

GOLDSCHMIDT veröffentlicht den Fall einer 63jährigen Frau. Während der 3 Monate langen Beobachtung der Akromegalie entwickelte sich ein Diabetes. Dieser führte zeitweise zu hypoglykämischen Erscheinungen und 2mal zum Koma. Die Reaktion auf Insulin war sehr veränderlich. Die Kranke starb an einem Epyem; die Sektion fand eine makroskopisch und mikroskopisch intakte Hypophyse. Die LANGERHANSschen Inseln waren hyperplastisch, stellenweise waren sklerotische Herde zu sehen. Die Seltenheit dieses Falles besteht in der nebst intakter Hypophyse bestehenden Akromegalie. Die Krankheit entstand wegen Hyperfunktion oder konstitutioneller Überempfindlichkeit oder aber infolge der Störung der Hormonausscheidung oder des Hormonabbaues.

In Zusammenhang mit dem Verhalten des Blutzuckers wurde schon erwähnt, daß die endogene Hyperglykämie bei Akromegalie ein häufiges Vorkommnis ist und auf Zuckerbelastung pathologische Kurven gewonnen werden, auch in den Fällen, wo weder Diabetes noch eine Glykosurie vorhanden ist. Die Arbeiten von OPPENHEIM und LICHTWITZ über die Blutzuckerbelastungskurven der an Glykosurie leidenden Akromegaliekranken sind besonders aufschlußreich.

Eine 35jährige Frau kam wegen einer banalen Krankheit in Behandlung. Die Untersuchung entdeckte eine Akromegalie ohne Diabetes, mit normalem Blutzucker. Auf Belastung mit 30 g Dextrose folgte der alimentären Reaktion ein langdauerndes hypoglykämisches Stadium: nach 3 Stunden war der Blutzucker 60 mg-%. Von einem Tag auf den anderen entstand ein schwerer Diabetes, der kurz nach der Entlassung in drohendes Koma überging. Die Alkalireserve betrug 20%, der Blutzucker 550 mg-%. Die Ansprechbarkeit auf Insulin war schlecht, zur Überwindung des Komas bedurfte es riesiger Insulindosen. Kurz darauf hörte die Glykosurie auf, die Ketonkörper verschwanden, der Blutzucker wurde normal und die Toleranz unbeschränkt. Nach dieser „Heilung“ des Diabetes zeigte die Zuckerbelastung dieselbe Kurve, wie vor dem „Stoffwechselsturm“, und zwar mit einem hypoglykämischen Nachstadium. Bei einem anderen an Akromegalie und Hyperglykämie leidenden Kranken trat einmal ohne Übergang eine täglich 200 g betragende Zuckerausscheidung auf, um später ohne Behandlung spurlos zu verschwinden. Die Belastungskurve wies auch in diesem Falle eine starke reaktive Senkung auf.

Die Forscher bemerken in diesem Zusammenhang, daß dieses Verhalten der Blutzuckerkurven keineswegs für den Diabetes charakteristisch sei; es zeigt vielmehr mit den in postencephalitischen Zuständen beobachteten Kurven eine weitgehende Ähnlichkeit auf.

DIBOLD fand bei einem 30jährigen Mann, der an Akromegalie litt und nebenbei auch polyphagisch und mäßig polyurisch war, einen normalen Nüchternblutzuckerwert und die tiefe hypoglykämische Nachperiode. Ein ähnliches Verhalten der Kurven wird auch von NOOTHOVEN und SCHALY beschrieben. JOHN berichtet über einen sehr hohen und steilen Anstieg und jähen Abfall der Toleranzkurven. Er vermutet einen Zusammenhang mit der Thyreoidea. Überdies beobachtete er in 50% der Fälle typische diabetische Kurven. MARAÑÓN fand Nüchternhyperglykämie nur selten (2mal unter 14 Fällen): 133 und 138 mg-%. Die Belastungskurve war in 4 Fällen von 10 von diabetischem Charakter. Nach EIDELSBURG wird die Zuckertoleranz durch die Hyperfunktion der Hypophyse herabgesetzt, was sich in der diabetesähnlichen Belastungskurve äußert. In 3 Akromegaliefällen von WISLICKI, die glykosurisch und mäßig hyperglykämisch waren, stieg die Blutzuckerkurve in pathologischer Weise an und

der Anstieg war wie bei Diabetes verzögert. ROWE und MORTIMER teilen den Fall eines Riesenwuchses von 228,6 cm mit, in dem der nüchterne Blutzuckerwert ziemlich hoch war: 0,119 mg-% (eigentlich normal), dennoch zeigte die Belastungskurve einen normalen Verlauf. LUCKE stellte fest, daß die Blutzuckerkurve bei akromegalischen Diabetikern nach Adrenalin im Verhältnis zu der Blutzuckerkurve der sonstigen Diabetiker abnorm niedrig ist.

Die Frage der Ketonurie, der Azidose und des Komas bei Akromegalie.

Als HOUSSAY in Tierversuchen mittels der diabetogenen Wirkung des Vorderlappenausguges die Versuchstiere glykosurisch gemacht hatte, war die so erzielte Ketonämie und Ketonurie mäßig. In den Fällen von YOUNG wurde die Ketonurie anhaltend. Bei Akromegalie schwanken Ketonämie und Ketonurie, wie auch die übrigen diabetischen Symptome, zwischen weiten Grenzen. Im Falle von OPPENHEIM und LICHTWITZ entwickelte sich eine schwere Azidose mit Koma; später verschwand die Ketonurie, zugleich auch der Diabetes.

HUNNICUTT und RAYLE beobachteten bei einer 43jährigen Frau außer den Symptomen der Akromegalie auch unvollkommene Zeichen eines Myxödems. Die Kranke begann plötzlich zu dürsten, wurde polyurisch und starb nach einer Woche an diabetischem Koma. Der Blutzucker war 480 mg-%, die Acetonurie war aber mäßig: 0,85 g in 24 Stunden.

FLATER (1929) sah in einem Falle von Akromegalie Hyperglykämie, 5% Urinzucker und ausgesprochene Ketonurie. Er ist der Ansicht, daß es sich um eine zufällige Koinzidenz von Akromegalie und Diabetes handelt.

Im Falle von Porta (zit. bei ATKINSON) hatte die 40jährige Frau Polyurie, Glykosurie, Ketonurie, Hyperglykämie und Ketonämie. Der GU. war + 65%, die Blutkörperchenzahl 7,38 Mill. Nach in 3 Serien durchgeführter Bestrahlung der Hypophyse fiel die Hyperglykämie, Ketonurie und die Menge des ausgeschiedenen Zuckers um 50%. Bei der Abnahme der Ketonurie war auffallend, daß die Verminderung der Acetessigsäure und des Acetons mehr betrug als die der β -Oxybuttersäure. Die Besserung war vorübergehend, da nachher der alte Zustand wiederkehrte.

Wie ersichtlich sind die Ketonurie und Ketonämie betreffenden Beobachtungen ziemlich lückenhaft. Vielleicht wären aus der Acetonurie der Akromegaliekranken, die nach Hungern oder ausschließlicher Fetternährung Aceton ausscheiden, richtigere Ergebnisse zu erhalten. Nach den bisherigen Veröffentlichungen wurden solche Versuche nicht angestellt. Eine sich in Hyperlipämie bzw. Hyperlipoidämie äußernde Störung des Fettstoffwechsels kommt bei Akromegalie selten vor.

RALLI erwähnt den Fall eines 37jährigen akromegalischen Italieners. Der Kranke litt seit einem Jahre an Durst, Polyurie, zunehmender Schwäche und Gewichtsabnahme. An der Haut beider Arme entstanden kleine Knötchen, die sich bei näherer Untersuchung als Xanthomata diabetica entpuppten. Die Blutzuckerbelastungskurve erinnerte an schweren Diabetes. Blutzucker betrug 300 mg-%, Blutcholesterin 581 mg-%; ferner bestand mäßige Ketonurie und ausgesprochene Hyperlipämie waren vorhanden. Nach 14 Tagen wurde der Kranke zuckerfrei, die Hyperlipämie hörte auf, der Blutcholesterin fiel auf 450 mg-%. GAVACK und SHEPARDSON teilen einen ähnlichen Fall mit: Eruption von Xanthoma diabeticum bei einem akromegalischen Diabetiker nebst hohem Blutcholesterin. Auf Insulin und fettarme Diät wurde die Hypercholesterinämie und die Zahl der Hautknötchen verringert.

Unserer Ansicht nach dürfte die Lipoidose auch im Inselgewebe des Pankreas Veränderungen hervorrufen. In diesem Zusammenhang möchten wir auch auf die Besprechung der histologischen Befunde verweisen. In diesen Fällen ist die Annahme eines genuinen Diabetes nicht notwendig; die Störung des Kohlehydrat-

stoffwechsels dürfte gemeinschaftlich durch hypophysäre Hyperfunktion und Lipoidose verursacht werden, wodurch es zu einem eigenartigen Zusammentreffen des hypophysären und pankreatogenen Diabetes kommen dürfte.

Das Problem des in Verbindung mit dem akromegalischen, sog. hypophysären Diabetes auftretenden Komas ist nicht ganz klar. Die Fälle von CUSHING und die von LICHTWITZ entsprechen ungefähr dem diabetischen azidotischen Koma. Doch gelang es gerade in den letzten Jahren, mit komaartigen Bewußtseinstörungen einhergehende krisenartige Zustände zu erkennen, die durch funktionelle Veränderungen anderer endokriner Organe — Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz — verursacht werden können; die Entwicklung komaähnlicher Zustände geht bei Hypophysenhyperfunktion besonders leicht vor sich; diese komatösen Erscheinungen entsprechen aber nicht dem diabetischen Koma, sondern stellen einen terminalen Zustand anderer Natur dar. Die bei Akromegalie ziemlich oft vorhandene Hyperthyreose ermöglicht die Entwicklung dieser Zustände.

Die Polyphagie ist nicht eine ausschließliche Erscheinung der *mit diabetischer Stoffwechselstörung* einhergehenden Akromegalie. Sie kommt auch ohne Störung des Kohlehydratstoffwechsels vor und ist eher für die Akromegalie charakteristisch. Die Nahrungseinnahme ist bei Akromegalie in demselben Maße gesteigert, wie sie bei der SIMMONDSSchen Krankheit, dem negativen Spiegelbild der Akromegalie, herabgesetzt ist. Oft ist der GU. erhöht; seiner Erhöhung entspricht ein größerer Bedarf und die Kranken trinken auch mehr, parallel dem Mehrverbrauch. Die in den Krankengeschichten gelesenen Polyurien sind im allgemeinen bescheiden: 2—4 l täglich. Soviel Flüssigkeit wird aber auch von habituellen Vieltrinkern aufgenommen bzw. ausgeschieden. Schließen sich der Akromegalie auch Störungen des Kohlehydratstoffwechsels an, so verschlechtern sich die schon bestehenden Symptome nicht regelmäßig; die bekannten diabetischen Erscheinungen können fehlen und die Gewichtsabnahme bleibt oft aus. Die Polydypsie und Polyurie vom Typus des Diabetes insipidus entstehen wahrscheinlich infolge eines auf den Hinterlappen ausgeübten Druckes, der den Hinterlappen schädigt oder zerstört. Ausnahmsweise ist gleichzeitig mit dem Diabetes auch eine hochgradige Polyurie vorhanden. Einen solchen Fall zitierten wir aus der Arbeit von MUHTÁR und SEDAT, in dem gleichzeitig mit dem Diabetes auch die Polyurie aufhörte. In anderen Fällen traten die diabetischen Erscheinungen zur Zeit der Verschlimmerung der Akromegalie auf (DAVIDOFF und CUSHING, PORTA).

Insulinresistenz beim Diabetes der Akromegaliekranken.

Die Insulinresistenz ist für den Diabetes der Akromegalischen höchst charakteristisch. Schon HOUSSAY erkannte, daß nach der Injektion des diabetogenen Prinzips die Tiere insulinresistent werden. Auch bei YOUNG's Hunden, die durch HVL.-Behandlung zuckerkrank geworden waren, war zur Zuckerfreiheit eine die Ansprüche des pankreasdiabetischen Hundes bei weitem übertreffende Insulinmenge erforderlich. Demnach kann die Insulinresistenz bei Akromegalie vorausgesetzt werden, da der Akromegalie verursachende und der sog. diabetogene Faktor an derselben Stelle, im Vorderlappen erzeugt werden; der Angriffspunkt des diabetogenen Faktors soll, gemäß der Theorie über seinen Insulinantagonismus, in der Leber und an der Peripherie liegen. Nach Entdeckung des Insulins hat man die herabgesetzte Insulinempfindlichkeit der Akromegaliekranken

ziemlich früh erkannt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch später gemacht; es gibt aber auch andere Beobachtungen, nach denen die Akromegalie-Kranken auf Insulin ebenso wie andere Zuckerkranken ansprechen. Diese Widersprüche sind gar nicht verwunderlich, da wir wissen, daß die Insulinresistenz eine veränderliche Erscheinung ist, die von zahlreichen Vorbedingungen abhängt und auf vielerlei Weise erklärlich ist; überdies ist sie individuell und hat keinen absoluten Wert, um so weniger, als die Insulinwirkung nicht der Dosis proportional zunimmt. Die verhältnismäßig geringere Wirkung größerer Dosen läßt sich nach LICHTWITZ in Form einer exponentiellen Kurve darstellen. Es gibt auch Fälle, die von den Beobachtern nicht für insulinresistent gehalten worden sind; andere — darunter ich selbst — glauben nach Einsicht in die Krankengeschichten, daß eine gewisse Insulinresistenz vorhanden war (Fälle von COLWELL, WISLICKI, YATER usw.). In einem Falle von ULRICH waren 360 E. Insulin notwendig, um den Blutzuckerspiegel auf normales Niveau zu bringen; die Symptome des Komas fehlten aber vollständig. Hypoglykämische Erscheinungen traten trotz dieser hohen Insulindosen nicht auf. Der Kranke wurde später auch ohne Insulin normoglykämisch. Nach ULRICH sind diese Kranken in dem sog. diabetischen Stadium der Akromegalie absolut insulinresistent. Da aber die Insulinresistenz nicht gemessen werden kann, bezeichnen wir auch die Resistenz dieser Fälle als eine relative. Nach CUSHING und DAVIDOFF kann das Insulin beim akromegalischen Diabetes die Glykosurie und den Blutzucker nicht in dem Maße herabsetzen als beim Pankreasdiabetes. LUCKE berichtet über die Unwirksamkeit kleiner Insulindosen; die Insulinmengen, die für den nüchternen Gesunden gefährlich sind und im Pankreasdiabetes den Blutzucker energisch senken, seien beim akromegalischen Diabetes fast ohne Wirkung auf den Blutzucker. COLWELL injizierte bei Akromegalie 50 E. auf nüchternen Magen; der Blutzucker des Kranken fiel von 260 auf 250 mg-%, obwohl bei pankreasdiabetischen dieselbe Dosis den Nüchternwert von 260 auf 120 mg-%, in einem anderen Fall von 210 auf 97 mg-% herabsetzte. Bei einem Komatösen von LICHTWITZ waren 300 E. Insulin unwirksam, der Blutzucker stieg trotz des Insulins von 549 auf 570 mg-% und erst am anderen Tage gelang es, den Zustand durch 180 E. zu bessern, indem der Blutzucker von 364 auf 264 mg-% herabgesetzt wurde.

Im Falle von CIPRIANI waren zur Regelung des Zustandes täglich 300 E. nötig. Bei der 42jährigen Kranken von SALITOWNA trat der Diabetes einige Jahre nach dem Beginn der Akromegalie auf. Die Kranke erwies sich während 1½ Jahren Beobachtung als insulinresistent. Der Blutzucker war durchschnittlich 380 mg-%, die tägliche Ausscheidung an Zucker 250 g, auch Acetonurie war vorhanden. Dieser Zustand konnte durch täglich 60 E. Insulin kaum beeinflußt werden. Bei einer 200 g Kohlehydrat enthaltenden Diät war der Blutzucker nie unter 230 mg-% und die Ausscheidung belief sich auf 150 g. Wegen der großen Neigung zur Ketonurie konnte der Kohlehydratgehalt der Kost nicht verringert werden. Die Bestrahlung der Hypophyse verbesserte den Zustand.

Insulinresistente Fälle von akromegalischem Diabetes wurden noch von LABBÉ und ESCALIER, MAURIAC und AUBERTIN, ferner von FALTA, MAHLER und PASTERNY beschrieben.

LÄMMLI veröffentlichte einen Fall, in welchem der mit Hyperthyreose komplizierten Akromegalie auch ein insulinresistenter Diabetes sich hinzugesellt hatte. Zunächst entfernte man die Hypophyse des Kranken, der Diabetes hörte aber erst nach der subtotalen Resektion der Schilddrüse auf. Hier sei bemerkt,

daß bei Akromegalie Hyperplasie und Hyperfunktion der Schilddrüse ziemlich oft vorkommen.

Es gibt einige Verfasser, die im Hinblick auf die Insulinwirkung keinen Unterschied zwischen dem akromegalischen und pankreatogenen Diabetes beobachtet haben. 6 Fälle von YATER verhielten sich im wesentlichen dem Pankreasdiabetes ähnlich und reagierten auf Diät und Insulin. ULRICH unterzieht in seinem oben zitierten Aufsatz die Fälle von YATER einer Revision und beweist, daß diese Fälle relativ insulinresistent gewesen sind. In 3 Fällen von PERÉMY konnte die Glykosurie durch Diät und Insulin beeinflußt werden. Der Nüchternblutzucker war mäßig erhöht, die Glykosurie nicht besonders hochgradig und immer proportional der Einfuhr. In 2 Fällen ergab die Belastungsprobe eine für den Diabetes charakteristische Kurve; auf 100 g Dextrose erfolgte nach Verlauf von 1 Stunde eine Steigerung von 165 auf 278 mg-% bzw. von 142 auf 257 mg-%. Injizierte er $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Einnahme der Dextrose 30 E. Insulin, so verlief in einem Fall die Kurve wie ohne Insulin. Seiner Ansicht sei diese Resistenz bloß eine scheinbare, denn er erhielt auch eine flache an die Insulinwirkung erinnernde Kurve, wenn zwischen der Insulininjektion und der Belastung 90 Minuten verliefen. Wir müssen nun wiederholen: die Insulinresistenz kann weder zeitlich noch räumlich gemessen werden; sie ist immer relativ, ihre Existenz ist eine Erfahrungstatsache, darum müssen wir auch den Fall von PERÉMY als insulinresistent auffassen.

BARONE beobachtete die Besserung einer bestehenden Iritis in einem Falle von akromegalischem Diabetes. FLATER fand in einem Falle, wo der akromegalische Kranke hyperglykämisch war und nebst 5% Zucker auch Ketonkörper auschied, daß das Insulin ebenso wie beim Pankreasdiabetes wirksam war. Hier sei auch der obenerwähnte Fall von GOLDSCHMIDT kurz wiedergegeben: die Insulinresistenz war äußerst veränderlich; zwischen hypoglykämischen Zuständen fiel der Kranke 2mal in Koma. So können Insulinresistenz und Insulinüberempfindlichkeit abwechselnd vorkommen.

ROGER, MATTEI und ODDO stellten in der Ärztesgesellschaft von Marseille einen 33jährigen Akromegaliekranken vor. Er war 190 cm groß und 130 kg schwer. Gesicht und Gliedmaßen charakteristisch für Akromegalie. Während der 10jährigen Beobachtung entwickelte sich eine enorme Sellaergrößerung, rechtsseitige Hemianopsie und ein Skotom im linken oberen äußeren Quadranten (beginnende Opticusatrophie). Seit einigen Monaten bestand eine diabetische Glykosurie mit $5\frac{1}{2}$ l Urin, 275 g Urinzucker und 0,85 g Aceton pro Tag. Der Blutzuckerspiegel war 480 mg-%. Der Kranke hielt eine Diät und bekam täglich 60 E. Insulin. Der Erfolg war über jede Erwartung: der Diabetes heilte und der Blutzucker blieb ohne Behandlung normal.

Dieser Diabetes soll von einem vorübergehenden Charakter gewesen sein, eine beim hypophysärem Diabetes häufige Erscheinung; vielleicht hängen die wechselnden Perioden von Insulinresistenz und Überempfindlichkeit gerade mit dem Verhalten der Glykosurie zusammen. BERG untersuchte die Insulinresistenz bei Akromegalie an 6 typischen Fällen. 3 Fälle reagierten normal, die 3 anderen nicht; einer von diesen litt an schwerem Diabetes, reagierte aber auf Insulin besonders schwach.

So kann eine Insulinresistenz bzw. herabgesetzte Insulinempfindlichkeit sowohl bei Akromegalie als auch beim akromegalischen Diabetes vorhanden sein. Die Ansprechbarkeit auf Insulin ist veränderlich, vollkommen den Schwankungen der Grundkrankheit entsprechend. Die verminderte Insulinempfindlichkeit

ist wahrscheinlich auf die Leber oder die Gewebe zurückzuführen, wie es wegen des insulinantagonistischen Verhaltens des Vorderlappenprinzips angenommen werden kann. Die Erfahrungen bei der SIMMONDSSchen Krankheit weisen auch darauf hin, daß die Ursache der Insulinresistenz in der Leber oder den Geweben zu suchen sei (LICHTWITZ). Obwohl bei dieser Krankheit als Teilerscheinung der allgemeinen Atrophie die Bauchspeicheldrüse verkleinert ist und demgemäß ein Hyperinsulinismus nicht vorkommen kann, lösen sonst unwirksame Insulinmengen (2 E.) heftige Erscheinungen aus. Nicht die Insulinmenge ist im Organismus vermehrt, nur die Gewebsempfindlichkeit ist erhöht! Beim akromegalischen Diabetes ist die echte Pankreashypertrophie nicht selten, wobei acinöses und Inselgewebe gleichweise vermehrt sind; dennoch kann die Insulinempfindlichkeit herabgesetzt sein. Interessant ist der Fall von HATZEL, bei dem die Akromegalie am schwer diabetischen Kranken auftrat; die diabetischen Symptome wurden durch Insulin beeinflusst; das Pankreas war nicht verändert. Schon diese Fälle beweisen, daß die herabgesetzte oder erhöhte Empfindlichkeit gegen Insulin auf sehr verwickelte Ursachen zurückgeführt werden kann. Insulinempfindlichkeit kommt bei sehr verschiedenen Krankheiten vor, so außer der erwähnten SIMMONDSSchen auch bei der ADDISONschen Krankheit, wobei die Insulinempfindlichkeit des pankreaslosen Hundes nicht vergessen werden darf. Andererseits kommt eine Insulinresistenz bei Azidose, Urticaria, Sonnenbrand, Hyperthyreose, Basedow-Krankheit, akromegalischem Diabetes usw. vor. All diese Beispiele zeigen, daß die Insulinresistenz ganz unabhängig von der Menge des vom Organismus erzeugten Insulins vorhanden sein kann.

Heilung des Diabetes bei Akromegalie.

Die oben mitgeteilten Auszüge von Krankengeschichten haben gezeigt, daß der Diabetes bei Akromegalie nicht nur plötzlich heftig anfangen, sondern auch plötzlich aufhören kann. Die Änderungen des Kohlehydratstoffwechsels sollen nach CUSHING, FREUDENTHAL mit dem eosinophilen Adenom der Hypophyse zusammenhängen, da in ihren Fällen die Veränderungen des Adenoms zu schubweisen Rückfällen des Diabetes bzw. zur Verschlimmerung der bestehenden Erscheinungen geführt hatten. Beim 25jährigen Akromegalischen von MUHTÁR und SEDAT war die Heilung des Diabetes vollständig. Die Beobachtung von GRIPWALL beweist die Heilbarkeit des akromegalischen Diabetes in besonders schlagender Weise. Bei der Frau traten die zweifellosen Symptome der Akromegalie anfang der 50er Jahre auf. Sie kam wegen Diabetes in Behandlung. Zunächst war der Blutzucker 260 mg-%, der des Urins 2,85%. Bei 100 g Weißbrot und 3×12 E. Insulin wurde sie schnell zucker- und acetonfrei. Nun erkrankte sie an einer fieberhaften Angina; auf dem Höhepunkt der Krankheit nahm die Urinmenge unter gleichzeitigem Sinken des spezifischen Gewichtes zu. Der Blutzucker fiel dermaßen, daß das Insulin ausgesetzt werden mußte; trotzdem blieb der Blutzucker weiter normal. Eine später durchgeführte Belastungsprobe ergab normale Verhältnisse. In diesem Falle ist die Tatsache, daß die Erscheinungen sich während der Infektion zurückgebildet haben, obwohl der Diabetes während einer Infektion sich zu verschlimmern pflegt, besonders interessant. Nach der Heilung des Diabetes besserte sich langsam auch die Akromegalie. Diese Heilung ist mit dem Fall der HOUSSAY-Tiere nicht analog: es war nicht

ein Pankreasdiabetes, der nach der Erkrankung der Hypophyse sich besserte oder heilte; es handelt sich hier um die Heilung eines hypophysären Diabetes. Dagegen sind Fälle bekannt, wo der Diabetes trotz Zerstörung der Hypophyse weiter besteht. Dieser Diabetes war überwiegend pankreatogen oder eventuell gemischt, hervorgerufen durch eine Mischgeschwulst des Vorderlappens. GRAY liefert hierfür ein Beispiel, indem er bei dem an diabetischem Koma verstorbenen Kranken, der auch Zeichen der Akromegalie an sich trug, außer Leber, Pankreas- und Nierencirrhose auch ein chromophobes Adenom der Hypophyse vorfand. Zur Erklärung der ungewöhnlichen Zusammenhänge nimmt er an, daß das Hypophysenadenom zuerst aus eosinophilen Zellen bestand — die Akromegalie entwickelte sich in diesem Stadium — und sich erst später in ein chromophobes Adenom verwandelte. Die Frage des Diabetes war schwer zu entscheiden, da bei dem Kranken auch Lipämie vorhanden war; der Verfasser neigte eher zur Ansicht, daß der Diabetes vom Hypophysenprozeß unabhängig war. Wir bemerken hierzu, daß oben Fälle besprochen wurden, bei denen außer Akromegalie und Diabetes auch Lipämie nachgewiesen wurde; der Diabetes war wahrscheinlich hypophysären Ursprunges. Die Leber- und Pankreascirrhose macht das Problem im Fall von GRAY noch verwickelter. Doch weist auch CUSHING darauf hin, daß akromegaloide Züge auch bei zerstörenden Hypophysentumoren zu finden sind, obwohl diese sicher eine Hypofunktion der Drüse verursachen; wahrscheinlich sind hier zerstreute eosinophile Zellen im Spiele, die vielleicht auch für das ungewöhnliche Auftreten des Kohlehydratstoffwechsels verantwortlich sind. CUSHING und BAILEY nannten diese Fälle „fugitive acromegaly“. Ein ähnlicher Fall ist aus der Arbeit von SHELTON, CAVANAUGH und PATEK bekannt. Zunächst war die Sella vergrößert und die Akromegalie dominierte das klinische Bild. Später führte die Verkalkung und Atrophie der Hypophyse zur hypophysären Kachexie. SEXTON und NEUHOFF besprechen den Fall einer 25jährigen Frau, die an hypophysärem Infantilismus und Diabetes gelitten hat. Ein 17jähriger Kranker von BECK und SUTER, ein hypophysärer Zwerg, hatte einen schon 2¹/₂ Jahre vor dem Beginn der Beobachtung diagnostizierten Diabetes. Der 23jährige Kranke von ROLLA, der seit 10 Jahren Kopfschmerzen gehabt hatte, erkrankte mit 18 Jahren an Sehstörungen; die Zeichen der Pubertät blieben beim Kranken aus. Es stellte sich heraus, daß der Fall ein hypophysärer Infantilismus war, verknüpft mit Kachexie und Diabetes.

Zurückkommend auf die Heilungsmöglichkeiten des akromegalischen Diabetes, stellt es sich heraus, daß die symptomatische Besserung der Akromegalie, die nach Bestrahlung der Hypophyse erfolgt, mit der Besserung der diabetischen Erscheinungen verbunden ist (Fälle von SALITOWNA, LANGERON et COL., PORTA, ELLEN, LISSER, ERDÉLYI, DELHERM und FISCHGOLD usw.). Die Operation bessert die Symptome des pathologischen Kohlehydratstoffwechsels auch im Falle einer subtotalen Adenomentfernung. Nach CUSHING setzt die Operation die relative Zuckerintoleranz herab. Der Eingriff kann die Glykosurie beheben; im Falle eines Diabetes kann die Insulinempfindlichkeit nach der Operation erhöht sein. ELLIS und TURNBULL entfernten ein Vorderlappenadenom, welches Akromegalie hervorgerufen hatte; nach der Operation hörte die vorher 10%ige Glykosurie auf. Was die Heilungsmöglichkeiten der beiden Diabetesarten betrifft, heilt der genuine Diabetes fast nie; im Gegenteil, die Krankheit hat eine stets fortschreitende Tendenz. Die Heilungsmöglichkeiten des akromegalischen

Diabetes sind dagegen ziemlich groß und die Wahrscheinlichkeit der Progression gering.

Störung des Kohlehydratstoffwechsels bei Morbus Cushing.

Bei der sog. CUSHINGSchen Krankheit, der ein basophiles Adenom der Hypophyse zugrunde liegt, kommen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels des öfteren vor. So finden wir sie in der Übersichtsarbeit von TESSERAUX 19mal unter 50 seziierten Fällen, d. h. in 38%. Andere Zusammenstellungen erwähnen Glykosurie in 50% der Fälle. Die Störung zeigt sich am häufigsten im Bilde einer verminderten Zuckertoleranz eventuell in Hyperglykämie und Glykosurie, es kommen aber auch wahre Diabetesfälle vor. So stimmte die Störung des Kohlehydratstoffwechsels im Falle von HILDEBRAND (53jähriger Mann) mit den Symptomen des genuinen insulären Diabetes vollkommen überein. Ein ähnlicher Fall von GOULEY betraf eine 37jährige Frau. Die Erscheinungsform der CUSHINGSchen Krankheit zeigt eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem genito-suprarenalen Syndrom (Interrenalismus, suprarenaler Virilismus), der von ACHARD und THIERS unter der Bezeichnung „diabète des femmes à barbe“ besprochen wurde.

CUSHING mißt den basophilen Zellen bzw. ihrer adenomartigen Proliferation in der Entstehung der Symptome eine ätiologische Bedeutung bei. Bei 100 Fällen wurden 50 seziiert; 34 von diesen (68%) litten an einem basophilen Adenom. Heute wissen wir noch nicht, auf welchem Wege das basophile Adenom den Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt, da an der CUSHINGSchen Krankheit nicht nur der Vorderlappen teilnimmt; es nehmen infolge des infiltrativen Wachstums der basophilen Zellen, auch die Neurohypophyse, ferner andere Blutdrüsen, wie die Nebenschilddrüse (Osteoporose), Schilddrüse, Nebennieren (Rindenhypertrophie) und die Geschlechtsdrüsen (Atrophie) daran teil. Außer den erwähnten Veränderungen der Hypophyse wird der Kohlehydratstoffwechsel auch von ihrer Funktion beeinflußt. Die funktionellen Veränderungen beobachtet man am häufigsten während der Schwangerschaft, wo das ganze endokrine System eine beispiellose Belastungsprobe zu bestehen hat. Während der Schwangerschaft könnten akromegaloide Erscheinungen auftreten, Appetit und Durst nehmen zu, Polyurie tritt auf. Laut der Zusammenstellung von SEITZ können während der Schwangerschaft und nach der Geburt ernste und charakteristische Symptome eintreten, die auf die Erkrankung bzw. Funktionsstörung der Hypophyse hinweisen. Nicht selten fängt die Akromegalie während der Schwangerschaft an. Bekannt sind ferner: Diabetes insipidus, Lactationsatrophie, Verfettung und Abmagerung von hypophysärem Typ (Beginn der SIMMONDSSchen Krankheit), Subinvolutio uteri post partum mit Blutungen.

Manchmal wird die Frau nach der Geburt amenorrhöisch; diese Erscheinung kann mit der Hypophyse in Verbindung sein, da PERÉMY 2 Fälle hatte, die nach Geburt ihre Menses nicht zurückbekommen haben; nach Jahren erkrankten diese Frauen an Akromegalie.

Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels während der Gravidität.

Rolle der Hypophyse.

Die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels während der Gravidität können sehr charakteristisch sein. Obwohl an diesen Störungen sicher auch andere endokrine Organe teilnehmen und bei diesen Störungen die Wirkung des Fetus

und seiner Anhänge bestimmt zur Geltung kommt, besitzen die Störungen zahlreiche Eigenschaften, die für den Kohlehydratstoffwechsel der akromegalischen Kranken ziemlich charakteristisch sind. Die spontane vorübergehende Glykosurie der Schwangeren ist eine sehr gut bekannte, in ihrer Bedeutung überschätzte oder auch nicht selten ungenügend bewertete Erscheinung. Frühere Verfasser glaubten dieses Symptom sehr oft gesehen zu haben. Die Richtigkeit der kleineren Zahlen hat aber eine größere Wahrscheinlichkeit. Durchschnittlich soll es in 4—5% vorkommen. WILLIAMS und WILLS untersuchten 640 schwangere Frauen auf spontane Glykosurie und stellten sie in 5,4% der Fälle fest. Die Neigung zur Glykosurie läßt sich in der Schwangerschaft mittels Belastung mit Glucose leicht demonstrieren (FRANK und NOTHMANN); ferner reagieren die Schwangeren auf Phlorrhizindosen, die bei normalen Individuen unwirksam sind, fast immer mit Glykosurie (KAMNITZER und JOSEPH). Diese Proben wurden vor dem Zeitalter der biologischen Schwangerschaftsreaktionen zur Diagnose der Gravidität oft herangezogen. Diese gutartige und fast immer gleichzeitig mit der Schwangerschaft aufgehörende Glykosurie kann auch ernstere Formen aufnehmen; man beobachtet diabetesähnliche Hyperglykämie und alimentäre glykämische Reaktion. Meistens verschwinden auch diese Erscheinungen nach der Geburt und kehren auch bei Normalkost nicht zurück. ROSENBERG veröffentlichte einen solchen Fall, der Fall von UMBER ist jedoch bemerkenswerter.

Die 31jährige Frau litt an Schwangerschaftsglykosurie; ihr Blutzucker war 6 Tage vor ihrem Tode 0,107 mg-%, die Toleranz betrug 436 g Kohlehydrate. Sie starb trotz einer sachgemäßen Behandlung an typischem diabetischem Koma innerhalb einiger Stunden, obwohl die Geburt mittels Kaiserschnitt schnell beendet wurde.

Der erste Fall erinnert an die bei Akromegalie vorkommenden Heilungen, der Fall von UMBER aber an den Stoffwechselsturm, der ebenfalls bei Akromegalie vorkommt. Ein ähnlicher Fall wird auch von AZÉRAD mitgeteilt.

Die Kranke war während ihrer ersten Schwangerschaft glykosurisch. 2 Jahre später trat im 6. Monat der 2. Schwangerschaft ein auf Insulin reagierendes Koma auf. Nach Frühgeburt (das Kind war tot) verschwanden Zucker, Aceton und alle andere Diabetessymptome. 1 Jahr später war die Belastungskurve vollkommen normal. Nicht selten ist der Schwangerschaftsdiabetes nur ein Manifestwerden der schon vorher bestehenden latenten Krankheit, auch diese hört oft nach der Geburt auf.

Der gegenteilige Fall, daß nämlich ein bestehender Diabetes während der Schwangerschaft aufhört, kommt gleichfalls, wenn auch selten, vor. RATHERY und FROMENT haben einen solchen Fall mitgeteilt. Bei einer schweren Diabetikerin verschwand der Diabetes gänzlich während 6 Monaten der Schwangerschaft. Obwohl Hyperglykämie, Acetonämie, Glykosurie und Acetonurie schon am Beginn der Schwangerschaft verschwanden, gebar die Frau ein totes, maceriertes Kind.

Es ist möglich, daß bei der Entstehung dieser Fälle die Wirkung der Hypophyse eine Rolle spielt, da die Kriterien, auf deren Grund obige Fälle für genuine Diabetesfälle erklärt werden, nicht ganz eindeutig sind. Weder die Insulinwirksamkeit, noch der Verlauf der Belastungskurve berechtigen zur eindeutigen Auslegung der Symptome. Wir erwähnten schon weiter oben, daß Insulinwirksamkeit und mangelhafte Bildung dieses Hormons im Organismus nicht unbedingt zusammengehörende Begriffe sind. Andererseits können während der Schwangerschaft die Belastungskurven einen pathologischen Verlauf annehmen, wie es

von KRISS und HIRSCHHORN auch ohne Diabetes gefunden worden war; diese Erscheinung hört nach der Geburt auf.

Die Schwangeren neigen auch zur Acetonurie und zu einer mäßigen Abnahme des Reservealkalis (Azidose). BOKELMANN und BOCK fanden bei Schwangeren regelmäßig Ketonämie und Ketonurie. Wenn die Schwangeren 24 Stunden lang hungerten, stieg bei ihnen das ausgeschiedene Aceton von einigen Milligramm auf 0,5 g, die β -Oxybuttersäure von einigen hundert Milligramm auf einige Gramm, der Acetongehalt des Blutes erhöhte sich auf das 6fache der an Nichtschwangeren gefundenen Werte. Nach SZARKA sind die Ketonkörper des Blutes während der Schwangerschaft auch unter physiologischen Verhältnissen vermehrt. Die Zunahme erfolgt in den 6.—9. Monaten, während in den letzten Wochen eher eine Abnahme stattfindet. Nach SCHMIDT und WINGER sei die Schwangerschaftsazidose durch Kohlehydratmangel bedingt; der schwangere Organismus braucht sehr viel Kohlehydrat. In der Leber wurde Fettwanderung beobachtet. Die alveolare Kohlensäuretonion ist verringert. ANSELMINO und HOFFMANN, ferner ANSELMINO, fanden bei Schwangeren auch unter physiologischen Verhältnissen eine leichte Azidose. UMBER und ROSENBERG beobachteten leichte Glykosurie nebst starker Ketonurie; kohlehydratarme Diät steigerte die Ketonurie und Azidose, wobei der Allgemeinzustand verschlimmert wurde und nur eine üppige Kohlehydraternährung konnte den Zustand bessern.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß in der Entstehung der Glykosurie, Ketonämie und Ketonurie während der Schwangerschaft neben den bekannten morphologischen und funktionellen Veränderungen im Hypophysenvorderlappen auch die diabetogenen und ketogenen Faktoren mitwirken. Die Untersuchungen von CAMPBELL und BEST mögen nicht als Beweise, sondern lediglich als Analogie dienen. Sie untersuchten die Wirkung des HVL.-Auszuges auf den Fettgehalt der Lebern von verschiedenen Tieren. Die Wirkung besteht an Ratten, ganz besonders aber bei Mäusen und Meerschweinchen, in einer Zunahme des Leberfettes. Bei weiblichen Meerschweinchen ist die Fettretention und Ketogenese stärker als bei den männlichen Tieren. Bei Ratten waren solche Unterschiede nicht vorhanden. Von diesen schwankenden Versuchsergebnissen ist nur wenig auf die menschliche Pathologie zu übertragen, doch sehen wir die Richtung, in welcher die Erforschung der Schwangerschaftsketonämie und Ketonurie untersucht werden könnte.

Die charakteristischen Eigenschaften des hypophysären Diabetes.

Nun sind wir in der Lage, festzustellen, daß die meisten Störungen des Kohlehydratstoffwechsels außer dem Pankreas durch die Hypophyse bzw. ihren Vorderlappen hervorgerufen werden, gleichgültig, ob der Vorderlappen anatomisch nachweisbar erkrankt ist oder nur abnorm funktioniert. Die mannigfaltigen Bilder der Störung des Kohlehydratstoffwechsels entsprechen manchmal der einfachen Glykosurie, manchmal dem pankreatogenen Diabetes, wobei alle Übergänge vorkommen. Gewisse Züge der hypophysären Stoffwechselstörung weichen von den pankreatogenen ab, und zwar besonders bei den schweren Formen. Die Schwankungen des diabetischen Zustandes, entsprechend der Aktivität des Hypophysenadenoms, durch welches das akromegalische Syndrom hervorgerufen worden; die hochgradige Zuckerausscheidung, die von der Einfuhr

fast unabhängig ist: diese sind die Abweichungen, die zunächst erwähnt werden müssen. Ferner: die Möglichkeit der operativen Heilung, das Fehlen der schwersten Diabetessymptome (Abmagerung, Schwäche), selteneres Vorkommens schwerer Azidosezustände, Mangel an Progressivität (obwohl unerwartete vorübergehende Verschlimmerungen vorkommen können), schließlich die in vielen Fällen beobachtete relative Insulinunempfindlichkeit. Auf Grund dieser müssen wir den hypophysären Diabetes als ein selbständiges vom genuinen Diabetes zu trennendes Krankheitsbild auffassen.

Die Frage der zentralen Glykosurie; ihr Zusammenhang mit dem Diabetes.

Die Frage drängt sich auf ob es sich in diesen Fällen nicht um den sog. zentralen Diabetes handelt.

Die klassische Form der zentralen Glykosurie ist die CLAUDE BERNARDSche Piqûre (1851). Stich man in die Spitze des Calamus scriptorius im Boden des 4. Ventrikels, so entsteht bei Säugetieren eine 24—48 Stunden anhaltende Glykosurie. Eine ähnliche Glykosurie kann aber von anderen Stellen der Oblongata, vom Hypothalamusgebiet, vom 3. Ventrikel (Gegend des Nucl. paraventricularis), sogar von höheren Zentren, den Stammganglien aus, ausgelöst werden. Hiernach gibt es kein einheitliches Zuckerzentrum.

Der Weg der Piqûre ist bis zum 5. Dorsalsegment das Rückenmark, nachher der sympathische Nerv, die Nebennieren und die Splanchnici. Nach MACLEOD ist die Piqûre wirkungslos (auch die Splanchnicusreizung), wenn die mit den Gefäßen eintretenden Lebernerven durchgeschnitten werden. So kommt der durch die Piqûre ausgelöste zentrifugale Reiz an der Leber zur Geltung; er äußert sich in einem gesteigerten Glykogenabbau und hat Glykosurie zur Folge. Dieser Mechanismus kann durch Entzuckerung der Leber bewiesen werden; an hungernden oder kohlehydratarm ernährten Tieren, bei denen die Leber ihr Glykogen verliert, ist die Piqûre unwirksam. Nach CANNON kann an der Leber eine nebennierenartige Wirkung auch ohne Nebennieren zustande kommen: Bei nebennierenlosen Tieren entsteht in der Leber auf Sympathicusreizung ein adrenalinähnlicher Stoff, das Sympathin. Die Wirkung der Piqûre kann also durch Umgebung der Nebennieren an der Leber direkt zur Geltung kommen.

Demzufolge können vorübergehende neurogene Glykosurien nach traumatischen Läsionen, entzündlichen Erkrankungen (Meningitis, Encephalitis), Gehirnblutung, Embolie der Hirngefäße, bei Gehirngeschwülsten, progressiver Paralyse, allgemeinen Infektionen (Pneumonie), schließlich während epileptischer Anfälle beobachtet werden. THANNHAUSER fand während des Weltkrieges bei Untersuchung der schwer Verwundeten unmittelbar nach der Verletzung öfter eine mäßige Glykosurie. Gewisse Zeichen sprechen dafür, daß die bei Coronarthrombose beobachteten vorübergehenden spontanen Glykosurien zentral bedingt sind. Die psychischen Reizzustände des zentralen Nervensystems können zu zentrifugalen Reizen Anlaß geben und auf diese Weise eine vorübergehende Glykosurie verursachen. FOLIN, DENIS und SMILLIE (zit. nach JOSLIN) untersuchten den Urin von gesunden Medizinerstudenten nach der Prüfung; bei 6 von 33 war Zucker im Urin, der später verschwand. CANNON und FISKE (zit. nach JOSLIN) fanden Glykosurie bei den Mitgliedern einer Fußballmannschaft und zwar 12mal unter 25 Fällen; 5 von 12 haben am Spiel nicht teilgenommen, weshalb bei ihnen die Glykosurie unter psychischer Wirkung erfolgen mußte. Glykosurie

wurde beobachtet bei psychischen Shockwirkungen, ferner während des Bestehens von schweren Depressionen bei Zykllothymie. CANNON hat die sog. „emergency reaction“ beschrieben, die vielleicht mit dem Ausdruck „Gefahrreaktion“ hätte wiedergegeben können. Diese Reaktion kommt bei gesunden Tieren auf Angst, Wut, Schmerzen, Heißhunger, Kälte, Blutdrucksturz oder Asphyxie vor und äußert sich in Blutdrucksteigerung und Hyperglykämie infolge der gesteigerten Adrenalinausschüttung. BERG beobachtete an Mäusen die Kontraktion der Arteriolen der LANGERHANSschen Inseln nach Adrenalin oder Pituitrininjektionen; diese Gefäßreaktion kann zur vorübergehenden Funktionsschwäche der Inseln Anlaß geben.

Trotz den obigen Beobachtungen halten wir das Bestehen eines andauernden Reizzustandes der vegetativen Zentren nicht für wahrscheinlich. Unseres Erachtens dauern die auf funktionale Wege hervorgegangenen Veränderungen nicht lange, weil zahlreiche humorale, hormonale und reflektorische Gegenaktionen die geringfügige Störung des Kohlehydratstoffwechsels ausgleichen. Entsprechend der Zusammenstellung von JACOBI und MEYTHALER steht der restlose Beweis für die Entstehung eines chronischen diabetischen Syndroms nach Schädeltrauma, psychischem Trauma, Meningitis oder Encephalitis vorläufig aus.

ROTH berichtet über den Fall eines 41jährigen Kranken, der anläßlich eines Unfalles sein Bewußtsein verloren und die Verletzung seines linken Fersenbeines erlitten hatte. Seit dem Unfall trat zeitweise Polyurie auf. 3 Jahre später hat man im Urin nebst normalem Blutzuckerspiegel Zucker gefunden. Er nahm bei normaler gemischter Kost täglich etwa 500 g Kohlehydrate zu sich und schied 1,9—6 g aus. Wurde diese Kohlehydratmenge reduziert, so erschien sofort Aceton. Ausgehend von der Neigung zur Acetonurie glaubt ROTH, daß diese Störung des Kohlehydratstoffwechsels ähnlich der bei Schwangerschaft auftretenden durch das Trauma auf dem Wege der Hypophyse ausgelöst wurde.

HOUSSAY wollte den Einfluß des HVL. und der vegetativen Zentren auf die Glykosurie des pankreaslosen Hundes auf experimentellem Wege feststellen. Er konnte aber bei den Tieren nach Gehirnschädigung keine Änderung der Glykosurie beobachten: sowohl beim pankreaslosen als auch beim mit Phlorrhizin behandelten Hunde blieb die Glykosurie nach Verletzung des ventralen Teiles des Tuber cinereum im Vergleich mit den Kontrolltieren unverändert. Dagegen wird der Diabetes des HOUSSAY-Hundes durch Injektion oder Transplantation eines HVL. wieder verstärkt. Im übrigen hält HOUSSAY für möglich, daß die Verletzung der Hypothalamusgegend über die bekannten Nervenbahnen der Hypophyse (Supraopticus, Hypophyse) oder die Blutbahn diabetische Symptome hervorrufen könnte.

Im allgemeinen führen die Veränderungen der Hypophyse — selbst im Falle von raumverengenden Geschwülsten —, ferner die diffusen Veränderungen um die Hypophyse, die auf die Hypothalamusgegend einen Druck auszuüben vermögen, schließlich die Erkrankungen der trophischen Zentren, nie zu einer wirklichen Glykosurie. Ebenso verhält es sich bei dem häufigsten Hypophysentumor, dem chromophoben Adenom, bei Tumormetastasen, SIMMONDSScher Krankheit oder Dystrophia adiposogenitalis. KOLLARITS fand in 51 Fällen von Hypophysentumor nicht einen einzigen Diabetes. In einem eigenen Fall traten bilaterale Hemianopsie, Polyurie mit 5—6 l Urin und große Kopfschmerzen auf. Die Sektion fand im Zwischenhirn und auf der Gehirnbasis eine diffuse Gliomatose, deren Druck hypophysäre Symptome verursachte, aber keine Glykosurie. Auf Grund dieser Daten können Wechselbeziehungen zwischen dem Zentralnerven-

system und der Hyperfunktion des HVL. angenommen werden; aber in bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel kann weder die primäre Rolle des Nervensystems bewiesen werden, noch die Behauptung, daß das HVL.-Hormon seine Wirkung etwa über die vegetativen Zentren ausüben sollte. Die Erscheinungen des hypophysären Diabetes unterscheiden sich von der zentral bedingten Glykosurie im Hinblick auf ihre Dauer und Eigenartigkeit. Es handelt sich kaum um die mechanische Wirkung des vergrößerten Adenoms, da die Akromegalie und Glykosurie infolge der Hyperfunktion der eosinophilen Zellen häufig in einem Zeitpunkt zu treffen sind als die Drüse noch gar nicht vergrößert ist. Die primäre Ursache ist in der Überproduktion des diabetogenen Prinzips zu suchen; das Kriterium dieser Ätiologie ist die Heilung durch Operation. Die hypophysäre Glykosurie kann also von den neurogenen und chromaffinen zentralen Glykosurien getrennt werden; der hypophysäre Diabetes ist die Folge der im experimentellen Teil ausführlich besprochenen direkten Stoffwechselwirkung, der hemmungslösen Steigerung der Glykoneogenese.

Verhalten des Inselsystems bei Erkrankungen der Hypophyse.

GRUBER veröffentlichte eine Zusammenstellung der bei Akromegalie gefundenen Pankreasgewichte. Laut dieser fand NORRIS ein 175 g, WEICHSELBAUM je ein 155 bzw. 125 g und AMSLER ein 130 g wiegendes Pankreas. In einem Falle von LUBARSCH war das Gewicht des nichtentzündeten fettfreien Pankreas 220 g. Die Hypertrophie des Pankreas bei Akromegalie ist eine Teilerscheinung der bei dieser Krankheit so häufigen Splanchnomegalie. Die Vergrößerung der Drüse läßt noch keinesfalls auf ihre Hyperfunktion schließen. So bestand im Falle von WEICHSELBAUM ein Diabetes und er fand in den Inseln mit Atrophie kombinierte hydropische Degeneration. Andererseits kann die Splanchnomegalie und Pankreashyperplasie ohne Akromegalie vorkommen, so bei kräftigen Personen, bei Landwirten und anderen schwer arbeitenden, schließlich bei Personen, die viel essen oder trinken. Im seziierten Falle von CUSHING war nicht nur eine Splanchnomegalie vorhanden, sondern auch eine Hyperplasie der Thyreoidea, Parathyreoidea und Nebennierenrinde; in diesen Organen war auch eine Neigung zur Adenombildung festzustellen. Nur die Ovarien waren atrophisch.

In einem von KALBFLEISCH veröffentlichten Fall waren im Pankreas, im HVL. und in den Epithelkörperchen Adenome zu finden; das Adenom der Hypophyse war bösartig entartet. Während der Erkrankung traten spontane Hypoglykämien auf (im Pankreas fand man 5 Inseladenome), manchmal war aber der Kranke glykosurisch; sonst war er verfettet, seine kurzen Knochen waren kalkarm. Reichliche Kohlehydratnahrung brachte nur eine vorübergehende Besserung. LLOYDs Fall war ein 21jähriges Mädchen, bei dem die Symptome einer Hypophysengeschwulst zu finden waren. Die Geschwulst erwies sich als inoperabel. Ein Hyperinsulinismus war nicht zu beobachten. Nach der Operation trat eine leichte Glykosurie auf. Bei der Sektion fand man ein malignes eosinophiles Adenom, 10 kleine Tumoren im Pankreas, die inselartig aufgebaut waren, ferner vergrößerte Nebenschilddrüsen.

Nach CUSHING kann ein rein hypophysärer Diabetes ohne erkennbare Pankreasveränderung bestehen; in solchen Fällen sind die Inseln inaktiv oder wenigstens in ihrer Funktion gehemmt. So fand man in dem bereits erwähnten Falle von HETZEL einen schweren Diabetes, obwohl das Pankreas anatomisch intakt war.

Diesen Beobachtungen stehen jene von HANSEMANN, WEICHSELBAUM, STEIGER, KRAUS, WESTEDT, CIPRIANI und seinen Mitarbeitern gegenüber. Sie fanden in

den Bauchspeicheldrüsen der Akromegalie-Diabetesfälle konstante, fast immer schwere Veränderungen: hydropische Degeneration, Inselatrophie, Abnahme der Zahl der Inseln, Inselklerose usw., die in jedem Falle schwer genug waren, um zusammen mit dem eosinophilen Tumor die diabetischen Erscheinungen hervorrufen zu können. JOHN fand bei Akromegalie manchmal degenerative Prozesse in den Inseln. Nach KRAUS sei die Existenz des rein hypophysären Diabetes durch ein morphologisch intaktes Pankreas noch keineswegs bewiesen. Seiner Ansicht liegt die Ursache des Diabetes im eosinophilen Adenom; dieses wirkt aber weniger durch das sog. Zuckerzentrum im dritten Ventrikel, als eher dadurch, daß es infolge seines die Zuckerbildung fördernden funktionalen Übergewichtes gegen den antagonistischen Inselapparat die Oberhand gewinnt, ihn erschöpft und in seinem Gewebe histologisch nachweisbare Veränderungen verursacht. KRAUS machte in dieser Beziehung seltsame Beobachtungen: er fand in 2 Fällen von Akromegalie regressive Veränderungen im Pankreas ohne Diabetes. In der scheinbaren Wirrnis dieser einander widersprechenden Befunde müssen wir denselben Standpunkt wie im pathologisch-anatomischen Kapitel einnehmen: gewisse Pankreasveränderungen können auch ohne Diabetes vorkommen und die hydropische Degeneration, die von manchen Autoren als Zeichen einer funktionalen Überanstrengung aufgefaßt wird, sei ganz bestimmt eine postmortale Veränderung. Andererseits fand WARREN in 27% seiner genuinen Diabetesfälle histologisch intakte Bauchspeicheldrüsen; so könnten die beim hypophysären Diabetes gefundenen Pankreasveränderungen zufällige Erscheinungen sein, eventuell Übergänge zwischen Akromegalie und genuinem Diabetes. WARREN publizierte den Sektionsbefund eines Falles von akromegalischem Diabetes, der an Koma gestorben war; in diesem war das Pankreas intakt, aber die Glykogenverteilung im Organismus war für Diabetes charakteristisch. Wir berufen uns auf NOORDEN, nach dessen Ansicht der Diabetes bloß eine Ausdrucksweise der allgemeinen endokrinen Schwäche sei. SECKEL fand endokrine Veränderungen in höherer Prozentzahl bei seinem diabetischen als bei dem übrigen Krankenmaterial. Es ist nun möglich, daß sich ein Teil der hypophysären Diabetesfälle an solchen Individuen entwickelt, bei denen eine heredofamiliäre Minderwertigkeit des Inselnsystems vorhanden ist. BOENHEIM hat nachgewiesen, daß die Erkrankungen der Hypophyse einen ausgesprochen familiären Charakter aufweisen. Eine 45jährige Kranke von MAINZER starb an Akromegalie plus ADDISONscher Krankheit. *Beim Sohn* der Kranken waren eindeutige akromegalische Züge der Hände und des Gesichtes wahrzunehmen, wobei seine Sella normal war. Vielleicht wären die oben besprochenen Versuche von RICHARDSON und YOUNG, die bei einer gewissen Rattenart mittels HVL.-Injektionen eine Inselvergrößerung erzielen konnten, geeignet, im Hinblick auf den morphologischen und vielleicht auch funktionalen Zusammenhang zwischen Hypophyse und Pankreas (pankreatotropes Prinzip) eine Klarheit zu schaffen.

Es handelt sich um folgende Probleme: Warum entsteht nur in einem Teil der Fälle von Akromegalie Inselhyperplasie? Sind die hyperplastischen Inseln mit den normalen in funktionaler Hinsicht gleichwertig oder sind sie jenen überlegen?

Jedenfalls spricht sehr viel dafür, daß ein hypophysärer Diabetes sich bei intaktem sogar hypertrophischem Inselnsystem entwickeln kann.

Die Rolle der Hypophyse im genuinen Diabetes.

Das klinisch und pathologisch selbständige Bild der hypophysären Zuckerkrankheit ist selten, um so mehr, als die Akromegalie ziemlich selten vorkommt und von den Erkrankten nur eine gewisse Anzahl diabetisch wird. Leichtere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, wie mäßige Hyperglykämie, sich hinziehende glykämische Kurve oder vorübergehende Glykosurien, kommen schon öfter vor. Vielleicht melden sich diese leichten Störungen in einem Zeitpunkt, als die Zeichen der Hypophysenerkrankung noch nicht oder unklar erscheinen. Der genuine Diabetes, d. h. die alleinige Krankheitsform, die von der Klinik mit der Bezeichnung „Zuckerkrankheit“ geführt wird, ist laut unserer bisherigen Kenntnis fast 100%ig pankreatogen und beruht auf einer primären Funktionsstörung oder organischen Erkrankung der Bauchspeicheldrüse. Doch taucht auf der Grundlage der neueren Kenntnisse über die hormonale Blutzuckerregulierung mit Recht ein Problem auf, welches zur Zeit im Mittelpunkt der Forschung und der klinischen Beobachtungen steht: welche Gegenreaktionen kommen in der anderen blutzucker- und stoffwechselregulierenden Organgruppe, insbesondere in der Hypophyse, aber auch in der Schilddrüse und den Nebennieren, zustande, wenn die Funktion des blutzucker- und stoffwechselregulierenden hormonproduzierenden Organs von zentraler Bedeutung in bezug auf seinen Tonus oder prompte Reaktionsfähigkeit geschwächt wird, oder vollständig, in einem maximalen Diabetes hervorrufenden Maße, ausfällt? Es fragt sich, ob beim Diabetes tatsächlich immer die Insulinmenge vermindert oder vielleicht das vorhandene Insulin durch das Überwiegen der antagonistischen Hormongruppe bzw. durch andere unbekannte Faktoren neutralisiert wird, wodurch der genuine Diabetes gleich dem hypophysären entstehen würde. Die Rolle des HVL. ist im genuinen Diabetes besonders wichtig, da dieses Organ allen anderen endokrinen Drüsen und deren Funktionen übergeordnet ist. Versuchsergebnisse, die diesen Zusammenhang zu klären imstande wären, stehen nur in geringer Anzahl zur Verfügung. Auch diese sind zum größten Teil biologische Versuche, deren Fehlerquellen zu wohl bekannt sind. Die meisten Versuche erfolgten durch Übertragung von Blut aus Tieren mit experimentellem Diabetes, aus Menschen mit genuinem Diabetes, schließlich aus Akromegalien auf gesunde Tiere. Die Versuche von KÉPINOV (1934) wurden schon besprochen; das gesunde Tier reagierte auf Transfusion des Blutes von einem pankreasdiabetischen Hunde mit Blutzuckererhöhung. Der Versuch fiel mit dem Blut eines HOUSSAY-Tieres negativ aus; er wurde dagegen wieder positiv, als das HOUSSAY-Tier vorher mit HVL. behandelt worden war. KÉPINOV folgert hieraus, daß im pankreaslosen Tier eine Hypophyseohormonämie vorhanden ist, die der Hyperglykämie und Glykosurie zum Teil zugrunde liegt. BOLLER, UJBERRACK und FALTA injizierten Insulin gesunden Individuen und insulinempfindlichen Zuckerkranken subcutan; diesen wurden 300 ccm Blut entnommen und normalen Individuen intravenös verabreicht, worauf ein Abfall des Blutzuckers erfolgte. Wiederholte man diesen Versuch mit dem Blut von insulinresistenten Zuckerkranken, so blieb der Abfall des Blutzuckers aus. Demnach sollte im Blute der insulinresistenten Diabetiker ein Stoff kreisen, der insulinantagonistisch wirkt und in der Hervorrufung der diabetischen Stoffwechselstörung eine Rolle haben dürfte. ANSELMINO und HOFFMANN beschrieben ein sog. Kohlehydratstoffwechsellhormon. Das Hormon wurde in nachstehenden

Versuchen nachgewiesen. Das Serum von Gesunden, die auf nüchternen Magen viel Kohlehydrat verzehren, vermindert in den dem Kohlehydratfrühstück folgenden Stunden das Leberglykogen von Ratten. Das nüchtern entnommene Serum, ferner ein Serum, das nach Fett- oder Eiweißfrühstück entnommen wird, besitzt diese Eigenschaft nicht. Die Leberglykogen vermindernde Wirkung erreicht nach 2—4 Stunden ihren Höhepunkt, um sich dann wieder zu verringern. Nach einer Belastung mit 120—150 g Kohlehydrat besteht die Wirkung über 4 Stunden. Nun findet aber gleichzeitig mit der Wirkung des ketogenen Prinzips immer auch eine Abnahme des Leberglykogens statt. Die Autoren haben deshalb geschlossen, daß die glykogenvermindernde Wirkung des Serums eine Hormonwirkung des HVL darstellt. Die Trennung des ketogenen Prinzips von dem auf den Kohlehydratstoffwechsel wirkenden ist gelungen, nicht aber die Trennung vom corticotropen Hormon. Das Blut von hypophysenlosen Hunden ist von diesem Prinzip frei. Von 8 untersuchten zuckerkranken Menschen war bei 7 dieses Prinzip im Blut bzw. dem Serum auch im Hungerzustande in erhöhter Menge vorhanden, was bei gesunden Individuen nicht vorkommt. Dieses sog. Kohlehydratstoffwechsellhormon wurde aus dem Urin von Zuckerkranken, besonders von jugendlichen, in nachweisbarer Menge hergestellt.

TAUBENHAUS wiederholte diese Versuche. Mit dem nach ANSELMINO und HOFMANN gewonnenen Serum behandelte er die Ratten und bestimmte den Glykogengehalt ihrer Leber. Die erhaltenen Werte unterschieden sich kaum von denen der Kontrolltiere. Nun ist aber der Glykogengehalt der Rattenleber auch normalerweise sehr veränderlich (CORI). Nach der Behandlung mit 3 Akromegalischen entnommenem Serum war im Leberglykogengehalt der Tiere keine Änderung zu verzeichnen. In einem der 3 Fälle war der Acetongehalt des Blutes erheblich gesteigert. Auch das Serum von Cushing-Kranken war unwirksam. WESSELOW und GRIFFITH injizierten Blut von Gesunden und Diabetikern in Kaninchen und untersuchten an diesen Tieren die Insulinwirksamkeit. Während die Wirksamkeit des Insulins durch das Blut von Gesunden und jugendlichen Diabetikern nicht zu beeinflussen war, ließ sich die hypoglykämisierende Wirkung des intravenös verabreichten Insulins durch das Blut von älteren und fettleibigen Diabetikern herabsetzen, indem die Tiere aus der Insulinhypoglykämie sich schneller erholten. Diese relative Unempfindlichkeit kommt vielleicht in der Weise zustande, daß im Blute ein die Insulinwirkung unmittelbar hemmender Stoff vorhanden ist; die Wirkung würde vielleicht der des HVL entsprechen. Laut ihrer anderen Annahme soll im Blut ein glykogenolytisch wirkender Stoff vorhanden sein, welcher das Leberglykogen in Zucker verwandelt. Obwohl die Autoren glauben, daß die glykogenolytische Wirkung der des HVL entspricht, wissen wir aus anderen Versuchen, daß der HVL seine Wirkung nicht am Glykogenvorrat der Leber ausübt. Zur Fortsetzung ihrer Versuche haben WESSELOW und GRIFFITH männliche Ratten von 120—150 g Gewicht herangezogen, die in einem Thermostat bei 21° C und bei Standarddiät gehalten wurden. Die Tiere wurden nach der Injektion wieder in Thermostat gelegt und 3 Stunden später im Hungerzustande mit einem Kopfschlag getötet. Je zwei andere Ratten wurden mit Sera von hungernden Gesunden bzw. hungernden Diabetikern, wieder eine andere Gruppe mit Kochsalz behandelt. Es stellte sich aus diesen Versuchen heraus, daß die Injektion weder den Glykogengehalt der Leber noch die Blutzuckerkonzentration veränderte. Die Abnahme des Leberglykogens erfolgte in

gleicher Weise nach dem Serum von alten und jungen Diabetikern oder Gesunden. Die Ergebnisse von ANSELMINO und HOFFMANN wären also nicht stichhaltig; die Seruminjektionen wirkten auf den Blutzucker nicht oder fast gar nicht. Nachher brachte man Leberbrei von Ratten und Kaninchen *in vitro* mit menschlichem Serum zusammen. Die Glykogenolyse des Kaninchenleberbreis wurde durch Serum gefördert, die der Rattenleber blieb aber unverändert. Bei diesen Untersuchungen wurde der Unterschied des Hormongehaltes der verschiedenen Sera nicht berücksichtigt. Zahlreiche Verfasser — AUBERTIN und MAURIAC (1926/28/29), KARELITZ, COHEN und LEADER (1930), MONASTERIO (1934) und BÜRGER (1937) — beobachteten das Unwirksamwerden des Insulins *in vitro* durch Blutzugabe; Diabetikerblut soll in diesem Sinne rascher wirken. Die Versuche von BLACK sprechen gegen diese Annahme. MONASTERIO ist der Ansicht, daß das wirksame Agens ein im lebenden Organismus nicht vorkommendes Kunstprodukt ist, da das Insulin nur durch hämolysiertes Blut neutralisiert wird.

WERCH und ALTSCHULER fanden im Urin von schweren Diabetikern einen nichteiweißartigen gut absorbierbaren Stoff von blutzuckersteigernder Wirkung, der bereits von HOUSSAY und BIASOTTI¹ nachgewiesen worden war. Derselbe Stoff konnte im Urin von Gesunden in Spuren, in dem von leichteren Diabetikern in geringer Menge nachgewiesen werden. In bezug auf die physikalischen Eigenschaften dieses Stoffes wird seine Ultrafiltrierbarkeit erwähnt. Diesen Stoff konnten CLAY und LAWSON aus normalem Urin nicht herstellen. Der Stoff erschien im Urin der pankreaslosen Hunde; wird aber vor der Pankreasextirpation die Hypophyse entfernt, so kann er nach der Pankreasentfernung nicht mehr gewonnen werden.

Nach HOUSSAY sei bei Diabetes die normale Funktion der Hypophyse ein Faktor, der das Krankheitsbild des Diabetes vollständig macht. Seine diesbezügliche Ansicht beruht zum Teil auf den vorher erörterten experimentellen Daten, zum Teil auf den beim akromegalischen Diabetes und während seinen eigenen Versuchen gewonnenen Erfahrungen. Wir möchten kurz auf seine Ergebnisse erinnern: der experimentelle Pankreasdiabetes wird durch die Entfernung des HVL. gelindert, durch seine Verabreichung verschlechtert; im letzteren Falle beobachtet man auch die Steigerung der Insulinresistenz; HVL.-Verabreichung kann bei gesunden Tieren experimentellen Diabetes hervorrufen. HOUSSAY nimmt nun an, daß ein hypophysäres Element in jedem Diabetes, so auch im genuinen, vorhanden ist; dies folgt aus dem funktionalen Antagonismus der beiden Organe. An der diabetogenen Rolle der Hypophyse nehmen auch Schilddrüse und Nebennieren teil, infolge ihrer allgemeinen Stoffwechselwirkung, ferner als Stimulanten der diabetogenen Wirkung.

Durch Abnahme der Pankreasfunktion wird die des HVL. verstärkt. Die Regel ist auch in umgekehrter Richtung gültig. Im Falle eines Diabetes ist die Insulinmenge im Verhältnis zum Bedarfe des Organismus ungenügend, sei die Insulinsekretion normal oder auch erhöht, da an jedem Diabetes der HVL. teilnimmt und seine Wirkung unabhängig von seiner Menge die diabetischen Erscheinungen verstärkt.

MANSFELD schreibt der Beobachtung, daß der Zustand der Diabetiker spontane Schwankungen aufweist, große Bedeutung zu. Diese Beobachtung zeigt mit

¹ HOUSSAY et BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 469 (1933).

seinen Versuchsergebnissen eine gewisse Analogie. Er verfolgte den Stoffwechsel eines pankreaslosen Hundes 9 Monate lang, mit besonderer Rücksicht auf die Insulinmenge, die bei streng gleichförmiger Diät zur Erzielung einer vollständigen Zuckerfreiheit erforderlich war. Diese Insulinmenge war sehr verschieden: Mengen zwischen 5 und 50 Einheiten mußten verabreicht werden. MANSFELD ist der Ansicht, daß diese großen Schwankungen extrainsulärer Herkunft seien. Entsprechend dieser Vermutung sei der zwischen weiten Grenzen veränderliche Faktor mit der Insulinwirksamkeit bzw. der Insulinempfindlichkeit des Organismus identisch. Hierdurch ist die Möglichkeit eines relativen Insulinmangels trotz normaler Insulinproduktion durch die gesteigerte HVL.-Tätigkeit auch beim menschlichen Diabetes gegeben. Für die ätiologische Rolle des HVL. spricht die Tatsache, daß die charakteristische Stoffwechselveränderungen, die Glykoneogenese, die Fettwanderung und die Steigerung der Insulinresistenz unter der Einwirkung des HVL. auftreten. Auf Grund dieser Beobachtungen ist MANSFELD der Ansicht, daß die pathologisch gesteigerte Hormonproduktion des HVL. auch in der Entstehung des menschlichen Diabetes ausschlaggebend ist.

Klinische Argumente gegen die alleinige ätiologische Rolle des Insulinmangels.

Wir möchten nun jene klinischen Erscheinungen und als klinische Versuche geltenden therapeutischen Bestrebungen näher prüfen, die von der bisher herrschenden Theorie über Insulinsuffizienz und Insulinmangel als alleinige Ursachen des Diabetes abweichen und die Ursache der diabetischen Stoffwechselstörung in der veränderten Tätigkeit des endokrinen Systems suchen wollen.

Zunächst müßte der pathologische Befund auffallen, daß WARREN in den Bauchspeicheldrüsen von 53 an komplikationsfreiem Koma verstorbenen Zuckerkranken nur dieselben Veränderungen gefunden hatte, wie in den Bauchspeicheldrüsen der aus anderen Ursachen verstorbenen. HORSTERS und BRUGSCH fanden in 3 Fällen im Pankreas des an Koma gestorbenen Diabetikers 200—300 E. Insulin, ungefähr $\frac{2}{3}$ der normalen Menge. Im Pankreas von Diabetikern, die an interkurrenten Krankheiten gestorben waren, fand man noch höhere Werte. CHABANIER, LEBERT und LOBO-ONELL fanden in *normalen* Bauchspeicheldrüsen von Zuckerkranken, die infolge der Zuckerkrankheit starben, normale Mengen von Insulin. Diese Beobachtungen sollen nicht etwa als endgültige Beweise dienen, um so weniger, als sie sich auf wenige Fälle beziehen und auch entgegengesetzte Beobachtungen zur Verfügung stehen (JOSLIN, BACKER, DICKENS, DODDS usw.). Obwohl SCOTT und FISHER anlässlich ihrer schon besprochenen postmortalen Insulinbestimmungen in den meisten diabetischen Bauchspeicheldrüsen wenig Insulin fanden, kam ein Fall mit 162 E. vor, was dem normalen Durchschnittswert von 173 E. fast entspricht. Wenn aber der Diagnose und dem Ergebnis der Insulinbestimmung Glauben geschenkt werden sollte, war die gefundene Insulinmenge reichlich genug, um in die Blutbahn gelangend die komatösen oder sonstigen schweren Erscheinungen zu verhüten.

Laut den klinischen Beobachtungen kommt der Diabetes am häufigsten in einem Lebensalter vor, in dem das Hormongleichgewicht mehr oder weniger umgestellt wird; diese Lebensperioden sind die Pubertät und die Klimax. In zahlreichen eigenen Fällen des Verfassers wurde der Diabetes im präklimakterischen Alter unmittelbar nach operativer oder Röntgenkastrationen manifest. Die sexuellen Störungen der Diabetiker, so die Amenorrhöe, frühzeitiges Klimak-

terium, Konzeptionsschwierigkeiten, Störungen der Entwicklung des Fetus, die frühzeitige Impotenz, weisen auf eine gesteigerte Mitwirkung der Hypophyse hin. Der Diabetiker ist in seinen mittleren Lebensjahren oft fettleibig und Hypertrichose kommt bei ihnen entschieden häufiger als bei anderen Individuen vor.

Intermittierender Diabetes.

Kliniker und Forscher — darunter auch CLAUDE BERNARD — haben schon längst beobachtet, daß im Verlauf des Diabetes gewisse Schwankungen vorkommen; nach schwereren Perioden kommen leichtere und umgekehrt. Manchmal zeigt sich die Glykosurie nur in der Gesellschaft einer anderen Krankheit, wie z. B. in der von Gicht und nach dem Aufhören des Gichtanfalls kommt auch im Verlaufe des Diabetes ein Intervall. CLAUDE BERNARD nannte diese Diabetesform diabète périodique. MAURIAC und SARIC empfehlen eine Unterscheidung zwischen den Glykosurien verschiedener Herkunft und den echten Diabetesfällen, deren charakteristische Symptome für eine gewisse Zeit aufhören: nur die letzteren verdienen den Namen intermittierender Diabetes. Von ihren 3 Fällen zitieren wir einen, der besonders charakteristisch erscheint.

24-jähriger Mann beginnt während einer fieberhaften Krankheit (Tonsillitis) stark zu dursten, eine Polyurie tritt auf und im Urin findet man viel Zucker: täglich 200 g werden ausgeschieden. Nach entsprechender Diät fällt die Ausscheidung auf 100 g pro Tag, der nüchterne Blutzuckerwert beträgt 280 mg-%. Nach kurzer Insulinbehandlung erfolgt eine Besserung, so daß das Insulin weggelassen werden kann und der Blutzucker normal wird. Später kommen auch ganz niedrige Blutzuckerwerte (75 mg-%) vor und die tägliche Ausscheidung wechselt zwischen 3 und 8 g.

In einem von mir beobachteten Fall zeigte ein 12-jähriger Junge am Anfang der Pubertät die ersten Diabetessymptome: hohen Nüchternblutzucker und täglich 30—40 g Dextrose im Urin. Nach entsprechender Diät wurde der Blutzucker normal und die Toleranz stieg auf 300—350 g Kohlehydrat. Ohne irgendeine nachweisbare Ursache wurde der Zustand nach einem Jahre wieder schlimmer. Seitdem muß er wegen hoher Blutzuckerwerte (220 mg-%) und steigender Zuckerausscheidung mit genau eingestellter Diät und Insulin behandelt werden.

NORN bespricht die Geschichte einer vorübergehenden Zuckerkrankheit. Die 62-jährige Frau wurde schwer zuckerkrank. Sie erhielt hohe Insulindosen, bis der Blutzucker normal wurde und die Glykosurie aufhörte. Nachher ließ sich der Diabetes trotz der freien Ernährung nicht mehr nachweisen. 2 Jahre später erfolgte ein Rückfall, der Insulinbehandlung erforderte. Nun verschwand der Diabetes wieder und 6 Jahre nach Krankheitsbeginn fühlt sich die Kranke ohne Diät und Insulin vollkommen wohl. Anlässlich der Untersuchung war weder eine Akromegalie noch eine Zuckerkrankheit zu finden, sondern eine Menge von Veränderungen, die ungefähr gegen das Klimakterium angefangen hatten, und zwar Myxödem, Fettleibigkeit, chronische Nierenerkrankung mit Hypertonie, Glaukom und überdies noch eine Katarakt. Auffallenderweise kehrte der Diabetes auch nach der Thyroidea-behandlung des Myxödems nicht zurück.

JOSLIN sah vorübergehende, benigne Glykosurien dieser Art im Kindesalter. Es ist möglich, daß die Fälle von benignem juvenilem Diabetes, die von NOORDEN und SOLOMON unter der Bezeichnung Diabetes innocens beschrieben worden sind, ebenfalls in die Gruppe des intermittierenden Diabetes gehören.

RATHERY veröffentlichte die Geschichte eines 62-jährigen Diabetikers, bei dem die Krankheitserscheinungen im 10. Jahre der Erkrankung aufhörten. Der Nüchternblutzucker betrug 65—100 mg-%; nach Injektion von $\frac{1}{2}$ mg Adrenalin verlief die Blutzuckerkurve normal.

BOWEN spricht von einem 21-jährigen Neger, der wegen Polyarthritiden in Spitalsbehandlung gekommen ist. Familiäre Belastung lag nicht vor, vorher war er nie krank gewesen. Er wurde mit fiebereeregenden Mitteln (Milch- und Schwefelinjektionen) behandelt; während dieser Behandlung entfernte man auch die Tonsillen. Zu jener Zeit wurde im Urin einmal

Zucker gefunden. Nach 4 Wochen wurde der Kranke mit typischem Koma eingeliefert. Er hatte KUSSMAULsche Atmung, Fieber (38° C), 1320 mg-% Blutzucker, viel Zucker und Ketonkörper im Urin und 14 mm Kohlensäurebindungsfähigkeit des Plasmas. Nach Aufhören der akuten Erscheinungen setzte man mit dem Insulin aus. Während der folgenden 16 Monate stand er unter fast ständiger Beobachtung; Blutzucker, alimentäre glykämische Kurve waren normal, im Urin erschien kein Zucker, obwohl er wegen seiner bescheidenen materiellen Verhältnisse kaum in der Lage war, die vorgeschriebene kohlehydratarme Diät einzuhalten. Einige Monate nach der letzten Untersuchung starb er an diabetischem Koma trotz der angewendeten großen Insulinmengen in 5 Tagen.

Spontanheilung des menschlichen Diabetes bei Zerstörung der Hypophyse.

Ein Fall von Spontanheilung des Diabetes in Zusammenhang mit der Zerstörung der Hypophyse wurde von LYALL und INNES besprochen.

Der 27jährige Kranke stand wegen Diabetes in ihrer Behandlung. Während der Behandlung traten bei dem Kranken epileptiforme hypoglykämische Erscheinungen auf. Die Insulindosen mußten allmählich reduziert werden; nach einem Jahre hatte er bei einer 100 g Kohlehydrate enthaltenden Kost 113 mg-% Blutzucker und der Urin war zuckerfrei. Auch die Belastungskurve zeigte einen günstigeren Verlauf. Die jetzt durchgeführte Untersuchung entdeckte eine cystische Hypophysengeschwulst mit Kalkablagerungen. Die Autoren schreiben die Besserung dem zerstörenden Hypophysenprozeß zu. HÜBSCHMANN publizierte eine sehr schwere Störung der Blutzuckerregulation, die anlässlich einer SIMMONDSchen Krankheit sozusagen aufgehört hatte. Am 23jährigen Mann beobachtete er eine längere Zeit hindurch spontane hypoglykämische Anfälle. Während eines Anfalles war der Blutzucker des kachektischen Kranken 34 mg-%. Nach Injektion von 50 ccm 20%iger Dextroselösung stieg der Blutzucker innerhalb 1 Stunde auf 900 mg-% an. Die in 2stündigen Intervallen ausgeführten Untersuchungen ergaben Werte von 780, 500, 225 und 175 mg-%. Bei Werten von über 200 mg-% wurde auch im Urin viel Zucker gefunden. Nachher war der Blutzucker erhöht und der Kranke starb an einem Lungenabsceß. Die Sektion entdeckte in der Hypophyse die Zeichen einer progressiven Zerstörung mit Degeneration der chromophilen und Hauptzellen und mit der Bildung von kleineren und größeren Narben. Im Pankreas und in der Schilddrüse zeigten sich die Symptome der allgemeinen Atrophie, wobei der Inselapparat — wahrscheinlich infolge der allgemeinen Atrophie — vergrößert erschien. In den Nebennieren fand man nur wenig Lipoid und eine verbreiterte Pigmentzone. Die Hoden waren atrophisch, die Zeichen der Spermatogenese fehlten vollkommen.

Die besondere Bedeutung des Falles liegt darin, daß die klinisch beobachtete schwere Störung der Blutzuckerregulation mit der am HOUSSAY-Tier experimentell hervorgerufenen fast vollkommen übereinstimmt.

Versuche zur Beeinflussung des Diabetes durch Eingriffe an der Hypophyse.

CHABANIER, PUECH, LOBO-ONELL und LELU fanden an einem 20jährigen Diabetiker, der auch an Tuberkulose litt, daß Blutzucker und Zuckerausscheidung bei Verabreichung von 180 E. Insulin (pro die) unverändert blieben. Wurde diese Insulinmenge um ein noch so geringes überschritten, so traten die schwersten hypoglykämischen Erscheinungen auf. Um die Insulinresistenz zu heben, wurde die Entfernung des HVL. beschlossen. Einige Tage nach der Operation ließen sich Blut- und Urinzucker durch 70—80 E. Insulin gut beeinflussen. 6 Monate nach der Operation schwankte der Blutzucker zwischen 75 und 220 mg-%. Schließlich starb der Kranke an Tuberkulose. Die entfernte Hypophyse erwies sich makro- und mikroskopisch als intakt.

Ausgehend vom Gedanken, daß die Tiefenbestrahlung die Organfunktionen schwächt, versuchte man die Zuckerkrankheit stimulierende Wirkung der Hypophyse durch ihre Bestrahlung zu dämpfen. Wenn wir mit einigen Worten diese Versuche erwähnen, wollen wir hiermit nicht ihren therapeutischen Wert bestimmen; sie sollen lediglich als Versuche registriert werden. CANNAVO verwendete in 2 insulinresistenten Fällen die Röntgenstrahlen. In einem der 2 Fälle

nahm die Insulinwirkung nach der Bestrahlung zu. ALVAREZ bestrahlte die Hypophyse bei 2 schweren Diabetikern. Bei einem war die Besserung entschieden und der Kranke fühlte sich nachher auch ohne Insulin gut. Beim anderen mußte er ganz kleine Insulindosen geben, die Besserung war aber auch bei diesem Kranken auffallend. Im Falle von MERLE fand ein jäher Abfall der Insulinresistenz nach der Bestrahlung der Hypophyse statt. PIÉRY und CHARADON machten dieselbe Beobachtung. Französische Forscher erzielten bei dem bekanntlich sehr insulinresistenten Bronzediabetes bedeutende Erfolge durch Hypophysenbestrahlung. Als Beispiel soll der Fall von RATERY und FROMENT angeführt werden.

Beim 32jährigen an Bronzediabetes leidenden Manne ist das Insulin fast vollkommen unwirksam, da 10 Monate hindurch täglich 300 E. ohne Erfolg verabreicht worden sind. Nun wird die Hypophyse bestrahlt. 4 Tage nach der Röntgenbehandlung müssen wegen schwerer komatöser Erscheinungen 2100 E. Insulin gegeben werden. Als der Kranke sich aus diesem Zustand erholt, nimmt die Insulinresistenz ab, sogar eine gewisse Insulinempfindlichkeit kann beobachtet werden, so daß der Kranke die Fortsetzung der Insulininjektionen nur ungerne erlaubt. Durch 200 E. täglich hört die Zuckerausscheidung auf, der Blutzucker sinkt auf 122 mg-%. Bei 145 E. nehmen Blut- und Urinzucker kaum zu, das Allgemeinbefinden bessert sich.

Alle diese Beobachtungen und indirekte Zeichen unterstützen die Anschauung, die entgegen der bisher verbreiteten Ansicht behauptet, daß der Insulinmangel nicht die alleinige Ursache der menschlichen diabetischen Erkrankung sein kann, insbesondere, da dieser Insulinmangel nicht einwandfrei bewiesen werden kann. Andererseits stehen andere klinische Zeichen zur Verfügung, die eher dafür sprechen, daß der genuine Diabetes entsprechend den Ergebnissen der experimentellen Forschung aus einer hormonalen Gleichgewichtsstörung und anderen, bisher unbekanntem Faktoren resultiert.

Nun dürfen aber die Schwächen dieser Theorie, die sich bei der Anwendung der experimentellen Ergebnisse auf die menschliche Pathologie herausstellen, nicht verschwiegen werden. Wie die Sektionen der genuinen Diabetesfälle in bezug auf das Pankreas oft negativ ausfielen, so waren andererseits auch die Sektionen, von denen man laut der neuen Abfassung der Ätiologie des Diabetes in der Hypophyse grobe oder mikroskopische Veränderungen erwartete, in dem Sinne erfolglos, daß der Befund zur Erklärung des funktionellen Plus des HVL nicht geeignet war. Obwohl KRAUS in den Hypophysen von jugendlichen Diabetikern und pankreaslosen Katzen degenerative Veränderungen gefunden hatte — Gewichtsabnahme der Drüse, Verminderung der Zahl der eosinophilen Zellen, Kernschrumpfung, Verkleinerung der Zellen — wurden seine Befunde von anderen Forschern nicht bestätigt bzw. widerlegt (VERNON). BALÓ fand in den zu den sklerotischen Herden führenden Gefäßen der Hypophyse kleine Embolien; die sklerotischen Herde seien demnach keine diabetischen Sklerosen, sondern Folgen einer vom Diabetes unabhängigen Krankheit. GENTILE und AMATO fanden — ganz im Gegensatz zu KRAUS — in der Hypophyse von Hunden, deren Bauchspeicheldrüsen entfernt worden waren, eine Vermehrung der eosinophilen und Volumzunahme aller Zellen. Wurde an gesunden Hunden durch ständige parenterale Zuckerverabreichung eine Hyperglykämie hervorgerufen, so erlitten die eosinophilen Zellen eine Volumverminderung. Die Autoren sind der Ansicht, daß die Veränderungen nicht durch die Hyperglykämie, sondern durch die Pankreasexstirpation verursacht werden.

Diesen Untersuchungen stehen jene von WARREN gegenüber: er fand in 27 sicheren Diabetesfällen histologisch vollständig intakte Hypophysen.

Weitere Gegenargumente wurden durch die Diabetesfälle geliefert, in denen auf Grund der klinischen Symptome im HVL. regressive Veränderungen angenommen werden mußten oder die Zerstörung der Hypophyse durch eine Geschwulst oder Veränderungen der Umgebung bei der Autopsie festgestellt wurde. 3 solche Fälle wurden bereits in einem anderen Zusammenhang besprochen. Wir möchten noch folgende hinzufügen:

HEILMAN fand bei der Sektion eines 7jährigen Diabetikers einen aus dem Rest der RATHKESchen Tasche ausgehenden Tumor der Hypophyse, der den größten Teil der Drüse verdrängt bzw. zerstört hatte. SEXTON und NEUHOFF beobachteten eine 25jährige Frau mit hypophysärem Infantilismus (Länge 142 cm, Gewicht 31 kg, proportioniert, offene Epiphysenfugen, psychisch unentwickelt, unentwickelte Genitalien, Amenorrhöe). Mit 18 Jahren Hypophysentransplantation. Während der Operation trat eine Polyurie auf; der Blutzucker war 182 mg. %. Im 23. Lebensjahre wurde ein Diabetes mit geringer Toleranz diagnostiziert. Es ist möglich, daß die eosinophilen Zellen erst nach einem Stadium der Hyperfunktion zugrunde gehen. Auch die Regenerationsfähigkeit des HVL. wäre zu berücksichtigen. Die im Pankreas des öfteren gesehene Atrophie im Verlaufe von Krankheiten, die die Hypophyse zerstören, dürfte ebenfalls nicht außer acht gelassen werden. Die bei SIMMONDSScher Krankheit vorkommenden diabetesartigen Glykosurien werden so verständlich, obwohl auch eine andere Möglichkeit besteht, daß nämlich die regenerativen Vorgänge des Inselsystems nach Zerstörung der Hypophyse aufhören. Alle diese Erklärungen sind Hypothesen, die zur Zeit nicht bewiesen werden können.

Der obenerwähnte seltene Fall läßt sich mittels unserer heutigen Kenntnisse nicht erklären. Da weder die Rolle der Hypophyse noch die der übrigen endokrinen Drüsen im einzelnen Diabetesfalle genau bekannt sind und auch das Nervensystem einen fast unbekanntem Faktor darstellt, müssen wir, zusammen mit HOUSSAY, die Erforschung der in den verschiedenen Fällen von Diabetes, Glykosurie und Glykämie bestehenden Gleichgewichtsveränderungen von der Arbeit der Zukunft erhoffen.

Die offenen Fragen der Pathogenese der Zuckerkrankheit veranlaßten manche Autoren zu den verschiedensten Klassifizierungen des genuinen Diabetes. Einige behaupten, daß der Diabetes der älteren Leute, der gewissermaßen insulinresistent ist, in die Gruppe des hypophysären Diabetes gehöre, andere wieder behaupten dasselbe von dem Diabetes der Jugendlichen. Diese zweite Hypothese wird dadurch unterstützt, daß die Hypophyse sich in den jüngeren Lebensjahren in voller Aktivität befindet und die ausgleichende Wirkung der sexuellen Reife in jenem Alter noch unentwickelt ist. KYLIN schreibt die Zuckerkrankheit der an essentieller Hypertonie Leidenden der Hyperfunktion des HVL. zu; doch kommt in einzelnen Fällen auch die Sklerose der Pankreasgefäße in Frage. Seiner Ansicht sprechen für die hypophysäre Herkunft klinische Zeichen, indem bei Akromegalie der Blutdruck zumeist erhöht ist, während die SIMMONDSSche Krankheit fast in jeder Hinsicht einen Gegensatz der essentiellen Hypertonie darstellt. 20% der Fälle von essentieller Hypertonie leiden an Glykosurie; in 40—60% der alten Diabetiker findet man einen Blutdruck von 160 mm und darüber. Die Aufzählung der Klassifikationsversuche könnte fortgesetzt werden; da aber der Wert eines Systems ebenso groß ist, wie die absolute Beweiskraft der ihm zugrunde liegenden Tatsachen, und die zur Verfügung stehenden Daten zur klinischen Anwendung der neueren Tatsachen nicht ausreichen, halten wir die Anfertigung eines solchen Systems nur für eine Quelle der Irrtümer. Wir

glauben mit einer Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse ohne die Zusammenstellung eines Systems weiter zu kommen.

Zusammenfassung der Schlüsse, die aus den experimentellen Ergebnissen und klinischen Beobachtungen in bezug auf den menschlichen Diabetes gezogen werden können.

Die Ergebnisse können in 4 Gruppen eingeteilt werden.

1. Die Blutzuckerregulation (s. Abb. 1, S. 514).

Die Blutzuckerregulation ist ein lebenswichtiger Mechanismus, da sie gleichzeitig auch den Zuckergehalt der Gewebe und Organe regelt. Sie erfolgt hauptsächlich auf humoralem Wege; doch untersteht sie der obersten Kontrolle des Zentralnervensystems, wodurch sie den verwickelten Ansprüchen der höheren Organismen entsprechen kann.

Das grundlegende Hormon der Blutzuckerregulation ist das Insulin. Es sichert den optimalen um 80 mg-% liegenden Blutzuckerspiegel, der tatsächlich nur geringe Schwankungen aufweist. Das vom HVL sezernierte diabetogene Prinzip wirkt insulinantagonistisch und verhütet, durch Förderung der Glykoneogenese in der Leber, die Abnahme des Blutzuckerspiegels unter einen gewissen für den Organismus schädlichen Wert; das Insulin wirkt dagegen auf die Glykoneogenese in hemmendem Sinne. Die Hormone der Nebennieren und der Schilddrüse helfen, in einem gewissen Synergismus, durch Mobilisierung der Kohlehydratvorräte und Spaltung des Glykogens den eiligen und vorübergehenden Ansprüchen des Organismus genug zu tun; an diesem Synergismus nimmt auch das thyreotropen Hormon der Hypophyse teil. Außer der soeben erwähnten Rolle hat das Adrenalin auch eine andere Funktion: eine direkte Mitwirkung am Glykogenaufbau. Das Hormon der Nebennierenrinde übt eine allgemeine regulierende Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel aus; durch diese Tätigkeit werden selektive und rasche Resorption der Zuckerarten und die ungestörte Tätigkeit des Muskelmechanismus gesichert. Dies ist von besonderer Wichtigkeit, denn das Muskelgewebe ist der größte Zuckerverbraucher; der regelmäßige Verlauf der aeroben und anaeroben Zuckerabbaues sichert einmal die ungestörte Arbeitsfähigkeit der Muskeln, zum anderen, durch den Wiederaufbau des Glykogens aus der in den Muskeln entstehenden Milchsäure, auch die Ökonomie des Kohlehydrathaushaltes. Da nun der Verlauf des in den Muskeln vor sich gehenden Zuckerabbaus bei Vergiftung mit Phlorrhizin und anderen Giften (Monojodessigsäure, Natriumfluorid) trotz der normalen Inseltätigkeit ebenso gestört wird, wie beim Fehlen der Nebennierenrinde, gewinnt die *Peripherie* in der experimentellen Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels eine neue Bedeutung in der Auslegung der normalen Blutzuckerregulation und gewisser Glykosuriearten.

Das zentrale vollstreckende Organ der Blutzuckerregulation ist die Leber. In ihrer Tätigkeit kommen humorale Effekte zur Geltung, die sich unter physiologischen Verhältnissen regelmäßig ausgleichen. Die Leber übt nach den Befunden von POLLAK, SOSKIN und seinen Mitarbeitern auch eine selbständige Tätigkeit aus; Glykogenspeicherung, Glykogenabbau und Glykoneogenese bilden nur einen Teil dieser selbständigen Tätigkeit. Die Störungen dieser Pufferrolle der Leber äußern sich in Glykosurie oder anderen vorübergehenden Störungen der

Blutzuckerregulation. Bei hochgradiger Zerstörung des Leberparenchyms — das beste Beispiel hierfür ist die experimentelle Leberentfernung — ist der Blutzucker niedrig, weil die Hormonwirkungen nicht zur Geltung kommen und die Glykoneogenese herabgesetzt wird bzw. aufhört. Durch die neueren Kenntnisse auf dem Gebiete der Blutzuckerregulation wurden auch die hypoglykämischen Zustände dem Verständnis näher gebracht.

Die Filtration und Rückresorption in den Nieren sind wichtige Faktoren der Beständigkeit des Blutzuckers. Viele Zeichen sprechen dafür, daß auch in diesen Vorgängen humorale Einflüsse mitwirken.

Dieser verwickelte Mechanismus ermöglicht es, daß der Organismus trotz des 5—6 g betragenden Blutzuckergehaltes eine riesige Arbeit leistet und der Blutzuckerspiegel auch von der Ernährung unabhängig wird, wie es bei Hungerzuständen und Kohlehydratüberlastung beobachtet werden kann. Der Organismus ist imstande, den größten Ansprüchen zu entsprechen, weil Aufbau, Ersetzung und Abbau des Zuckers mit der größten Ökonomie stattfinden.

2. Entstehung der Glykosurie.

Die Entstehung der experimentellen oder spontanen, vorübergehenden oder beständigen Glykosurien wurde durch die Kenntnis der Blutzuckerregulation weitgehend klargestellt. Besonders wichtig ist die Erkenntnis, daß die hypophysären Glykosurien nunmehr mit dem diabetogenen Prinzip des HVL. in Zusammenhang gebracht werden, nachdem die Wirkung dieses Prinzips auf Kohlehydratstoffwechsel und Glykosurie bekannt geworden ist; früher wurde diese Wirkung dem Hinterlappen zugeschrieben. Einige Glykosuriearten, obschon nicht vollkommen geklärt, sind vom Krankheitsbilde des sog. genuinen Diabetes getrennt worden. Eine solche Glykosurie kommt bei der Glykogenose vor, wo die Leberzellen enorme Mengen von Glykogen anhäufen und der Kranke außer Glykosurie auch zur Acetonurie neigt. Uns sind im Rahmen des CUSHINGschen Syndroms häufig auftretende Glykosuriefälle und in Zusammenhang mit dem Pheochromocytom der Nebenniere in Paroxysmen auftretende Hypertonieanfälle mit Glykosurie bekannt. Wir erkannten die Bedeutung der hypophysären Glykosurie und die Verbindungen zwischen Hypophyse und den anderen regulierenden Organen des Kohlehydratstoffwechsels.

3. Pathogenese des genuinen Diabetes.

Neben dem genuinen Diabetes ist die Sonderstellung mindestens einer Diabetesart sicher: die des hypophysären. Die Erkenntnis dieser Tatsache zeigt, daß manchmal auch ein anderes endokrines Organ als der Inselapparat ein dauerhaft bestehendes, mit dem genuinen Diabetes in vielen Punkten übereinstimmendes Krankheitsbild hervorrufen kann. Die Ergebnisse der Experimente und die klinischen Beobachtungen ermöglichen uns die Erklärung der Fälle, in denen trotz Bestehens des Diabetes seitens des Inselapparates weder funktionell noch morphologische Veränderungen vorhanden sind, durch ein Übergewicht der hypophysären Elemente. Doch kann zur Zeit weder diese Annahme noch die Wirkung des HVL. auf dem Pankreas in konkreten Fällen des durchschnittlichen genuinen Diabetes festgestellt werden, wenigstens nicht in einer praktisch brauchbaren Weise. Wahrscheinlich ist der Einfluß der Hypophyse von wechselnder Intensität; er kann sich sogar im selben Individuum ändern, sowohl in der

Richtung der Hyperfunktion als auch im Sinne einer Hypofunktion, da für Änderungen dieser Art in der Endokrinologie zahlreiche Beispiele vorliegen, insbesondere, wenn eine von mehreren antagonistisch wirkenden Drüsen abgeschwächt wird oder ihre Tätigkeit einstellt. Jedenfalls ist der Satz von HOUSSAY berechtigt: der genuine Diabetes stellt nicht den Ausfall eines einzigen endokrinen Faktors, nämlich des Inselapparates dar; er sei vielmehr die Folge einer Gleichgewichtsstörung im ganzen endokrinen System, die in gewissen Fällen auch bei normaler oder gesteigerter Tätigkeit des Inselapparates zustande kommen kann. Selbstverständlich kann das Inselsystem unter Einwirkung der stets vorhandenen abnormen Reize sekundäre Veränderungen erleiden und im Pankreas können infolge dieser hyperhormonalen Reize funktionale, sogar morphologische Veränderungen entstehen. Veränderungen solcher Art können aber heute nicht einmal bei dem akromegalischen oder experimentellen hypophysären Diabetes mit voller Sicherheit erkannt werden.

Diese Auffassung steht mit unserem bisherigen Standpunkt, nach dem der genuine Diabetes in der Mehrzahl der Fälle eine heredofamiliäre, auf der konstitutionalen Minderwertigkeit des Pankreas beruhende Krankheit darstellt, in gar keinem Widerspruch.

Laut Ansicht der Konstitutionspathologie kann in einem abiotrophischen Inselsystem schon die Belastung des Alltagslebens eine pathologische Funktionsveränderung hervorrufen. Die antagonistische Wirkung der Hypophyse ist aber veränderlich. Zu ihrer Ausgleichung ist eine breite Akkommodationsfähigkeit notwendig. Überdies sendet der HVL. regulierende Impulse zu den anderen endokrinen Drüsen, die den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussen, so auch zur Schilddrüse und zu den Nebennieren; alle diese Momente sind geeignet, die Insuffizienz des Inselapparates zu erhöhen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das auslösende Moment zur Entwicklung der vererbten Disposition gerade durch das Übergewicht der Hypophyse und der anderen von ihr dirigierten endokrinen Organe geliefert wird. Die Worte von NOORDEN sind sehr ernst zu nehmen: in der Familiengeschichte der Diabetiker sollte nicht nur nach dem Diabetes der Vorfahren gefahndet werden, sondern auch nach anderen anatomisch begründeten Stoffwechselkrankheiten; demnach seien alle sich auf das endokrine System beziehenden Daten zu berücksichtigen, denn „die diabetische Anlage ist nur ein Ausschnitt der geerbten Minderwertigkeit des ganzen endokrinen Drüsensystems“. Wir haben gesehen, daß der HVL. nicht nur als Antagonist wirkt; er sendet auch Impulse zum Inselapparat, die die Regeneration der Inselelemente fördern. Wahrscheinlich ist das von vornherein minderwertige Pankreas nicht imstande, auf diese Reize mit normaler Regeneration anzusprechen. Wie WARREN sagt, „weisen die bei Sektionen im Pankreas gefundenen Veränderungen nur selten auf eine beginnende Läsion des Organs hin; vielmehr sind sie die Folgen eines langdauernden Kampfes zwischen den durch das diabetogene Prinzip hervorgerufenen Degenerationen und der eigenen regenerativen Tätigkeit des Drüsengewebes. Die Bauchspeicheldrüse ist kein statisches Organ, wie z. B. das Gehirn oder der Herzmuskel, welche die sie treffenden schädlichen Einflüsse im eigenen Wirkungskreise auszugleichen vermögen“. Wahrscheinlich gibt es zwischen dem rein hypophysären und rein genuinen Diabetes alle möglichen Übergänge. Doch ist die Verknüpfung der antagonistischen Hypophysentätigkeit mit dem Diabetes auch bei der rein insulinären Form wahrscheinlich.

Die These läßt sich vielleicht so fassen, daß die getrennt auftretenden pathologischen Veränderungen weder in der Hypophyse noch im Inselapparat zur Entstehung eines Diabetes ausreichen, sondern das erste Moment sich mit dem anderen ergänzend in Verbindung mit dem ganzen endokrinen Apparat, dem zentralen Nervensystem, der Peripherie und den Nieren ein einheitliches System bildet, deren Gleichgewichtsveränderungen der Entstehung der Zuckerkrankheit zugrunde liegen und im Verlaufe der Erkrankung dem Krankheitsbild einen dynamischen Charakter und eine durch die individuellen Unterschiede bedingte hochgradige Veränderlichkeit verleihen. Es liegt uns aber fern, behaupten zu wollen, daß in der Entstehung des Diabetes die ausschlaggebende Rolle nicht durch die Herabsetzung der insulären Tätigkeit bzw. der Insulinwirksamkeit gespielt wird.

Nun taucht die Frage auf, ob infolge der Hyperfunktion von anderen endokrinen Drüsen wie bei Krankheiten der Schilddrüse oder der Nebennieren eine Zuckerkrankheit entstehen kann. Bei Hyperfunktion der Schilddrüse, der Basedowschen Krankheit, kommt Glykosurie ziemlich oft vor.

Nach den Untersuchungen von JOHN konnten unter 100 Fällen von Hyperthyreose 19 spontane Nüchternglykosurien festgestellt werden. Doch fand er bei Belastung mit Dextrose die Blutzuckerkurve überhaupt nicht charakteristisch, da in ganz leichten Fällen eine große Steigerung eintrat, die in ganz schweren Fällen ausblieb. Er kommt zum Schluß, daß wenn Diabetes im Laufe von Hyperthyreose auftritt, dies nicht die Folge der Hyperthyreose ist, sondern lediglich die Aktivierung einer schon vorhandenen Anlage.

Unter den 228 Basedowfällen von JOSLIN und LAHEY war Glykosurie in 38,6% vorhanden; die Zuckerkonzentration im Urin war wechselnd. In 83 Fällen von sekundärer Hyperthyreose war die Glykosuriehäufigkeit 27,7%. Dieselben Autoren fanden unter 4917 Fällen von genuinem Diabetes in 0,87% Basedowsche Erscheinungen. Diese Statistik stimmt mit der von NOORDEN annähernd überein: er fand 0,6% Basedowfälle unter seinen Diabetikern. Diese niedrigen Zahlen erscheinen wahrscheinlicher als die 2—3% verzeichnenden Statistiken; dafür sprechen auch die am eigenen Krankenmaterial gemachten Erfahrungen. Sicher kommen in der Beurteilung der Glykosurie und in der Diagnose des Diabetes zahlreiche Irrtümer vor; vielleicht erscheinen diese vorübergehenden Glykosurien in den verschiedenen Statistiken als Diabetesfälle, Zweifelsohne besitzen die Basedowkranken eine Neigung zur Glykosurie; diese hat aber einen alimentären Charakter und tritt besonders nach einer größeren Belastung auf nüchternen Magen auf. Andererseits findet man bei der Basedowschen Krankheit eine herabgesetzte Zuckertoleranz. In den Versuchen von WILDER und SANSUM führte die intravenöse Injektion von 0,6 sogar 0,5 g Dextrose pro Kilogramm und Stunde bei den an Hyperthyreose Leidenden zu Glykosurie, während bei Gesunden unter ähnlichen Umständen 0,8 g ohne Zuckerausscheidung vertragen wird. Die Entfernung der Schilddrüse steigert die Insulinempfindlichkeit (ASZÓDI und ERNST) während die mit Thyroxin behandelten Tiere insulinresistent werden. Bei Hyperthyreose treten Adrenalin- und Phlorrhizinwirkung stärker in Erscheinung. Dennoch können die oben besprochenen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels nach Einwirkung von HVL weder mit Thyroxin hervorgerufen, noch an Basedowkranken beobachtet werden (LABBÉ, SERIO). Die Störung des Kohlehydratstoffwechsels besteht zum Teil in einer

gesteigerten Mobilisation des Leberglykogens, zum Teil in einer gesteigerten Kohlehydratoxydation infolge des erhöhten GU., die ihrerseits wieder die Glykoneogenese steigert. Auf diese Weise entstehen Glykosurie und Hyperglykämie. Es kann aber auch zum anderen Extrem kommen, indem im Hungerzustande oder sehr schwerer Thyroxinvergiftung das Glykogen aus der Leber und dem Muskel verschwindet, Hypoglykämie auftritt, die Adrenalinempfindlichkeit nachläßt und die Insulinempfindlichkeit ansteigt (BURN und MARKS). Nach Entfernung der Basedowstruma bleibt der Diabetes bestehen, obwohl in einer milderer Form. In einem eigenen Fall ging die Hyperthyreose später in Hypothyreose über, wobei der Charakter des Diabetes unverändert blieb. Die Kombination von Myxödem und Diabetes wurde von manchen Autoren (BOULIN u. a.) auch von MOLNÁR mitgeteilt, der bei Myxödem normale Insulinreaktionen beobachtet hatte. Es wurde auch versucht, die Diabetessymptome mittels Thyreoidektomie zu lindern. Die totale Schilddrüsenresektion wurde in 2 Fällen ausgeführt, einmal in Boston und einmal in der MAYOSchen Klinik. An Stelle von weiteren Erörterungen sollen die Worte von JOSLIN zitiert werden: „Die Ergebnisse gestatten nicht die Wiederholung der Operation.“ In einem Fall von HILL und SHARPE nahm ein milder Diabetes nach Thyreoidektomie einen schweren Verlauf. Auf Grund dieser Tatsachen besteht für die Entstehung eines Diabetes bzw. eines dem genuinen Diabetes entsprechenden Krankheitsbildes auf dem Wege der thyreogenen Hyperfunktion kaum eine Wahrscheinlichkeit, sei es durch eine primäre Hyperfunktion oder durch Neutralisierung des Insulins.

Die mitgeteilten Versuchsergebnisse beweisen, daß das Nebennierenmark bzw. sein Sekret keinen richtigen Antagonisten des Insulins darstellt. Durch Adrenalin läßt sich kein wahrer Diabetes erzeugen und die Entfernung des Nebennierenmarkes verändert das Bild des experimentellen Diabetes in keiner Weise. Wir müssen deshalb annehmen, daß die seltenen Diabetesfälle von adrenalogem Typ in der Wirklichkeit Fälle von CUSHINGScher Krankheit waren. In Fällen von ADDISONscher Krankheit, die klinisch und autoptisch nachgewiesen wurden, bestand der Diabetes unverändert (UMBER, BROOKFIELD und CORBETT, ARNETT). VELHAGEN war nicht in stande, mit noch so hohen Dosen eines Hinterlappenauszuges (entsprechend 3 g der frischen Drüse) einen Diabetes hervorzurufen; im Gegenteil; der Blutzucker sank nach dem Abklingen der Wirkung unter den Ausgangswert. Bei pankreaslosen Hunden und Katzen erfolgt auf die Einverleibung eines Hinterlappenauszuges nur ein vorübergehender Anstieg des Blutzuckers.

Zum Schluß soll die eventuelle Rolle der Leber erörtert werden. Bei verschiedenen Leberkrankheiten findet man eine vorübergehende Glykosurie und herabgesetzte Toleranz gegenüber Galaktose oder, zwar seltener, gegen Lävulose. Die Insulinwirkung wird oft schwächer, besonders bei allgemeinen auch die Leber betreffenden Veränderungen, wie z. B. bei Verschiebung des Säure-Basengleichgewichtes nach der sauren Richtung. Diese Tatsachen ließen den Gedanken aufkommen, daß es vielleicht auch eine Diabetesform gäbe, die infolge der fehlerhaften Leberfunktion zustande kommt. Andererseits führen die Störungen der Leberfunktion zu gewissen Abnormitäten der Blutzuckerregulation: auf Kohlehydratbelastung steigt die Kurve hoch an, um nachher ungewöhnlich tief zu sinken; der Leberkranke verbrennt die Kohlehydrate nicht so prompt wie der Gesunde und, wie es sich aus den Respirationsuntersuchungen von HETÉNYI

und FEJÉR herausgestellt hat, die Lävuloseverbrennung leidet bei ihnen in besonders hohem Grade. Demnach stehen bei den Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, denen eine Leberkrankheit zugrunde liegt, die Störungen des Glykogenaufbaues und der Zuckerverbrennung im Vordergrund. Ferner sehen wir bei Glykogenose, daß die Leberzellen mit Glykogen vollgestopft sind und dennoch der Kranke glykosurisch sogar ketonurisch wird. Bei schweren Leberkrankheiten infolge Entzündungen oder Vergiftungen hört auch die diabetische Glykosurie auf, da die Leberzellen nicht imstande sind Zucker zu bilden. Dies ereignete sich im Falle von CLAUDE BERNARD bei Lebercirrhose und in den Fällen von HERXHEIMER. Neuerdings wurden ähnliche Fälle von STRIECK mitgeteilt. In einem Falle des Verfassers hörte der seit Jahren bestehende Diabetes nach dem Auftreten einer Lymphogranulomatose auf. In einem anderen Falle traten in der Leber Krebsmetastasen auf; nachdem das Neoplasma das Lebergewebe fast vollkommen verdrängt hatte, hörte die Glykosurie auf und der Blutzucker wurde normal. Die experimentelle Analogie dieser Fälle wurde schon weiter oben besprochen: die Zuckerausscheidung des pankreaslosen und mit Insulin behandelten Hundes nimmt allmählich ab, die Insulinempfindlichkeit wächst dagegen an, bis das Tier auch ohne Insulinbehandlung keinen Zucker ausscheidet, weil seine Leber verfettet geworden ist und Zucker zu erzeugen nicht vermag. Zufolge der obigen Tatsachen haben wir keinen Grund zur Annahme eines hepato-genen Diabetes.

4. Die Pathologie der Zuckerkrankheit.

Wir möchten hier auf die Einzelheiten der vielumstrittenen Frage, ob dem Diabetes eine Überproduktion oder mangelhafte Verbrennung des Zuckers zugrunde liegt, nicht eingehen. Bei der Anführung dieser Streitigkeiten wäre die ausführliche geschichtliche Übersicht der Frage von CLAUDE BERNARD bis heute unerläßlich. Nach unserer heutigen Auffassung liegt die gesteigerte Glykoneogenese der Leber aus Eiweißkörpern und Fetten im Mittelpunkt der diabetischen Stoffwechselstörung. Die erhöhte Glykoneogenese führt zu erhöhter Bildung von Ketonkörpern, und zwar überwiegend aus Fetten, in geringerem Maße aus Aminosäuren und, unter gewissen Umständen, auch aus Kohlehydraten, da die intermediären Stoffwechselprodukte, die zu den Ketonkörpern führen, gemeinsam sind. Die gesteigerte Glykoneogenese tritt wegen einer Störung des Hormongleichgewichtes in den Vordergrund. Der Grund dieser Gleichgewichtsstörung mag im Fehlen oder Insuffizienz der Insulinherzeugung liegen oder aber im Unwirksamwerden des Insulins; die Insulininsuffizienz kann wieder primär oder sekundär, durch die antagonistische Tätigkeit des diabetogenen Prinzips des HVL. bedingt sein. Bei der Verschiebung des Hormongleichgewichtes tragen Schilddrüse, Nebennierenmark und Rinde, ferner der Hinterlappen der Hypophyse, zur Wirkung des HVL. bei. Die normale oder gesteigerte Tätigkeit des HVL. wirkt auch in der Bildung der Ketonkörper mit. Dieser Mechanismus wird noch dadurch verstärkt, daß infolge des Insulinmangels bzw. dessen Unwirksamkeit und der Tätigkeit der erwähnten endokrinen Organgruppe die Glykogenbildung in der Leber und auch in den Muskeln abnimmt und hierdurch eine schwere Störung des Muskel-Leber-Zuckerkreislaufes eintritt; in dieser Weise kommt es zur Störung des Gleichgewichtes im Kohlehydrathaushalt. Durch diese lassen sich die Symptome des Diabetes weit-

gehend erklären. Der Theorie von der herabgesetzten Zuckerverbrennungsfähigkeit der Gewebe widerspricht die Tatsache, daß der ruhende pankreaslose Hund verhältnismäßig viel Zucker verbraucht, fast soviel wie ein Normaltier, da er kaum mehr als jener erzeugt. Doch bleibt der Zuckerverbrauch des unbehandelten sich bewegenden, arbeitenden pankreaslosen Hundes im Vergleich mit dem Normalverbrauch zurück (YATER, MARKOVITZ und CAHOON), da bei derselben Blutzuckerkonzentration der Muskel des diabetischen Tieres nicht mehr Zucker aufnehmen kann als im Ruhezustande. Es gibt aber Umstände, unter denen der Muskel des pankreaslosen Hundes sehr viel Zucker verbraucht: nach Leberentfernung, nach Entfernung der Hypophyse und im Versuch von SOSKIN und MIRSKY, die bis zum Grade des Hungerdiabetes hungernde Tiere eviscerierten. Diese Zeichen sprechen dafür, daß die diabetische Leber mehr Zucker erzeugt als in den Muskeln verbrannt werden kann. Weitere Einflüsse rühren von der Hypophyse bzw. vom diabetogenen Prinzip her, welches auf die Oxydationen ebenfalls hemmend wirkt.

SOSKIN und LEVIN brachten in ihren Versuchen wichtige Argumente gegen die Theorie. Sie ließen Hunde 3 Tage lang hungern. Am vierten Tage wurden die Hunde mittels einer Modifikation der Hepatektomie nach MARKOVITZ-YATER-BURROW evisceriert. Durch das Hungern wurde die durch die ungleiche Diät verursachte Differenz ausgeglichen, die Operation und das Erhalten der Tiere nach dem Eingriff erleichtert. Diese Tiere dienten als Kontrolle. Die Bauchspeicheldrüsen der diabetischen Tiere wurden am ersten Tage herausgenommen; auch diese wurden am vierten Tage evisceriert, nachdem sie 3 Tage lang ohne Insulin gehalten worden waren. Nach der Eviscerierung (Entfernung der Leber und der Bauchorgane, Ureterunterbindung) wurden Blutzucker, Blutmilchsäure und Muskelglykogen bestimmt, um aus den Veränderungen dieser Werte das Maß des Zuckerverbrauches auszurechnen. Nachdem durch das Hungern für die gesunden und diabetischen Tiere gleiche Bedingungen geschaffen worden waren, wurden ihnen mittels einer auf konstante Einströmungsgeschwindigkeit einstellbaren Pumpe $\frac{1}{32}$ —1 g Dextrose pro Kilogramm und Stunde intravenös injiziert. Die Intensität des Einströmens wurde entsprechend der zu erreichenden Blutzuckerkonzentration gewechselt. Als diese Blutzuckerkonzentration vorhanden war, wurden Blutzucker, Blutmilchsäure und Muskelglykogen, wobei zur letzterwähnten Untersuchung Muskel von 2 verschiedenen Stellen entnommen wurde, quantitativ bestimmt und 4 Stunden später dieselben Bestimmungen noch einmal ausgeführt. Es wurden nur Untersuchungen verwertet, die mindestens 2 Stunden dauerten. Aus den Ergebnissen konnte nachgewiesen werden, daß in bezug auf den Zuckerverbrauch zwischen gesunden und diabetischen Hunden kein Unterschied besteht. Der Zuckerverbrauch hängt in beiden Tierarten allein von der Höhe des Blutzuckerspiegels ab. Bei demselben Blutzuckerspiegel verbraucht der pankreaslose Hund in seinen Geweben zwar weniger Zucker als der normale, doch verschwindet dieser Unterschied oberhalb von einer gewissen Blutzuckerhöhe; von diesem Wert aufwärts ist der Verbrauch bei gleichem Blutzuckerspiegel gleich. Ähnliche Versuche wurden auch von WIERZUCHOWSKY, BURN and DALE, CRUICKSHANK, LOVATT, EVANS usw. durchgeführt. Das Wesen der Ergebnisse ist der Nachweis des ansteigenden Zuckerverbrauches mit steigender Zuckerkonzentration im insulinfreien Tier.

Auch diese Versuche lassen klar erkennen, daß die Theorie, wonach die Zuckerkrankheit durch ungenügende Verbrennung im Organismus verursacht werde (Nichtverbrauchstheorie), für Deutung so komplizierter Vorgänge unzulänglich ist. Nach der neueren Fassung dieser Theorie sollten die an Zuckermangel leidenden Gewebe solche Stoffe erzeugen, die dazu beitragen, daß der Blutzucker sich erhöht, und somit eine Selbsthilfe des Organismus eintritt. Diese Selbsthilfe besteht der Theorie zufolge darin, daß von dem erhöhten Blutzucker mehr verbraucht wird. Diesbezüglich verweisen wir auf das Kapitel der Blutzuckerregulation dieser Abhandlung. Wir wollen nicht behaupten, daß ein zuckerkranker Organismus sich ständig den verschiedensten Lebenslagen bezüglich des Zuckerverbrauchs anpaßt, da Insulinmangel, oder Unwirksamkeit des Insulins, sowie vielleicht hemmende Wirkung gewisser Hormone den Zuckerverbrauch beeinflussen. STAUBS Definition über die periphere Insulinwirkung ist: „Insulin hält bei niedriger Zuckerkonzentration einen hohen Zuckerverbrauch aufrecht; die Gewebe des Diabetikers trachten dieselbe Geschwindigkeit durch Steigerung der Konzentration zu erreichen. Die Kompensation durch Erhöhung der Blutzuckerkonzentration allein ist ungenügend, weil für die beschleunigte Zuckerumsatzgeschwindigkeit auch noch die andere Funktion des Insulins, Oxydationsbeschleunigung bei niedrigem Sauerstoffdruck nötig ist.“ Diese von STAUB definierte Wirkung des Insulins stellt nur einen Teilvorgang dar. Die Hauptstätte des intermediären Kohlehydratstoffwechsels ist die Leber, in der auch die pathologischen Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels zu suchen sind.

Die neuen Richtungen in der Diabetesbehandlung auf Grundlage der neuen experimentellen pathologischen Forschungen.

a) Röntgenbehandlung der Hypophyse. Auf Grund der experimentellen Pathologie und der klinischen Ergebnisse wurden neue therapeutische Versuche durchgeführt. Die ersten tastenden Versuche betrafen die operative Entfernung der Hypophyse bzw. die Verminderung ihrer Funktion durch Röntgenstrahlen. Diese Versuche fußten auf der Existenz des akromegalischen Diabetes und den in der Diabetesbehandlung erzielten Ergebnissen. Außer den bereits besprochenen Daten möchten wir die selten zu treffenden experimentellen therapeutischen Versuche besprechen. SELLE, WESTRA und JOHNSONS untersuchten die Wirkung der Hypophysenbestrahlung beim Pankreasdiabetes der Hunde. Eine Wirkung auf den Nüchternblutzucker und die Zuckertoleranz konnte nicht festgestellt werden. Im histologischen Bilde war ebenfalls keine Veränderung zu finden. An einigen Tieren zeigten die Zellen der Parstuberalis der Drüse Ödem und degenerative Veränderungen. Die Gehirnstruktur zeigte die Folgen der massiven Bestrahlung.

PLJOAN und ZOLLINGER bestimmten bei 10 an klimakterischen Beschwerden leidenden aber sonst gesunden Frauen Zuckerbelastungskurve, Insulinempfindlichkeit und Grundumsatz, vor und nach der Bestrahlung. Ein Unterschied war nicht festzustellen. MILELLA bestrahlte die klinisch gesunden Hypophysen von 10 Diabetikerinnen mit Ultrakurzwellen. Während der aus 10 Bestrahlungen bestehenden Behandlung wurden die Kranken an der gleichen Diät gehalten. Nach dieser Behandlung erhielten die Kranken 5 kurzdauernde Röntgenbestrahlungen auf die Hypophyse. Die Kurzwellenbehandlung führte in 8 Fällen

zum Verschwinden der Glykosurie und Abnahme des Blutzuckers. In den übrigen 2 Fällen nahmen Glykämie und Glykosurie zu und das Ergebnis der Röntgenbehandlung war ähnlich. Nach 20 Tagen war der Blutzucker bei 6 bestrahlten Kranken noch immer niedriger als vor der Behandlung. Die Fälle von MILELLA schließen sich den vorher besprochenen therapeutischen Versuchen von CANAVO, ALVAREZ, RATHERY usw. an. Über diese Behandlungsart kann zur Zeit kein endgültiges Urteil abgefaßt werden, da die Zahl der beobachteten Fälle zu gering und der Charakter der Besserung unbestimmt ist.

KOLTA und IRÁNYI untersuchten die histologischen Veränderungen, die durch Hypophysenbestrahlung bei verschiedenen Tieren angeblich hervorgerufen wurden. Nachdem sie sich überzeugt hatten, daß solche Veränderungen nicht stattfinden, bestrahlten sie die Hypophysen von 5 Kranken, die vorher mittels Diät und Insulin in Stoffwechselgleichgewicht gebracht worden waren. Die Strahlenmenge von 300—600 r wurde beiderseits auf die Schläfengegend verabfolgt. Diese Versuche fielen negativ aus: wesentliche Änderungen waren nicht zu verzeichnen und die unwesentlichen konnten ebensogut der Diätbehandlung und der Änderung der Lebensweise als der Strahlenbehandlung zugeschrieben werden.

b) Blockierung des HVL. auf humoralem Wege — mittels Follikelhormons. Die Blockierung des HVL. auf humoralem-hormonalem Wege wurde von mehreren Forschern versucht, und zwar mit großen Follikelhormondosen. Zu diesen Versuchen wurden womöglich Kranke mit intaktem Pankreas ausgewählt.

Diese Versuche beruhen auf gewissen Follikelhormonwirkungen. ZONDEK fand eine Hemmung der gonadotropen Vorderlappenwirkung durch protrahierte Follikelhormonbehandlung: die Genitalien der Versuchsratten wurden atrophisch, bei männlichen Tieren hört die Spermiogenese auf, bei weiblichen die Reifung des gelben Körpers; auch die Follikelreifung nimmt wesentlich ab. Da neben dem gonadotropen auch die Wirkung des Wachstumshormons gehemmt wird, hört das Wachstum der Tiere auf und die inneren Organe werden kleiner. Die Symptome bilden sich zurück, wenn Wachstumshormon verabreicht wird. Das letzterwähnte Symptom beweist den hypophysären Ursprung des Ausfalls. FISCHER und ENGEL (1937) haben festgestellt, daß das Follikelhormon seine Wirkung auch unter physiologischen Verhältnissen ausübt, wodurch zwischen Hypophyse und Ovarium auf humoralem Wege ein Regulationsmechanismus aufrechterhalten wird. Die auf geschlechtliche Entwicklung und Wachstum ausgeübte hemmende Wirkung des Follikelhormons wurde an unreifen Ratten auch von diesen Autoren beobachtet. Die hemmende Wirkung soll dadurch zustande kommen, daß die *Produktion* des gonadostimulanten und Wachstum fördernden Hormons gehemmt wird. Während Follikelhormonbehandlung nimmt im HVL. die Zahl der basophilen Zellen ab, was ebenfalls als ein Zeichen der verringerten Funktion zu deuten ist.

c) Follikelhormonwirkung beim genuinen und experimentellen Diabetes. Den bisherigen Untersuchungen gelang es nicht, den diabetogenen Faktor vom Wachstumshormon zu trennen. Damit ist der Versuch begründet, die bei Diabetes vermutete gesteigerte Tätigkeit der Hypophyse mittels Follikelhormons über das sexuelle Gehirnzentrum zu hemmen und hierdurch indirekt die Funktion des diabetogenen Faktors zu hindern. In Tierversuchen wurden folgende Ergebnisse erzielt. BARNES, REGAN und NELSON konnten durch Follikelhormonverabreichung

die Glykosurie des pankreaslosen Hundes herabsetzen (1933). NELSON und OVERHOLSER fanden an Rhesusaffen dieselbe Wirkung. Die blutzuckerherabsetzende Wirkung des Follikelhormons wurde besonders hervorgehoben. In einem Fall war das Follikelhormon unwirksam. WARREN und OVERHOLSER riefen an zwei Affen mittels partieller Pankreasresektion und Injektion eines HVL.-Auszuges einen leichten Diabetes hervor; nach Follikelhormonbehandlung verminderte sich der Blutzucker und die Glykosurie verschwand. Nach totaler Pankreas-Entfernung gingen die Kontrolltiere innerhalb 8 Tagen ein, während das Leben der 11 mit Follikelhormon behandelten durchschnittlich auf 69 Tage (höchstens auf 216 Tage) verlängert wurde. Die Autoren fanden keine Wirkung nach peroraler Behandlung. Sie sind der Ansicht, daß die Diabetes lindernde Wirkung über Hemmung der Hypophysentätigkeit erfolgt.

COLLIP, SELYE und NEUFELD machten die Beobachtung, daß Macacusaffen die Pankreasexstirpation auch ohne Insulinbehandlung um mehrere Monate überlebten. Der Kohlehydratstoffwechsel verhielt sich ungefähr so, wie bei den Hunden und Katzen, deren Pankreas zusammen mit der Hypophyse oder den Nebennieren entfernt wurde. So reagierte der pankreaslose hungernde Affe auf Insulininjektion ähnlich den gesunden Kontrolltieren mit Hypoglykämie. Der Stoffwechsel dieser Affen wurde durch Follikelhormonbehandlung nicht geändert; die Follikelhormonwirkung war auch an der Hypophyse nicht wahrzunehmen. JONES und MACGREGOR konnten bei in der Menopause befindlichen psychotischen Frauen eine Sekretionshemmung des gonadotropen Prinzips nachweisen, aber keine sichere Wirkung auf die Dextrosetoleranz. Sie sind der Ansicht, daß das Follikelhormon die Tätigkeit des HVL. gewissermaßen blockiert, aber die Sekretion des diabetogenen Prinzips nicht beeinflußt. WILDER und WILBUR zitieren einerseits MAZER, MELANZE und ISRAEL, ferner HOUSSAY, die nach Follikelhormoninjektionen die Linderung der Diabetessymptome gesehen haben, andererseits COLLENS und seine Mitarbeiter, die diese Beobachtung nicht bestätigen können. Sie gewannen den Eindruck, daß das Follikelhormon die Entwicklung der nach Pankreasentfernung auftretenden Erscheinungen zum Teil hemmt, die Toleranz des Diabetikers aber nicht beeinflußt.

Aus den bei der Röntgen- und Follikelhormontherapie entstandenen Widersprüchen ist ersichtlich, wie schwer es ist, für verschiedene Tierarten einheitliche Versuchsbedingungen zu schaffen. Diese Schwierigkeit betrifft auch die Dosierung. Andererseits ist die Auswahl der klinischen Fälle nach Insulinresistenz bzw. dem intakten nur in funktionaler Hinsicht fehlerhaft eingestellten Pankreas äußerst unsicher. Es darf nicht verschwiegen werden, daß klinische Versuche dieser Art nicht gerade gefahrlos sind. Die endokrinen Organe sind gegenüber den sie betreffenden starken Einwirkungen sehr empfindlich. Der Fall von ROGOFF soll hierzu als Beispiel dienen. Er wollte bei einem Diabetiker die antiinsuläre Wirkung der Nebennieren herabsetzen; zu diesem Zwecke wurden die Nebennieren entnervt. Nachträglich konnte man feststellen, daß infolge der Operation die Gefäße der Nebennieren thrombosierten, wodurch die Rinde einer Degeneration zum Opfer fiel und bei dem Kranken sich eine ADDISONsche Krankheit entwickelte. Der Kranke lebte noch 6 Monate lang und machte zu mehreren Malen schwere Krisen durch; wahrscheinlich wurde die Regeneration der Nebennierenrinde durch die bestehende Zuckerkrankheit ungünstig beeinflußt. Nach ROGOFF ist der Eingriff gefährlich und vergeblich; Fälle mit abwechs-

lungsreichem Verlauf oder auffallendem individuellem Verhalten mahnen zur besonderen Vorsicht. Eine andere Analogie wird der Arbeit von SHAPIRO entnommen. Dieser Autor untersuchte die Wirkung des Follikelhormons auf die Wasserausscheidung des Menschen. Es gelang ihm, durch hohe — 50000—150000 E. — Follikelhormondosen, auf Grund der schon erwähnten Tatsache, daß zum Krankheitsbilde des Diabetes insipidus ein gut funktionierender Vorderlappen unentbehrlich sei, sowohl bei Diabetes insipidus als auch bei gesunden Individuen die Wasserausscheidung zu verringern. Obwohl dieser Versuch für eine hemmende Wirkung des Follikelhormons spricht, wird dieses Verfahren von SHAPIRO zur Behandlung nicht empfohlen, da die eventuelle Schädigung des Vorderlappens für den Organismus schwere Folgen haben kann. Wir sind auch der Ansicht: wie ermunternd auch die Versuche von HOUSSAY beim experimentellen Diabetes ausfielen, wie sehr auch die Rolle des HVL. in menschlichem Diabetes begründet sein mag, ist eine gegen das aktive antagonistische Hormon gerichtete Behandlung wegen der großen individuellen Unterschiede und der verschiedenen Stufen und Erscheinungsformen des Diabetes nicht zeitgemäß. Nicht weniger bedürfen aber jene Methoden, die die Insulinproduktion anregen wollen, ferner die Eingriffe an der Schilddrüse, den Nebennieren, den Splanchnici, dem Ganglion coeliacum, den Speicheldrüsen usw., sei es eine Nervendurchschneidung zwecks Steigerung der Insulinwirksamkeit oder eine andere Operation, der weiteren Prüfung und Bestätigung.

Neue Richtungen in der Diätbehandlung.

Lange war die Diätbehandlung das einzige wirksame Mittel, womit der Zuckerkrankheit auf kurze Zeit Einhalt geboten werden konnte. Solange die Theorie von MINKOWSKI von herabgesetztem Verbrauch vorherrschte, konnten viele durch die erfolgreiche angewandten sog. Toleranzbestimmungen nach SEEGEN-TRAUBE befriedigt werden. Dieses Verfahren ist auch heute üblich; seine Grundlage ist eine Einschränkung der Kohlehydrate im Rahmen einer sonst kalorienreichen Diät, bis die Glykosurie aufhört oder wenigstens unbedeutend wird. Man glaubte, daß vom zuckerkranken Organismus diese Kohlehydratmenge verbraucht bzw. verbrannt werden kann. Es gab aber Kliniker schon vor langen Zeiten, die zur ursprünglichen Ansicht von CLAUDE BERNARD zurückgreifend das Wesen des Diabetes in der maßlosen Glykoneogenese der Leber suchten. Die diätetischen Gesichtspunkte wurden nachher der neuen Auffassung entsprechend modifiziert. Die aus der Reiztheorie von KOLISCH gezogenen therapeutischen Folgerungen waren besonders erfolgreich. KOLISCH ging von der Annahme aus, daß der diabetische Organismus aus Eiweißkörpern und Fetten gesteigerte Mengen von Zucker bildet, weshalb bei Entziehung dieser Nährstoffe dem diabetischen Organismus gesteigerte Kohlehydratmengen geboten werden müßten. Er lehnte sich theoretisch an die derzeit bekannten pathophysiologischen Beweise und praktisch an die Tabellen von KÜLZ. Diese Tabelle enthält die Zuckermengen, die von einem bei ständiger gleichmäßiger Diät gehaltenen zuckerfreien Diabetiker ausgeschieden werden, wenn der Diät abgemessene Mengen von Dextrose hinzugefügt werden. Da aus

30 g Dextrose	4 g,
aus 50 g „	5 g und
„ 90 g „	13 g

ausgeschieden werden, nimmt KOLISCH an, daß durch Kohlehydrateinfuhr der Zuckerverbrauch gesteigert wird. Diese Beobachtung wird auch von der nach NAUNYN „paradoxe Glykosurie“ genannten Erscheinung unterstützt. Das Wesen der Erscheinung ist eine von der Kohlehydrateinfuhr unabhängige Glykosurie. Während 20 Jahren machte KOLISCH die Erfahrung, daß der Durchschnittsdiabetiker aus einer Sonderbelastung von 50 g Kohlehydrat nur 20%, aus 200 g nur 5% ausscheidet. Wie von NOORDEN, so auch von KOLISCH wird anerkannt, daß die Steigerung der Kohlehydrateinfuhr in gewissen Fällen sich nachteilig auswirken kann und der Organismus mit einer Mehrausscheidung reagiert, welche die Mehreinfuhr bei weitem übertrifft. Die nach Kohlehydrateinschränkung eintretende Toleranzerhöhung, die einen Beweis für die Theorie vom verminderten Verbrauch darstellt, kann auch in die Reiztheorie eingefügt werden, da die geringere Einfuhr die Glykoneogenese vermindert. NOORDEN stellte seine Arbeit in den Dienst der Reiztheorie; seine auf den NAUNYNSchen Prinzipien aufgebauten diätetischen Bestrebungen — nach NAUNYN sei die Kohlehydrattoleranz bei calorienreicher Diät geringer als bei calorienarmer Kost, doch ließe sich auch mittels calorienreicher Kost durch Eiweißarmut eine bessere Toleranz erzielen — führten zur Aufstellung von zahlreichen erfolgreichen Diätformeln. Die NAUNYNSchen Prinzipien sollen besonders hervorgehoben werden, weil die Diabetiker lange Zeit hindurch das Doppelte des Normalverbrauches nebst unbeschränkter Fetteinfuhr bekommen hatten. Durch die NAUNYNSchen Prinzipien wurde die Eiweißration unter den VOIGTSchen Durchschnitt gedrückt und auch die Fetteinfuhr erlitt eine nüchterne Einschränkung, wobei die kohlehydratfreien Kostformen bis zu 10% der Gesamtcalorienmenge mit Kohlehydraten ergänzt wurden. Die zur Herabsetzung des Glykoneogenesereizes eingeschalteten Hungertage bzw. — entsprechend den Erfahrungen der verschiedenen Autoren — Reis-, Milch-, Obst-, Kartoffel- und Hafermehltag und Perioden bilden einen wesentlichen Teil der Behandlung. Die letzte Variation dieser Behandlungsformen war die Heranziehung der gemischten Mehltage nach FALTA unmittelbar vor der Entdeckung des Insulins. In diesen Kostformen lassen sich schon die Umrisse der später bewußt ausgebauten und angewendeten sog. defektiven Diätformen (Zwei-Nährstoffsystem) erkennen: nach Überwiegen der Eiweißkörper und Fette sehr eiweißarme und kohlehydrat-fettreiche Vorschriften, schließlich überwiegende Eiweiß-Kohlehydratnahrung mit sehr wenig Fett. Außer diesen kamen auch die klugen Ratschläge von BOUCHARD zur Geltung, indem die Lücken der Diät mit viel Gemüse und anderer Füllmasse ausgefüllt wurden. Die gegen die Glykoneogenese gerichtete konsequente Diätbehandlung war wirklich erfolgreich, sicherte in vielen Fällen eine erträgliche Lebensweise und verhütete den weiteren Fortschritt der Krankheit.

Durch die Entwicklung der experimentellen Forschung und Vermehrung der Beweise für die innersekretorische Wirkung der Pankreasinseln, ferner durch die von ALLEN nachgewiesenen Inselveränderungen bei mit Kohlehydraten überernährten Tieren, bei denen das Pankreas bis auf Reste entfernt war, ist die funktionelle Schonung des Pankreas zum Hauptprinzip der Diätbehandlung geworden. Da nun zur gleichen Zeit der Sauerstoffverbrauch und Calorienbedarf der Diabetiker niedrig gefunden wurde, glaubte man den Diabetes mittels Hungerkuren bekämpfen zu können. Vom Verfasser wurde unter anderem ein Setzer beobachtet, der in den Vereinigten Staaten nach den

Anweisungen von ALLEN behandelt wurde und aus seinem 75 kg Körpergewicht während der Behandlung 30 kg verlor. Es ist kein Wunder, daß aus einer in der Krankengeschichte eines 12jährigen Jungen gefundenen Aufzeichnung „he died still sugarfree“ ein vielfach gebrauchtes Zitat geworden ist.

Der klinisch und pathologisch wesentlichste Unterschied zwischen menschlichen Diabetes und Tierversuch äußert sich am besten bei dem Diabetes der Jugendlichen, da die höchsten Blutzuckerwerte nebst negativem anatomischen Pankreasbefund gerade bei diesen vorkommen. Nach BEST ruft die anhaltende Hyperglykämie in den Inseln des Menschen keine Veränderung hervor. Demnach erscheint die Bauchspeicheldrüse des Menschen widerstandsfähiger als die experimentell verkleinerte tierische Drüse. Hieraus folgt, daß im ALLENSCHEN Versuch die Entwicklung oder Verschlechterung des Diabetes nicht allein durch die Kohlehydraternährung oder deren Folge und Symptom, durch die Hyperglykämie bedingt ist. Die Wichtigkeit dieser Feststellung liegt darin, daß sie die Theorie von FALTA widerlegt. Nach dieser Theorie sollen Individuen mit besonders gutem Inselapparat an Diabetes erkranken, da der tüchtige Apparat seinen Besitzer zum Vielessen veranlaßt, wodurch zunächst Fettleibigkeit, später eine Überlastung und Degeneration der Inseln entsteht, d. h. ein Diabetes. Nach der allgemeinen Erfahrung besitzen auch zahlreiche magere Personen tüchtige Inseln; auch sie essen viel und doch werden sie nicht zuckerkrank. Wir möchten diese der Vergessenheit bereits übergebene Tatsache wieder in Erinnerung bringen, weil seit der Entdeckung des Insulins beinahe alle Heilbestrebungen Diät und Insulinbehandlung in der Weise in Einklang zu bringen suchen, daß vor allem der Inselapparat geschont werde. Andere wieder glaubten das Wesen der Erkrankung im Mangel an Insulinproduktion gefunden zu haben; dementsprechend wurde die Ersetzung des Insulindefizits für das wichtigste gehalten und dieses Defizit an der unter der Insulinwirkung verbrauchten Zuckermenge gemessen. Diät-Insulinbehandlung nach PORGES, der mittels Verabreichung von viel Kohlehydrat und großen Insulindosen eine Übung des Inselapparates zwecks Erreichung einer besseren Funktion erzielen wollte, ist eher begründet. Es gab auch Kliniker, die die Herabsetzung des Blutzuckers als die erstwichtigste Aufgabe der Behandlung bezeichneten. Im großen und ganzen schien die Insulinbehandlung nicht verwickelter zu sein als die Schilddrüsenbehandlung des Myxödems; für beide Methoden stand dasselbe Argument zur Verfügung: das Insulin war doch in jedem Falle wirksam. Doch stellte es sich innerhalb kurzer Zeit heraus, daß die Probleme auch im Falle nicht einfach sind, wenn nur folgende Punkte berücksichtigt werden.

1. Es lohnt sich nicht, die Insulindosis unendlich zu erhöhen, denn seine Wirkung wächst mit der Dosis nicht proportional. Schon aus diesem Grunde kann das ideale Ziel, die vollständige Ersetzung des fehlenden Insulins, um den Diabetiker normal ernähren zu können, nicht verwirklicht werden.

2. Es können gegenüber Insulin, wie jedem artfremden eiweißhaltigen Stoff, Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Überdies reagieren die Kranken sehr verschiedenartig und die Gefahr der hypoglykämischen Reaktion ist größer als es in den ersten Zeiten angenommen wurde.

3. Die Insulinwirkung geht rasch vorüber: die Einzeldosis wirkt höchstens 7—8 Stunden lang. Trotz seiner segensreichen Wirkung bringt das Insulin die Erkrankung der Genesung um keinen Schritt näher. Im Gegenteil, nicht selten

treten nach Weglassen des Insulins besonders schwere Erscheinungen auf, die auf ein Schererwerden der Stoffwechselstörung hinweisen; diese Störungen zeigen gewisse Eigenschaften, die außer dem Insulinmangel auch das Vorhandensein von anderen diabetogenen Faktoren vermuten lassen.

4. Die Wirksamkeit des Insulins weist auch bei demselben Individuum gewisse Schwankungen auf. Die Ursachen dieser Erscheinung sind oft nachweisbar; wie erwähnt, ist ein Sonnebrand, ein geringes Fieber oder eine Urticaria genug zur Herabsetzung der Insulinwirksamkeit. Das Verhalten der Kranken mit intermittierendem Diabetes wurde weiter oben ausführlich besprochen. Ferner kommen bei genau beobachteten Zuckerkranken bei Standardkost und Insulindosis unerwartete hypoglykämische Symptome vor. Die extremen Schwankungen zwischen Hypoglykämie und ernster Hyperglykämie bzw. zwischen Aglykosurie und Glykosurie-Ketonurie sind besonders bei jugendlichen Diabetikern zu beobachten. Wenn schließlich alle Fehlerquellen ausgeschaltet worden sind, bleiben immer noch etliche Fälle, die für insulinresistent gehalten werden müssen.

Trotz dieser zahlreichen Argumente und Gegenargumente bleibt die diätetische Behandlung des Diabetes eine ernst zu nehmende Aufgabe. Denn die regulierende Rolle der Leber, da die Glykoneogenese infolge des Insulinmangels weniger oder überhaupt nicht gehemmt wird, gelangt unter die Wirkung eines anderen hormonalen Übergewichtes und die Insulinwirkung ist mit einer Kostordnung zu unterstützen, die sich dem neuen hormonalen Gleichgewicht anpaßt. Die Kostordnung wurde auf der alten Basis aufgebaut und mit den neueren Ergebnissen der Diätetik unter Berücksichtigung der neuen pathogenetischen Probleme entsprechend ergänzt. Bei der Aufzählung dieser Grundprinzipien soll die Frage nur von ihrer theoretischen Seite beleuchtet werden.

Quantitative Gesichtspunkte in der Diätbehandlung.

Es hat weder die Calorieneinschränkung noch die calorische Überernährung einen Sinn; laut den in großer Anzahl durchgeführten Grundumsatz- (GU.-) Bestimmungen ist weder die eine noch die andere berechtigt. Der Zuckerkranke benötigt ebensoviel Calorien wie ein anderer Mensch im gleichen Alter, ähnlicher Konstitution und Beschäftigung. Das Verhältnis der einzelnen Nährstoffe hat aber auf den Stoffwechsel einen gewissen Einfluß. Ein Beispiel hierfür ist SOSKINS Feststellung, daß die Glykosurie und Hyperglykämie herabsetzende Wirkung der fettreichen, eiweiß- und kohlehydratarmen Diät wahrscheinlich damit zusammenhängt, daß infolge Verfettung der Leberzellen die Glykoneogenese weitgehend zurückgeht, und sie hierdurch eine Scheinbesserung hervorruft. Der Vorgang ist ähnlich der Zerstörung der Leber beim pankreaslosen Hunde während Insulinbehandlung. Die übertriebene Einschränkung der Eiweißzufuhr kann den Organismus schädigen; eine übernormale Zufuhr ist aber ebensowenig ratsam, weil die Eiweißkörper infolge ihrer spezifisch-dynamischen Wirkung, die wahrscheinlich auf den intrahepatischen Stoffwechselvorgängen beruht, die Glykoneogenese steigern können. Wie bekannt, ist auch die Ketonkörperbildung mit dem Stickstoffumsatz in Zusammenhang. Eine Steigerung der Kohlehydratzufuhr bis zum Niveau einer Normalkost ist wegen der oben erwähnten beschränkten Insulinwirkung unmöglich. Es gibt dagegen Argumente für eine Kost, die mehr Kohlehydrate enthält als die durchschnittliche Diabetes-

diät. Auf die experimentellen Grundlagen dieses Problems werden wir später zurückkommen.

Die bei Vegetarianern durchgeführten GU.-Bestimmungen haben gezeigt, daß der GU. dieser Individuen etwas niedriger ist als die erwarteten Durchschnittswerte. Diese Angabe kann bei der Diätbehandlung der Zuckerkrankheit eine gewisse Bedeutung haben.

Vitamingehalt der Diabetikerkost.

Der Vitamingehalt einer Standardkost ist zweifach wichtig: aus dem Gesichtspunkte des Minimumgesetzes und des Verhältnisses der Vitamine untereinander, ferner wegen der Wirkung der Vitamine in Zusammenhang mit den Hormonen, wobei dieser Zusammenhang noch nicht genügend bekannt ist. Dieses Problem soll an Hand der Versuche mit Vitaminbehandlung erörtert werden.

Die Nahrung eines Zuckerkranken kann bei mangelnder Umsicht dermaßen vitaminarm sein, daß Zeichen des Vitamindefizits auftreten. So haben PFLÉGER und SCHOLL mittels der Sättigungsmethode (HARRIS) bei den meisten Zuckerkranken ein Defizit an Vitamin C nachgewiesen. In einem Falle war das Defizit über 2500 mg. LAJOS und GERENDÁS untersuchten den Mageninhalt von Gesunden und Diabetikern auf spektrographischem Wege. Die Untersuchungen wurden an je 5 Gesunden und Zuckerkranken ausgeführt; der Mageninhalt wurde nach Histamininjektion gewonnen. Als Ausgangspunkt diente die Beobachtung von KARCZAG und HANÁK, die im nüchternen Magensekret eine an den Vitamin B-Komplex erinnernde Absorption gefunden hatten. Auch die erwähnten Forscher fanden einen Stoff im Magensekret von Gesunden, deren physikalisch-chemische und optische Eigenschaften mit denen des B-Komplexes übereinstimmten. Dieser Stoff wurde mittels entsprechender Adsorbentien in 2 Komponenten gespalten, die das selektive Spektrum des Vitamins B₁ bzw. B₂ zeigten. Im Magensaft von Diabetikern ist der dem Vitamin B₁ entsprechende Stoff in geringerer Menge oder überhaupt nicht vorhanden und die Abnahme seiner Menge ist der Schwere der Erkrankung proportional. Die Verfasser glauben, daß bei Diabetes der Umsatz des B-Vitamins nicht normal ist. MAGYAR stellte Versuche in bezug auf den Vitamingehalt des diabetischen Organismus an. Zunächst wurde die Anwesenheit des B₁-Vitamins im Normalblute folgenderweise nachgewiesen: An Tauben von 200—300 g Gewicht wurde B₁-Avitaminose hervorgerufen. Die Tauben reagierten zum Teil mit den bekannten Erscheinungen (Polyneuritis, Gewichtsabnahme, Hypothermie, Ataxie, spastische Zustände, Paresen). Nun entnahm er Gesunden und Diabetikern 10—15 ccm Blut und injizierte durch eine dünne Pipette in den Vormagen der Tauben. Die mit Diabetikerblut behandelten Tiere wiesen spastische Symptome auf und gingen erheblich rascher ein. Zahlenmäßig: die unbehandelten Tauben lebten 30 Tage, die mit Diabetikerblut behandelten 35 und jene, die Blut von Gesunden erhielten, 58 Tage. Die Resultate waren ähnlich, wenn die Versuche an 3 Wochen alten Ratten von 22—30 g Gewicht wiederholt wurden.

Die Neigung der Diabetiker zur Carotinämie, insbesondere der jugendlichen, ist bekannt. Die Carotinbelastungsversuche von HEYMANN an Gesunden und Diabetikern führten zum Ergebnis, das die Carotinämie der Diabetiker nur zum Teil mit dem Carotingehalt der Nahrung zusammenhängt; zum Teil sei sie durch eine Störung des Carotinstoffwechsels bedingt. Nach den Untersuchungen

von E. P. RALLI und Mitarbeiter soll die Umwandlung von Carotin in Vitamin A im Diabetes und in gewissen Leberkrankheiten vermindert sein. SCHRÖDER fand im Blute von Diabetikern Carotin und auch Vitamin A; beide sollen aber im Koma aus dem Blute verschwinden. Vitamin A sei ein der Schilddrüse antagonistisch wirkender Stoff; auf diesem Wege kann seine indirekte Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel erklärt werden.

Es kann im diabetischen Organismus eine von der Zusammensetzung der Nahrung unabhängige Verschiebung des Vitaminverhältnisses als eine Folge der Kohlehydratstoffwechselstörung vorhanden sein.

MARTIN untersuchte den Zusammenhang zwischen vitaminfreier Ernährung und Insulinwirksamkeit. Ausgehend von der bekannten Tatsache, daß der Tod der pankreaslosen Hunde bei Insulinbehandlung unter Symptomen erfolgt, die der B-Avitaminose ähnlich sind, prüfte er die Insulinwirkung an pankreaslosen vitaminarm oder vitaminfrei ernährten Hunden. Bei 3 Tieren hörte die Insulinwirkung nach Ablauf von 5—7 Wochen vollständig auf. In diesem Zustande waren Blut- und Urinzucker besonders hoch und die Tiere gingen ein, wenn ihre Nahrung nicht geändert wurde. Die Steigerung der Insulindosis brachte nur eine vorübergehende Besserung; doch war die Besserung schnell und anhaltend, wenn das Tier eine gemischte, alle Vitamine enthaltende Kost erhielt. In einer anderen Versuchsanordnung erfolgte die Besserung auf intramuskuläre Verabreichung von Vitamin B₁ und B₂, wobei B₁ allein interessanterweise unwirksam war. An einem anderen Tier war der ganze B-Komplex unwirksam. Die Ergebnisse werden von den Forschern nicht in der Weise aufgefaßt, als ob die Insulinwirkung von der Anwesenheit des Vitamin B abhängig wäre.

Salzgehalt der Nahrung.

Es ist möglich, daß das Verhältnis der in der Nahrung enthaltenen Salze den Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt. In dieser Beziehung mag folgender Versuch angeführt werden. CRABTREE und LONGWELL konnten bei Ratten durch kochsalzreiche Diät den Glykogengehalt der Leber verzweifachen. Der Glykogengehalt der Muskeln blieb unverändert.

Bedeutung der Lipoide.

LÜTHJE hat nachgewiesen, daß die Glykosurie des pankreaslosen Hundes durch Lecithin gesteigert werden kann. Klinische Versuche an zuckerkranken Menschen haben diese Ergebnisse bestätigt. Die Erscheinung dürfte eventuell in der Weise ausgelegt werden, daß Lecithin bzw. das aus diesem abgespaltene Cholin die Verfettung der Leber verhindern und hiedurch die Funktionen der Leberzellen, insbesondere die Zuckerbildung, indirekt fördern. Beim Menschen sollte mit einer ähnlichen Wirkung gerechnet werden.

Bei schwerem Diabetes ist die Lipämie des öfteren mit Cholesterinämie verbunden. Cholesterinreiche Nahrungsmittel wie Eier oder innere Organe können in Verbindung mit erhöhter Fettaufnahme die Cholesterinämie einzelner Diabetiker steigern. Die Frage, ob die bei Diabetikern öfter zu beobachtende Neigung zur Steinbildung, ferner die frühzeitige Arteriosklerose tatsächlich mit der Hypercholesterinämie zusammenhängen, ist zur Zeit unentschieden.

Das Bild der essentiellen Xanthomatose ist von der symptomatischen Hypercholesterinämie unabhängig. Diesbezüglich wurde schon in der morphologischen

Zusammenfassung erörtert, daß der bei diesem Krankheitsbild auftretende Diabetes eine Folgeerscheinung der im Pankreas und in der Leber ablaufenden xanthomatösen Prozesse sei.

Bedeutung der Fette.

Da gemäß den bekannten experimentellen Untersuchungen die Ketonkörper aus den Fettsäuren mit gerader Zahl von Kohlenstoffatomen entstehen, hat man versucht, zu Ernährungszwecken geeignete Fette, bestehend aus Fettsäuren von ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen herzustellen.

KAHN gelang es im Jahre 1922, ein Fett in dieser Zusammensetzung, bestehend aus einer Margarinsäure ($C_{16}H_{33} \cdot COOH$) und Glycerin herzustellen (Intarvin). Auf Grund seiner Beobachtungen an Gesunden wie an Kranken konnte KAHN, wie er berichtet, ausgezeichnete Resultate erzielen. So z. B. verschwindet die Azidose, wenn in der Kost des Zuckerkranken das Speisefett durch Intarvin ersetzt wird. Neben einigen zustimmenden Ansichten (LUNDIN; BENEDICT, LADD, STRAUSS und WEST; DEGREZ, BIERRY und RATHERY u. a.) verschloß sich die Mehrheit der Nachprüfer den Vorteilen der Intarvinbenutzung. SEVERINGHAUS schrieb unter anderem: „Intarvin scheint, abgesehen von seinem Glycerin Gehalt, keinen oder geringfügigen ketolytischen Wert zu haben.“ LYON, ROBSON und WHITE fanden nach Intarvingebrauch an diabetischen Kranken eine Erhöhung der Ketonkörper, die jedoch nicht so bedeutend war, wie nach dem Genuß von Speisefetten. Auch STERN spricht, auf Grund seiner Beobachtungen an Zuckerkranken in verschiedenen Stadien, dem Intarvin seine antiketogene Wirkung ab. Alle Autoren erwähnen, daß der Geschmack des Intarvins äußerst unangenehm ist, anerkennen jedoch, daß es im Organismus zu 97% resorbiert wird. Entscheidend waren die Untersuchungen von VERKADE und LEE, die bei Nachprüfung des Intarvins fanden, daß dasselbe auch Fettsäuren mit geraden (14, 16, 18) Zahlen von Kohlenstoffatomen enthält.

Das „Diafett Bayer“, das demselben Zweck dienen sollte wie das Intarvin, und welches nach HOESCH, UHLMANN aus Undecylsäure und Tridecylsäure besteht, kam nicht zur allgemeinen klinischen Anwendung. Trotzdem würde es sich nach VERKADE verlohnen, die Versuche mit den nach seinen Vorschriften in tadelloser Zusammensetzung und Qualität hergestellten Fetten von ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen fortzusetzen.

Der qualitative Unterschied zwischen den Fetten besteht vor allem darin, daß ihr Vitamingehalt verschieden ist. WESTERBRINK ist der Ansicht, daß der Organismus bei gesteigerter Fetternährung weniger Vitamin B für seinen Stoffwechsel beansprucht als bei erhöhtem Kohlehydratverbrauch. Diese Angabe würde für eine fettreiche Ernährung sprechen.

Die Unterschiede zwischen den Eiweißarten der Nahrung; Bedeutung dieser Unterschiede.

Es gibt gewisse Unterschiede zwischen den tierischen und pflanzlichen Eiweißarten. Der chemische Unterschied bezieht sich auf die Aminosäuren, die biologische auf den Wert der Eiweißkörper. Die Resorption der pflanzlichen Eiweißarten ist schlechter, was den Ausnutzungskoeffizienten ungünstig beeinflusst. Im Endresultat werden die tierischen Eiweißarten mit etwa 20%, die pflanzlichen mit etwa 30—40% Verlust verwertet. Nach FRIEDRICHSEN hängt

die Eiweißtoleranz der Diabetiker mit dem Tyrosingehalt des Eiweißkörpers zusammen. Aus Tyrosin entstehen Adrenalin und Thyroxin. Bei diesem Punkt wurde ein logischer Fehler begangen: steht dem Organismus ein gewisser Stoff reichlich zur Verfügung, so steht noch keinesfalls fest, daß aus diesem Stoff mehr wirksames Agens hergestellt wird. Andererseits steht es außer Zweifel, daß im Hungerzustande — besonders bei jungen Leuten — die Hormonbildung abnimmt und die entsprechenden Drüsen atrophieren können. Die Wahrheit dürfte zwischen beiden Auffassungen liegen: wahrscheinlich kommen in einem Organismus mit gestörtem Hormongleichgewicht auch die sonst geringfügigen Schwankungen zur Geltung. Erfahrene Diabetesforscher wie LÜTHJE, MOHR, NOORDEN und später auch FALTA, faßten die Eiweißarten schon vor langer Zeit nach ihrer glykosurischen Wirksamkeit in eine Serie zusammen. Von den tierischen Eiweißarten wirkt auf die Zuckerbildung das Casein am stärksten, das Eiklar am wenigsten; die pflanzlichen Eiweißsorten wirken kaum glykosurisch, während die Leguminosen einen Übergang bilden zwischen tierischem und Pflanzeneiweiß.

Wirkung der verschiedenen Zuckerarten der Nahrung auf die Glykosurie.

Bezüglich ihrer Wirkung auf die Glykosurie gibt es auch unter den verschiedenen Kohlehydratarten gewisse Unterschiede. Z. B. ist die Tatsache bekannt, daß der Diabetiker Lävulose besser ausnutzen kann als den Traubenzucker. KLEIN untersuchte bei Diabetikern die Assimilation der Galaktose. Die Ergebnisse waren günstig, doch empfahl er wegen der Kostspieligkeit der Galaktose Milchzucker in Magermilch. Die mit dieser Milch erhaltene Belastungskurve war ganz flach. Durch fraktionierte Bestimmung der Dextrose und Galaktose im Blut konnte er feststellen, daß der Blutzucker nach 50 g Milchzucker oder 50 g Milchzucker enthaltender Magermilch auch bei mittelschwerem Diabetes nur eine mäßige Steigerung aufwies. Der Blutzuckerspiegel kann nach einer solchen Belastung tief unter den Ausgangswert sinken; auch die Ausscheidung des Zuckers war minimal. ALTHAUSEN und WEVER beobachteten bei diabetischen und gesunden Individuen keine Hyperglykämie nach Galaktosebelastung. GRIFFITH und WATTERS beobachteten an eviscerierten leberlosen Tieren, daß die Lävulose assimiliert wurde. Die Lebensdauer des eviscerierten Tieres kann mittels Lävulose verlängert werden. Hieraus folgt, daß die Assimilation des Fruchtzuckers auch ohne Leber und andere Bauchorgane vonstatten geht. Ferner ist es wahrscheinlich, daß die Lävulose direkt, ohne Verwandlung in Glykose aufgebraucht wird. CLARK und MURLIN riefen an Hündinnen mittels wochenlang verabreichter fettreicher Kost und subcutaner Injektionen von HVL.-Auszug, der nach dem Verfahren von MAGISTRIS hergestellt wurde, eine Ketose hervor. In den Parallelversuchen wurde die Ketose durch Pankreasextirpation erreicht. An diesen Tieren bestimmten die Forscher, um die Wirkung der Glykose, Fructose und Galaktose festzustellen, den R_{Q.}, die Stickstoffausscheidung, ferner den Gehalt von Blut und Urin an Zucker und Ketonkörpern. Bei beiden Ketosearten war die ketolytische Wirkung der Galaktose größer als die der Glykose; die Wirkung der Fructose stand in der Mitte. Auch in bezug auf die stickstoffsparende Wirkung war die Galaktose das beste Präparat. Am pankreaslosen Hunde war die ketolytische Wirksamkeit von Galaktose und Glykose ungefähr gleich, während

die Fructose 8 Stunden lang wirkungslos war. Dagegen war die stickstoffsparende Wirkung der Lävulose und Glykose in diesen Versuchen größer als die der Galaktose. MURLIN und MAULY untersuchten die ketolytische Wirkung der Dextrose, Lävulose und Saccharose an phlorrhizinierten Hunden. In kleinen Dosen (15 g) wirkte der Traubenzucker besser ketolytisch als die anderen; die ketolytische Wirkung der großen Dextrose- und Lävulosedosen war gleich stark.

Einige Anhydrozuckerarten (auch Caramel), das Sorbit (Sionon) und von den Pentosen die Xylose, werden in kleinen Mengen vom diabetischen Organismus verbraucht. Doch erhöhen größere Siononmengen den Blutzucker bei dem Diabetiker. Die Xylose wird aber unverändert ausgeschieden. Wegen der kleinen Mengen, die gebraucht werden können, ist ihr Nährwert gering und wirken lediglich als Geschmackskorrigentien.

Neue experimentelle Grundlagen und Theorien der Diätbehandlung des Diabetes.

Das wichtigste Problem der Diätbehandlung des Diabetes wird durch die Zusammenstellung der Diät dargestellt, welche die höchste Wirksamkeit des eigenen oder einverleibten Insulins zu sichern vermag. Diese Fassung des Problems ist keinesfalls eine Umschreibung des alten Toleranzbegriffes. Die Frage ist den neuen pathophysiologischen Entdeckungen entsprechend gestellt worden und bezieht sich eigentlich auf die Diät, die dem gestörten Hormongleichgewicht (nach FALTA und seiner Schule: Gegenregulation) am energischsten entgegentritt. Die diesbezüglichen ersten Beobachtungen sind NOORDEN, WILDER und HIMSWORTH zu verdanken. Es fiel ihnen auf, daß in Fällen von insulinresistentem Diabetes die Insulinempfindlichkeit durch dauernd verabreichte einseitige kohlehydratreiche Diät gesteigert wurde. Zum Ausgangspunkt der Folgerungen diente die Hypothese der FALTASchen Schule, laut welcher die insulinempfindlichen Diabetiker, deren größte Gruppe zum juvenilen asthenischen Type gehört, auf Insulin besonders intensiv reagieren, da doch bei ihnen die Gegenregulation, insbesondere die insulinhemmende Wirkung der Schilddrüse und Nebennieren, kaum oder überhaupt nicht zur Geltung kommt. Beim hypertonen zumeist älteren und gewissermaßen insulinresistenten Diabetiker ist die Gegenregulation gesteigert. Die Erfahrung hat gelehrt, daß die Insulinempfindlichkeit der letzterwähnten Gruppe durch länger dauernde sog. Mehlfrüchtekuren erhöht werden kann. Die Kur bessert die Kohlehydratassimilation und dämpft die Gegenregulation auch infolge starker Einschränkung der Eiweißzufuhr.

HIMSWORTH und NAIR SCOTT untersuchten die Wirkung der Kohlehydrate an normalen und hypophysenlosen Kaninchen. Nach kohlehydratarmer Nahrung wurden Toleranz und Insulinempfindlichkeit niedriger; kohlehydratreiche Diät hatte die entgegengesetzte Wirkung. Nach Entfernung der Hypophyse blieb diese Reaktion auf Diätänderung aus: Zuckertoleranz und Insulinempfindlichkeit waren unabhängig vom Kohlehydratgehalt der Nahrung. Wurde den hypophysenlosen Tieren der diabetogene Faktor injiziert, so wurde ihre Zuckertoleranz schlechter, ähnlich den Tieren, die an kohlehydratarmer Kost gehalten wurden. Die Ergebnisse haben gezeigt, daß die Aktivität der Tätigkeit der Hypophyse auch von der Zusammensetzung der Nahrung abhängt. Die bei kohlehydratarmer Kost auftretende Abnahme der Toleranz und der Insulin-

empfindlichkeit könnte etwa so ausgelegt werden, daß die Sekretion des diabetogenen Faktors durch diese Diät stimuliert wird.

Dieselben Verfasser stellten in bezug auf den Antagonismus zwischen Insulin und diabetogenen Faktor fest, daß bei Insulinempfindlichkeit nach Steigerung der Kohlehydratzufuhr die Insulindosis nicht unbedingt erhöht werden muß; bei Insulinresistenten ist dagegen die Insulinmenge zu steigern, da in diesen Fällen der glykotope Faktor pathologisch vermehrt sein kann.

In der Beurteilung der durch kohlehydratarme Diät verursachten Schädigungen sind auch weitere Faktoren zu berücksichtigen. So ist SOSKIN der Ansicht, daß im Zusammenhang zwischen Diät und Insulinempfindlichkeit die entscheidende Rolle der Leber zukommt. Schon weiter oben wurden die Ergebnisse von SOSKIN zitiert, nach denen die sog. Belastungs- oder Toleranzkurve nicht unmittelbar durch die Insulinabsonderung, sondern durch die blutzuckerregulierende Funktion der Leber zustande kommt. So wird MACBRYDES Beobachtung verständlich, nach der die Toleranz des insulinempfindlichen jugendlichen Diabetikers durch kein Verfahren zu bessern sei, da seine Leber normal arbeitet und auf die Reize der Glykoneogenese prompt anspricht. Dagegen ist die Leber des älteren oft insulinresistenten Diabetikers nicht selten von geschwächter Funktion; da nun die kohlehydratreiche Diät die Leberfunktion bessert, erhöht sich auch die Toleranz und die Insulinempfindlichkeit.

BRENTANO empfiehlt als Grundlage der Diabetesbehandlung an Stelle der Toleranz die Bilanz des Zuckerverbrauches heranzuziehen. Nach seiner Auffassung sei die Glykogenbildung in den Muskelzellen infolge des Insulinmangels besonders erschwert. Mit dieser Erscheinung sei auch eine Störung des Zuckerverbrauches verbunden, wie es aus der Kreatinurie ersichtlich ist. Sonst ist Kreatinurie nicht nur bei schwerem Diabetes, sondern auch in anderen Fällen von Abnahme des Muskelglykogens zu beobachten, wie bei Vergiftungen mit Thyroxin, Phlorrhizin, im Hungerzustande, nach Aderlaß und in Narkose. Nach BRENTANO sei diese Erscheinung ein Zeichen der Störung der Reaktionen, die im Muskel zwischen Oxydation und Resynthese eingeschaltet sind. Der Organismus trachtet diese Störung durch Steigerung des Blutzuckers und der Zuckerbildung aus Fetten auszugleichen. Dieser Kompensationsvorgang braucht aber eine Unterstützung durch hinreichende Kohlehydratzufuhr. Die auf der Kohlehydratbilanz fußende Behandlung gehört in die Gruppe der kohlehydratreichen Kostformen; übrigens ist Kohlehydratreichtum das Leitmotiv der meisten modernen Behandlungsmethoden, obwohl die verschiedenen Methoden auf verschiedenen Wegen zu diesem Prinzip gelangt sind (SANSUM, BLATHERWICK und BOWDEN; R. RICHARDSON; ADLERSBERG und PORGES).

Die gesteigerte Kohlehydratzufuhr scheint, im Lichte der neuesten pathogenetischen Auffassungen, die Insulinbehandlung in wirksamster Weise zu unterstützen.

Vitamine in der Behandlung der Zuckerkrankheit.

Im Vorgange des Kohlehydratstoffwechsels scheinen neben dem Hormonsystem auch die Vitamine eine Rolle zu haben. FUNK machte schon 1914 die Erfahrung, daß die Symptome des Beriberi sich bei kohlehydratreicher Kost verschlimmerten bzw. bei Einschränkung der Kohlehydrate besserten. Aus dieser Tatsache hat er gefolgert, daß das von ihm isolierte B-Vitamin am Abbau der Kohlehydrate in irgendeiner Weise teilnimmt.

Fehlt aus der Nahrung der an experimentellen Beriberi erkrankten Tiere ein Bestandteil des B-Komplexes, der B₁ oder Thiamin genannt wird, so treten bei den Tieren schwere Symptome der Störung des Kohlehydratstoffwechsels auf. Gegen diese Hyperglykämie ist das Insulin unwirksam (CHURCH und WHIPPLE). Das andere Symptom ist eine bedeutende Abnahme des Leberglykogens. Die Ratten, denen das B₁ entzogen wurde, reagierten auf Kohlehydratbelastung wie Diabetiker. Das B₁-Vitamin gehört nach der Ansicht der meisten Forscher zu den sog. Redoxsystemen; es soll demnach in der oxydativen Tätigkeit der Zellen eine wichtige Rolle haben. Da auch das C-Vitamin, die Ascorbinsäure, ein Redoxsystem darstellt, ferner beide in reinem kristallisierten Zustand hergestellt werden können, schließlich, da beide wasserlöslich und zu Zwecken der Versuche wegen ihrer parenteraler Verabreichungsweise gut brauchbar sind, ist es selbstverständlich, daß man die Beziehungen zwischen Vitaminen und Kohlehydratstoffwechsel vorerst in Verbindung mit diesen Vitaminen aufschließen wollte.

Die Rolle des B₁ im Kohlehydratstoffwechsel wurde von COWGILL in folgendem zusammengefaßt.

Bei den an B₁-Mangel leidenden Vögeln ist die Konzentration der Milchsäure im Blut-, Gehirn-, Herz- und anderem Muskel, ferner in der Leber erhöht. Dies allein wäre noch kein Beweis für die Störung des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, da eine symptomatische Milchsäurevermehrung auch bei BASEDOWscher Krankheit, dekompensierten Herzfehlern usw. vorkommen kann. Doch gelangte man auf Grund der Untersuchungen von PETERS und seinen Mitarbeitern in den Besitz von wichtigen Ergebnissen, die beweisen, daß der Mangel an B₁-Vitamin im Kohlehydratstoffwechsel der Zellen schwere Störungen hervorruft. PETERS fand *in vitro*, daß der Sauerstoffverbrauch der Zellen, die aus dem hinteren Teile des Gehirnes von avitaminotischen Tauben stammten, in Anwesenheit von Traubenzucker stark abnimmt. Nach Hinzufügung von B₁-Vitamin wurde der Sauerstoffverbrauch normal. Die Zunahme des Sauerstoffverbrauches in den aus Beriberi-Tieren stammenden Zellen läßt auf eine katalytische Wirkung schließen. In den avitaminotischen Zellen vermehrte sich die Brenztraubensäure, wenn Milchsäure vorhanden war; durch Hinzufügung von B₁-Vitamin ließ sich die Menge der Brenztraubensäure herabsetzen. Die Menge des Sauerstoffes, der zur Oxydation der Brenztraubensäure benötigt wurde, stimmte nach Hinzufügung des Vitamins mit dem Verbrauch der normalen Hirnzellen überein. Nun besteht darüber kein Zweifel, daß die Brenztraubensäure, diese wichtige nach der Milchsäure folgende Stufe des Kohlehydratabbaues nur in Gegenwart von B₁-Vitamin weiter abgebaut wird. Tatsächlich gelang es, im Blut, Urin und Liquor der an Avitaminose leidenden Tiere die Vermehrung der Brenztraubensäure nachzuweisen. Laut den neuesten Untersuchungen ist diese Vermehrung für die B₁-Avitaminose spezifisch.

Im tierischen Organismus erfolgt die Oxydation der Brenztraubensäure zu Essigsäure und Kohlendioxyd wahrscheinlich mit der Hilfe des B₁-Vitamins, das hier als Co-Oxydaseferment (Co-Carboxylase) wirken soll. Nach PETERS' Ansicht sei diese Co-Oxydasefunktion des B₁ nicht bloß eine für Herz, Gehirn und Nieren bedeutsame Tätigkeit, sondern eine allgemeine sich wahrscheinlich auf sämtliche Zellen des Körpers erstreckende Wirkung. So ist B₁ ein für den Kohlehydratstoffwechsel der Zellen besonders wichtiges biologisches Agens.

Andere Versuche führten zum interessanten Ergebnis, daß die Symptome der Avitaminose sich durchschnittlich 8 Tage früher entwickelten, wenn die Tiere anstatt viel Fett, sehr wenig Kohlehydrat und kein B₁ enthaltender Kost eine B₁-freie doch kohlehydratreiche Nahrung erhielten. WESTERBRINK ist überzeugt, daß der kohlehydratreich ernährte Organismus mehr B₁-Vitamin erfordert. Das Problem ist aber nicht so einfach, da die Gewebe der Versuchstiere bei fettarmer und fettreicher Ernährung gleich wenig Vitamin enthalten; für eine Vitaminsparung durch fettreiche Kost besteht also keine Möglichkeit. Andererseits können die spastischen Erscheinungen der Beriberi-Ratten durch Verabreichung von Estern gewisser 8 Kohlenatome enthaltender Fettsäuren geheilt werden. In der zweiten Annahme von WESTERBRINK wird dieser Tatsache Rechnung getragen: obwohl der Verbrauch an B₁ in beiden Kostformen gleich groß ist, wird der Beginn der Polyneuritis durch Fetternährung hinausgeschoben. Er erwähnt auch die dritte Möglichkeit, daß bei kohlehydratreicher Nahrung im Falle eines B₁-Mangels toxische Stoffwechselprodukte entstehen können, die eine Polyneuritis verursachen. COWGILL aber betont, daß die Milchsäure nicht toxisch wirkt und ihre Vermehrung die Beriberi-Symptome nicht erklärt. Ebenso wenig sei die Brenztraubensäure wegen ihrer geringen Menge verantwortlich. Es ist aber nicht nötig, toxische Produkte dieser Art zu suchen, nachdem infolge des Mangels an B₁-Vitamin in den Zellen schwere allgemeine Oxydationsstörungen entstehen, die alle Funktionsstörungen hinreichend erklären können. Diese ausführliche Erörterung der Beziehungen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und B₁-Vitamin ist nicht unbegründet, wenn man überlegt, daß nach früheren Ansichten die Menge des B₁-Vitamins im diabetischen Organismus vermindert und die trotz Insulinbehandlung verhältnismäßig häufig vorkommende diabetische Neuritis eine Folge der an B₁-Vitamin armen Diät sein soll. Die Neuritishäufigkeit ist um so mehr auffallend, als die Diät der Zuckerkranken kohlehydratarm und oft fettreich ist und B₁-haltige Nahrungsmittel in ausreichender Menge genommen werden dürfen. Diese Verhältnisse lassen sich durch einen einfachen mit der Nahrung zusammenhängenden Vitaminmangel nicht erklären. Zweifelsohne wird die Insulinwirksamkeit durch Mangel an B-Vitamin herabgesetzt. Es fragt sich nun, welche Wirkung das Fehlen oder die Neutralisierung des Insulins auf den Bedarf des Organismus an B₁-Vitamin ausübt. Diese Frage kann auf Grund der bisher zur Verfügung stehenden Resultate nicht beantwortet werden.

Mit der Rolle des C-Vitamins im Kohlehydratstoffwechsel hat sich ALTENBURGER befaßt. Er fand eine starke Abnahme des Leberglykogens bei an Skorbut leidenden Meerschweinchen; nach Verabreichung von Ascorbinsäure erreichte das Glykogen bald das alte Niveau. Die gleichzeitige Verabreichung von Ascorbinsäure und Dextrose geht mit Vermehrung des Leberglykogens einher, während Dextrose allein in dieser Hinsicht unwirksam ist. Auch an normalen Tieren ruft die Verabreichung der beiden Präparate eine stärkere Vermehrung des Leberglykogens hervor als die von Dextrose allein. Der Antagonismus zwischen Thyroxin und C-Vitamin ist kein direkter, sondern die Folge der hemmenden Wirkung des C-Vitamins auf den durch Thyroxin gesteigerten Glykogenabbau. Es handelt sich nach ALTENBURGER nicht um eine insulinartige Eigenschaft des C-Vitamins, sondern lediglich um eine Äußerung seiner oxydo-reduktiven (Katalysator-) Wirkung.

SIGAL und KING untersuchten das Verhalten der Blutzuckerkurve nach Glykosebelastung und Verabreichung von C-Vitamin. Ein jedes Tier diente auch als Kontrolle, indem seine normale Blutzuckerkurve mit der nach 10—15—20 Tage dauernder Skorbutdiät gewonnenen verglichen wurde. Nachher wurde die Diät mit C-Vitamin ergänzt und die Untersuchung nach weiteren 10—15 Tagen wiederholt. Schon nach 10 Tagen Skorbutdiät ließ sich die schlechtere Ausnützung der Kohlehydrate nachweisen. Die Ausnützung wurde im Laufe des Versuches allmählich schlechter, doch kehrte die normale Ausnutzungsfähigkeit nach 15tägiger Vitamindarreichung wieder zurück. Die Verfasser halten diese Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels für charakteristisch, da sie bei anderen Avitaminosen nicht vorkommt. Die Gewichtsabnahme der an Skorbut leidenden Tiere dürfte mit der Störung der Kohlehydratverwertung zusammenhängen.

SCHRÖDER erwähnt in seiner schon zitierten Arbeit, daß im Kohlehydratstoffwechsel das D-Vitamin eine Rolle spiele, da nach Quarzbestrahlung Blut- und Urinzucker abnehmen. Selbstverständlich kann die Lichtwirkung auch anders ausgelegt werden.

Die klinischen Versuche wurden nur mit diesen zwei Vitaminen, dem C und B₁ ausgeführt. Im Nachstehenden sollen die aus den letzten Jahren stammenden Veröffentlichungen kurz besprochen werden.

B₁-Vitamin in der Behandlung der Zuckerkrankheit.

Nach SILBERSCHMIDT beeinflußt das B₁-Vitamin den Kohlehydratstoffwechsel der Zuckerkranken in einer günstigen Weise. Die Wirkung erfolgt wahrscheinlich nach einem von der Insulinwirkung abweichenden Mechanismus und kommt besonders nach Injektion des Vitamins zustande. SCHRÖDER fand den Blutzucker nach Darreichung von B₁-Vitamin unbeeinflußt, doch war eine geringe Toleranzbesserung zu verzeichnen. Auf Lactoflavininjektion fand er einen Abfall des Blutzuckers um 20—30%. Die ähnlichen Ergebnisse, die von anderen Forschern mittels trockener oder frischer Hefe erzielt worden sind, sollen infolge Lactoflavinwirkung zustande gekommen sein. TISCHLOVITZ schreibt dem B₁-Vitamin eine insulinaktivierende Wirkung zu, da er durch parenterale Behandlung bei Hunden und Kaninchen eine ausgesprochene blutzuckersenkende Wirkung gesehen hat. Da sich das Betaxin als stark vagotrop erwiesen hat, ist das Mittel als antidiabetogen wirksam zu betrachten, dessen Angriffsort in der Hypophyse oder dem Zentralnervensystem zu suchen sei. MONAUNI beobachtete von Betaxin keine wesentliche Änderung der Belastungskurve, höchstens eine geringe Steigerung des Blutzuckers. Auch in einer Kombination mit Insulin war die Vitaminwirkung nicht einheitlich, indem die Insulinwirkung einmal verstärkt, ein andermal wieder geschwächt zu sein schien. GOTTLIBE gibt über die Wirkung des B₁-Vitamins auf den Kohlehydratstoffwechsel folgende Zusammenfassung. Die Injektion von B₁-Vitamin ruft bei Gesunden und Zuckerkranken eine leichte Abnahme des nüchternen Blutzuckerwertes hervor. Gemessen an der Belastungskurve kann eine Toleranz bessernde bzw. — wenn gleichzeitig auch Insulin verabfolgt wird — die Insulinwirkung verstärkende Wirkung beobachtet werden. Die den Vagustonus steigernde Wirkung des Vitamins äußert sich an der Zunahme der Salzsäurekonzentration im Magen. GOTTLIBE nimmt an, daß die

B₁-Wirkung über das vegetative Nervensystem erfolgt und an der Bauchspeicheldrüse als Erfolgsorgan zur Geltung kommt.

Wirkung des C-Vitamins.

Nach STEPP, SCHRÖDER und ALTENBURGER setzt das C-Vitamin den Blutzucker nur an gesunden, nicht aber an diabetischen oder fiebernden Individuen herab. STOICESCO und GINGOLD fanden beim Vergleich der Wirkung von peroralen und intravenösen Ascorbinsäuredosen im Hinblick auf Nüchternblutzucker und Belastungskurve nur einen geringen und veränderlichen Unterschied zwischen Gesunden und Diabetikern. ALTENBURGER fand eine Abnahme des Blutzuckers bei Gesunden. ASINELLI injizierte Gesunden und verschiedenen Kranken 250—500 mg Ascorbinsäure intravenös und beobachtete ein geringes 2 Stunden dauerndes Sinken des Nüchternblutzuckers; nur bei Diabetikern war keine Veränderung festzustellen. SCHRÖDER, der nach intravenöser Injektion von 300 mg C-Vitamin bei gesunden eine Abnahme des Blutzuckers gesehen hat, insofern es sich nicht um einen erhöhten C-Vitaminbedarf handelte, ist der Ansicht, daß die Wirkung des Vitamins durch die Hemmung des insulinantagonistischen Thyroxins zustande kommt. Doch sei diese Hemmung eine indirekte Wirkung (s. auch ALTENBURGER), da sie im Versuche nicht zu zeigen war. Durch die perorale Belastungsprobe mit 300 mg stellte es sich heraus, daß die Zuckerkranken mehr C-Vitamin erfordern als die Gesunden. Das Verhalten des Blutzuckers soll auf eine Erhöhung der Insulinwirkung hinweisen. Die Untersuchungen von PFLEGER und SCHOLL wurden bereits erwähnt; sie glauben, daß die Diabetiker an C-Vitaminmangel leiden, weshalb ihre Kranken vor dem Beginn der Versuche mit C-Vitamin gesättigt wurden. Bei insulinfrei behandelten Zuckerkranken blieben Blut- und Urinzucker auf C-Vitaminsättigung unverändert, nur die Ketonurie ließ sich herabsetzen. Nach Sättigung mit C-Vitamin kann die Insulinwirkung durch weitere Ascorbinsäuredosen gesteigert werden, so daß die Kranken weniger Insulin brauchen. Bei Gesunden änderten sich nach der Sättigung weder Blutzucker noch Belastungskurve; dagegen wurde die Insulinwirkung verstärkt. Bei Diabetikern kann dieselbe Wirkung in geringerem Maße beobachtet werden. Nach der Erklärung der Verfasser sei in dem mit C-Vitamin gesättigten Organismus entweder die Glykogenbildung oder der Gewebstoffwechsel gesteigert, entweder als direkte Vitaminwirkung oder indirekt über das Insulin. Der Zustand der Zuckerkranken wird durch C-Vitamin in jedem Falle gebessert; ohne Rücksicht auf Kohlehydratstoffwechsel verschwindet die Müdigkeit, bessert sich das Allgemeinbefinden und der Kranke fühlt sich frisch und kräftig.

Kombinierte Behandlung des Diabetes mit den Vitaminen B₁ und C.

MOSONYI und ASZÓDI stellten mit der getrennten und gleichzeitigen Verabreichung von B₁- und C-Vitamin Versuche auf breiter Basis an. Sie arbeiteten mit gesunden Menschen und Tieren, ferner mit zuckerkranken Menschen und pankreasdiabetischen Tieren. Zum Ausgangspunkt diente eine frühere Feststellung von MOSONYI, der im Verlaufe von Skorbut eindeutige Zeichen des erhöhten Sympathicotonus gesehen und dies als eine Folge der Aktivierung der Schilddrüse aufgefaßt hatte, wogegen die großen C-Vitaminsdosen in vagotonischem Sinne wirkten. Das B₁-Vitamin besitzt ebenfalls eine vagotonische

Wirkung. Der Sinn der gleichzeitigen Verabreichung der beiden Vitamine wäre die Erhöhung des Vagustonus, um die sekretorische Tätigkeit der LANGERHANSschen Inseln zu steigern. In der ersten Versuchsreihe wurden Hündinnen behandelt, die zum Teil gesund waren, zum Teil an Pankreashypofunktion litten, welcher Zustand durch eine teilweise Resektion der Drüse hervorgerufen wurde; ein dritter Teil der Tiere litt an Pankreashyperfunktion infolge Transplantation eines fremden Pankreas. Alle Tiere erhielten 300 mg Ascorbinsäure intravenös. Die stärkste Wirkung zeigte sich bei den an Pankreashypofunktion leidenden Tieren, während bei dem durch Transplantation erreichten Hyperinsulinismus die Wirkung auffallend schwach war. Bei gleichzeitiger Dextrosebelastung wurden ähnliche Resultate erzielt. Das Blut der Tiere, die mit Vitamin C oder B₁ oder beiden behandelt wurden, setzte den Blutzucker von weißen Mäusen herab; hieraus folgt, daß in den behandelten Tieren infolge des erhöhten Vagustonus die Insulinsekretion zunimmt. Nach Ablauf einer gewissen Zeit auf erfolgter Vagusdurchschneidung kommt diese Wirkung nicht mehr zustande. Da die Wirkung der Vitamine bei pankreaslosen Hunden erst später auftritt, glauben die Autoren, daß außer der Vaguswirkung auch ein anderer Mechanismus mitwirken dürfte, und zwar die Abnahme des Sympathicotonus, ferner die Hemmung der Wirkung von Nebennieren und sympathischen Nerven der Leber auf den Glykogenabbau. Bei Gesunden wurde durch die intravenöse Injektion von 300 mg Ascorbinsäure und 5 mg Betabion ein Abfall des Blutzuckers beobachtet; auch diese Wirkung soll über die Steigerung der Insulinproduktion stattgefunden haben. Da ähnliche Erfolge auch bei Zuckerkranken beobachtet wurden, beabsichtigten die Verfasser die Vitaminbehandlung der Zuckerkrankheit in die Praxis einzuführen. 9 Kranke erhielten Vitamine eine längere Zeit hindurch zum Teil peroral, zum Teil parenteral. Die Wirkung bei gleichzeitiger Verabreichung war kaum größer als bei getrennter Behandlung, obwohl in den Tierversuchen die Vitamine zusammen stärker wirkten.

MAGYAR machte die interessante Feststellung, daß die Wirkung des B₁-Vitamins auf die Belastungskurve nach Dextrose oder Galaktose, ferner auf die Insulinkurve, durch Atropinisierung des N. vagus nicht beeinflußt wurde. So liege der B₁-Wirkung nicht die über den Vagus gesteigerte Insulinsekretion zugrunde, sondern entweder die Erhöhung der Zellpermeabilität für Insulin oder die bessere Ausnützung des Insulins.

Unsere Kenntnisse sind bezüglich der Stoffwechselwirkung der Vitamine im Anfangsstadium und die Gesagten bedeuten kaum mehr als die ersten Schritte auf diesem Gebiete. Es ist zu hoffen, daß weitere Teilergebnisse das gegenseitige Verhältnis der Hormone und Vitamine, ferner den Wirkungsmechanismus der Vitamine erleuchten werden, woraus sich wichtige Richtlinien zur Behandlung des Diabetes ergeben könnten.

Schwermetalle in der Diabetesbehandlung.

Mit den Schwermetallen, insbesondere dem Uran, wurden schon in den Vorinsulinzeiten Behandlungsversuche angestellt. Uran war der Bestandteil der meisten zur Diabetesbehandlung empfohlenen Geheimmittel. Das Uran ist ein Nierengift und seine Blutzucker herabsetzende Wirksamkeit beruht wahrscheinlich auf seiner gewebsschädigenden Wirkung.

Die Feststellung, daß produktiv tätige Organe, z. B. Drüsen, Leber usw., mehr Schwermetalle enthalten als die mehr verbrauchende, z. B. Muskeln, Knochen, gab zu neuen Versuchen Veranlassung. Im pathologisch-anatomischen Kapitel wurden diese Verhältnisse zum Teil erwähnt; jenen sollen folgende hinzugefügt werden. DELEZENNE hat im Pankreas Zink nachgewiesen (1919). FISHER und SCOTT fanden in 1 kg des frischen Kalbspankreas 20 mg Zink (1920). HÄUSLER skizzierte in einer Vorlesung die Bedeutung der Schwermetalle in den biologischen Vorgängen. Da sie in den Zellen in sehr kleinen Mengen zu finden sind, spielen sie (besonders das Zink, Kupfer und Mangan) wahrscheinlich die Rolle eines Katalysators. Die wichtige Rolle des Eisens in der Zellatmung ist längst bekannt. HÄUSLER untersuchte die Wirkung der Schwermetalle auf den Kohlehydratstoffwechsel, indem er an der isolierten durchströmten Froschleber die Glykogenolyse beobachtete. Die normale Zuckerabgabe wurde von Kupfer, Cadmium, Zink, Mangan, Nickel, Cobalt, Blei, Quecksilber, 2- und 3wertigem Eisen, in den Konzentrationen $1:10^6$ bis $1:10^{11}$ nicht oder nur in gewissen Konzentrationen beeinflußt. Eine Hemmung der gesteigerten Zuckerbildung konnte durch Cu und Zn in einer Konzentration von $1:10^7$ an beobachtet werden, wenn der Durchströmungsflüssigkeit Adrenalin hinzugegeben wurde. An Kaninchen waren die Resultate ähnlich. Die Menge der in den Versuchen angewandten Metalle blieb hinter den toxischen Dosen weit zurück. Diese Versuche beweisen, daß unter der Einwirkung der Schwermetalle die Leber gegen Adrenalin unempfindlich wird. Während der Kupferwirkung bildet die Leber mehr Glykogen als sie zersetzt. Ferner untersuchte HÄUSLER den Angriffspunkt des Kupfers. Es gelang ihm, an Froschherzen histologisch nachzuweisen, daß eine akute Kupferwirkung ausschließlich im Bindegewebe und an den Grenzflächen zustande kommt. VOGEL untersuchte die Manganwirkung auf die 2—4 Wochen hindurch mittels Dextrose aufrechterhaltene alimentäre Hyperglykämie. Diese Hyperglykämie wurde gleich der Adrenalinhyperglykämie nicht beeinflußt. Dagegen wurde diese Hyperglykämie vom zweiten Tage an durch Kupfer und Zink gehemmt und sogar vollständig behoben, wenn nur kleine Dextrosemengen verabreicht wurden. Der Nüchternblutzucker blieb auch durch diese Metalle unbeeinflußt. Seiner Ansicht nach besteht das Wesen der Wirkung in der Hemmung der glykogenolytischen Wirkung des Adrenalins. In diesen Versuchen wurden Kuprisulfat, Zinksulfat und Manganochlorid in einer Dosis von 2—4 mg pro Kilogramm Körpergewicht verwendet. SCHNETZ beobachtete unter gewissen Umständen die Herabsetzung der Adrenalinhyperglykämie der Kaninchen durch Kupfer, Zink und Cadmium. Nickel, Cobalt und Eisen waren in ähnlichen Versuchen unwirksam. SCHNETZ untersuchte zum Teil in Gesellschaft von HÄUSLER die Wirkung von minimalen Kupferdosen auf Gesunde und Diabetiker. Bei Gesunden beobachtete er die Verringerung der Adrenalinwirkung, wobei keine Nebenerscheinungen zu sehen waren. Nach seiner Erfahrung sollen täglich 10—15, höchstens 20 mg Metallkupfer (1 cg Kuprisulfat entspricht 2,5 mg Metall) in Form von Kuprisulfatpillen gegeben werden (4—6—8 Pillen je 1 cg Kuprisulfat). Die Behandlung dauerte einige Wochen bis einige Monate, ohne Giftwirkung oder andere Unannehmlichkeiten hervorgerufen zu haben. Diabetische Hyperglykämie und Glykosurie ließen nach, der allgemeine Zustand besserte sich, die Insulindosis konnte oft, in manchen schweren Fällen um 20—40 Einheiten, herabgesetzt werden.

Nach SCHNETZ ist die Kupferwirkung auf die Leber gerichtet, da das Metall von der Leber gerne aufgenommen und in ihren Zellen angehäuft wird. Die Leberzellen erleiden eine Zustandsänderung, deren zufolge sie gegen die glykogenolytischen Reize mehr Widerstand leisten, was aus dem Wegbleiben der Adrenalinhyperglykämie ersehen werden kann. Überdies wird auch die Glykogenfixation erhöht. Die katalytische Wirkung des Kupfers kommt ebenfalls zur Geltung, wodurch einmal die oxydativen Prozesse im Organismus gesteigert werden, zum anderen die glykogenaufbauende Fähigkeit von Leber und Muskel ähnlich wie unter Insulinwirkung verstärkt wird.

Die Beurteilung der Kupferbehandlung ist ebenso schwer wie die eines beliebigen anderen Verfahrens, das während einer im Spital einwandfrei durchgeführten diätetischen und Insulinbehandlung in die Therapie eingeschaltet wird. Denn selten kommt nach Einführung der Behandlung die Besserung oder nach dem Aussetzen die Verschlimmerung in solch eindeutiger Weise, daß man daraus auf den Wert des Verfahrens schließen könnte; ähnliche Änderungen des Zustandes dürften auch aus anderen Gründen stattfinden. Doch müssen wir in der Kenntnis der großen Affinität der Leber gegen die Metalle annehmen, daß das Kupfer nicht direkt die Adrenalinwirkung hemmt, sondern die Leberzellen leicht schädigt; hierdurch verringert sich die Glykoneogenese, wodurch der Schein der Besserung erweckt wird.

Zink-Insulinprotaminat.

Die Verzögerung der Insulinwirkung und eine gleichmäßige Wirkung ist ein altes Problem der Insulinbehandlung. Bekanntlich tritt die Wirkung des eingeführten Insulins schnell und intensiv ein; das Wirkungsmaximum wird in 2 bis 4 Stunden erreicht. Nach wenigen Stunden verschwindet das Insulin aus dem Körper und 7—8 Stunden nach der Injektion ist der Blutzuckerwert schon auf der Höhe, wo das Sinken angefangen hatte. Versuche wurden angestellt, um die Wirkung des einverlebten Insulins bezüglich Genauigkeit und Ausgeglichenheit der des physiologisch sezernierten ähnlich zu machen. Zunächst hat man das Insulin in Öl suspendiert (LEYTON, LABBÉ usw.), damit seine Resorption erschwert werde; Adrenalin oder Hypophyse-Hinterlappenextrakt wurde hinzugegeben, um die Resorption durch ihre gefäßverengernde Wirkung zu verlangsamen (CLAUSEN). GRAY verwendete Insulin-Tanninmischungen. Diese Versuche konnten nicht zum Ziele führen, zum Teil wegen der blutzuckersteigernden Wirkung des Adrenalins, zum Teil wegen der Schmerzhaftigkeit der öligen Suspensionen und der Tanninmischung. HAGEDORN und seine Mitarbeiter stellten 1932 eine Insulin-Kolloidmischung aus Sperma von Fischen her (zum Teil auch mit dem aus Fischhoden gewonnenen Monoprotamin), deren Löslichkeit sehr gering war, so daß ihre Resorption ziemlich langsam vor sich ging. Von den Monoprotaminen erwies sich das aus dem Sperma des *Salmo iridius* (eine Art Forelle) hergestellte bis zu jenem Zeitpunkt in der Literatur nicht bekannte Protamin in Verbindung mit Insulin als das im menschlichen Serum bzw. in den Gewebssäften am wenigsten lösliche Präparat. Seine Versuche verliefen folgenderweise: Eine genau abgemessene Menge des aus Zink-Insulinprotaminat erhaltenen Niederschlages wurde bei 37° C mit entsprechender Serummenge zusammengebracht, 1/2 Stunde lang in einem Schüttelapparat geschüttelt, der unlösliche Teil in angesauertem Wasser von bekanntem Volumen aufgenommen

und die Insulinmenge in diesem sauren Medium quantitativ bestimmt. HAGEDORN fand, daß die aus Salmoiridiusprotamin und Insulin bestehende Mischung bei p_H 7,3 von allen Mischungen am wenigsten in Serum löslich ist. Da er mit verdünntem Serum zu ähnlichem Ergebnis gelangte, dürften die Verhältnisse in den Gewebssäften sich von denen der Versuche in vitro kaum unterscheiden. Da nun das p_H des basischen Protamins höher als 7,3 liegt, hat er das Protamininsulinat mittels Dinatriumhydrophosphat auf dieses p_H eingestellt. Nachdem er sich überzeugt hatte, daß diese Protamin-Insulinmischungen ungefährlich sind, verwendete er das mit „Salmin“ hergestellte Präparat zur Behandlung der Zuckerkranken. Seine Versuchsergebnisse wurden einerseits durch Tierversuche an Kaninchen von BEECHER und KROGH, andererseits durch die klinischen Erfolge von JOSLIN, ROOT und seinen Mitarbeitern, LONGWEL und RAVIN, HAGEDORN, SPRAGUE-WILDER, RICHARDSON und BOWIE, LAWRENCE usw. bestätigt. Bald gelang es FISHER und SCOTT, die physikalische Stabilität dieser Kolloidmischungen durch Zugabe einer kleinen Menge von Zink zu erhöhen. WILDER und seine Mitarbeiter haben an ihrem Krankenmaterial nachgewiesen, daß die Wirkung dieser Zink-Insulinprotamine tatsächlich anhaltend ist und sich auf 24 Stunden und darüber hinzieht. Merkwürdigerweise stellte sich die Verzögerung der Wirkung nicht ein, wenn das Protamininsulin intravenös verabfolgt wurde. Nach den Angaben von LONGWELL und RAVIN bildet das Blut so große Mengen von Lösungsmittel, daß das Protamininsulinat rascher lösbar wird. Die Menge der Zugabe beträgt 0,08—0,1 mg Zink und 0,3—0,5 mg Protamin pro 40 E. JOSLIN, RICHARDSON, LAWRENCE und ARCHER, KEPLER, MOSENTHAL, RABINOWITCH und ihre Mitarbeiter haben die Unschädlichkeit dieser Mischungen nachgewiesen.

An dieser Stelle möchten wir nicht die klinische Anwendung der Zink-Protamininsulinate besprechen, sondern lediglich die der klinischen Brauchbarkeit zugrunde liegenden Experimente. Die bekanntesten sind die Experimente von KERR und BEST. Bei normalen Tieren hindert das langsam resorbierte Präparat die Glykogenolyse der Leber, wodurch der Blutzucker auf einem ständigen niedrigen Niveau gehalten wird. Das gesunde Tier verträgt aus dem Zink-Insulinprotaminat größere Dosen als vom gewöhnlichen Insulin; der Blutzuckerspiegel ist während der Wirkung gleichmäßig niedrig. Trotz dem niedrigen Niveau kommen hypoglykämische Erscheinungen beinahe nie vor, sogar die Werte, bei denen nach gewöhnlichem Insulin die hypoglykämischen Erscheinungen auftreten, können nach Zink-Protamininsulinat lange Zeit hindurch symptomlos bestehen. Die Tiere machten den Eindruck von gesunden. Zur Erklärung der interessanten Erscheinung, daß die hypoglykämischen Erscheinungen nach Zink-Protamininsulinat erst bei erheblich niedrigeren Blutzuckerwerten auftreten als nach gewöhnlichem Insulin, sei daran erinnert, daß die hypoglykämischen Erscheinungen erst dann auftreten, wenn der Gewebszucker im Zentralnervensystem unter ein gewisses Niveau sinkt; dieses Sinken ist die Folge des an der Peripherie stattgefundenen Zuckerverbrauches, wodurch der Zuckergehalt der Peripherie immer niedriger liegt als der Blutzucker. Dieser Unterschied wird größer, wenn an der Peripherie unter Einwirkung des plötzlich resorbierten Insulins der Zuckerverbrauch ansteigt. Diesem Mechanismus zufolge ist der Blutzucker in einem Zeitpunkte als in den Zellen des Zentralnervensystems der Zuckergehalt sich schon in Abnahme befindet, noch immer hoch.

Nach Verabreichung des sich langsam resorbierenden weniger stürmisch wirkenden Protamininsulins tritt dieser Unterschied erheblich weniger in den Vordergrund. Da die Insulinkonzentration sowohl im Blute als auch in den Geweben stets niedrig ist und der Blutzuckerspiegel annähernd in der Höhe des Gewebeszuckerniveaus bleibt, wird der kritische Wert bei einem niedrigeren Blutzuckerspiegel als nach gewöhnlichem Insulin erreicht. Bei pankreaslosen Tieren traten die hypoglykämischen Erscheinungen nach Zink-Protamininsulinat in einer gelinderten Form auf. Bei Menschen ist die durch Protamininsulin ausgelöste Hypoglykämie weniger auffallend, deshalb gefährlicher; auch zieht sie sich mehr in die Länge und kann schwerer behoben werden. LINDSAY, MARGOLIN, BOLER und PILGERSDORFER, SCHERILL und MACKAY beobachteten auch tödliche Fälle. Ältere Leute sollen besonders gefährdet sein. Das Zink-Insulinprotaminat stimmt hinsichtlich Wirksamkeit mit dem Protamininsulin vollkommen überein, ist aber mehr stabil als das alte Präparat.

Nachstehende experimentelle und biochemische Ergebnisse sind aus dem Gesichtspunkte seines Wirkungsmechanismus für das Zink-Insulinprotaminat besonders interessant. FISHER und SCOTT haben aus Rinderpankreas ein dem Spermin entsprechendes Protamin in Form der krystallisierten Phosphatsalzverbindung hergestellt. Verwendete man dieses Präparat zusammen mit Zinkinsulin, so war die hypoglykämisierende Wirkung länger dauernd als nach gewöhnlichem Insulin. Die durchschnittliche Wirkungsdauer betrug 12—14 Stunden, während die Wirkung von Spermin-Insulin innerhalb 7 Stunden endete. Sie glauben, daß die Form, in der das Insulin im Pankreas abgelagert wird, vom Handelsinsulin wesentlich abweicht. Vielleicht hat das gleichzeitige Vorhandensein von Zinkspermin und Insulin im Pankreas eine besondere Bedeutung. Sie sind überzeugt, daß zur Verlängerung der Insulinwirkung außer Protamin auch das Zink und die neutrale Reaktion ($p_H = 6,8-7,2$) notwendig sind. Die Anwesenheit des Zink oder eines anderen Metalls dürfte auch in der Wirkung eine wichtige Rolle haben. Hierfür spricht auch die Beobachtung, daß einige im Verkehr befindliche Präparate, die Zink nur in Spuren enthalten, beinahe unwirksam sind. Für 500 E. Insulin müssen mindestens 1 mg Zink gerechnet werden. RABINOWITCH, FOSTER, FOWLER und CORCORAN beobachteten nach Injektion von Zink-Insulinprotaminat immer eine länger dauernde Wirkung als nach Protamininsulin ohne Zink. Während hypoglykämische Erscheinungen nach Verwendung von Protamininsulin selten vorkommen, ruft die Zugabe von Zink schwere sich hinziehende Reaktionen hervor, welche Tatsache auf eine die Insulinempfindlichkeit steigernde Wirkung des Zinkes schließen läßt. Wegen der Giftigkeit des Zinkes soll man keine Bedenken haben, da gemäß den Ergebnissen der Tierversuche das Zink im Darm abgesondert und auf diese Weise entfernt wird. Die erwähnten Autoren berufen sich noch auf die längst bekannte Tatsache, daß Spuren von Zink auch im gewöhnlichen Insulin, ferner in den Aminen der Bauchspeicheldrüse enthalten sind. Die anhaltendere Wirkung des krystallisierten Insulins ließe sich ebenfalls auf seinen größeren Zinkgehalt zurückführen. Die Autoren haben in 500 E. des krystallisierten Insulins 0,44—1,1 mg Zink auf spektrographischem Wege nachgewiesen. Wie bekannt, enthalten die Zink-Insulinprotominate der Industrie dieselbe Menge von Zink. SAHYUN gibt für die Rolle des Zinkes in der Verlangsamung der Insulinwirkung folgende Erklärung. Fügt man dem Insulin die erforderliche Menge von Zink, 2 mg pro

1000 E. hinzu, so wird das Insulinproteinat an das entstehende basische Zinksalz adsorbiert. Vorausgesetzt, daß entsprechende Mengen von Zinksalz zur Verfügung stehen, wird das ganze Insulinproteinat adsorbiert und nur allmählich für die Resorption befreit.

Zur Beurteilung des Wirkungsmechanismus ist der Umstand, daß das Insulin als ein praktisch unlöslicher Stoff (Metall-Protamin-Insulinmischung) in die Gewebe gelangt, von allerhöchster Wichtigkeit.

Schon HAGEDORN strebte in seinen ersten Versuchen nach einem möglichst wenig löslichen Insulinproteinkörper. Von den auf dieser Basis hergestellten Verbindungen waren die Monoprotamine am wenigsten löslich. Der isoelektrische Punkt einer mit Proteinbase hergestellten Insulinverbindung liegt bei einer niedrigeren Hydrogenionkonzentration als der des Insulins (der isoelektrische Punkt des Insulins liegt um p_H 8,0). Der größte Teil der kolloidalen Lösung fällt daher aus. MÁNDOKI hat die Resorption des Zink-Insulinprotamines mit der des Bariumsulfates verglichen. Die gesättigte Lösung des letzteren befindet sich mit den suspendierten Teilchen in einem Gleichgewichtszustand. Wird die Lösung injiziert, so gelangt die gelöste Phase zur Resorption. Da nun die Konzentration der Lösung abnimmt, gehen suspendierte Teilchen in Lösung, die wieder resorbiert werden usw., der Prozeß geht solange fort, bis die ganze Bariumsulfatmenge resorbiert wird. HAGEDORN meint, daß der Insulinkolloidkomplex, dessen isoelektrischer Punkt der Reaktion der Gewebesäfte nahe liegt, nach dem Beispiel des Bariumsulfates sehr langsam resorbiert wird. Nach Hinzufügung des löslichen Zinksalzes muß der ganze Komplex sich in ein unlösliches Zinksalz verwandeln, dessen Resorption nach einem ähnlichen Mechanismus erfolgt, wie die des Protamininsulins. Es sei noch bemerkt, daß nach HAGEDORN die Löslichkeit der Protamininsuline im menschlichen Serum bei $37^{\circ}C$ besser ist als im Wasser; wir nehmen an, daß in den Geweben ähnliche Verhältnisse vorhanden sind.

Nach GREMEL sei das Insulin ein sog. Potentialstoff, dessen Wirksamkeit in erster Reihe vom Wie der Einverleibung abhängt, da die eigentliche Bedingung der Wirkung durch den Unterschied der an der Injektionsstelle und dem Wirkungsort bestehenden Konzentrationen gegeben wird. Kleine häufig gegebene Dosen erhöhen die Wirkung; das Maximum könnte durch ständige intravenöse Infusion erreicht werden. Doch gibt es für die verlangsamte Wirkung des Zink-Insulinprotamines auch eine andere Erklärung als eine einfache Resorptionshemmung. Nehmen wir als Maßstab der Resorptionsgeschwindigkeit den Zeitpunkt des Wirkungseintrittes, so fällt auf, daß die Wirkung 4—6 Stunden nach der Injektion beginnt, in einem Zeitpunkt, der mit der Resorptionszeit der parenteral einverleibten Eiweißkörper übereinstimmt. Nun wissen wir aber, welche entscheidende Rolle den kolloidalen Oberflächen in der Fermentwirkung zukommt, so daß die Katalysatorwirkung gewisser Hormone gerade durch ihre kolloidale Natur erklärt wird: die chemische wirksame Gruppe, die auch ein Krystalloid sein kann (wie z. B. ein Vitamin), vervielfältigt ihre Wirkung nach Ausbreitung an einer kolloidalen Fläche. Wie erwähnt, ist das Insulin ein Polypeptid, dessen für die Polypeptide charakteristische Bindungen für die Hormonwirkung sozusagen verantwortlich sind. Es ist nun gar nicht ausgeschlossen, daß die wirksame Gruppe an der kolloidalen Oberfläche adsorbiert ist. Unter diesen Umständen

macht sich die Zunahme der kolloidalen Oberfläche doppelt geltend: die vergrößerte Oberfläche gewährt nicht nur der adsorbierten wirksamen Gruppe des Insulinmoleküls eine vergrößerte Verteilungsmöglichkeit, sondern auch dem Zink, wodurch die katalytische Wirkung des Metalls verstärkt wird. Die gute Wirkung der Zink-Insulinprotamine ist tatsächlich an das gute biologische bzw. physikochemische Gleichgewicht gebunden und die vielen erfolglosen Versuche können nur darauf zurückgeführt werden, daß bei der Herstellung der nichtentsprechenden Präparate die Erfordernis der physikochemischen Labilität nicht berücksichtigt worden ist.

Es scheint nun, daß die am meisten entsprechende und physiologische Form der Insulinbehandlung, welche den von SOSKIN entdeckten Eigenschaften des natürlichen Insulins, daß es langsam sezerniert wird und in kleinen Dosen allmählich in den Kreislauf gelangt, am meisten nahekommt, durch das Zink-Insulinprotaminat gefunden wurde.

Durch die Tatsache, daß die zu verabreichende Insulinmenge seit dem Übergang zum Zink-Insulinprotaminat verringert werden konnte, ließ sich die von Vielen betonte Ansicht beweisen, daß der Organismus erheblich weniger Insulin erfordert, wenn es in entsprechender Form in den Kreislauf kommt. Ferner scheint es, daß die Gegenaktion der Insulinantagonisten in weniger kräftiger Form ausgelöst wird bzw. zur Geltung kommt, wenn die Resorption des Insulins langsam und allmählich vor sich geht, als unter der Einwirkung der großen Blutzuckerschwankungen, die bei Verwendung des gewöhnlichen Insulins alltäglich sind.

Versuche mit gleichzeitiger Injektion des Insulins und des diabetogenen (glykotropen) Faktors.

In den Fällen, wo der Insulininjektion schwere hypoglykämische Reaktionen folgten, welche letztere wieder sehr hohe Blutzuckerwerte mit Glykosurie und Ketonurie nach sich zogen, versuchte man den Blutzucker durch gleichzeitige Verabreichung des Insulins und des diabetogenen Faktors zu regulieren. Obwohl entsprechende Fälle in Form des jugendlichen Diabetes reichlich zur Verfügung stehen, sind die Versuche dennoch gescheitert, weil es bisher nicht gelungen ist, hinterlappenfreie Vorderlappenauszüge herzustellen. Die Herstellung eines solchen Präparates würde uns die Möglichkeit geben, bei Kranken mit einer Neigung zu schweren Hypoglykämien, die bedauerlicherweise auch bei Behandlung mit Zink-Insulinprotaminen in ziemlich schwerer Form auftreten können, durch gleichzeitige Injektion des antagonistisch wirksamen Hormons die Insulinwirkung im Notfall zu lösen und die Glykoneogenese in dem Maße, wie es bei gesunden Individuen vorzugehen pflegt, in Gang zu setzen.

Die Grundlagen ähnlicher Versuche wurden 1934 von MARKS und COPE gelegt, die bei Kaninchen die hypoglykämisierende Wirkung des Insulins durch entsprechende HVL.-Auszüge ohne Erhöhung des Blutzuckers beheben konnten.

Neuerdings wurden von MARKS und YOUNG in dieser Richtung ausgedehnte Versuche angestellt. Außer dem oben erwähnten Versuch von MARKS und COPE sollen noch folgende angeführt werden. YOUNG hat (1936) nachgewiesen, daß der von ihm hergestellte glykotrope Faktor — der auch in der Prolaktinfraktion des Vorderlappens enthalten ist — die hypoglykämisierende Wirkung des Insulins herabsetzt. In einer späteren Arbeit (1936) berichtete MARKS über seine

Versuche an eviscerierten Katzen, wo die durch Insulin gesteigerte Bildung von Muskelglykogen aus dem Blutzucker durch den glykotropen Faktor gehindert wurde. Schließlich gelang HIMSWORTH und SCOTT (1938, die Versuche wurden bereits früher besprochen) der Nachweis, daß die Blutzuckerabnahme beschleunigende Wirkung des Insulins durch den glykotropen Faktor gehemmt wird. Ausgehend von den Ergebnissen von YOUNG und GOLDBLATT (1929), welche Autoren die Vermehrung des Leberglykogens unter Insulinwirkung nur bei *jungen*, nicht aber bei erwachsenen, hungernden Kaninchen gefunden hatten, untersuchte YOUNG die glykotope Wirkung bei erwachsenen Kaninchen und fand, daß ihre Leber nach einem kurzdauernden Hungerzustande auf Injektion eines Proteins oder des glykotropen Faktors mit Glykogenvermehrung reagiert; doch ruft der glykotope Faktor eine größere Zunahme des Glykogengehaltes zustande. Nun wollten sich die Verfasser überzeugen, ob die Beeinflussung der Insulinwirkung durch den glykotropen Faktor innerhalb der Leber stattfindet, ferner, ob die glykotope Wirkung auch bei jungen Kaninchen hervorgerufen werden kann, da der Leberglykogenhaushalt der jungen und älteren Kaninchen offensichtlich verschieden ist. Zu den Versuchen wurden junge holländische und Himalaya-Kaninchen mit 400—800 g Körpergewicht herangezogen. Außer dem rohen salzigen HVL.-Auszug wurden die Tiere mit Prolaktin und dem thyreotropen Faktor behandelt, da der letztere nach YOUNG kein Prolaktin enthalten soll; auch das Prolaktin enthält nur in Spuren Stoffe, die thyreotrop oder gonadotrop wirken. Im Verlaufe der Versuche hungerten die Tiere 24 Stunden lang; die Hypophysenauszüge wurden in 2 Fraktionen, $5\frac{1}{2}$ und $21\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Beginn des Versuches verabfolgt; in der 26. Stunde erhielten die Tiere 1 E. Insulin; nachher wurde der Blutzucker 2 Stunden hindurch 15minütlich bestimmt und die Leber am Ende der 2 Stunden in Amytalnarkose entfernt. Die Leber wurde abgewogen und ihr Glykogengehalt und der des *Musc. tibialis* bestimmt. Die Ergebnisse waren wie folgt:

1. *Der Blutzucker* erhöhte sich bei den, mit rohen Hypophysenauszug behandelten Tieren trotz des Insulins um 16%. Nach Injektion der Prolaktinfraktion blieb der Blutzucker unverändert (da die hypoglykämisierende Wirkung des Insulins ausblieb), während durch das thyreotrope Hormon die Blutzucker senkende Wirkung des Insulins nur gelindert wurde; von 0,115% sank der Blutzucker nur auf 0,08, dagegen ohne thyreotropes Hormon von 0,09 auf 0,04.

2. *Der Glykogengehalt* der Leber wurde beim Gebrauch aller 3 Auszüge gleichfalls gesteigert. Das Gewicht der Leber war im Vergleich mit den Kontrolltieren erhöht. Diese Gewichtszunahme der Leber war der Glykogenzunahme proportional. Die absolute (Gesamt-) Menge des Glykogens war in den Versuchstieren erheblich größer als in den Kontrollen. Außer dem Glykogen vermehrten sich auch Fett und Wasser. Es sei darauf hingewiesen, daß in diesem Falle auch eine Ausnahme vom ROSENFELDSchen Gesetz vorliegt, da die Vermehrung des Glykogens mit dem des Fettes Hand in Hand geht.

3. Wurde außer dem HVL.-Auszug (glykotropen Faktor) auch Insulin injiziert, so war der Gehalt der Leber an Glykogen größer als bei den Tieren, die nur HVL.-Auszüge erhielten. Die Glykogenbildung wurde durch das Insulin weiter gesteigert. Dagegen war der Glykogengehalt der Leber unverändert, zuweilen sogar verringert, wenn die Tiere außer Insulin Prolaktin oder thyreotropes Hormon bekamen. Nach Ansicht der Forscher sei der Faktor, der das

Glykogenniveau des hungernden intakten Kaninchens beeinflußt, identisch mit dem von RUSSEL und BENNETT gefundenen glykostatischen Faktor. Dieser Faktor verhindert den Verbrauch des Muskelglykogens bei jungen, hungernden, hypophysenlosen Kaninchen. RUSSEL und BENNETT, ferner FISHER und seine Mitarbeiter fanden 1936 bei hypophysenlosen Ratten nach kurzdauerndem Hungern eine hochgradige Abnahme des Muskel- und Leberglykogens; die Abnahme des Muskelglykogens konnte mittels roher Hypophysenauszüge verhindert werden, nicht aber die des Leberglykogens. Es ist das Fehlen dieser Substanz, das bei hungernden Ratten die Zunahme des Kohlehydratverbrauches und die Neigung zur Hypoglykämie verursacht. Nach RUSSEL sei der glykostatische Faktor mit dem Wachstumshormon nicht identisch, noch mit dem adrenotropen, gonadotropen, laktogenen oder thyreotropen Hormon. Er meint, daß der größere Glykogengehalt der mit Hypophyse behandelten Tiere durch den während des Hungerns herabgesetzten Kohlehydratverbrauch bedingt sei. YOUNG führt als Erklärung die infolge des Hungerns gesteigerte Glykoneogenese aus Fetten an. Ferner sagt er, daß der von ihnen angewandte Faktor doch mit dem erwähnten glykostatischen übereinstimmen und sich von den anderen aus dem HVL. gewonnenen Fraktionen unterscheiden dürfte. Gewisse Zeichen weisen darauf hin, daß der sog. glykostatische Faktor nicht einmal mit dem antiinsulären glykotropen (diabetogenen) Faktor identisch sei; doch läßt sich hierüber noch nichts Endgültiges sagen. Nach den neuesten Untersuchungen von NEWTON und YOUNG verringert der glykotrope Faktor die Blutzucker herabsetzende Wirkung des Insulins auch bei hypophysenlosen Kaninchen.

Alle diese Versuche sollen nur zeigen, wie zwecklos es wäre, Insulin und Antagonisten zusammen zu verabreichen. Da auch die Mengen der wirksamen Stoffe unbekannt sind, bedeutet der Versuch, durch gleichzeitige Verabreichung von Insulin und seinen Gegenstoffen die hypoglykämisierende Wirkung des Insulins durch den Antagonisten regulieren zu lassen, eine Gleichung mit 2 Unbekannten.

Ein Rückblick auf das behandelte Material.

Zweifelsohne gelangte die Diabetesbehandlung durch die klinische Verwendung des Insulins und die erzielten Ergebnisse auf einen praktischen Ruhepunkt. Doch erhellt aus den Gesagten und den manchmal nur in ihren Umrissen besprochenen oder bloß skizzierten Versuchen die große Intensität des ständigen Suchens. Hieraus ersehen wir, daß die Probleme der Pathologie der Zuckerkrankheit bei weitem nicht zur vollständigen Lösung gelangten und es noch viel mühevoller Arbeit, vieler Versuche und Beobachtungen bedürfen wird, um in der Ätiologie der Krankheit und der Störung des intermediären Stoffwechsels alles vollkommen klar zu sehen, wodurch eine Anleitung zur *Heilung* — wenn auch nur in gewissen Fällen — gegeben werden könnte.

Zur Zeit steht es bezüglich der Zuckerkrankheit fest, daß sie nicht als die Folge einer einfachen endokrinen Hypofunktion, des Insulinmangels, angesehen werden könne, vielmehr sei sie das Ergebnis des Umsturzes des Hormongleichgewichtes, welches den Kohlehydratstoffwechsel reguliert. Im Mittelpunkt des Kohlehydratstoffwechsels steht die Leber, die die Ansprüche des Organismus auf dem Wege der Glykoneogenese innerhalb weiter Grenzen befriedigt. Wahrscheinlich ändert sich im Verlaufe der Zuckerkrankheit der geregelte

Vorgang der Glykoneogenese; es kommt zu einer Überproduktion in der Leber, in welche auch die Fette einbezogen werden. In der Blutzuckerregulation hat die Leber eine zentrale Rolle; diese sog. homeostatische Tätigkeit ist wahrscheinlich getrennt von der glykogenspeichernden. Die Leberfunktion wird unter normalen und pathologischen Verhältnissen von den zwei wichtigsten Hormonen des Kohlehydratstoffwechsels gezügelt: vom Insulin, dem antidiabetogenen Hormon, das die Glykoneogenese hemmt und vom diabetogenen (glykotropen) Prinzip des HVL., welches die entgegengesetzte Wirkung hat. Ihr Antagonismus scheint sich nicht nur auf die Glykoneogenese, sondern auch auf den Zuckerverbrauch an der Peripherie zu erstrecken. Der Fettstoffwechsel geht wahrscheinlich ebenfalls unter HVL.-Wirkung vor sich, weshalb auch die Bildung von Ketonkörpern gewissermaßen unter hormonalen Einflüssen steht. Aus den biochemischen Forschungen erscheint es wahrscheinlich, daß Ketonkörper nicht nur aus Fetten und gewissen Aminosäuren, sondern im Verlaufe des intermediären Stoffwechsels auch aus Kohlehydraten gebildet werden können. Bei Zuckerkrankheit entstehen tatsächlich mehr Ketonkörper im intermediären Stoffwechsel. Die große Bedeutung des HVL. wurde nicht nur durch die Versuche bewiesen, in denen nach Entfernung des HVL. der experimentelle Pankreasdiabetes gelindert wurde, sondern auch dadurch, daß es gelang, mittels Verabreichung von wirksamen Vorderlappenausüßen sog. hypophysären Diabetes von stationärem Charakter hervorzurufen. Die in diesen Tieren befindlichen Pankreasveränderungen können direkte Folgeerscheinungen der Vorderlappenbehandlung sein; in diesem Falle dürfte der HVL. beim hypophysärem Diabetes seine Wirkung über die Inselveränderungen ausüben. Doch sind beim hypophysären Diabetes charakteristische Abweichungen vom experimentellen Pankreasdiabetes vorhanden. Diese Abweichungen stützen die Auffassung, daß die Pankreasveränderungen sekundärer Art und lediglich Folgen des durch den Vorderlappenauszug hervorgerufenen krankhaften Zustandes sind. Die Versuche, die bestätigt haben, daß die Wirkung des HVL. an der Leber ausgeübt wird, dienen auch als Beweise für die direkte Teilnahme des Vorderlappens am Kohlehydratstoffwechsel. Ein indirekter Beweis wurde durch die zahlreichen Versuche geliefert, bei denen es weder gelang, durch Entfernung von anderen endokrinen Drüsen die Erscheinungen des experimentellen Pankreasdiabetes zu lindern, noch durch Verabreichung des wirksamen Stoffes einer beliebigen anderen Drüse ein dem hypophysären Diabetes ähnliches Bild hervorzurufen. Die klinische Erscheinungsform des experimentellen hypophysären Diabetes ist uns in Verbindung mit der Akromegalie bekannt geworden. Auch andere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels sind bekannt, die mit der geänderten Funktion des HVL. zusammenhängen (beim Morbus Cushing, während der Schwangerschaft). Wir sind sicher berechtigt anzunehmen, daß neben dem genuinen Pankreasdiabetes auch ein primärer hypophysärer Diabetes existiert. Infolge der Mannigfaltigkeit der konstitutionellen Anlagen in einem und demselben Individuum, kann sich ein Zusammentreffen von verschiedenen Anlagen ergeben, wodurch Wechselbeziehungen zwischen genuinem und hypophysärem Diabetes zustande kommen bzw. die hypophysären Züge im Verlaufe und in den Manifestationen des genuinen Diabetes in verschiedenen Variationen erscheinen können.

Bei der Blutzuckerregulierung spielen auch andere endokrine Drüsen eine Rolle. Die der Nebennierenrinde ist besonders bedeutsam; sie äußert sich in

Zusammenhang mit der Phosphorylierung bei der selektiven Resorption der Zuckerarten, ferner während der in den Nieren und Muskeln vor sich gehenden Phosphorylierungsprozesse, in der Bildung der Lactoflavinphosphorsäure. Die Hormone der Schilddrüse und des Nebennierenmarkes beziehen sich auf die Regulierung des Verbrauches, ferner auf die schnelle Ersetzung des Zuckers und die ausgleichenden Prozesse der Blutzuckerregulation. Das Follikelhormon übt über das sexuelle Zentrum eine hemmende Wirkung auf den HVL. aus. Die Rolle des Zentralnervensystems im Kohlehydratstoffwechsel ist weniger bekannt, doch lassen gewisse Zeichen vermuten, daß das Nervensystem außer dem hormonalen Weg auch direkte Bahnen besitzt, über welche der Kohlehydratstoffwechsel und die Blutzuckerregulation beeinflußt werden.

Von den Vitaminen haben die Vitamine B₁ und C eine praktische Bedeutung. Über ihren hormonalen Synergismus wissen wir zur Zeit recht wenig.

Die vor uns stehenden Aufgaben sollen noch erwähnt werden. Es wäre zu erforschen, wie und in welchem Maße das diabetogene Hormon des HVL. (oder Hormone?) Entwicklung und Ablauf des genuinen Diabetes beeinflußt, ferner wären die therapeutischen Maßnahmen diesen Erkenntnissen gemäß zu entwickeln.

X. Fluorescenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten¹.

Von

KARL AD. SEGCEL-Leipzig.

Mit 13 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	582
I. Methodik und Normalwerte	584
II. Die Anämie nach Blutverlust	590
III. Eisenmangelanämien und Eisenbehandlung	608
IV. Die Anaemia perniciosa	615
V. Befunde bei einigen Blutkrankheiten und anderen Erkrankungen	628
VI. Untersuchungen an Tieren	635
VII. Zusammenfassende Besprechung	640

Literatur.

ABDERHALDEN: Lehrbuch der Physiologie, Bd. 2, S. 121. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — ALDER: Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 384 (1934). — ALSTEDT: Hosp.tid. (dän.) **1935**, 1069. — Amer. J. med. Sci. **192**, 199 (1936). — ANGELERI, VIGLIANI: Giorn. Accad. Med. Torino **98**, 223 (1935).

BRONDI: Beitr. path. Anat. **18**, 174 (1895). — BORST: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1936**, 2310. — BORST u. KÖNIGSDÖRFFER: Untersuchungen über Porphyrurie. Leipzig: S. Hirzel 1929. — BRUGSCH, H.: Münch. med. Wschr. **1934 I**, 1125. — BRUGSCH, I. Th.: Erg. inn. Med. **51**, 86 (1936). — Z. exper. Med. **98**, 49, 57 (1936); **103**, 518 (1938). — BÜRGER: Handbuch der Krankheiten des Blutes usw., Bd. II/1. Berlin: Julius Springer 1925. — Klin. Wschr. **1925 II**, 1241. — Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/2, S. 881. 1934. — BURMESTER: Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 372 (1937). — BUSSABARGER and Jung: Amer. J. Physiol. **117**, 59 (1936).

CARRIÉ: Die Porphyrine. Leipzig: Georg Thieme 1936 (dort weitere Literatur). — CASTLE: Ann. int. Med. **7**, 1 (1933). — CHRISTIANSEN: Hosp.tid. (dän.) **1935**, 1057. — CIACCIO: Pathologica (Genova) **3**, 13 (1911). — Fol. haemat. (Lpz.) **15**, I., 391 (1913).

DESMONTS: Sang **12**, 180 (1938). — DOBRINER: J. of biol. Chem. **113**, 1 (1936). — DOBRINER and BARKER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 864 (1937). — DRAGSTEDT, BRADLEY and MEAD: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 58 (1935). — DUCUING, MILETZKY et SOULA: Sang **10**, 409 (1936). — DUESBERG: Arch. f. exper. Path. **162**, 249, 280 (1931).

ERIKSON, WILLIAMS, HUMMEL, LEE and MACY: J. of biol. Chem. **118**, 569 (1937).

FERRARI: Zit. nach VILLA. — FINK: Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 1477 (1937). — FISCHER u. ORTH: Chemie des Pyrrols, Bd. II/1. Leipzig: Akad. Verlagsgesellschaft 1937 (dort alle Literatur). — FLEISCHHACKER u. KLIMA: Z. klin. Med. **129**, 227 (1935). — FONTÈS, KUNLIN et THIVOLLE: Sang **10**, 433 (1936).

GROTEPASS: Hoppe-Seylers Z. **205**, 193 (1932). — Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1937**, 362. — Hoppe-Seylers Z. **253**, 276 (1938). — GROTEPASS u. DEFALQUE: Hoppe-Seylers Z.

¹ Aus dem Medizinisch-Poliklinischen Institut der Universität Leipzig (Prof. HOCHREIN).

252, 155 (1938). — GÜNTHER: *Erg. Path.* **20**, I, 608 (1932). — *Handbuch der Krankheiten des Blutes usw.*, Bd. 2, S. 622. Berlin: Julius Springer 1925. — *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I. 1932. — *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 14, S. 256. 1937.

HEATH: *Arch. int. Med.* **51**, 459 (1933). — HEATH and PATEK: *Medicinal* **16**, 267 (1937). HEILMEYER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **173**, 128 (1932); **179**, 292 (1936). — *Med. Welt* **1938 I**, 138. — HEILMEYER u. PLÖTNER: *Serumeisen und Eisenmangelkrankheiten*. Jena: Gustav Fischer 1937. — HEILMEYER, RECKNAGEL u. ALBUS: *Z. exper. Med.* **90**, 573 (1933). — HENDERSON: *Blut*. Leipzig 1932. — HENNING: *Med. Welt* **1938 I**, 90. — HERZOG: *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I/2, S. 1229. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933. — HEYDE: *Diss. Leipzig* 1937. — HJUMANS v. D. BERGH u. GROTEPASS: *Klin. Wschr.* **1933 I**, 586. — C. r. Soc. Biol. Paris 1937. *Zit. nach DE LANGEN u. GROTEPASS*. — HJUMANS v. D. BERGH, GROTEPASS u. REVERS: *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1543. — HOLLER: *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. II/2, S. 1479. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934. — HOPPE-SEYLER: *Zit. nach SCHUMM*.

ISAC, MATTHES u. YAMANAKA: *Arch. f. exper. Path.* **189**, 615 (1938).

KAEMMERER: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1933**, 28 (dort weitere Literatur). — KELLER u. SEGGE: *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 241 (1934). — KNOLL: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **102**, 560 (1911). — *Denkschr. Schweiz. naturforsch. Ges.* **64**, Abh. 1 (1927). — *Fol. haemat. (Lpz.)* **44**, 310 (1931). — *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I/1, S. 553. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932. — KÖLLICKER: *Zit. nach GÜNTHER*. — KÜSTER: *Zit. nach SCHUMM*.

LAGEDER: *Arch. Verdgskrkh.* **56**, 237 (1934). — *Klin. Wschr.* **1936 I**, 296. — DE LANGEN u. GROTEPASS: *Acta med. scand. (Stockh.)* **94**, 245 (1938); **97**, 29 (1938). — LAUDA u. HAAM: *Erg. inn. Med.* **40**, 750 (1931). — LIBOWITZKY u. SCHEID: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 156. — LINTZEL: *Erg. Physiol.* **31**, 844 (1931). — LIVADAS: *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 365 (1933). — LÖWINGER: *Fol. haemat. (Lpz.)* **59**, 222 (1938). — LÖWY u. MENDEL: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **136**, 118 (1921).

MACCALLUM: *Erg. Physiol.* **7**, 552 (1908). — *Arch. di Sci. biol.* **18**, 233 (1933). — MEULENGRACHT: *Lancet* **1935 II**, 1220. — MEVES: *Arch. mikrosk. Anat.* **77**, 465 (1911). — MEYLER: *Acta med. scand. (Stockh.)* **87**, 313 (1935). — *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1935**, 3722. — MINOT and MURPHY: *J. amer. med. Assoc.* **87**, 470 (1926). — MORAWITZ: *Erg. inn. Med.* **11**, 277 (1913). — *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. VI/1, S. 203. Berlin: Julius Springer 1928. — *Arch. Verdgskrkh.* **47**, 305 (1930). — MORAWITZ u. DENECKE: *Handbuch der inneren Medizin*, 2. Aufl., Bd. IV/1. Berlin: Julius Springer 1926. — MÜLLER-NEFF: *Fol. haemat. (Lpz.)* **56**, 18 (1936). — MURPHY: *Ann. int. Med.* **7**, 939 (1934).

NAEGELI u. KORTH: *Helvet. med. Acta* **3**, 109 (1936). — NEUMANN: *Zit. nach GÜNTHER*. NONNENBRUCH: *Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 2004. — NORPOTH: *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 423.

OLEF: *Ann. int. Med.* **10**, 1654 (1937).

PARAT: *Bull. biol. France et Belg.* **57**, 364 (1923). — PASCHKIS: *Erg. inn. Med.* **45**, 682 (1933). — PATEK and HEATH: *J. amer. med. Assoc.* **106**, 1463 (1936). — PRENANT: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 912 (1921). — PRICE-JONES: *J. of Path.* **25**, 487 (1922).

REIHER: *Fol. haemat. (Lpz.)* **61**, 211 (1938). — REIMANN: *Z. klin. Med.* **126**, 7 (1933). — RICHARD and STRAUSS: *J. clin. Invest.* **4**, 105 (1927). — RINDFLEISCH: *Zit. nach GÜNTHER*. ROHR: *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 14, S. 498. 1937. — ROMIEU: *Recherches histophysiologiques sur le sang etc.* Paris: Gaston Doin 1923.

SCHILLING: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. VI/2, S. 730. Berlin: Julius Springer 1928. — *Med. Welt* **1938 I**, 130. — SCHMIDT: *Zit. nach BÜRGER*. — SCHMIDT, M. B.: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. XVI/2, S. 1644. — Berlin: Julius Springer 1931. — SCHREUS: *Zit. nach CARRIÉ*. — SCHREUSS u. CARRIÉ: *Klin. Wschr.* **1933 I**, 146. — SCHRIDDE: *Anat. Anz.* **42**, 514 (1912). — SCHULTEN: *Erg. inn. Med.* **46**, 236 (1934). — Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig: Georg Thieme 1937. — *Fol. haemat. (Lpz.)* **57**, 189 (1937). — SCHUMM: *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I/1, S. 99. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932 (dort Literatur). — SCHUR: *Wien. Arch. inn. Med.* **25**, 321 (1934). — SEGGE: (1) *Biol. Ges. Leipzig, Sitzg. 12. Dez. 1933*; *Klin. Wschr.* **1935 I**, 550. — (2) *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 250 (1934). — (3) *Fol. haemat. (Lpz.)* **54**, 374 (1936). — (4) *Klin. Wschr.* **1936 I**, 574. — (5) *Klin. Wschr.* **1937 I**, 382. — (6) *Sitzgsber. 1. internat. Hämat.-Tagg Münster 1937*,

117. Berlin: Verlag der Med. Welt. — (7) Med. Welt. **1935 I**, 1140. — (8) Z. klin. Med. **132**, 466 (1937). — STARKENSTEIN: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III/2, S. 1148. Berlin: Julius Springer 1934. — Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/2, S. 1357. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934.

VANNOTTI: Porphyrine und Phorpyrinkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1937 (dort Literatur). — VEIL: Erg. inn. Med. **15**, 148 (1917). — VIGLIANI e ANGELERI: Clin. med. ital., N. s. **66**, 5 (1935). — VILLA: Virchows Arch. **277**, 380 (1930).

WALDENSTRÖM: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **82** (1937). — WATSON: J. clin. Invest. **15**, 327 (1936). — WATSON and CLARKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 65 (1937). WHIPPLE: Arch. int. Med. **29**, 711 (1922). — WHIPPLE and ROBSCHT-ROBBINS: Amer. J. Physiol. **72**, 408 (1925). — WILLIAMS, ERICKSON, BERNSTEIN, HUMMEL and MACY: J. of biol. Chem. **118**, 599 (1937). — WINTROBE: Arch. int. Med. **54**, 256 (1934).

I. Methodik und Normalwerte.

Erstmalig im Jahre 1933 hatten wir zeigen können, daß bei entsprechender Versuchsanordnung sich an einzelnen Erythrocyten des menschlichen Blutes ein rotes Fluorescenzlicht nachweisen läßt [SEGCEL (1), KELLER und SEGCEL]. Unter gewissen Bedingungen sieht man eine mehr oder weniger starke Vermehrung der Zahl solcher „fluoreszierender Erythrocyten“ [SEGCEL (2, 3, 4, 5, 6), DESMONTS, HEYDE, MÜLLER-NEFF, REIHER]. Der Gedanke, dieses rote Fluorescenzlicht mit dem Vorhandensein eines Porphyrins in den Erythrocyten in Beziehung zu bringen, lag auf der Hand und war bereits in unserer ersten Mitteilung ausgesprochen worden; wir haben uns bemüht, diese Beziehungen zu untersuchen und ein Parallelgehen von Fluorescenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten nachzuweisen. An dem Beispiel der Anaemia perniciosa haben wir ein solches Parallelgehen in einer kurzen Mitteilung schon früher aufgewiesen [SEGCEL (5)], und im Mai 1937 konnten wir auf dem Hämatologenkongreß in Münster die gesamten Beziehungen zwischen Fluorescenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten in einem kurzen Bericht darstellen [SEGCEL (6)]. Der Zweck der vorliegenden Mitteilungsfolge ist nun der, die dort aufgeführten Gedankengänge im einzelnen zu beweisen und weiter auszuführen.

Methodik des Nachweises des Fluorescenzphänomens. Das Prinzip des Fluorescenznachweises beruht in der mikroskopischen Betrachtung einer Aufschwemmung frischer Erythrocyten in isotonischer Lösung bei Beleuchtung mit kurzwelligem Licht. Die besten Resultate liefert das Zeißsche Fluorescenzmikroskop, bei dem das Licht bis zum Eintritt in das Objekt nicht durch Glaslinsen, sondern durch Quarzlinsen geleitet wird. Die Filterung geschieht durch Flüssigkeitsfilter und Glasfilter, die das sichtbare Licht praktisch vollständig ausblenden; nach Eintritt des Lichtes in das Objekt muß umgekehrt nunmehr das ultraviolette Licht ausgeblendet werden, was durch Verwendung entsprechender Deckgläser und eines Okularsperrfilters geschieht. Auf diese Art und Weise gelangt in das Auge praktisch nur das im Objekt etwa erregte sichtbare Fluorescenzlicht hinein; da das Ultraviolettlicht bereits durch das Deckglas genügend geschwächt wird, kann man unbedenklich Objektive und Okulare aus Glas — also nicht mehr aus Quarz — wählen. Diese Apparatur ist in einer früheren Mitteilung ausführlich geschildert (KELLER und SEGCEL).

Es hat sich aber herausgestellt, daß zur Erregung der Erythrocytenfluorescenz auch ein Strahlengemisch geeignet ist, das nicht nur reines Ultraviolettlicht enthält. Man kann die Anschaffung der teuren Quarzlinsen, die als Kollektoren, als Quarzprisma an Stelle des Mikroskopspiegels und im Kondensator verwandt werden, ersparen unter Anwendung der hier näher beschriebenen Technik. Lichtquelle: 6 Ampère Kohlenbogenlampe (gewöhnliche Kohlen). Kollektorlinsen aus Glas (wie sie auch sonst gewohntermaßen bei einer optischen Bank benutzt werden). Filterung des Lichtes durch 5 cm 5%ige Kupfersulfatlösung (zum Ausschalten der roten Strahlen), sodann durch ein Glasfilter, das Wellenlängen über 480 μ

absorbiert, die kürzeren Wellenlängen aber durchläßt. (Wir haben ein solches Filter von der Firma Reichert in Wien bezogen; Uviolglas in 5 mm Dicke.) Zur rechtwinkligen Beugung des Strahlungsgemisches braucht jetzt kein Quarzprisma, wie bei der ursprünglichen Anordnung, genommen werden, sondern es kann ein gewöhnlicher Mikroskopspiegel benutzt werden (wobei jedoch bei seiner Auswahl darauf zu achten ist, daß sein Glas im Ultraviolettlicht möglichst wenig fluoresciert, was bei verschiedenen Spiegeln äußerlich gleicher Ausführung in ganz verschiedenem Maße der Fall ist). Als Kondensator lassen sich die gewöhnlichen Mikroskopkondensoren nicht verwenden, da sie keine genügend starke Konzentration des Lichtbüschels bewirken, wohl aber gelingt die Untersuchung (da jedes Objektiv umgekehrt als Kondensator benutzt werden kann), wenn man ein gewöhnliches mikroskopisches Objektiv mit 40facher Vergrößerung umgekehrt als Kondensator in den Strahlungsgang bringt. Die Unter- oder nunmehr Oberfläche des Objektivs ist dem Objektträger möglichst weit zu nähern; zweckmäßig ist es, einen Wassertropfen zwischen Unterfläche des Objektträgers und Oberfläche des als Kondensator benutzten Objektivs zu bringen. Als Objektträger sind zweckmäßig solche aus „nicht fluoreszierendem Glas“ (zu beziehen von der Firma Reichert-Wien) zu verwenden; als Deckglas verwendet man zweckmäßig solche aus Euphosglas (zu beziehen von Zeiß-Jena). Objektiv: 40fache Vergrößerung; Okular: 5fache Vergrößerung (beide aus Glas in gewöhnlicher Ausführung). Als Okularsperrfilter benutzt man solche, die nunmehr nur noch Wellenlängen über 480μ durchlassen (bezogen von der Firma Reichert-Wien). Bei dieser Kombination ist also die Beschaffung von Quarzkondensoren und -kollektoren und eines Quarzprismas nicht mehr nötig, sondern die Untersuchung kann nach Beschaffung der Filter überall dort erfolgen, wo eine optische Bank mit Kohlenbogenlampe und ein Mikroskop zur Verfügung stehen. Die erzielten Bilder sind nicht so schön und klar wie bei dem Originalfluoreszenzmikroskop von Zeiß, doch genügen sie zum Nachweis des Fluoreszenzphänomens. Der springende Punkt bei beiden Anordnungen liegt also darin, dasjenige Licht, das ins Objekt gelangt, bis zum Eintritt ins Auge wieder auszuschalten und dorthin nur das etwa erregte längerwellige Fluoreszenzlicht gelangen zu lassen. Es kann die Grenze zwischen erregendem und gesehemem Licht bei der Feststellung des Fluoreszenzphänomens der Erythrocyten also sowohl an der Grenze von Ultraviolett und Violett, wie im Blau gewählt werden.

Die Auszählung der fluoreszierenden Erythrocyten findet sich ebenfalls in einer früheren Mitteilung (KELLER und SEGEL) ausführlich geschildert (Feststellung der Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten in einer bestimmten Anzahl durch Okularnetz untergeteilter Gesichtsfelder, sodann Umschaltung auf sichtbares Licht und Ermittlung der durchschnittlichen Gesamtzahl der Erythrocyten pro Okularnetzgesichtsfield). Es muß diese „Auszählung“ eine Abschätzung bleiben, da das Merkmal „Fluoreszenz“ nicht nach einem „Alles- oder Nichts-Gesetz“ vorhanden ist, sondern in allen Übergangsstufen von schwachbräunlicher Tönung bis zu strahlend hellrotem Licht vorhanden ist und da die Dauer des Fluoreszenzlichtes zeitlich begrenzt ist (wahrscheinlich infolge Zerstörung der geringen Porphyrinmengen unter dem Einfluß des Ultraviolettlichtes). Man kann eine gewisse Leuchtdauer als untere Grenze setzen, doch muß eine solche Abgrenzung immer willkürlich bleiben; zweckmäßig ist es, die Leuchtstärke wenigstens qualitativ anzumerken, wenn man Porphyringehalt der Erythrocyten und Fluoreszenzphänomen vergleichen will¹. Es hat sich herausgestellt, daß bei einem eingeübten Beobachter konstante Zahlen von fluoreszierenden Erythrocyten gefunden werden, die nicht mehr als um etwa 10% des Gesamtwertes schwanken. Daß keine strengen zahlenmäßigen Beziehungen zwischen Porphyringehalt und Fluoreszenzphänomen vorhanden sein können, liegt auf der Hand; denkt man sich dieselbe Menge Porphyrin auf eine bestimmte Gesamtmenge von Erythrocyten verteilt, so kann bei gleichmäßiger Verteilung, wenn also jeder Erythrocyt eine sehr geringe Menge Porphyrin enthält, jedes Fluoreszenzphänomen ausbleiben, während, wenn nur ein gewisser Prozentsatz der Erythrocyten Porphyrin enthält, diese Zellen deutlich aufleuchten werden, während die anderen dunkel bleiben. Wenn man also innerhalb gewisser Grenzen ein Parallelgelien der Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten und des Porphyringehaltes der Erythrocyten antrifft, so ist das im Gegenteil eher bemerkenswert: Es würde darauf hinweisen, daß offenbar gesetzmäßig das Porphyrin nicht diffus in den Erythrocyten verteilt

¹ Wir haben im folgenden die Leuchtstärke der fluoreszenzgebenden Erythrocyten bezeichnet als + (schwach); ++ (meist schwach, einige mittel); +++ (meist mittel); ++++ (meist mittel, einige stark); +++++ (meist stark).

ist, sondern nur in solchen Erythrocyten vorhanden ist, die sich durch gewisse Merkmale gegenüber ihren Genossen auszeichnen. Es wäre zu untersuchen, ob das besonders junge oder besonders alte Erythrocyten sind.

Methodik der Porphyrinbestimmung in den Erythrocyten. Die Extraktion der Erythrocyten geschah nach der FISCHERSchen Methode entsprechend den Angaben von HIJMANS VAN DEN BERGH und GROTEPASS. Diese Autoren haben ja als erste einen regelmäßigen Porphyringehalt der Erythrocyten nachweisen können und haben auch zeigen können, daß das gewonnene Porphyrin regelmäßig Protoporphyrin darstellt. — Da eine scharfe Abtrennung der Extraktionsflüssigkeit (Eisessig-Essigäther) gegenüber dem zur Reinigung zugesetzten Wasser infolge der schlammigen Eiweißniederschläge häufig nicht möglich ist, haben wir den Rohextrakt regelmäßig filtriert und den Filtrerrückstand mit einer kleinen

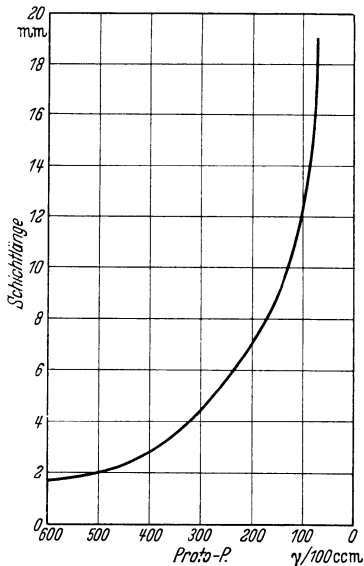


Abb. 1. Eichkurve des Protoporphyryns.

Menge Eisessig-Essigäther gewaschen. Die Wasserreinigung geht so besser und schneller vor sich als bei dem ursprünglichen Verfahren. Nach dreimaliger Reinigung mit Wasser wurde mit Salzsäure bis zur negativen Fluoreszenz ausgeschüttelt. Diese Salzsäureextrakte enthalten häufig noch flockige Niederschläge; diese Niederschläge lassen sich bei scharfem Zentrifugieren entfernen, so daß eine klare oder fast klare Lösung übersteht.

Die Konzentrationsmessung der Extrakte geschah nach dem GÜNTHERSchen Prinzip in einer von LAGEDER näher beschriebenen Anordnung (Bestimmung der Schichtdicke, bei der der Absorptionsstreifen des Protoporphyryns eben verschwindet; Anordnung des Spektroskopes und des Baileyrohres zusammen mit der Lichtquelle fest verbunden auf einer optischen Bank; Errechnung der zugehörigen Konzentration mittels Eichkurve, gewonnen durch Ausmessung salzsaurer Protoporphyrynlösungen bekannter Konzentrationen; Mittelwertbestimmung aus 10 Ablesungen). Die in der Abb. 1 vorliegende Eichkurve gibt die Beziehungen zwischen Schichtdicke und Konzentration bei der von uns verwandten Apparatur. Man ersieht daraus, daß nur innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches eine befriedigende Bestimmung möglich ist. Hat man Lösungen stärkerer Konzentration vor sich, so ist es leicht, sie entsprechend

zu verdünnen; gießt man von vornherein alle Extrakte bis zu dem der eben noch Spuren von Fluoreszenz aufwies, zusammen, so hat man allerdings leicht einen so schwach konzentrierten Auszug vor sich, daß eine befriedigende Ablesung nicht mehr möglich ist. Wir haben deshalb grundsätzlich stets zuerst den ersten (also am stärksten konzentrierten) Extrakt allein abgelesen; dann den zweiten zugegeben, nach Durchmischung abgelesen usw. Auf diese Art sieht man die Grenze, bis zu der die Ablesung möglich ist; die letzten Extrakte, die nur noch Spuren von Fluoreszenz aufweisen, sind auf diese Weise häufig nicht mehr mitverwertbar. Da sie aber nur geringe Mengen von Porphyrin im Vergleich zu dem vorhergehenden enthalten, spielt dieser Fehler (bei der Fehlerbreite der Methodik überhaupt) keine wesentliche Rolle.

Anfänglich haben wir die Extrakte entsprechend den Angaben von HIJMANS v. D. BERGH und GROTEPASS nach der FISCHERSchen Methodik gereinigt (Abstumpfen der vereinigten Extrakte mit Natriumacetat, Überführung des Porphyrins in Essigäther, Reinigung mit Wasser, Extraktion des Äthers mit Salzsäure). Es ergab sich aber, daß dabei immer deutliche Verluste auftreten, auch wenn man alle Extraktionen solange wiederholt, bis in der Restflüssigkeit keine Fluoreszenz mehr nachzuweisen ist bzw. bis in weiteren Extrakten keine Fluoreszenz mehr auftritt. Prüft man nämlich den Gehalt der zentrifugierten Extrakte an Protoporphyrin vor der so beschriebenen Reinigung, dann findet man häufig deutlich höheren Gehalt an Porphyrin als nach der Reinigung. Wir haben deshalb bald diese Reinigung der Extrakte unterlassen und statt dessen nur die Zentrifugenmethode angewandt (hierbei sind die durch die geringfügige Resttrübung bedingten Fehler geringer als der durch die Reinigung bedingte Verlust). Filtriert man die Extrakte (wie das ANGELERI und VIGLIANI vorgeschlagen haben), so entstehen nach unseren Messungen ebenfalls mäßige, aber noch

mit unserer Meßmethode nachweisbare Verluste. — Wenn zur Konzentrationsbestimmung freilich die Messung der Fluoreszenzintensität verwandt wird, so muß man optisch klare Extrakte vor sich haben und die bei der Reinigung entstehenden Verluste in Kauf nehmen. Aus diesem Grunde ist eine spektroskopische Bestimmung der Konzentration vorzuziehen. Sie hat außerdem den Vorteil, daß man durch Darüberprojizieren eines Vergleichsspektrums sich überzeugen kann, daß wirklich Porphyrin und welches Porphyrin vorliegt (SCHREUS und CARRIÉ haben darum ebenfalls ein spektroskopisches Verfahren der Konzentrationsbestimmung in porphyrinhaltigen Lösungen angewandt, das sich nicht grundsätzlich von der LAGEDERSCHEN Anordnung unterscheidet). Wir haben in allen Fällen in unseren Erythrocytenextrakten ein mit einer Testlösung von Protoporphyrin in Salzsäure übereinstimmendes Spektrum gefunden; es ist z. B. vom Koproporphyrinspektrum auch im gewöhnlichen Prismenspektroskop absolut sicher zu unterscheiden. — Es ist selbstverständlich, daß die ganze Bestimmungsmethode recht grob ist und daß feinere Unterschiede des Porphyringehaltes mit ihr nicht erfaßt werden können. Derartige feinere Unterschiede zu erfassen war aber durchaus nicht der Zweck unserer aus rein klinischen Gesichtspunkten heraus vorgenommenen Untersuchungen. Wichtig war es für uns zu zeigen, daß Unterschiede, die das Mehrfache der Normwerte betragen, erfaßt werden können; für derartige Gesichtspunkte ist die Methodik durchaus geeignet, da sie nicht komplizierter ist als ihr Anwendungszweck erfordert.

Als Ausgangsmenge haben wir grundsätzlich 30 ccm Blut verwandt. Logisch richtiger wäre es zweifellos, immer dieselbe Menge Erythrocytensubstanz zu extrahieren, d. h. die Blutmenge je nach dem Hämatokritwert zu variieren. Das würde aber bedeuten, daß entweder bei Normalen kleine Blutmengen genommen werden müssen, was für die Ermittlung der ja niedrigen Normalwerte unzutraglich wäre, oder aber daß bei Anämiefällen wesentlich größere Blutmengen entzogen werden müßten. Eine Entnahme von 30 ccm Blut stellt bei beträchtlichen Anämien aber schon so ziemlich die obere Grenze dessen dar, was ärztlich verantwortet werden kann, weshalb wir davon absahen, größere Mengen zu verwenden. Bei bestimmten Anämieformen tritt allerdings auf diese Weise der oben schon erwähnte Übelstand ein, daß die Konzentration auch der ersten Extrakte unterhalb des Ablesungsbereiches liegt, daß also nur angegeben werden kann, daß die Konzentration niedriger als ein bestimmter Grenzwert ist. Eine solche Aussage ist aber, wie sich herausstellen wird, in der Regel bereits ausreichend, um die Fragen, die wir uns vorgelegt haben, zu beantworten.

Die Angabe der Werte des in den Erythrocyten vorgefundenen Protoporphyrins geben wir in $\gamma/100$ ccm Blut. Diese Bezeichnung haben auch z. B. ANGELERI und VIGLIANI gewählt. Da aber in einem Raumteil strömenden Blutes ganz verschiedene Mengen von Erythrocyten vorhanden sein können, muß die vorgefundene Protoporphyrinmenge sowohl auf die Erythrocytenmasse wie auf die Erythrocytenzahl bezogen werden können. Wir geben deshalb neben einer Angabe in $\gamma/100$ ccm Blut auch stets eine Angabe in $\gamma/100$ ccm Erythrocytensubstanz; das Verhältnis von Erythrocytensubstanz zur Raumeinheit strömenden Blutes errechnet sich aus dem regelmäßig ermittelten Hämatokritwert. Auf diese Art sind Anämiefälle und Fälle mit normalem Erythrocytengehalt vergleichbar. Die Angabe in $\gamma/100$ ccm Blut entspricht also einer Angabe des Hb in g.%; die Angabe in $\gamma/100$ ccm Erythrocytenmasse entspricht damit den Zahlen der Hämoglobinsättigung der Erythrocytensubstanz (die merkwürdigerweise meist in Prozent statt in Gewicht pro Raumeinheit ausgedrückt wird). Als drittes könnte man noch eine Beziehung zwischen Porphyringehalt und Erythrocytenzahl zum Ausdruck bringen (wir haben früher die Errechnung des durchschnittlichen Porphyringehaltes eines Erythrocyten, logisch entsprechend dem Hb_E , vorgeschlagen, doch gerät man damit in sehr kleine Dimensionen, was bedenklich erscheinen könnte; außerdem bringt diese Angabe neben dem Porphyringehalt in $\gamma/100$ ccm Erythrocytensubstanz keine wesentlichen weiteren Aufklärungen). Die von HIJMANS VAN DEN BERGH gewählte Angabe des Porphyrins in Einheiten halten wir für weniger zweckmäßig (eine $E = \frac{1}{10} \gamma$ Porphyrin in 10 ccm Blut vom Hb-Gehalt = 100%), da das Porphyrin ja nicht im Hämoglobin, sondern neben dem Hämoglobin in der Erythrocytensubstanz vorhanden ist und da eine Angabe in absoluten Werten eine bessere Vorstellung als eine stets neu zu definierende Einheit vermittelt.

Ergebnisse.

Fluoreszenzphänomen im peripheren Blut. Bei Gesunden und bei Kranken ohne Anämie sieht man in der Regel nur vereinzelte rot fluoreszierende Erythro-

cyten; ihre Lichtstärke ist gering und ihre Leuchtdauer meistens nur kurz (einige Sekunden bis höchstens etwa 15 Sekunden). Eine Auszählung dieser geringen Mengen von fluoreszierenden Zellen ist in der Regel nicht möglich, da ihr Anteil unter 1‰ liegt.

Untersuchungsgut: 34 praktisch als gesund zu bezeichnende Personen. 156 Kranke ohne Anämie.

Unter den 156 Kranken ohne Anämie wurden 13mal Zahlen der fluoreszierenden Zellen über 1‰ gefunden, während bei den Gesunden niemals eine Erhöhung über diesen Satz festzustellen war. — Die Fälle einer Erhöhung über 1‰ verteilen sich auf folgende Gruppen: Nervenkrankheiten: 15 Fälle (Tumor cerebri, striäres Syndrom, Apoplexie, Epilepsie, Neuritis nach Schußverletzung, Ischias bzw. Lumbago), keine Erhöhung der Zahl der fluoreszierenden Zellen; 4 Fälle (je einmal Lues cerebri, Pachymeningitis haemorrhagica, Chorea minor, hysteriformes Zustandsbild), Erhöhung der fluoreszierenden Zellen über 1‰ . Bei 2 Fällen (Chorea minor, Pachymeningitis haemorrhagica) war die Erhöhung geringfügig ($2\text{--}3\text{‰}$), bei den beiden anderen Fällen bestanden bei wiederholter Untersuchung Sätze zwischen 8 und 24‰ , ohne daß eine Anämie nachweisbar war. — Leberkrankheiten: In 6 Fällen von Icterus catarrhalis war keine Erhöhung der fluoreszierenden Zellen zu finden, in 2 Fällen bestand eine deutliche (bis 32‰ gehende) Erhöhung, die langsam wieder abklang. Das Vorliegen eines hämolytischen Icterus konnte in beiden Fällen sicher ausgeschlossen werden. Lebercirrhose ohne nachweisbare Blutung: In 6 Fällen keine Erhöhung, in einem Fall ganz geringfügige Erhöhung. Hier besteht die Möglichkeit, daß eine Blutung aus den bestehenden Oesophagusvaricen vor der Klinikaufnahme stattgefunden hat; es wird später gezeigt werden, daß nach Blutungen regelmäßig eine Erhöhung der Zahl der fluoreszierenden Zellen auftritt, die auch nach Erreichen normaler Blutwerte noch anhalten kann. — Vitium cordis mit und ohne Kreislaufdekompensation: 20mal war keine Erhöhung, 1mal eine Erhöhung auf 9‰ festzustellen (bei Obduktion „portale Stauungsmilz“; kein Anhalt für Blutung). — Ulcuskrankheit bzw. chronische Gastritis ohne nachweisbare Blutung: 33mal war keine Erhöhung der Zahl der fluoreszierenden Zellen, 2mal eine mäßige Erhöhung ihrer Zahl ($5\text{--}21\text{‰}$) zu finden. Auch hier besteht die Möglichkeit einer vorhergehenden Blutung, die in der Klinik nicht mehr nachweisbar war. — Cystopyelitis: 4 Fälle ohne Erhöhung, 1 Fall mit geringfügiger (3‰) Erhöhung; auch hier ist eine vorhergehende, jetzt nicht mehr nachweisbare Blutung als Ursache möglich. — In je 1 Fall (Lues mit Hydrops genu, diffuse Lymphknotenschwellung unbekannter Ätiologie) bestand ebenfalls eine mäßige Erhöhung der Zahl der fluoreszierenden Zellen ($8\text{--}14\text{‰}$), die nicht ohne weiteres zu erklären ist.

Die übrigen untersuchten Krankheiten vgl. Tabelle 1.

Tabelle 1.

Magen- und Darmkrankheiten (Ulcusleiden, Gastritis chronica, Gastroenteritis acuta)	38 Fälle
Erkrankungen der Leber und der Gallenwege (Lebercirrhose, Gallensteinleiden, Icterus catarrhalis)	16 „
Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane (Prostatahypertrophie, Cystopyelitis, Nierensteinleiden, Nephritis ohne Anämie)	11 „
Erkrankungen der Atemwege (inaktive Lungentuberkulose, Pneumonie, Pleuritis, Bronchiektasen, Emphysem, Stirnhöhlenentzündung)	10 „
Herzkrankheiten (Vitium cordis bzw. Myodegeneratio cordis mit und ohne Dekompensation, genuine Hypertension)	25 „
Nervenkrankheiten (Striäres Syndrom, Tumor bzw. Lues cerebri, Pachymeningitis haemorrhagica, hysteriformes Zustandsbild, Apoplexie, Epilepsie, Chorea minor, Neuritis nach Schußverletzung, Ischias bzw. Lumbago)	19 „
Stoffwechselkrankheiten (Diabetes mellitus bzw. innersekretorische Störungen)	19 „
Infektionskrankheiten (alte Lues, Angina lacunaris, Grippe)	4 „
Verschiedene Krankheiten (Lymphknotentuberkulose, Monocytenangina, Zustand nach Milzexstirpation, paroxysmale Hämoglobinurie, Thrombophlebitis, Colitis unbekannter Ätiologie)	14 „

156 Fälle

Es darf aus dem Mitgeteilten der Schluß gezogen werden, daß bei Gesunden stets und bei Kranken ohne Anämie in der Regel bei Anwendung der geschilderten Untersuchungsmethodik die Zahl der fluorescierenden Erythrocyten unter 1‰ liegt.

REIHER hat kürzlich eine Anzahl von Blutspendern untersuchen können. Bis auf 3 Fälle, wo eine Achylie bestand und vielleicht mit deshalb eine mäßige Anämie sich entwickelte, zeigten alle normales Blutbild, und auch die Zahlen der fluoreszenzgebenden Zellen waren normal. — HEYDE konnte zeigen, daß bei neugeborenen Kindern häufig die fluoreszenzgebenden Zellen noch etwas über die Norm der Erwachsenen hinaus vermehrt sind, dann aber bei gesunden Kindern rasch abfallen.

Fluoreszenzphänomen im Knochenmark. Im Sternalpunktat Gesunder oder Kranker ohne Anämie und ohne Vermehrung der fluorescierenden Zellen im peripheren Blut findet man bei fluoreszenz-mikroskopischer Untersuchung einer Aufschwemmung des Punktates in isotonischer Lösung keinen erhöhten Prozentsatz der fluorescierenden Erythrocyten im Vergleich zum strömenden Blut [vgl. SEGSEL (3)]. Ebenso ist in solchen Fällen keine Fluoreszenz von kernhaltigen Zellen der roten Reihe zu erkennen; die Zellen der weißen Reihen fluorescieren ebenso wie die Leukocyten des strömenden Blutes in einem grauweißlichen bis graublauen Licht. Untersucht wurden insgesamt 21 Punktate derartiger Fälle.

Protoporphyringehalt der Erythrocyten Gesunder und Kranker ohne Anämie. Untersuchungen über den Protoporphyringehalt der Erythrocyten Gesunder, die ja zuerst von HIJMANS VAN DEN BERGH und GROTEPASS angestellt worden sind, hatten nach deren ersten Angaben ungefähr einen Normalwert von 2—12 γ /100 ccm Blut ergeben; einer kürzlich erschienenen Arbeit von GROTEPASS und DEFALQUE ist zu entnehmen, daß nach neueren Untersuchungen die durchschnittlichen Normalwerte mit 10—15 Einheiten angesetzt werden können. Rechnet man bei Annahme von etwa 100% Hämoglobin im Blute solcher Normaler die Einheitswerte angenähert in absolute Werte um, so würden sich demnach Werte von 10—15 γ /100 ccm Blut ergeben. Errechnet man bei Annahme eines Erythrocyten-Gesamtvolumens von 44% in einem Blut von 100% Hämoglobin die ungefähre Konzentration des Protoporphyrin in der Erythrocytenmasse, so ergeben sich aus obigen Zahlen Werte zwischen 23 und 34 γ Protoporphyrin/100 ccm Erythrocytensubstanz.

Etwas niedrigere Normalwerte haben ANGELERI und VIGLIANI gefunden (6—8 γ /100 ccm Blut). Die Angaben von LAGEDER, der ebenfalls Bestimmungen über den Protoporphyringehalt der Erythrocyten bei Konzentrationsmessung mit der Fluoreszenzmethode veröffentlicht hatte, sind wohl infolge eines Druck- oder Rechenfehlers 10fach zu hoch ausgefallen (100—120 γ /100 ccm Normalblut werden angegeben).

Von großem Interesse ist die Tatsache, daß GROTEPASS nachweisen konnte, daß das in normalen Blutkörperchen vorkommende Protoporphyrin sich vom Ätioporphyrin III ableitet.

Wir haben in der oben geschilderten Methodik ebenfalls Untersuchungen über den Protoporphyringehalt des Blutes von Personen ohne Anämie und ohne Vermehrung der fluorescierenden Erythrocyten im strömenden Blute angestellt. Das Ziel dieser Untersuchungen war weniger, die ausgezeichneten Bestimmungen von HIJMANS v. D. BERGH und GROTEPASS zu kontrollieren oder gar zu berichtigen, als vielmehr festzustellen, ob bei unserer Methodik sich etwa

dieselben Werte ergeben und ob bejahendenfalls also die Untersuchungen, die wir bei Anämien angestellt haben, in ihren Werten den bisher von obigen Autoren angeführten Normalwerten sich vergleichen ließen.

An Normalfällen (d. h. Personen ohne Anämie und ohne Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten im strömenden Blut) wurden insgesamt sieben auf ihren Protoporphyringehalt untersucht (4 Fälle von Ulcusleiden ohne nachweisbare Blutung, 2 Fälle von chronischer Gastritis, ein praktisch Gesunder).

Wir fanden folgende Durchschnittswerte:

12 γ Protoporphyrin/100 ccm Blut (Schwankungsbreite 7—18 γ /100 ccm).

30 γ Protoporphyrin/100 ccm Erythrocytensubstanz (Schwankungsbreite 16—47 γ /100 ccm).

Wir sehen damit, daß unsere Durchschnittswerte innerhalb der von HJUMANS VAN DEN BERGH und GROTEPASS angegebenen Normgrenze liegen, wenn auch manche Einzelwerte etwas oberhalb des von ihnen angegebenen Schwankungsbereichs lagen. Wir glauben daraus schließen zu können, daß die Ergebnisse derartiger Untersuchungen bei der von uns gewählten Methodik sich mit den von obigen Autoren angegebenen Werten vergleichen und in Beziehung setzen lassen.

Zusammenfassung.

a) Die Methodik der Bestimmung der fluoreszierenden Erythrocyten wird in Ergänzung früherer Ausführungen beschrieben. Ebenso wird die von uns gewählte Methodik der Protoporphyrinbestimmung in den Erythrocyten kurz erläutert.

b) Bei Gesunden finden sich stets, bei Kranken ohne Anämie finden sich in der Regel nur sehr spärliche fluoreszierende Erythrocyten im strömenden Blut und im Sternalpunktat (unter 1⁰/₁₀₀).

c) Bestimmungen des Protoporphyringehaltes des Blutes von Personen ohne Anämie und ohne Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten ergaben Werte, deren Durchschnitt innerhalb des von anderen Autoren gefundenen Normbereiches liegt, wenn auch in den Einzelwerten gelegentlich einige Werte etwas oberhalb des von anderer Seite angegebenen Normbereiches vorkamen (Durchschnittszahlen: 12 γ Protoporphyrin/100 ccm Blut; 30 γ Protoporphyrin/100 ccm Erythrocytensubstanz).

II. Die Anämie nach Blutverlust.

Die Besprechung der Blutungsanämie wird herkömmlicherweise gliedert in die Kapitel der „akuten posthämorrhagischen Anämie“ und der „chronischen posthämorrhagischen Anämie“. Wer eine größere Anzahl von Anämiefällen nach Blutverlust hat beobachten können, dem drängt sich aber doch immer mehr das Bedürfnis auf, diese etwas schematische Einteilung zu ergänzen und zu vervollkommen — leider ist das stets auch gleichzeitig der Weg, der nicht nur zur Ergänzung und Vervollkommnung, sondern auch recht oft zur unerwünschten Komplizierung führt. Trotz dieser notwendigen Warnung scheint es geboten, die Einteilung der Blutungsanämie einmal kurz aufzurollen und unter Umständen zu ergänzen.

Um bei praktischen Beispielen zu bleiben: Es gibt Fälle, wo auch ein einmaliger (d. h. zunächst: zeitlich eng begrenzter) Blutverlust einen Zustand

hinterläßt, den ein Organismus unter (vielleicht besonderen) Umständen nicht selbständig überwinden kann — wo also eine länger dauernde (d. h. doch wohl chronische) Blutarmut im wesentlichen Folge eines einmaligen Ereignisses ist: Ist das eine akute oder eine chronische posthämorrhagische Anämie? Umgekehrt gibt es Fälle, wo ein anderer Organismus auch bei länger dauernder Blutung nur vorübergehend eine eigentliche Blutarmut erkennen läßt und dann trotz fortdauernder Blutung aus eigenen Kräften heraus den Zustand der Blutarmut überwindet.

Man muß also wohl zwei verschiedene Dinge auseinanderhalten: den Eintritt und den Ablauf der Blutarmut. Eine Blutungsanämie kann akut eintreten — dann aber sowohl ebenfalls akut wieder verschwinden oder aber (falls keine besondere Behandlung eintritt) „chronisch“ bestehen bleiben. Eine Blutung kann lange dauern und dementsprechend auch zu einer langdauernden Blutarmut führen, die nur nach besonderer Behandlung wieder zu normalen Werten geführt werden kann; sie kann aber auch trotz langer Dauer in gewissen Fällen aus eigenen Kräften rasch wieder kompensiert werden. Mit anderen Worten: innerhalb gewisser, aber weiter Grenzen können Eintritt und Ablauf der Blutarmut unabhängig voneinander jeder für sich „akut“ oder „chronisch“ sein.

Wie überall im lebendigen Geschehen lassen sich natürlich auch für die verschiedenen Formeln des Eintrittes einer Blutarmut keine scharfen Grenzen angeben. Uns hat sich bewährt, zwei Extreme solcher Eintrittsmöglichkeiten zu unterscheiden und zwischen ihnen ein mehr oder weniger indifferentes Mittelfeld zu lassen. Dementsprechend gebrauchen wir den Terminus „einmalige Blutung“, wenn die Blutungsdauer nicht länger als bis zu einer Woche währt — das entgegengesetzte Extrem wäre die „langdauernde Blutung“, die länger als einen Monat währt. Was dazwischen liegt und sich je nach der Nachbarschaft mehr dem einen oder dem anderen Extrem nähert, mag man als „kurzdauernde Blutung“ bezeichnen.

Es liegt auf der Hand, daß als gut definierbares Ereignis besonders die einmalige Blutung Beachtung gefunden hat, zumal sie mit ihrer einprägsamsten Form als „akute profuse“ oder „große“ Blutung ein lebensbedrohliches klinisches Bild darbietet und schon aus diesem Grunde das ärztliche Interesse fesseln muß. In dieser schwersten Form stellt die einmalige Blutung, worauf immer wieder hingewiesen worden ist, überwiegend ein reines Kreislaufproblem dar. Die hier sofort eintretenden Regulationsvorgänge des Organismus sind vielfach studiert worden, besonders auch unter dem Gesichtswinkel der Aderlaßtherapie (vgl. HOLLER, BÜRGER u. a. m.). Verminderung der Gesamtblutmenge (ohne daß zunächst die Konzentration der morphologischen Elemente des Blutes und damit auch des Blutfarbstoffes wesentlich absinkt), dann Einstrom vom Gewebwasser in die Blutbahn zur Aufrechterhaltung eines zirkulatorisch nötigen Mindestvolumens und dadurch bedingter Konzentrationschwund der geformten Elemente, also auch des Blutfarbstoffes: Das sind die bezeichneten Vorgänge in der ersten Phase (SCHMIDT; zunächst genauer studiert von VEIL, neuerdings von NAEGELI und KORT). Im Plasma lassen sich in dieser Phase eine Anzahl meßbarer Veränderungen finden, bei denen zum Teil die Entscheidung schwer ist, ob sie als aktive Gegenregulation oder als Folge schädigender Einwirkung des Blutverlustes auf bestimmte Organe oder Organsysteme aufzufassen sind.

Hyperchlorämie, Hyperglykämie, Aderlaßlipämie sind bekannte Tatsachen; neuerdings ist auch auf die nach besonders profuser Blutung eintretende Rest-N-Steigerung hingewiesen worden (MEYLER, ALTSTEDT, BORST, CHRISTIANSEN), während ein großer Aderlaß keinen solchen Anstieg bewirkt (HOLLER, LÖWY und MENDEL, desgl. beim Tiere VEIL; wie auch bei dem mäßigen Blutverlust des Aderlasses keine Steigerung der N-Ausscheidung im Harn zu finden ist: BÜRGER, HOLLER, NONNENBRUCH, was bei großen Blutverlusten dagegen beobachtet werden kann). Von Interesse ist auch das Verhalten des neuerdings vielfach studierten Plasmaeisenspiegels: In der ersten Phase eines akuten Blutverlustes sinkt er deutlich ab, mehr sogar, als dem Gewebswassereinstrom entsprechen würde. Offenbar hängt das Ausmaß dieses Abfalles wesentlich von der Größe des Blutverlustes ab; bei geringem Verlust treten bald positive Schwankungen ein, bei großen Verlusten strebt der Plasmaeisenspiegel einem erheblichen Tiefstand zu (HEILMEYER und PLÖTNER). Der Eiweißspiegel des Plasmas sinkt (schon durch den Gewebswassereinstrom) zunächst ab — aber auch sein Niveau wieder herzustellen, ist der Organismus baldigst bestrebt (vgl. die Untersuchungen von VEIL). Unter den morphologischen Elementen werden die roten unten zusammenfassend besprochen werden; bei den anderen ist eine Vermehrung (posthämorrhagische Leukocytose und Thrombocytose) das allbekannte Charakteristikum dieser Phase.

Je weniger nun das Blutungsereignis zeitlich kurz begrenzt die Blutarmut herbeigeführt hat, je länger (aber damit auch desto weniger intensiv in der Zeiteinheit) sie währt, um so weniger prägt der Eintrittsmodus der Blutarmut dem Symptomenkomplex sein Bild auf. Der Organismus ist in der Lage, seine Regulation spielen zu lassen: Chlorspiegel, Zuckerspiegel, Fettspiegel (BÜRGER), Rest-N-Gehalt u. a. Faktoren bewegen sich in der Regel in normalen Grenzen; der Eiweißspiegel allerdings kann durch langdauernden Blutverlust unternormale Werte annehmen. Als wichtiges Zeichen einer herabgesetzten Zerstörung von Erythrocyten findet sich in der Regel ein recht niedriger Bilirubinspiegel im Blute (dementsprechend auch eine niedrige Ub- und Ubg-Ausscheidung im Harn; vgl. hierzu das Referat von PASCHKIS) — sonst ist bei dieser Form der Blutarmut das Charakteristikum gerade in dem Verhalten der roten Zellen zu suchen.

Der Ablauf einer Blutarmut ist bestimmt von dem Verhalten des roten Blutbildes; das Verhalten des roten Blutbildes ist eine Funktion des Zusammenspiels der Knochenmarkstätigkeit mit dem Blutabbaumechanismus — die Knochenmarkstätigkeit wiederum ist abhängig von dem Stoffwechsel des Organismus, der dem Knochenmark die Bausteine der Zellen zuführen muß. Spontane Suffizienz oder Insuffizienz dieses Stoffwechsels ist also entscheidend für die Ausprägung des Ablaufbildes einer Blutanämie: Völlige Spontanregeneration auf der einen Seite — Stehenbleiben auf anormalem Niveau auf der anderen Seite, sind die beiden extremen Ablaufbilder, die sich unterscheiden lassen; unvollständige Spontanregeneration ist wieder das indifferente Mittelfeld. Wichtig ist wieder der nochmalige Hinweis, daß der Eintrittsmodus einer Blutungsanämie nicht ohne weiteres den Ablaufsmodus bestimmt: wohl ist bei einer einmaligen Blutung eine völlige Spontanregeneration häufiger als ein Stehenbleiben auf normalem Niveau — aber auch das letztere kommt eben vor. Und auch die langdauernde Blutung muß nicht notwendig eine Spontanregeneration unmöglich

Regeneration gewinnt man aber weniger durch eine einmalige Bestimmung als durch Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Reticulocytenkurve. Ein rascher Ablauf der Blutungsanämie ist häufig erkennbar an einem spontanen krisenartigen Anstieg der Reticulocyten — bei Stehenbleiben auf niedrigem Niveau sind die Reticulocyten dauernd wenig oder nicht über die Norm erhöht. Die Beurteilung der Regeneration (auch ihrer medikamentösen Beeinflussung) mit Hilfe der Bestimmung der Reticulocyten hält sich damit im wesentlichen an ein morphologisches Symptom; wohl muß angenommen werden, daß der erhöhte O_2 -Verbrauch eines Blutes bei gut regenerierender Anämie ein Ausdruck seines erhöhten Gehaltes an Reticulocyten ist — wesentliche andere Merkmale eines abweichenden Verhaltens der Reticulocyten in ihrem Aufbau und ihrer Funktion sind aber kaum bekannt. Wichtig ist die Tatsache, daß sie nicht nur die spontane Regeneration, sondern auch die arzneibedingte kennzeichnen; man kann das so auffassen, daß unter der Wirkung des Arzneimittels nunmehr die Regeneration so verlaufen kann, wie sie das in anderen Fällen bei spontaner Regeneration tut (vgl. hierzu die Besprechung bei STARKENSTEIN).

Wir sehen also: Die Blutungsanämie läßt in ihrem Ablauf an den Erythrocyten mehr oder weniger ausgeprägte morphologisch erfaßbare Abweichungen sehen (die freilich nicht für sie allein charakteristisch sind, sondern auch bei anderen Krankheiten, z. B. Chlorose, essentieller hypochromer Anämie u. ä., ebenso auftreten können) — in der Zusammensetzung dieser abweichenden Erythrocyten ist aber (mit Ausnahme des Absinkens des Hämoglobingehaltes unter den normalen Sättigungsgrad bei manchen Fällen) wenig oder kaum etwa Abweichendes bekannt. Wohl hat man, sicher mit Recht, diese morphologisch abweichenden Erythrocyten als „minderwertige“ oder wenigstens „abwertige“ bezeichnet, sicher faßbare und meßbare Daten außer morphologischen waren aber nicht zum Beweis dafür vorhanden.

Wir haben nun auch bei Fällen von Anämie nach Blutverlust das *Fluoreszenzphänomen* regelmäßig prüfen können und einen *offenbar gesetzmäßigen Verlauf* gefunden; es scheint so, daß daraus Hinweise auf eine „*Abartigkeit*“ der *Erythrocyten* sich ableiten lassen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen soll nunmehr kurz geschildert werden.

Methodik. Hämoglobinmessung überwiegend mit LEITZSchem Hämoglobinometer vor Einführung der neuen Standardisierung. Eine Nacheichung des verwandten Hämoglobinometers mit dem BÜRKERSchen Hämoglobinometer, die bei uns in letzter Zeit vorgenommen wurde, ergab im Durchschnitt einen Gehalt von 16,5 g-% = 100% für das verwandte Gerät bei der eingehaltenen Einwirkungsdauer der Salzsäure. Neuerdings geschah die Hämoglobinmessung mit standardisiertem LEITZSchem Hämoglobinometer; seine Nacheichung mit dem BÜRKERSchen Hämoglobinometer bei Normalfällen ergab, daß in der Mehrzahl der Fälle der Wert des LEITZSchen Apparates in dem Bereich von $\pm 2\%$ der BÜRKERSchen Apparatur liegt, während die restliche Minderzahl im Bereich von $\pm 4\%$ sich befindet. Es ist bei den einzelnen Kurven vermerkt, auf welche Gesamtmenge in Grammprozent die angegebenen Hämoglobinwerte sich beziehen.

Erythrocytenzählung: Zählpipetten, Neubauerammer.

Erythrocytengesamtvolumen: Methode nach VAN ALLEN unter Verwendung von Heparinserum als Verdünnungszusatz [angegeben bei SEGCEL (7)]; jedesmal mindestens Doppelbestimmung.

Reticulocyten Darstellung: Schälchenmethode mit Färbung der Reticulocyten in Brillantkresylblau-Kochsalzlösung; Auszählung von mindestens 1000 E nach Anfertigung eines Ausstrichs.

Bestimmung des Fluoreszenzphänomens: S. u. I.

Bestimmung des Porphyringehaltes der Erythrocyten bzw. des Urins: S. u. I.
Über die Zahl der Untersuchungen vgl. Tabelle 2.

Tabelle 2.

	Zahl der Fälle		Zahl der Bestimmungen der Fluoreszenzphänomens	Zahl der Sternalpunktionen	Zahl der Porphyrinbestimmungen im Blut	Durchschnittsmaximum	Absolutes Maximum
	insgesamt	fortlaufende Untersuchungen ¹				der Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten bei den fortlaufend untersuchten Fällen in ‰	
Äußerer Blutverlust ²	20	15	203	7	2	39	129
Blutung bei Ulcusleiden . . .	68	33	491	15	15	37	129
Blutung bei Oesophagusvaricen .	11	3	63	3	—	43	54
Blutung bei Krebsleiden . .	44	12	215	11	2	42	76
Blutung bei verschiedenen anderen Leiden ³	12	2	24	5	1	30	119
Summe	155	65	996	41	20		

Wir haben die untersuchten Fälle eingeteilt in solche, die nur gelegentlich untersucht wurden und solche, die fortlaufend in mindestens 5 Bestimmungen verfolgt wurden. Alle Schlußfolgerungen sind im wesentlichen aus dieser Gruppe der fortlaufenden Untersuchungen gezogen worden. — Des weiteren schien es zweckmäßig zu sein, zunächst eine Gliederung der Fälle hinsichtlich der Blutungsquelle vorzunehmen. Es ist mehrfach das Augenmerk auf den Zusammenhang des Porphyrinstoffwechsels mit dem Porphyringehalt der Nahrung hingewiesen worden (vgl. vor allem BRUGSCH); dieser Gehalt stammt einmal aus chlorophyllhaltigem Gemüse, wie vor allem aus hämoglobinhaltigem tierischen Nahrungsmaterial. Um so mehr war darauf zu achten, ob Unterschiede sich finden zwischen solchen Blutungsanämien, bei denen eine Resorption des Blutergusses oder von Teilen des Blutergusses (besonders aus dem Magen-Darmkanal) möglich schien, und solchen, bei denen sicher die gesamte Blutung ohne Resorptionsmöglichkeit aus dem ergossenen Blut nach außen gegangen ist. Wir haben deshalb in der ersten Gruppe „äußerer Blutverlust“ nur solche aufgenommen, bei denen ein Verschlucken von Blut usw. nach der Sachlage unmöglich war (d. h. also bei Männern Hämorrhoidalblutungen, bei Frauen auch Genitalblutungen, bei beiden traumatische Blutungen nach außen). Andere Blutungen, die an und für sich auch als äußerer Blutverlust hätten gewertet werden können, wie Hämoptoë und das nicht seltene Nasenbluten, sind in die Gruppe 5 aufgenommen worden, da das Verschlucken von Blut möglich oder sogar wahrscheinlich war und demnach Verhältnisse, die eine Resorptionsmöglichkeit ausschließen ließen, nicht gegeben waren. — Unter den inneren Blutungen haben wir die Ulcusblutung für sich gestellt und die Oesophagusvaricenblutung (in der Regel bei Lebercirrhose oder Splenomegalie anderer Ursache) abgetrennt. Die Blutungen bei Krebsleiden sind schließlich gänzlich in eine Gruppe zusammengefaßt worden, einerlei ob es innere (z. B. Magen-Ca.) oder äußere (z. B. Genital-Ca.) waren. Die Gründe dieser Unterscheidungen waren folgende: Der Ulcusranke ist ein im allgemeinen außer seiner Lokalkrankheit nicht geschädigter Mensch (extreme Unterernährung in Sonderfällen natürlich ausgenommen); wesentliche Beeinträchtigungen der Regenerationskraft nach Blutverlust sind bei ihm (wenigstens bei ausreichender Ernährung; vgl. hierzu die Untersuchungen der MEULEN-GRACHTSchen Schule) am wenigsten zu erwarten. Umgekehrt kennen wir bei Milztumoren

¹ D. h. mindestens 5 Untersuchungen.

² Genitalblutungen, Hämorrhoidalblutungen, traumatische Blutungen.

³ Colitis ulcerosa, Lungentuberkulose, Nierenbluten u. ä.

(die in der Regel mit Oesophagusvaricen vergesellschaftet sind) eine oft beträchtliche Hemmung der Knochenmarksfunktion; unmittelbare Vergleiche mit anderen Blutungen sind also nicht ohne weiteres möglich. Bei allen Krebsleiden schließlich ist eine Hemmung der Regenerationskraft des Knochenmarkes ebenfalls möglich und vielfach wahrscheinlich gemacht worden. Auch diese Gruppe war daher abzutrennen, um einwandfreie Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen.

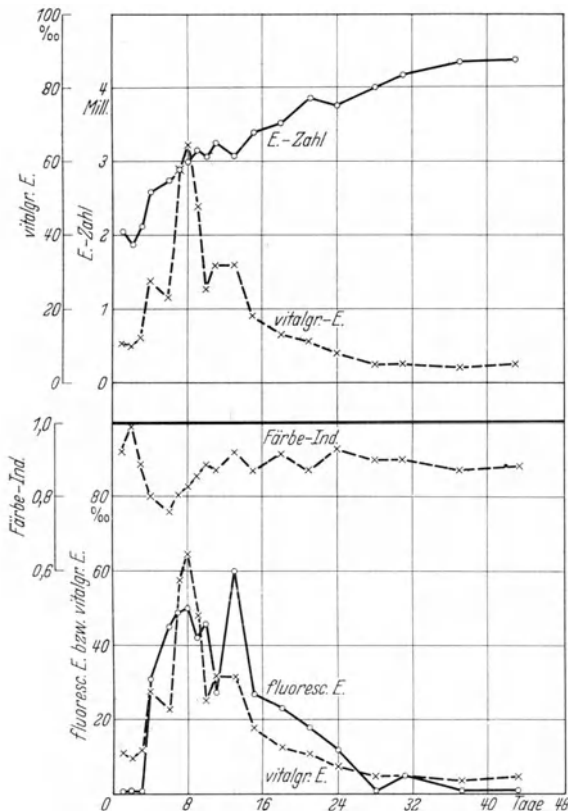


Abb. 2¹. Karl Ma., 58 Jahre. Hämatemesis und Melaena bei Ulcus ventriculi. (16,5 g-% Hb. = 100%) — I. 1.

Bestimmt man bei solchen Blutungen in regelmäßigen Untersuchungen das Fluoreszenzphänomen, dann läßt sich folgendes feststellen:

Bei allen so beträchtlichen Blutungen, daß der niedrigste Erythrocytenwert 3 Millionen oder darunter beträgt, findet sich ein Anstieg der Zahl der fluorescierenden Zellen. Liegt der Beginn der Blutung erst kurze Zeit zurück, so findet man in der ersten Zeit meist noch keine Vermehrung der fluorescierenden Zellen über den normalen Satz; es dauert nur selten weniger als 5 Tage, meist etwa 1 Woche, bis der Anstieg deutlich wird.

Bei denjenigen Fällen, die eine gute Regeneration des roten Blutbildes aufweisen, sinkt nach mehr oder weniger langer Zeit die Zahl der fluorescierenden Zellen wieder ab, meist auf den normalen Satz; nur selten bleibt eine geringe

Erhöhung der Zahl der fluorescierenden Erythrocyten bestehen, auch wenn der Normalbereich der Blutbildwerte wieder erreicht ist. Es entsteht also derart eine krisenartige Vermehrung der fluorescierenden Zellen mit nachfolgendem Wiederabfall.

Bei denjenigen Fällen, die nicht spontan regenerieren oder nur ungenügend regenerieren, bleiben die fluorescierenden Erythrocyten vermehrt, wenn der spontane Anstieg nicht bis wenigstens etwa 3—3½ Millionen gegangen ist; unter dem Einfluß geeigneter Therapie sinken sie jedoch auch wieder auf ihr normales Maß ab.

Es ist unmöglich, etwa eine Normalkurve oder Durchschnittskurve für das Verhalten der fluorescierenden Zellen nach einer Blutung zu geben; dafür sind die Einzelfälle je nach Ausmaß usw. der Blutung viel zu verschiedenartig. Beispiele finden sich in den gegebenen Abbildungen.

Das Auftreten der fluorescierenden Erythrocyten ist nicht abhängig davon, ob die Blutung nach außen oder nach innen (etwa in den Magen-Darmkanal) erfolgt. Es kann somit das Auftreten der fluorescierenden Erythrocyten unmöglich

¹ Zu den Abbildungen 2—11 siehe Bemerkung am Schluß des Beitrages.

mit der Resorption von Abbauprodukten der Extravasate in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden.

Als Beweis dafür haben wir in der Tabelle 2 die Durchschnittszahlen der Maxima jeder einzelnen Gruppe angegeben: Sie liegen mit überraschender geringer Abweichung bei allen Gruppen in demselben Niveau. Hier ist vor allem die Gruppe 1 (äußere Blutung) wichtig, bei der Resorption ausgeschlossen werden kann: Sie zeigt dieselben Verhältnisse wie die innere Blutung. In einer weiteren Spalte haben wir die Maxima derjenigen Fälle angegeben, die das höchste Maximum innerhalb ihrer Gruppe erreichten (damit überhaupt die bei Blutungen gefundenen Höchstwerte); auch hier ist die Gruppe 1 nicht von den anderen unterschieden. Unter den Abbildungen stammen die zu Nr. 5 und Nr. 8 von solch äußeren Blutungen.

Die fluoreszierenden Erythrocyten sind weiter nicht identisch mit den Reticulocyten.

Wir haben schon früher Versuche veröffentlicht, die eine unmittelbare Anfärbung der Zellen mit Brillantkresylblau, nachdem an ihnen das Merkmal der

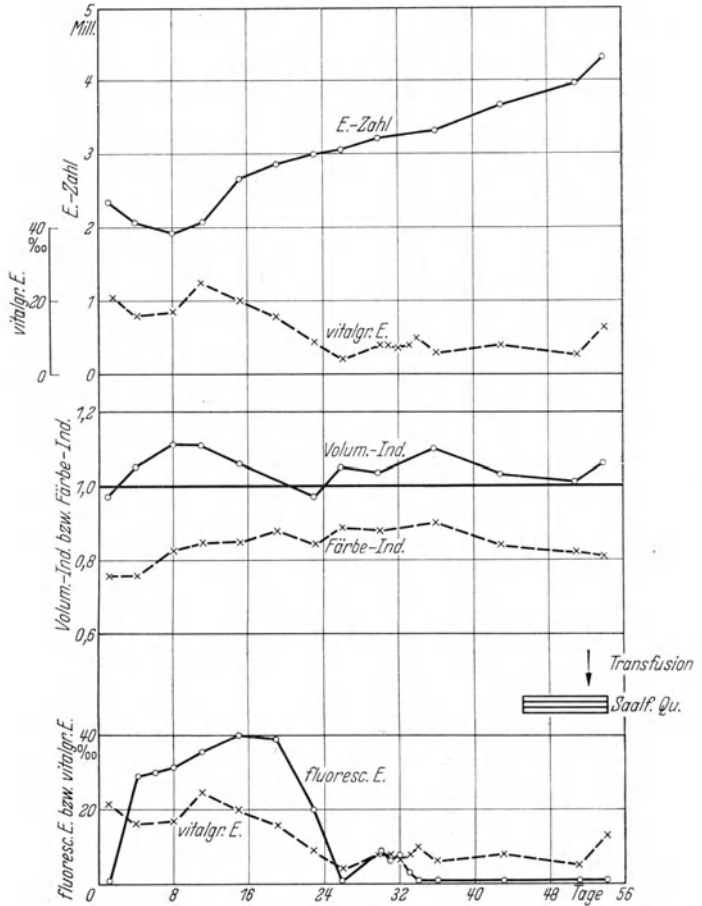


Abb. 3. Rudolf Wä., 32 Jahre. Melaena bei Ulcus ventriculi. (16,5 g-% Hb. = 100%) — I. 2.

Fluoreszenz festgestellt war, zur Absicht hatten. Es konnte festgestellt werden, daß in der Mehrzahl der Fälle die fluoreszierenden Zellen keine Vitalgranulation im Gegensatz zu etwa benachbart liegenden Zellen erkennen ließen. Noch deutlicher konnten Nichtidentität von vitalgranulierten und fluoreszierenden Zellen zum Ausdruck kommen, wenn man sich ihr verschiedenes zahlenmäßiges Verhalten vor Augen führt. Folgende Kurventypen sind dabei möglich:

A. Wenn es nach einer plötzlichen Blutung zu einem Spontananstieg der Reticulocyten kommt, dann sieht man:

1. in manchen Fällen praktisch ganz gleichlaufende, spontan einsetzende krisenartige Vermehrungen der fluoreszierenden Zellen zusammen mit den

vitalgranulierten, die etwa gleichmäßig wieder zur Norm abfallen (s. Abb. 2). In solchen Fällen läge ein Schluß auf eine Identität beider Zelltypen nahe;

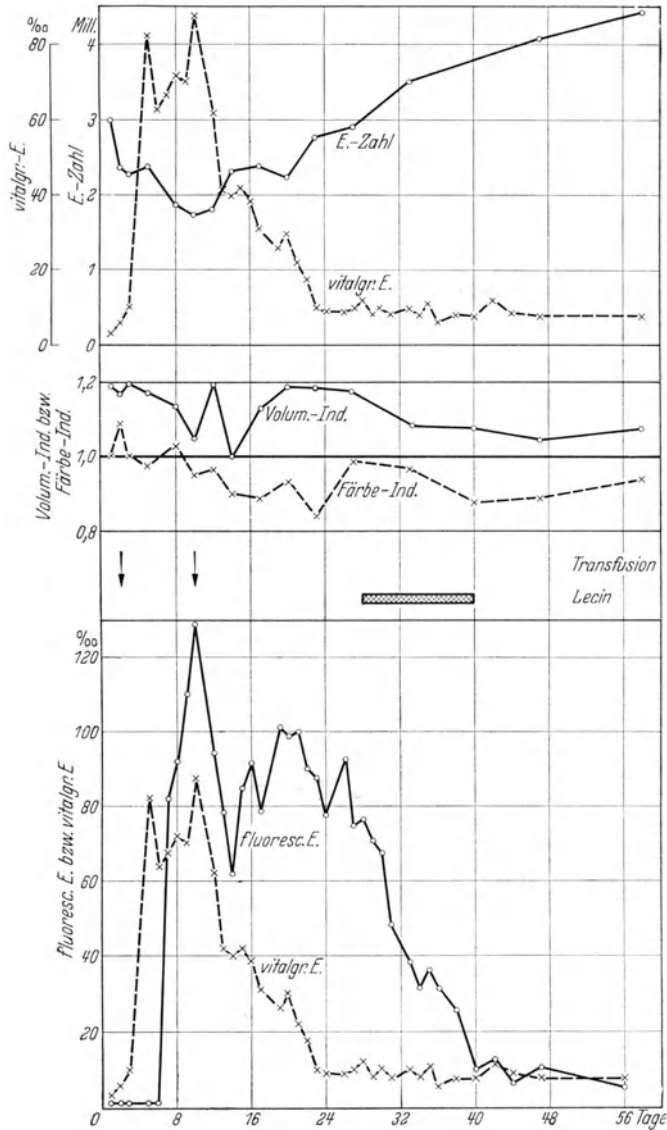


Abb. 4. Kurt Wi., 26 Jahre. Hämatemesis und Melaena bei Verdacht auf Ulcus ventriculi. (16,5 g-% Hb. = 100%) — II. 2.

2. in der Mehrzahl der Fälle dagegen, daß zuerst die Reticulocyten ansteigen, und daß erst einige Tage später auch die fluoreszierenden Zellen sich vermehren. Der Anstieg kann dabei etwa dieselbe Größenordnung haben (Abb. 4), oder der Anstieg der fluoreszierenden Zellen kann deutlich geringer sein (Abb. 6). Bei einer Identität von fluoreszierenden und vitalgranulierten Zellen wäre die

Tatsache, daß zu gewissen Zeitpunkten deutliche starke Reticulocytenvermehrungen ohne Vermehrungen der fluorescierenden Zellen erkennbar sind, unerklärbar;

3. wenn die Reticulocyten, die nach einer plötzlichen Blutung spontan krisenartig sich vermehren, wieder zur Norm abfallen, dann kann die Zahl der fluorescierenden Erythrocyten entweder hochbleiben (vgl. Abb. 4, wo der Abfall erst auftritt unter noch näher zu besprechenden Behandlungsmaßnahmen) oder aber deutlich längere Zeit erhöht bleiben, um erst wesentlich später spontan zur Norm abzufallen (vgl. Abb. 6). Bei einer Identität von fluorescierenden Erythrocyten und Reticulocyten wäre die Tatsache, daß jetzt fluorescierende Zellen deutlich und wesentlich erhöht sind, während die Reticulocyten etwa im normalen Satz nachweisbar sind, wieder unerklärbar.

B. Wenn nach einer plötzlichen Blutung keine oder nur eine unwesentliche Vermehrung der Reticulocyten eintritt, so sieht man doch typisch ablaufende krisenartige Vermehrungen der fluorescierenden Zellen (vgl. Abb. 3). Auch diese Tatsache wäre bei einer Identität beider unerklärbar.

C. Bei einmaligen und bei langdauernden Blutungen, deren Beginn weiter zurückliegt, und die nicht vollständig spontan regenerieren, sieht man den Reticulocytenspiegel etwa im Bereich der Norm liegen, während die fluorescierenden Zellen deutlich erhöht sind (am deutlichsten Abb. 9, ebenso Abb. 7; mäßiges Erhöhtsein der fluorescierenden Zellen bei normalem Reticulocytengehalt auch Abb. 8). Die Lage ist also ähnlich wie oben unter A 3.

D. Bei nicht spontan regenerierenden Anämien zeigen die Reticulocyten zumeist unter dem Einfluß einer geeigneten (in der Regel Eisen-) Therapie eine krisenartige Vermehrung (was schon vielfach untersucht und bekannt ist; zusammenfassende Angaben darüber vgl. bei STARKENSTEIN). Die fluorescierenden Zellen machen diese Krise nicht mit, sondern sinken im Gegenteil langsam zunehmend ab, so daß ganz andersartige Verlaufsformen beider Elemente resultieren (siehe Abb. 5 und 9). — Hat in relativ kurz zuvor liegender Zeit eine

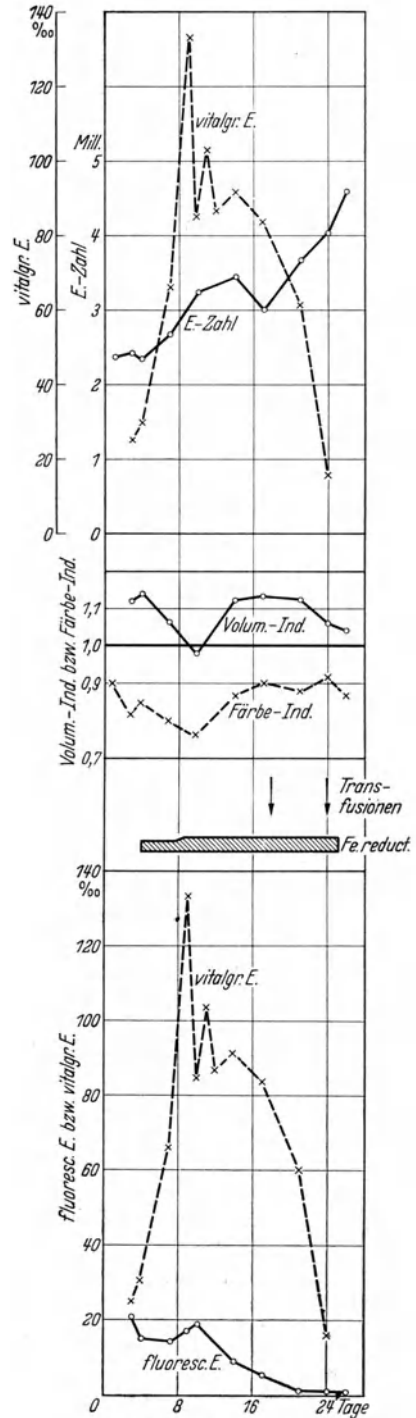


Abb. 5. Ella Tei, 29 Jahre. Blutverlust bei Entbindung. (16,5 g-% Hb. = 100%) — I. 4.

Reticulocytenpontankrise stattgefunden (die nicht zur vollständigen Regeneration geführt hat), so tritt keine neue Reticulocytenkrise auf; der Abfall der in erhöhtem Niveau stehengebliebenen fluoreszierenden Zellen begleitet aber auch

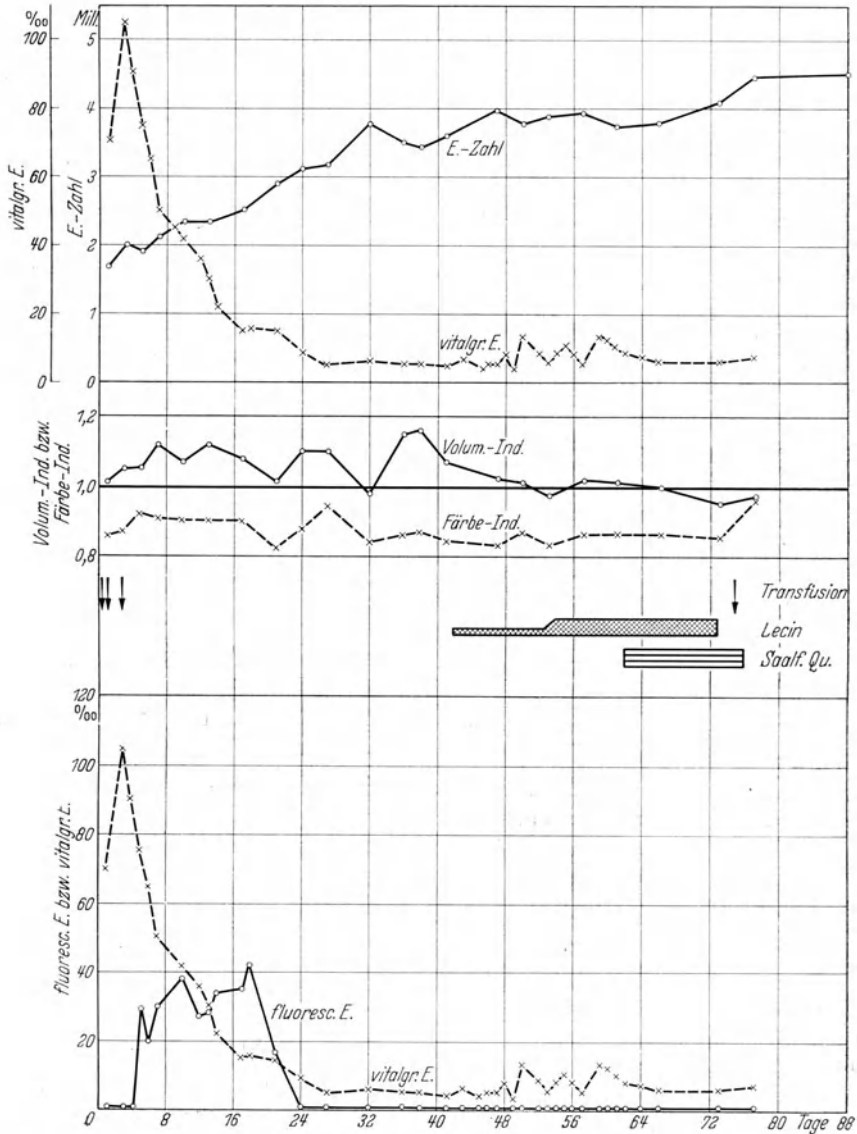


Abb. 6. Erich Lau., 29 Jahre. Starke Hämatemesis und Melaena bei Verdacht auf Ulcus duodeni. (16,5 g-% Hb. = 100%) — III. 2.

hier den Anstieg der vorher stationären Blutbildwerte (vgl. Abb. 4). Nur selten zeigen die anfänglich im Gegensatz zu dem normalen Reticulocytengehalt mäßig erhöhten fluoreszierenden Zellen auch unter der Therapie zunächst noch einen mäßigen Anstieg, der aber unterhalb dem der Reticulocyten bleibt

und dann auch zur Norm führt (vgl. Abb. 4). Schlägt aus anderen Gründen (z. B. häufig bei Oesophagusvaricenblutung mit Milztumor oder auch bei Krebsleiden) die Therapie nicht völlig an (zögernder, hingehaltener Reticulocytenanstieg), ist auch der Abfall der fluorescierenden Zellen viel träger und weniger deutlich (s. Abb. 7).

Diese verschiedenen Beispiele zeigen also mit Deutlichkeit eine so *weitgehende Verschiedenheit des Verhaltens von fluorescierenden Zellen und von Reticulocyten*.

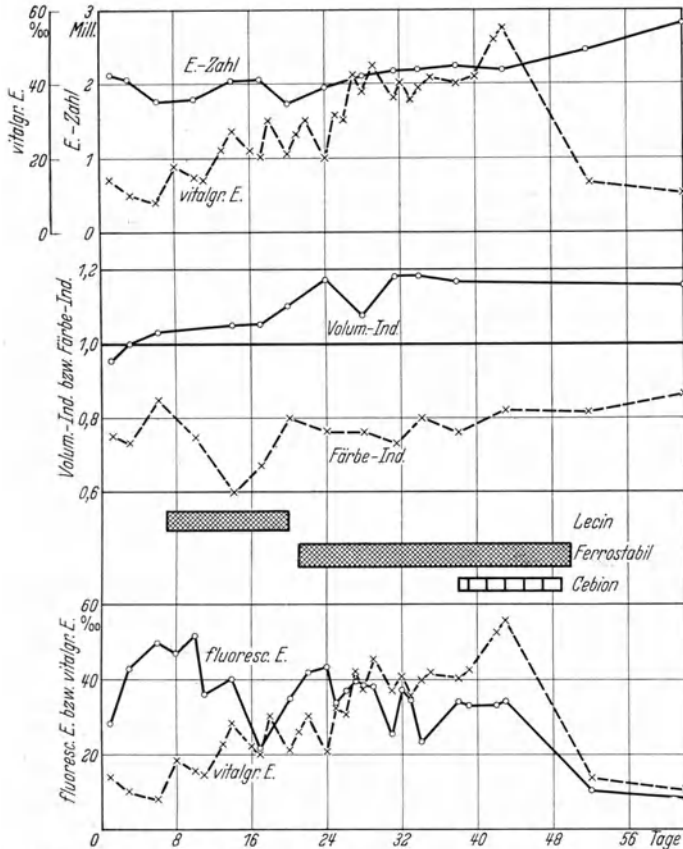


Abb. 7. Christian Sei., 83 Jahre. Chronische Stuhlblutungen bei Magencarcinom. (16,5 g-% Hb. = 100%.) — III. 4.

daß auch aus diesen Gründen ihre Identität mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Mit der Besprechung des gegenseitigen Verhaltens von fluorescierenden Zellen und Reticulocyten haben wir auch schon in der Hauptsache das typische Verhalten dieser fluorescierenden Erythrocyten bei der Anämie nach Blutverlust besprochen. Wir wiederholen hier noch einmal kurz die *Hauptpunkte*:

Bei plötzlichen, beträchtlichen (einmaligen oder am Anfang von langdauernden) Blutungen kommt es etwa eine Woche nach der Blutung zu einem krisenartigen Ansteigen der fluorescierenden Zellen (Abb. 2, 3, 4, 6, 10, 11). Bei guter spontaner Regeneration fallen die fluorescierenden Zellen von selbst wieder

zur Norm ab (Abb. 2, 3, 6). Bei schlecht spontan regenerierenden einmaligen (Abb. 5), kurzdauernden (Abb. 4 und 9) und langdauernden (Abb. 7 und 8) Blutungen bleibt die Zahl der fluoreszierenden Zellen erhöht; dann fallen sie erst

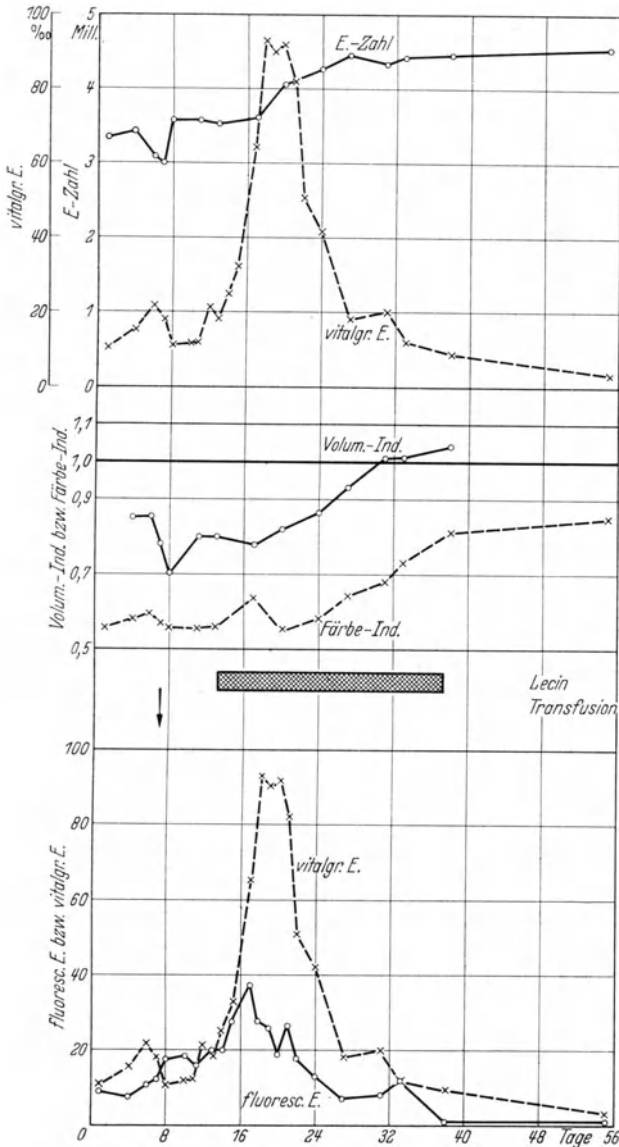


Abb. 8. Herbert Hei., 27 Jahre. Chronische Hämorrhoidalblutungen. (16,5 g-% Hb. = 100%) — III. 4.

unter dem Einfluß der Therapie wieder ab (Abb. 4, 5, 7, 8, 9). Gelegentlich können sie auch nach Erreichen normaler Blutbildwerte noch geringgradig erhöht bleiben (Abb. 4; bei langdauernder Beobachtung läßt sich aber auch hier zu späteren Zeitpunkten das Erreichen normaler Werte nachweisen); bei schlechter Regeneration auch unter dem Einfluß der Therapie ist lediglich eine Verminderung zu bemerken (Abb. 7). In weitaus den meisten Fällen jedoch liegen die fluoreszierenden Zellen nach Erreichen normaler Blutbildwerte ebenso niedrig wie sonst bei Normalen (Abb. 5, 8, 9). Irgendwelche Beziehungen zum Formtyp der Anämie (normozytär bzw. mikrozytär bzw. mikrozytär hypochrom) lassen sich nicht finden.

Entsprechend dem schon im vorhergehenden Abschnitt ausgeführten Arbeitsplan war nun auch für die Anämie nach Blutverlust festzustellen, ob etwa Beziehungen zwischen der Höhe der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten und der Anzahl der fluoreszierenden Zellen sich aufzeigen lassen.

Die Tabelle 3 zeigt das Ergebnis von 20 derartigen Bestimmungen bei Anämie nach Blutverlust in den verschiedensten Stadien. Wir ersehen daraus: Bei Erhöhungen der Protoporphyrinkonzentration in der Erythrocytenmasse ist auch die Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten vermehrt und umgekehrt. Ein

Tabelle 3¹.

Name	Diagnose	Erythrocytenzahl in Mill. pro cem	Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten in ‰	Protoporphyringehalt der Erythrocyten in γ /100 cem Erythrocyten-substanz	Koproporphyrinausscheidung im Urin am Bestimmungstage in γ	
Ka.	Ulcusblutung 3 Tage nach Beginn	3,81	sp.	20	96	I. 1.
Fr. II	Ulcusblutung nach Behandlung	4,39	sp.	36	80	II. 1.
Bo. II	Ulcusblutung nach Behandlung	4,22	sp.	53	100	II. 4.
Fr. I	Ulcusblutung	2,89	13 +	61	74	II. 1.
Pf. I	Ulcusblutung 8 Tage nach Beginn	2,23	3 (+)	76	85	II. 3.
Schn.	Ulcusblutung 10 Tage nach Beginn	3,31	21 ++	100	77	II. 1.
Pf. II	Ulcusblutung 14 Tage nach Beginn	2,70	23 (++)	126	70	II. 3.
Ni. I	Ulcusblutung 7 Tage nach Beginn	3,19	27 +	140	—	II. 3.
Bo. I	Ulcusblutung, unbehandelt, etwa 1 Monat nach Beginn	2,41	30 ++	221	24	II. 4.
Uh.	Ulcusblutung 12 Tage nach Beginn	2,96	53 ++	233	—	II. 3.
Ge.	Blutung bei Bronchialcarcinom + Lungentuberkulose	2,85	53 (+++)	267	—	III. 2.
Gr.	Langdauernde Blutung aus Hämorrhoiden	2,05	30 (+++)	279	—	III. 4.
Lu.	Ulcusblutung 14 Tage nach Beginn	3,53	32 (+++)	281	—	II. 2.
Ni. II	Ulcusblutung 9 Tage nach Beginn	2,72	65 (+++)	292	—	II. 3.
Ho.	Dauernde Blutung bei Magencarcinom	3,11	15 (+++)	348	—	III. 4.
Schi.	Zustand nach kurzdauernder Genitalblutung	2,63	40 (+++)	418	—	II. 4.
He.	Langdauernde Ulcusblutung	3,06	37 ++	519	—	III. 2.
Mü.	Langdauernde Ulcusblutung	2,23	22 (+++)	533	—	III. 4.
Fö.	Langdauernde Ulcusblutung	1,41	50 ++	909	36	III. 4.
Ha.	Blutung bei Ulcus + Lungentuberkulose 16 Tage nach Beginn	2,41	41 ++	960	66	I. 4.

völliges Parallelgehen von Protoporphyringehalt und Zahl der fluoreszierenden Zellen ist freilich nicht zu erwarten. Wir hatten schon in der ersten Arbeit ausgeführt, daß das nicht der Fall sein könne. Das Vorkommen von fluoreszierenden Erythrocyten, die also einen Gegensatz zu nicht fluoreszierenden Erythrocyten bilden, weist darauf hin, daß nicht alle, sondern eben nur bestimmte Erythrocyten den fluoreszenzgebenden Stoff in sich tragen; die fleckförmige Verteilung des Porphyrins in der Erythrocytenpopulation hebt im Gegensatz

¹ Siehe Bemerkung am Schluß des Beitrages.

zur gleichmäßigen diffusen Verteilung eben die Träger der fluorescierenden Substanz von den anderen Erythrocyten ab. Ein und dieselbe Menge Proto-

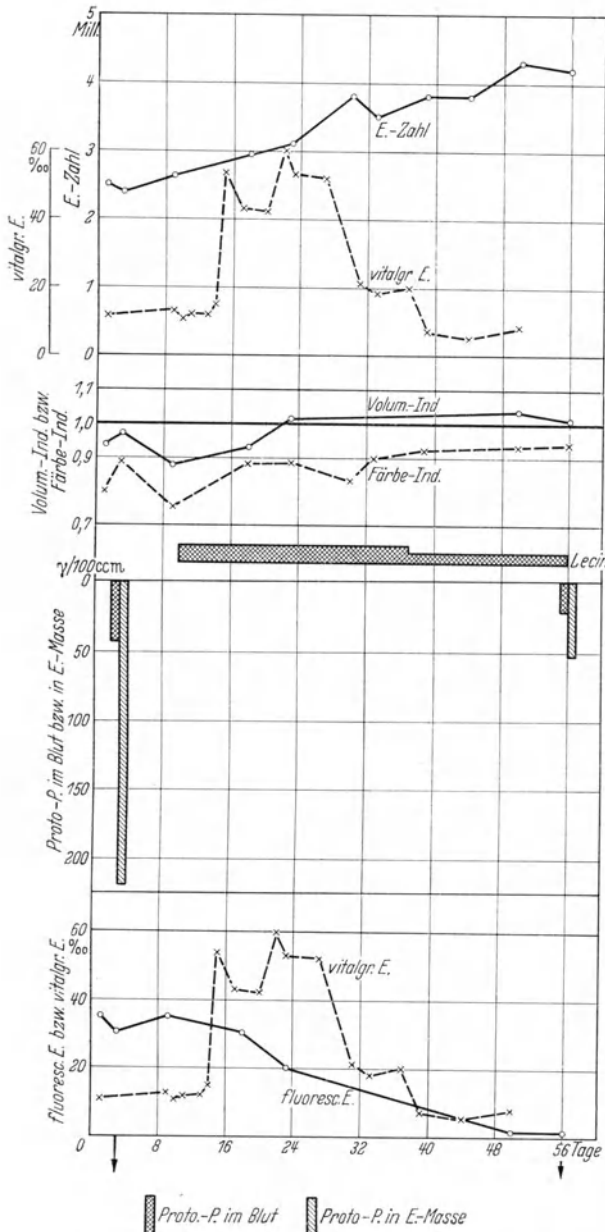


Abb. 9. Frieda Ro., 52 Jahre. Melaena bei Verdacht auf Ulcus duodeni. (16,5 g-% Hb. = 100%) — II. 4.

porphyrin, auf wenige oder auf viele Erythrocyten verteilt, wird eine ganz andere Zahl fluorescierender Erythrocyten ergeben, da immer nur diejenigen, die ein gewisses Mindestmaß von Porphyrin erhalten haben, als fluorescierende zur Beobachtung kommen können. Macht man sich diese Gedankengänge klar, so ist im Gegenteil die weitgehende Parallelität zwischen Zahl der fluorescierenden Zellen und Konzentration des Protoporphyrin in der E-Masse eher überraschend. Das stets gemeinsame Vorkommen von Porphyrinvermehrung und Vermehrung der fluorescierenden Zellen macht es — und darüber kann wohl kaum ein Zweifel sein — zum mindesten im Falle der Blutungsanämie sehr weitgehend wahrscheinlich, daß die fluoreszenzgebende Substanz tatsächlich Protoporphyrin — sei es auch in Verbindung mit anderen, etwa Eiweißkörpern — ist. Die innerhalb gewisser Grenzen vorhandene Parallelität von Protoporphyrinkonzentration und Zahl der fluorescierenden Zellen spricht unseres Erachtens dafür, daß diese fluorescierenden Zellen nicht irgendwelche beliebigen Erythrocyten sind, die irgendwoher zufällig Porphyrin adsorbiert haben (VANNOTTI), sondern daß tatsächlich, wenn überhaupt das Protoporphyrin in den Erythro-

cyten vermehrt ist, es an ganz bestimmte und nicht diffus an alle sonst ganz gleiche Erythrocyten gebunden ist. Daneben weist auch die Tatsache,

daß die fluoreszierenden Zellen bei allen Blutungsanämien ein ganz gesetzmäßiges Verhalten zeigen, darauf hin, daß sie keine zufälligen, sondern an bestimmte Entstehungsbedingungen gebundenen Gebilde sind.

Nicht nur in einzelnen Proben verschiedenartiger Fälle von Blutungsanämie läßt sich die Parallelität von Protoporphyringehalt und Zahl der fluoreszierenden Zellen zeigen, auch an einzelnen Fällen kann man sehr eindrucksvoll

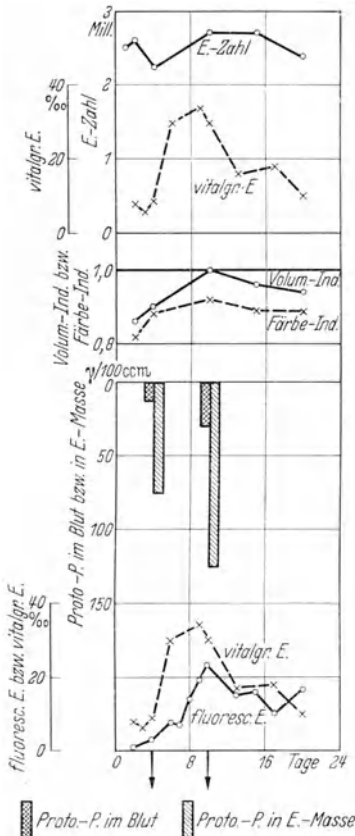


Abb. 10. Hans Pf., 40 Jahre. Hämatemesis und Melaena bei Ulcus ventriculi. (16 g-% Hb. = 100%) — II. 3.

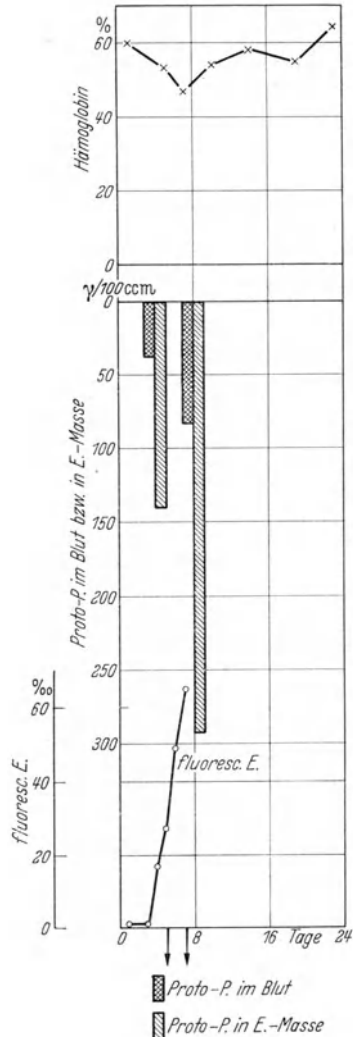


Abb. 11. Walter Ni., 36 Jahre. Hämatemesis und Melaena bei Ulcus ventriculi. (16,5 g-% Hb. = 100%) — II. 3.

dieses Verhalten aufweisen. Betrachten wir die Abb. 10, so sehen wir wieder den typischen Anstieg der fluoreszierenden Zellen nach einer Blutung. Kurz nach Beginn ihres Anstieges liegt die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten bei 75 γ -%; 6 Tage später sind die fluoreszierenden Zellen weiter angestiegen, und die Protoporphyrinkonzentration liegt bei 126 γ -%. Ein anderer Fall, der ebenfalls im Beginn des Anstieges zweimal untersucht werden konnte, zeigt diese Verhältnisse noch deutlicher (s. Abb. 11), da bei ihm der Anstieg der

fluoreszierenden Zellen steiler verläuft: an dem einen Tage 27⁰/₁₀₀ fluoreszierende Zellen und 140 γ -% Protoporphyrinkonzentration; 2 Tage später 65⁰/₁₀₀ fluoreszierende Zellen und 292 γ -% Protoporphyrin in der Erythrocytenmasse. — Ein weiterer Fall zeigt das Umgekehrte (Abb. 9): Mangelnde Spontanregeneration nach kurz dauernder Blutung. Vor Behandlung liegen die fluoreszierenden Zellen um 30⁰/₁₀₀, dementsprechend finden wir eine Protoporphyrinkonzentration von 221 γ -%; nach Eisenbehandlung Anstieg der Blutbildwerte unter Abfall der fluoreszierenden Zellen bis auf normale, d. h. nicht mehr auszählbare Werte, parallel dazu Abfall der Porphyrinkonzentration auf 53 γ -%, d. h. ein Wert, der nur unbedeutend oberhalb der oberen Normgrenze liegt. — Daß z. B. vor dem Anstieg der fluoreszierenden Zellen auch das Protoporphyrin nicht vermehrt ist, zeigt unter anderem der erste Fall der Tabelle 3: 3 Tage nach Beginn der Blutung fehlt der Anstieg der fluoreszierenden Zellen (der sich später noch eingestellt hat) — dementsprechend ist auch keine Vermehrung des Protoporphyrins zu finden.

Wenn wir nicht an mehr Fällen noch das Parallelgehen der beiden Bestimmungswerte haben zeigen können, so liegt das an äußeren Umständen, vor allem an der umständlichen und komplizierten Bestimmungsmethode des Protoporphyrins, die viel Zeit und auch viel Patientenblut erfordert —, daß eine weitgehende Parallelität herrscht, das glauben wir aber doch weitgehend wahrscheinlich gemacht zu haben. Da also die Protoporphyrinvermehrung nur auftritt, wenn auch die fluoreszierenden Zellen vermehrt sind, da weiter bei Einzelfällen sich ein Parallelgehen von fluoreszierenden Zellen und Protoporphyringehalt nachweisen läßt, halten wir die Schlußfolgerung für berechtigt: Die Substanz, die die rote Fluoreszenz der Erythrocyten — zum mindesten zunächst bei der Anämie nach Blutverlust bewirkt —, ist das Protoporphyrin, wobei die Frage seiner etwaigen Bindung an andere Substanzen zunächst offen zu lassen ist.

Wir sehen also: Bei einer nach Blutverlust eintretenden Anämie (wobei es sich gleich bleibt, ob die Blutung nach außen oder nach innen erfolgt) treten ganz regelmäßig im Blut unter den roten Zellen zahlreiche Elemente auf, die nicht nur morphologisch sich abweichend verhalten (Aussendung eines Fluoreszenzlichtes unter geeigneten Beobachtungsmethoden), sondern sich auch als chemisch anders zusammengesetzt erweisen (es ist der *Schluß* berechtigt, daß *in ihnen größere Mengen von Protoporphyrin enthalten sind*). Bei Spontanregeneration verschwinden sie von selbst wieder, bei mangelnder Spontanregeneration bleiben sie vermehrt vorhanden, sinken aber bei der medikamentös bedingten Regeneration dann ebenso ab wie sonst bei der spontanen.

Wir glauben damit gezeigt zu haben, daß — wenigstens zunächst *bei der Blutungsanämie* — *vorübergehend andersartige Erythrocyten gebildet* werden; vor allem aber ließ sich wahrscheinlich machen, daß diese Andersartigkeit nicht nur durch abweichendes morphologisches Verhalten, sondern auch *durch abweichende chemische Bestandteile charakterisiert* ist.

Spricht man von einer abweichenden Bildung, dann taucht zunächst die Frage auf: *Wo findet diese abweichende Bildung statt?*

Man sollte denken: im Knochenmark. Es ist nun zunächst auffällig, daß wir im Knochenmark in der Regel nicht mehr fluoreszierende Zellen sahen als im peripheren Blut und daß vor allem kernhaltige Zellen der roten Reihe keine Fluoreszenz aufweisen [vgl. SEGCEL (3)]. Es ist hier nicht der Ort, zusammen-

fassend die Erklärungsmöglichkeiten dafür zu besprechen. In einer zusammenfassenden Besprechung am Schluß wäre auf diese Probleme noch einmal näher einzugehen, da die verschiedenen Krankheitszustände sich hierin ganz gleich verhalten, und da somit eine gesonderte Besprechung unzweckmäßig wäre.

Hier wären nur die tatsächlichen Befunde im Knochenmark bei der Anämie nach Blutverlust zu erwähnen. Die *Tabelle 2* zeigt, daß wir 41 Sternalpunktate bei Anämie nach Blutverlust noch hinsichtlich der Fluoreszenz durchgesehen haben. Unterschiede bei Anordnung der Fälle nach Sitz der Blutung (äußere oder innere Blutung) sind nicht zu erkennen gewesen. Einzelheiten gibt die *Tabelle 4*. Wir ersehen daraus, daß bei Punktion in den Stadien, wo keine Vermehrung der fluoreszierenden Zellen in der Peripherie sich nachweisen läßt,

Tabelle 4.

Gleichmäßige Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten in Peripherie und Knochenmark	30 Fälle
Höherer Gehalt des Knochenmarks an fluoreszierenden Erythrocyten	3 „
Fehlende Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten in Peripherie und Knochenmark	8 „
<hr/>	
Vorkommen roter Protoplasmafluoreszenz der Leukocyten in Peripherie und Knochenmark	8 Fälle
Vorkommen roter Protoplasmafluoreszenz der Leukocyten nur im Knochenmark	19 „
Völliges Fehlen roter Protoplasmafluoreszenz der Leukocyten in Peripherie und Knochenmark	14 „

auch im Knochenmark keine Vermehrung — auch keine Fluoreszenz kernhaltiger roter Zellen — sich zeigen läßt. Sind die fluoreszierenden Zellen in der Peripherie vermehrt, so findet man sie auch im Knochenmark-Blutgemisch der Punktion, aber in der Regel etwa in derselben Zahl (Abweichung von $\pm 10\%$ der Zellwerte der Peripherie). Nur dreimal sahen wir deutlich mehr fluoreszierende Zellen im Knochenmark-Blutgemisch, doch blieb auch hier die Vermehrung geringfügig. In einem einzigen Falle haben wir in einer einzigen Zelle mit roter Fluoreszenz mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit einen kernhaltigen roten festgestellt [Einzelheiten s. SEGGEL (3)]; weitere Schlüsse lassen sich aus diesem vereinzelt Befund nicht ableiten. — Rötlich im Protoplasma fluoreszierende Zellen der Leukocytenreihe dagegen waren häufig zu finden; wir haben ihre Bedeutung in einer früheren Arbeit besprochen und wollen an dieser Stelle uns hier mit der Notiz ihres Vorhandenseins begnügen.

Zusammenfassung.

a) Die Vorgänge und Befunde im Blute bei der Anämie nach Blutverlust werden besprochen; gleichzeitig werden die Richtlinien für die hier getroffene Einteilung der Anämie nach Blutverlust ausgeführt und erläutert.

b) Die bei Anämie nach Blutverlust zu beobachtenden Typen der Verlaufsformen der fluoreszierenden Zellen werden geschildert und besprochen (Anstieg nach der Blutung — spontaner Abfall bei spontan gut oder genügend regenerierender Anämie — andauernde Erhöhung bei spontan nicht genügend regenerierender Anämie mit nachfolgendem Abfall nach entsprechender Behandlung).

c) An Einzeluntersuchungen bei verschiedenen Fällen und mehrfacher Untersuchung an Einzelfällen wird gezeigt, daß innerhalb gewisser Grenzen ein Parallelgehen zwischen Gehalt des Blutes an fluoreszierenden Erythrocyten und Konzentration des chemisch bestimmbaren Protoporphyrin in der Erythrocytenmasse festzustellen ist, so daß der Schluß gezogen wird, daß die in den Erythrocyten vorhandene fluoreszenzgebende Substanz tatsächlich dem Protoporphyrin entspricht.

d) Die fluoreszenzmikroskopischen Befunde an Knochenmarkspunktaten bei Anämie nach Blutverlust werden kurz geschildert.

III. Eisenmangelanämien und Eisenbehandlung.

In den letzten Jahren hat man mehrfach den Versuch gemacht, eine Gruppe von Anämien unter dem Begriff der Eisenmangelanämien zusammenzufassen (z. B. HEATH und PATEK, REIMANN, SCHUR).

Das Gemeinsame an diesen Anämieformen ist die Ansprechbarkeit auf medikamentöse Eisenzufuhr; daneben findet man bei diesen Fällen auch vielfach eine Übereinstimmung morphologischer Kriterien (Mikrocytose, begleitet zumeist von einer noch stärkeren Verminderung des durchschnittlichen Hämoglobingehaltes, als der Verminderung der Zellgröße entsprechen würde, damit eigentliche „hypochrome mikrozytäre Anämie“, WINTROBE). In diese Gruppe von Krankheiten fällt auch das, was man als „chronische Blutungsanämie“ bezeichnet hat (also die „mangelnde Spontanregeneration“, vor allem bei langdauernden Blutungen). Ferner gehört zu ihr unter anderem auch die Chlorose; sie ist ein Krankheitsbild, das mehr oder weniger ausgestorben schien. Doch sind neuerdings wieder Arbeiten erschienen, in denen Fallbeschreibungen als echter Chlorose aufgefaßter Krankheitsbilder enthalten sind (OLEF, PATEK und HEATH; vgl. auch ALDER). Neben der „chronischen Blutungsanämie“ stellt noch ein anderes Krankheitsbild die häufigsten Vertreter dieser Anämiegruppe; unter verschiedenen Namen beschrieben, scheint die Bezeichnung „essentielle hypochrome Anämie“ die am wenigsten vorgeifende zu sein, wie sie von SCHULTEN gewählt wurde, der kürzlich dieser Krankheit eine ausführliche Beschreibung gewidmet hat. Schließlich gehört zu der Gruppe der „Eisenmangelanämien“ noch mindestens ein Teil der nach Magen- und Darmoperationen (vor allem Resektionen) auftretenden Anämiefälle; von ihnen wurden die nach ausgedehnter Magenresektion zu beobachtende, nach einem Vorschlag von MORAWITZ vielfach als „agastrische“ bezeichnet. Besonders studiert sind diese Anämien nach Darmkanaloperationen im Tierexperiment; zumeist sind sie „eisenempfindlich“ (BUSSABARGER und JUNG bei Ratten; DRAGSTEDT, BRADLEY, MEAD sowie DUCUING, MILETZKY, SOULA und FONTÈS, KUNLIN, THIVOLLE bei Hunden). Daß auch eine „essentielle hypochrome Anämie“ nach vorhergehender Magenopreation beim Menschen öfters vorkommt, haben kürzlich FLEISCHHACKER und KLIMA beschrieben; daß natürlich auch Anämien vom Typ der Perniciosa bei solchen Zuständen vorkommen können, ist von diesen Autoren wie von vielen anderen ebenfalls hervorgehoben worden.

Die von uns beobachteten Fälle von „chronischer Blutungsanämie“, d. h. die Fälle von mangelnder Spontanregeneration nach einmaliger bis langdauernder Blutung sind in der vorhergehenden Arbeit besprochen worden. Die „essentielle hypochrome Anämie“ ist mit unserem hiesigen Beobachtungsgut leider recht

selten; nur 3 Fälle haben wir genügend lange verfolgen können. Fälle von echter Chlorose sind uns leider gar nicht zu Gesicht gekommen. An Fällen von Anämie nach Magenoperationen, die nicht wegen Carcinom vorgenommen wurden, verfügen wir über vier. Im ganzen ist es also ein relativ kleines Untersuchungsgut; es soll jedoch zur Ergänzung der Verhältnisse bei der Blutungsanämie dienen und unter dem Gesichtspunkt der Therapie mit dieser zusammenfassend besprochen werden. Einzelheiten vgl. Tabelle 5.

Methodik wie in II.

Ergebnisse. Die Fälle von essentieller hypochromer Anämie zeigten die typische Mikrocytose und zumeist einen noch stärker herabgesetzten Färbeindex; ein Fall zeigte nur nach Histamin freie Salzsäure, ein weiterer erwies sich als histaminrefraktär, während der dritte etwa normale Werte der Magensalzsäure nach Coffeinprobe-trunk erkennen ließ. — Ein Beispiel des *Verhaltens des Fluoreszenzphänomens* bei einem Fall von essentieller hypochromer Anämie gibt die Abb. 12; wie diese Blutkrankheit hinsichtlich ihres morphologischen Verhaltens (hypochrome Mikrocytose) der mangelnden Spontanregeneration nach Blutung ähnelt, so tut sie es auch hinsichtlich ihres Verhaltens in bezug auf Fluoreszenzphänomen und Protoporphyrinreaktion mit den Erythrocyten. Es findet sich im unbehandelten Stadium eine *Vermehrung der fluoreszierenden Zellen* und eine *Erhöhung der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten* (455 γ pro 100 ccm Erythrocyten-substanz bei 34 (+ +) $\%$ fluoreszierender Erythrocyten im unbehandelten Stadium bei dem einen Fall; 273 γ /100 ccm Erythrocytensubstanz Protoporphyrin bei 29 + + $\%$ fluoreszierender Zellen im unbehandelten Stadium bei dem anderen Fall). Nach

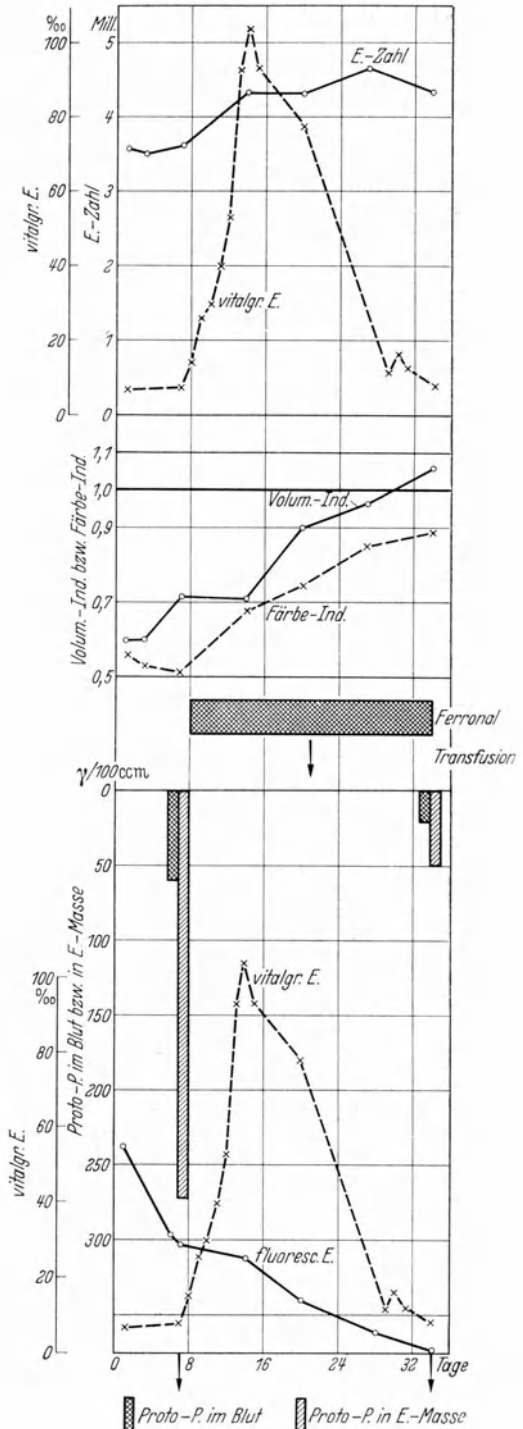


Abb. 12. Hans-Joachim Rei, 19 Jahre. Essentielle hypochrome Anämie. (16 g-% Hb. = 100%.)

Eisenbehandlung steigen die Vitalgranulierten unter Ausbildung einer Krise an, die fluorescierenden Zellen fallen zur Norm ab; ebenso konnte in dem Fall der Abb. 12 auch das Herabgehen der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten auf einen Wert nahe der oberen Normgrenze beobachtet werden (51 γ /100 ccm Erythrocytensubstanz Protoporphyrin bei nicht mehr auszählbaren fluorescierenden Zellen). — Der dritte Fall hatte keine beträchtliche Anämie (50% Hb, 4,0 Mill. Erythrocyten als Durchschnitt der Vorperiode); die Vermehrung der fluorescierenden Zellen war geringfügig (bis maximal 6 (+)⁰/₁₀₀) und fiel noch vor Einsatz der Eisentherapie zur Norm ab. Hier entwickelte sich keine Reticulocytenkrise nach Eisengabe; trotzdem war ein mäßiger Hämoglobinanstieg dadurch zu erreichen (17% in 32 Tagen).

Unter den Fällen von Anämie nach Magenresektion zeigte der eine bei Achylie eine normozytäre Anämie und Vermehrung der fluorescierenden Zellen bis 32⁰/₁₀₀; er sprach mit Reticulocytenkrise prompt auf Eisenmedikation an. Ein weiterer, vielfach zuvor behandelter Fall zeigte eine hypochrome Anämie, zeitweise mit starker Vermehrung der fluorescierenden Zellen (bis 100⁰/₁₀₀); er sprach ebenfalls auf Eisentherapie an. Ein dritter Fall endlich hatte früher eine auf Eisen reagierende mikrozytäre Anämie gezeigt; jetzt lagen seine Werte im unbehandelten Stadium um 68% Hämoglobin und 3,6 Mill. Erythrocyten. Die fluorescierenden Zellen waren nicht vermehrt; er reagierte jetzt nicht auf Eisen.

Wir haben die Schilderung der obigen Fälle hier angeschlossen, um noch einmal abschließend auf die Wirkung der Eisentherapie bei der „Eisenmangelanämie“ und ihr Verhältnis zu dem Fluorescenzphänomen, mithin dem Protoporphyringehalt der Erythrocyten, zu besprechen.

Wir sahen aus Obigem, daß sich die Fälle von nicht durch Blutung bedingter Eisenmangelanämie ähnlich der Blutungsanämie verhalten, was die Verhältnisse des Fluorescenzphänomens und der Protoporphyrinkonzentration angeht.

Eine Vermehrung der fluorescierenden Zellen fehlte in der Regel bei den Fällen von Blutungsanämie, bei denen die Erythrocytenzahl nicht unter 3 Millionen absank (gelegentlich war aber auch oberhalb dieser Grenze eine schwache vorübergehende Vermehrung dieser Zellen zu sehen). Bei den Fällen von anderer Eisenmangelanämie fehlte eine Vermehrung der fluorescierenden Zellen, wenn die Werte des Hämoglobins nicht unter 50% bzw. die Erythrocytenzahl nicht unter 4 Millionen lag. Bei allen anderen Fällen war ganz gleichmäßig eine Vermehrung der fluorescierenden Zellen und, soweit bestimmt, auch der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten zu sehen.

Eine unter erheblicher vorübergehender Vermehrung der Reticulocyten (nach vorhergehender Periode nachweisbarer mangelnder Spontanregeneration des roten Blutbildes) einhergehende, an einem Anstieg von Erythrocyten und Hämoglobin erkennbare Wirkung der Eisentherapie bei den „Eisenmangelanämien“ haben wir stets und nur dann gesehen, wenn die fluorescierenden Erythrocyten (und damit, soweit bestimmt, die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten) über normalem Niveau lagen (Beispiele dafür geben die Abb. 5, 8 und 9 sowie die Abb. 12). Unter der Wirkung der Eisentherapie fallen die fluorescierenden Zellen (und soweit bestimmt die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten) zur Norm ab (und bleiben nur gelegentlich noch etwas oberhalb der oberen Normgrenze für einige Zeit bestehen).

Wenn auf Eisentherapie hin keine Reticulocytenkrise eintrat, trotzdem aber aus dem Kurvenverlauf auf eine Beschleunigung der Regeneration durch diese Medikation zu schließen war, so war in der Regel eine spontane Reticulocyten-

krise kurz vorher gegangen; auch in diesen Fällen lagen die fluoreszierenden Zellen (und soweit bestimmt, die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten) hoch und fielen unter dem Einfluß der Eisentherapie zur Norm ab (Beispiel Abb. 4).

Wenn die Regeneration stockt und die Zahl der fluoreszierenden Zellen nicht oder nicht mehr über der Norm liegt, dann bleibt die Eisentherapie in der Regel wirkungslos (Beispiel auf Abb. 6) oder unter dem HEATHSchen Optimum (s. obige Beispiele im Text).

Optimale Wirkung der Eisentherapie konnten wir damit *nur in den Fällen*, bei denen auch die *Zahl der fluoreszierenden Zellen deutlich erhöht war* (bzw. soweit bestimmt, die *Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten oberhalb der Norm lag*), antreffen.

Die Wirkung der Eisentherapie fanden wir nicht abhängig von dem morphologischen Typ der Anämien (eine solche Abhängigkeit war ja z. B. seinerzeit von WINTROBE als Arbeitshypothese entwickelt worden).

Wir fanden prompte Wirksamkeit der Eisentherapie sowohl bei normozytären Anämien (Beispiele Abb. 4 und 5, bei geringgradig mikrozytären Anämien (Beispiel Abb. 9), wie bei ausgesprochen mikrozytären Anämien (Beispiele Abb. 8, Abb. 12). Eine ausgesprochene Mikrocytose konnten wir in der Regel nur bei langdauernden Blutungen und bei der essentiellen hypochromen Anämie sehen; eine mangelnde Spontanregeneration, die auf Eisentherapie prompt in gute Regeneration umschlug, fanden wir aber auch bei kurzdauernden und einmaligen Blutungen (im Sinne der in der ersten Arbeit entwickelten Definition). Die mikrozytäre Anämie ist nach unseren Erfahrungen also in der Regel eisenempfindlich, aber nicht *nur* mikrozytäre Anämien sind eisenempfindlich.

Auch über die *Form der angewandten Therapie* wären noch einige Worte zu sagen. Zusammenfassende Arbeiten über die Eisentherapie menschlicher Anämien vom pharmakologischen Standpunkt aus sind mehrere in den letzten Jahren erschienen; verwiesen sei in Einzelheiten auf die ausgezeichneten Ausführungen von LINTZEL und von STARKENSTEIN. Allgemein wird angenommen, daß ionisiertes Eisen in Ferroform gut resorbiert wird; ob es nur in Ferroform resorbiert werden kann, ist noch umstritten. Aus der Tatsache, daß Ferroionen sicher wirksam sind, ist auch weiter geschlossen worden, daß das Eisen dem Organismus pharmakologisch in dieser Form angeboten werden muß. „Es ist von kleinen Dosen von Ferrochlorid mit aller Sicherheit das zu erreichen, was von großen Dosen von Ferrum reductum nur bei Anwesenheit entsprechender Säuremengen, also bedingt, erreicht werden kann und was von einfachen Ferriverbindungen auch in größeren Dosen nicht erwartet werden darf“, so hat STARKENSTEIN seinen Standpunkt formuliert. — Allgemein wird angenommen, daß das Ferrum reductum durch die Einwirkung der Magensalzsäure Ferroionen entstehen läßt, und daß diese die Therapie wirksam machen, so daß Behandlung mit Ferropräparaten und reinem Eisen etwa auf dasselbe hinausläuft. Daneben lassen sich an Eisenverbindungen in pharmakologischer Hinsicht die Ferriverbindungen unterscheiden, von denen die dissoziierten eiweißfällend, d. h. ätzend wirken, so daß sie klinisch nicht gegeben werden können; anders steht es mit den Ferriverbindungen, die das Eisen als „Komplex“ enthalten (wie z. B. Ferrum oxydatum saccharatum u. ä.). Dieser Komplex zerfällt im sauren Milieu des Magens, und es

Gruppe 1. Titrationsversuch über 30 fr. HCl nach Coffeinreiztrunk					Gruppe 2. Titrationsversuch 1—30 fr. HCl nach Coffeinreiztrunk				
Reticulo- cyten vor Fe- Behand- lung in ‰	Reticulo- cyten Max. in ‰	Durchschnitt- liche Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten vor Eisen- behandlung in ‰	Hb- Anstieg in %/Tag	Fall Nr.	Reticulo- cyten vor Fe- Behand- lung in ‰	Reticulo- cyten Max. in ‰	Durchschnitt- liche Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten vor Eisen- behandlung in ‰	Hb- Anstieg in %/Tag	Fall Nr.
Ferrum reduct.									
18	29	20 (++)	0,8	3					
20	88	30	1,4	16					
20	92	20	1,1	17					
Stabilisierte Ferroverbindung									
8	104	30	2	21	15	42	20	1,3	4
					24	36	70	0,8	5
Ferri-Eiweißkomplex (Lecinpulver 2—9 g = 0,2—0,9 g Fe pro Tag,									
14	62	33 (+++)	1	1	10	—	15	∅	4
12	60	35	1	6	15	40	70	0,5	5
10	10	80	1,1	7	25	123	35	2	15
20	104	15	1,5	12	8	24	15	1,8	20
20	93	18	1,4	14					
19	123	20	1	19					

entsteht in kleinen Mengen Ferrihydroxyd, aus dem unter der Wirkung wieder der Magensalzsäure Ferroionen abgespalten werden können; nach STARKENSTEIN sollen nur „sehr große“ Dosen solcher Präparate bei geeigneten Anämiefällen den Ferroverbindungen ähnliche Resultate geben, ohne daß jedoch diese großen Dosen imstande wären, die Wirkung kleiner Mengen von Ferrochlorid zu erreichen. — Schließlich werden noch Eisenverbindungen mit komplexer Bindung des Eisens im Anion therapeutisch gebraucht (vom Typ des Ferricitratammonium u. ä.), die klinisch gute Resultate geben, während es von Eisenpräparaten in eigentlicher organischer Bindung des Eisens (d. h. Bindung des Fe an C oder über N an C) bekannt ist, daß sie keine therapeutischen Effekte entfalten. (Von den neuerdings mehrfach empfohlenen intravenös zu gebenden Eisenpräparaten vom Typus des Ce-Ferro wollen wir hier absehen; vgl. HEILMEYER und PLÖTNER).

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges von Fluoreszenzphänomen bzw. Protoporphyringehalt der Erythrocyten mit der Einwirkung der Eisentherapie war es für uns auch von Interesse, die Wirkung verschiedenartiger Eisenpräparate von diesem Standpunkt aus zu studieren. Wir haben einmal *Ferrum reductum* (in Dosen von durchschnittlich 3mal 1 g täglich, gelegentlich mehr oder weniger; s. Tabelle 5) gegeben. Weiter haben wir Ferropräparate verwandt, bei denen durch Zusatz sog. „Stabilisatoren“ (d. h. vor Oxydation schützender Bestandteile) ein Erhaltenbleiben des Eisens in der Ferrostufe erzielt war. (*Ferrostabil* in Dosen von durchschnittlich etwa 3mal 2 Pillen pro Tag; *Ferronal* = stabilisiertes Ferroeisen in anorganischer Bindung in Dosen von 3mal 3 Pillen täglich.) Schließlich haben wir noch ein Präparat vom Typ der an einen Komplex angelagerten Ferriverbindungen gegeben. (*Lecin* in Pulver; hergestellt durch Einwirkung von Milcheiweiß auf Ferriverbindungen; gibt bei Ausschwemmung mit Wasser keine Blaureaktion nach Zusatz von Ferrocyanalkalium, wohl aber nach Behandlung mit n/10 HCl oder stark saurem Magensaft; Dosierung s. Tabelle 5.)

belle 5.

Gruppe 3. Freies HCl nur nach Histamingabe nachweisbar					Gruppe 4. Freies HCl auch nach Histamingabe nicht nachweisbar				
Reticulo- cyten vor Fe- Behand- lung in ‰	Reticulo- cyten Max. in ‰	Durchschnitt- liche Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten vor Eisen- behandlung in ‰	Hb- Anstieg in %/Tag	Fall Nr.	Reticulo- cyten vor Fe- Behand- lung in ‰	Reticulo- cyten Max. in ‰	Durchschnitt- liche Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten vor Eisen- behandlung in ‰	Hb- Anstieg in %/Tag	Fall Nr.
(3 g pro Tag):									
25	134	20	1,1	18	20	179	20	1,2	8
					15	84	20	1	9
					13	122	18	1,5	13
(0,07—0,27 g Fe pro Tag):									
					21	45	35	0,3	10
					22	65	44	0,6	11
im Durchschnitt 4,4 g = 0,44 g Fe pro Tag):									
4—5	13	sp.	0	2	15	30	50	0	10
					10	30	40	0	11

Von unseren langdauernd beobachteten Fällen sind 21 sicher für die Abschätzung der Eisenwirkung brauchbar (genügend lange Vorbeobachtungsdauer mit Konstanz der Blutbildwerte, Fehlen anderer Behandlungsmaßnahmen mit Einfluß auf die Blutbildung usw.). Zu einem Teil konnten die Fälle auch in zwei Perioden mit verschiedenen Präparaten behandelt werden, so daß ein Vergleich der Wirkung dieser möglich wurde. — Will man sich ein Bild von der Wirksamkeit einer Eisenbehandlung machen, dann ist es zweckmäßig, den durchschnittlich erreichten Hämoglobinanstieg pro Tag zu berechnen. HEATH hat in einer großen Anzahl geeigneter Fälle gezeigt, daß eine Eisenwirkung als optimal anzusprechen ist, wenn der durchschnittliche Hämoglobinanstieg mindestens 1% pro Tag beträgt. Daß daneben auch aus dem Verlauf der Reticulocytenwerte auf die Wirkung der Eisenbehandlung geschlossen werden kann, war schon oben ausgeführt.

Bei den vorhin geschilderten Beziehungen zwischen pharmakologischer Eisenwirkung und Salzsäuregehalt des Magensaftes schien es geboten, eine Gruppierung der Fälle nach dem Ergebnis der fraktionierten Ausheberung vorzunehmen (und damit die Ergebnisse derjenigen Fälle, bei denen eine derartige Untersuchung nicht vorgenommen wurde oder nicht möglich war — z. B. Oesophagusvaricen —, fortzulassen). Wir sehen aus Tabelle 5, daß folgende Gruppen unterschieden wurden:

1. Anstieg der sog. freien HCl nach Coffeinreiztrunk über 30 Titrationswerte
2. „ „ „ „ „ „ „ „ auf 0—30 Titrationswerte
3. Fehlen „ „ „ „ „ „ „ „ sog. freie HCl nach Histamin vorhanden
4. „ „ „ „ „ „ „ „ und nach Histamin.

Betrachten wir entsprechend Tabelle 5 die Ergebnisse der Eisenbehandlung mit Ferrum reductum, so sehen wir, daß unabhängig von der Salzsäuresekretion fast in allen Fällen der tägliche Hämoglobinanstieg über 1% liegt. — Die

stabilisierten Ferropräparate zeigen Anstiegswerte bis 2% pro Tag; daß bei ihnen in der Gruppe der fehlenden Salzsäure nur geringe Anstiegswerte vorkommen, liegt wohl an dem kleinen Material, während wir sonst auch hier befriedigende Ergebnisse sehen konnten. Auf jeden Fall ist die Therapie mit Ferrum reductum mit großen Dosen (3 g mindestens) der Behandlung mit kleinen Mengen Eisen in Ferroform mindestens ebenbürtig. — Bei den Ferriverbindungen sehen wir bei Vorhandensein genügender Mengen freier Salzsäure Anstiegswerte, die das HEATHsche Optimum mindestens erreichen, öfters noch überschreiten; zumeist entwickelte sich dabei auch eine stark ausgeprägte Reticulocytenwelle. Die Menge des gegebenen Eisens liegt hier mit durchschnittlich 0,44 g pro Tag nur etwa in der Höhe der doppelten Eisenmenge, die in Ferroform gegeben wurde, und wesentlich niedriger als die Eisenmenge, die als Ferrum reductum gegeben wurde. Es erscheint somit sicher, daß von Eisenverbindungen, die Ferrieisen an Eiweiß- usw. -komplexe angelagert enthalten, bei Vorhandensein genügender Salzsäuremengen auch in relativ kleinen Dosen Eiseneffekte erwartet werden können, die dem des Ferrum reductum oder des Ferroeisens völlig gleichen. Anders steht es mit solchen Präparaten bei Vorhandensein nur geringer Salzsäuremengen: Hier stehen Versager neben guten Erfolgen, während bei Fehlen freier Salzsäure die Wirkung der Eisenbehandlung mit solchen Präparaten in der Regel ausbleibt.

Unser Standpunkt zur Frage der Wahl eines Mittels zur Eisenbehandlung wäre also folgendermaßen zu formulieren: Ferrum reductum in großen Dosen (3 g) und Ferropräparate in kleinen Dosen (0,07—0,27 g) wirken etwa gleichartig, nur ist das Ferrum reductum schlechter verträglich (Magenbeschwerden, Aufstoßen usw.). Ferriverbindungen, an Eiweiß und ähnliche Komplexe angelagert, wirken bei Vorhandensein genügender Mengen von Magensalzsäure auch in relativ kleinen Dosen (um 0,4 g Eisen) wie Ferrum reductum und stabilisierte Ferropräparate; bei Anwesenheit geringer Magensalzsäuremengen wird ihre Wirkung unzuverlässig, um bei Fehlen freier Salzsäure in der Regel auszubleiben.

Aus der Tabelle 5 geht ebenfalls mit Deutlichkeit hervor, daß in den Fällen vorhandener Eisenwirkung auch die Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten erhöht war. Im Gegensatz zu manchen Angaben fanden wir, daß auch nach einer Blutung infolge Krebsleidens (z. B. massive vorübergehende Blutung bei Magencarcinom) sich häufig bei Eisenbehandlung eine in typischer Weise ablaufende Besserung des Blutbildes einstellt.

Als *Resumé unserer Beobachtungen* über den Zusammenhang von Fluoreszenzphänomen bzw. Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten und Wirkung der Eisentherapie können wir also folgendes sagen: Eisenmangelanämien zeigen eine Vermehrung der fluoreszierenden Zellen bzw. der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten — bei Wirksamwerden der Eisentherapie sinken die der fluoreszierenden Zellen und die Konzentration des Protoporphyrins in den Erythrocyten zur Norm ab. Eine Besprechung der daraus ableitbaren Folgerungen soll dem letzten Abschnitt vorbehalten bleiben.

Zusammenfassung.

a) Untersuchungen an sog. „Eisenmangelanämien“, die nicht infolge Blutung entstanden waren, ergaben, daß bei ihnen ebenso wie bei nicht spontan regenerierenden Blutungsanämien eine Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten bzw. der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten zu finden ist.

b) Eine Zusammenstellung der Effekte der Eisenbehandlung an geeigneten Fällen (Eisenmangelanämien mit Einschluß nicht spontan regenerierender Blutungsanämien) ergab, daß Ferrum reductum und stabilisierte Ferropräparate unabhängig von der Sekretion der Magensäure etwa gleiche Wirkungen entfalten; an einen Komplex (wie Eiweiß) angelagerte Ferriverbindungen wirken *sicher* nur bei Vorhandensein genügender Mengen freier Salzsäure im Magensaft, dann aber auch in relativ niedriger Dosierung. Der Effekt der Eisenbehandlung zeigt sich neben einer Blutbesserung in einer Normalisierung der Werte der fluoreszierenden Erythrocyten bzw. der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten.

IV. Die Anaemia perniciosa.

Seit der Entdeckung der Heilwirkung, die die tierische Leber auf das Krankheitsbild der Anaemia perniciosa entfalten kann (WHIPPLE, MINOT, MURPHY), war das Interesse der Klinik wie der Forschung vorwiegend auf die nähere Analyse der Vorgänge gerichtet, die bei der Leberbehandlung im Organismus einsetzen; noch mehr aber befaßte man sich mit der näheren Erforschung des wirksamen Faktors der Leber selbst. Das zweite Problem ist trotz aller Arbeit auch heute noch nicht gelöst; in der Erforschung der Beziehungen zwischen Leberfaktor und seiner Wirkung auf den perniziös Anämischen sind wertvolle Aufschlüsse erreicht worden. Vor allem die Pathogenese der Krankheit ist im Verlauf dieser Untersuchungen dem Verständnis näher gerückt worden, als es CASTLE und seinen Mitarbeitern gelang, das Fehlen des als „intrinsic factor“ bezeichneten Prinzips im Magensaft der Perniciosakranken aufzudecken.

Sicher sind damit noch nicht alle Fragen gelöst: Ob z. B. das Fehlen des Perniciosafaktors oder besser der Bildungsmöglichkeit des Perniciosafaktors aus der Nahrung das einzig wirksame Prinzip darstellt oder ob daneben ein hypothetischer „Gifffaktor“ mitspielt, den der Leberfaktor nur zu paralisieren hat, scheint noch umstritten. Auf jeden Fall aber hat die Entdeckung der Leberwirkung mit den daraus sich ableitenden Untersuchungen eine Förderung der Krankheitseinsicht gebracht, die noch vor 15 Jahren in keiner Weise absehbar gewesen wäre.

Vergleichsweise ist demgegenüber die Aufklärung der Vorgänge im Organismus des unbehandelten Perniciosakranken eher etwas in den Hintergrund getreten. Aber auch hier haben die letzten Jahre eine Erweiterung der Kenntnisse gebracht, die auch ihrerseits das Verständnis des Krankheitsbildes wesentlich förderten. Vor allem die — genau genommen wiedererfundene oder -gefundene — Methode der bioptischen Knochenmarksuntersuchung hat das Muttergewebe des Blutes auch bei dieser Krankheit dem Interesse nahe gebracht. Versucht man das bisher bekannte in eine Formulierung zusammenzufassen, müßte sie etwa folgendermaßen lauten: Bei der unbehandelten Perniciosa liegt eine Reibungsstörung im Knochenmark vor. Elemente, die auch beim Normalen sich vereinzelt vorfinden, sind stark vermehrt (basophile große Erythroblasten), und die Ausreifung der roten Zellen geht mindestens zum Teil andere Wege, als man das normalerweise findet. SCHULTEN hat diesen Standpunkt neulich überzeugend (und wie wir auch auf Grund eigener Untersuchung glauben, zutreffend) formuliert; damit wird die alte Theorie vom „Rückfall in die embryonale Blutbildung“ mehr und mehr unwahrscheinlich, nachdem schon früher gewichtige

Bedenken gegen sie vorgebracht werden konnten (z. B. LIVADAS) — soweit sich nicht ein Kompromiß aus beiden Anschauungen entwickeln lassen wird, der eben diese Reifungsstörung als einen Rückfall in embryonale Blutbildung betrachtet. Neben dieser Störung der Erythropoese finden wir eine, wenn auch weniger ausgeprägte, so doch deutliche Störung der Leuko- und Thrombopoese.

Die kennzeichnenden Befunde der Anaemia perniciosa in ihrem unbehandelten Stadium im peripheren Blut sind vor allem morphologischer Natur. Das Serum zeigt ebenfalls typische, aber weniger für die Krankheit selbst charakteristische Veränderungen. Seine Konzentration ist meist vermindert, der Fett- und Lipoidgehalt eher niedrig (BÜRGER). Über den Farbstoffgehalt wird noch später zu sprechen sein. — Die morphologischen Veränderungen der Erythrocyten sind teils solche, wie sie allgemein schweren Anämien zukommen (Anisocytose, Polychromasie, Poikilocytose usw.), teils aber finden sich Besonderheiten, die für die Krankheit selbst charakteristisch sind: Vor allem sind es die „abnorm großen hämoglobinreichen, meist ovalen“ Zellen, über deren besondere Stellung unter dem Namen „Megalocyten“ unendlich viel geschrieben und gestritten worden ist, ohne daß Einigkeit erreicht worden wäre. Eines ist aber sicher: Bei der unbehandelten Anaemia perniciosa findet sich eine erhebliche Zunahme des mittleren Durchmessers der Zellen bei Vorhandensein einzelner ganz abnorm großer Elemente, die über 10—12 μ Durchmesser Wert aufweisen (GÜNTHER, PRICE-JONES). Aber nicht nur der mittlere Durchmesser, sondern auch das durchschnittliche Volumen der Zellen ist in der Regel erhöht; damit entsteht nicht nur eine „Makroplanie“ (GÜNTHER), sondern auch eine wirkliche Makrocytose (nur bei sehr starker Anisocytose kann der Durchschnittswert des Volumens wieder in den Normbereich fallen; s. bei SEGCEL). Die Reticulocytenzahl der unbehandelten Perniciosa liegt immer niedrig. Kernhaltige Erythrocyten sind häufig anzutreffen — auch hier gilt für die grundsätzliche Scheidung zwischen „Normo“-blasten und „Megal“-blasten das oben Gesagte. — Für die weißen Blutkörperchen sind Leukopenie mit Hypersegmentierung der relativ und absolut meist verminderten Granulocyten — für die Thrombocyten eine oft erhebliche Verminderung das Charakteristikum dieser Phase.

Die chemischen Bestandteile der Erythrocyten — abgesehen vom Blutfarbstoff — sind für die Anaemia perniciosa offenbar noch nicht befriedigend erforscht. Angaben über die Phosphatide wechseln (BÜRGER fand meist Verminderung; s. auch WILLIAMS, ERICKSON und Mitarbeiter). Das Neutralfett wird als vermindert angegeben (BÜRGER sowie WILLIAMS, ERICKSON und Mitarbeiter), ebenso der Cholesteringehalt; ob Cholesterinester vorkommen, scheint noch umstritten (BÜRGER: „Fehlen mit Sicherheit“; WILLIAMS, ERICKSON und Mitarbeiter: Absolut und relativ vermehrt).

Der Hämoglobingehalt der Erythrocyten ist durchschnittlich größer als normal, jedoch nur um so viel, als die Zellen eben größer sind als normale; die Sättigung des Erythrocytenstromas mit Hämoglobin ist also nicht höher als in der Norm. Daß das Hämoglobin bei Anämien und damit auch bei der unbehandelten Perniciosa sich anders verhält in bezug auf seine Sauerstoffbindungsfähigkeit, ist erstmalig von HENDERSON sowie von RICHARDS und STRAUSS gezeigt und kürzlich von ISAC, MATTHES, YAMANAKA bestätigt worden (Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, damit erleichterte Sauerstoffabgabe).

doch unterscheidet sich die Anaemia perniciosa hierdurch offenbar nicht von anderen Anämien.

Der Hämoglobinstoffwechsel der unbehandelten Perniciosa steht unter dem Zeichen der vermehrten Hämolyse. Im Serum ist vermehrtes Bilirubin, auch häufig Hämatin nachweisbar — im Stuhl und Urin findet sich vermehrte Urobilin- bzw. Urobilinogenausfuhr. Berechnungen haben ergeben, daß trotz der niedrigen Reticulocytenzahl bei konstantem Blutbild Neubildung und vermehrte Zerstörung sich die Waage halten bzw. daß bei progressiven Fällen das Absinken des Hämoglobingehaltes der vermehrten Urobilinbildung entspricht (HEILMEYER). Offenbar ist aber nicht die Hämolyse, sondern die veränderte Blutzellbildung im Knochenmark das Primäre, doch sind hierüber die Ansichten geteilt.

Besonderes Interesse beanspruchen die Beziehungen der Hämolyse bzw. der Hämoglobinbildung zum Porphyrinstoffwechsel. BORST und KÖNIGSDÖRFFER schreiben darüber folgendes: „Am ausgeprägtesten finden wir nun embryonale Blutbilder bei der perniziösen Anämie. Wir haben seither unsere sämtlichen Fälle von perniziöser Anämie, die ein ausgeprägtes Blutbild aufwiesen, jeweils sofort nach der Sektion untersucht und fanden tatsächlich im Knochenmark Erythro- und Megaloblasten mit hohem Porphyringehalt, zumeist Protoporphyrin, vereinzelt Koproporphyrin. Bei keinem dieser Fälle fanden sich Blutbildungs-herde in der Leber. Die porphyrinführenden Zellen wurden aber auch im Blute und in der Milz gefunden. An Blutbildern von perniziöser Anämie der Pferde wurden diese Befunde bestätigt.“ Wir haben schon früher zu diesen Ausführungen Stellung genommen und besonders darauf hingewiesen, daß die sog. perniziöse Anämie der Pferde nosologisch von der menschlichen sehr verschieden ist. Wir werden auch noch weiterhin diese Angaben näher besprechen müssen. Leider fehlen bei BORST und KÖNIGSDÖRFFER Angaben darüber, in welchem Vorbehandlungszustand das Knochenmark untersucht wurde (fixiert, aufgeschwemmt usw.). — DUESBERG hat ferner Untersuchungen über die Porphyrinausscheidung bei der Anaemia perniciosa veröffentlicht, die viel zitiert wurden: Er fand in der Mehrzahl der Fälle vor der Behandlung erhöhte Porphyrinmengen im Harn, während unter Leberbehandlung ein Rückgang dieser Ausscheidung zu beobachten war. Diese Untersuchungen sind seitdem vielfach wiederholt worden; im allgemeinen findet sich die Angabe bestätigt, daß die unbehandelte Anaemia perniciosa eine erhöhte Porphyrinurie aufweist. Das ausgeschiedene Porphyrin ist Koproporphyrin; anderes Porphyrin, insbesondere Uroporphyrin hat sich bei der Anaemia perniciosa im Urin bisher nicht finden lassen (WALDENSTRÖM). Ebenso wie das normalerweise im Harn vorkommende Koproporphyrin (FINK) gehört auch das bei der Perniciosa ausgeschiedene zur Modifikation I (DOBRINER und BARKER). Eine Besonderheit ist also in der erhöhten Ausscheidung ohne weiteres nicht zu erblicken, da auch bei anderen Blutkrankheiten mit erhöhtem Blutumsatz solche Werte auftreten können. Man betrachtet die Koproporphyrin-I-Ausscheidung nicht als Abbauprodukt des Blutfarbstoffes (z. B. bei LIBOWITZKI und SCHEID); das wäre auch völlig unverständlich, da bekanntermaßen das normale Hämoglobin sich von der Modifikation III ableitet (FISCHER). Wohl aber kann man die Ausscheidung des Kopro-P I nach einer Hypothese von DOBRINGER als Maß für die hämopoetische Tätigkeit nehmen. — Im Serum von Perniciosakranken soll gelegentlich auch Kopro-P angetroffen werden (VANNOTTI).

Über den Porphyrinbefund in den Erythrocyten hatten wir vor einiger Zeit eine Mitteilung erscheinen lassen (SEGCEL); auf diese Befunde soll weiter unten ausführlich eingegangen werden. VANNOTTI hat jetzt in seiner sehr lesenswerten Monographie „Porphyrine und Porphyrinkrankheiten“ angegeben, daß man bei der Anaemia perniciosa im Blut eine deutliche Vermehrung des Porphyrins, und zwar vor allem des Protoporphyrins finden kann; an anderer Stelle schreibt er von „sehr hohen Werten des Protoporphyrins bei der unbehandelten Perniciosa“. Daß diese Angaben mit unseren Befunden in Widerspruch stehen, wird weiter unten ausgeführt werden. — Ebenso hat VANNOTTI im Knochenmark in 2 Fällen „eine auffallend hohe Konzentration von Protoporphyrin“ gefunden (unbehandelte Fälle?). — Auch im Stuhl finden sich bei der Anaemia perniciosa vermehrte Porphyrinmengen, die zum Teil wohl aus der Galle stammen, zum anderen Teil aber wohl durch den bei der stets vorhandenen Achylie verständlichen abnormen Bakteriensynergismus aus der Nahrung gebildet werden, soweit diese entsprechende porphyrinogene Substanzen enthält (BRUGSCH).

Damit hätten wir in kurzen Zügen die Situation der unbehandelten Anaemia perniciosa skizziert. Unter der Leberbehandlung bilden sich mehr oder weniger rasch die Veränderungen zurück. Morphologisch finden wir im Blut die Reticulocytenkrise, häufig begleitet von einer leukämoiden Ausschwemmungsphase der weißen Reihe (BRUGSCH). Die Symptome des erhöhten Blutzerfalls gehen zurück (Absinken des Bilirubinspiegels und der Urobilin- und Urobilinogenausscheidung); das Knochenmark verändert sehr schnell seine Zusammensetzung (s. bei SCHULTEN), die Porphyrinausscheidung im Urin fällt ab. — Bei dauernder Zufuhr des Leberprinzips ist morphologisch im Blut und im Knochenmark die (genau genommen fortbestehende) Perniciosa nicht mehr oder nur sehr schwer und nicht mehr mit Sicherheit festzustellen. Daß andere Zeichen der Krankheit (Magenschleimhautatrophie mit Salzsäuremangel, Nervensymptome u. a. m.) nicht verschwinden oder sogar fortschreiten können, ist bekannt.

Wir haben uns bemüht, auch bei der Anaemia perniciosa das Fluoreszenzphänomen der Erythrocyten zu studieren und die daraus sich ergebenden Folgerungen zu untersuchen. Bereits in früheren Mitteilungen haben wir kurz einige Befunde schildern können, die im folgenden nunmehr genau zusammenfassend dargestellt sein.

Methodik wie in II.

Über die Gesamtzahl der Untersuchungen orientiert die *Tabelle 6*. In einer Anzahl von Fällen haben wir nur stichprobenartige Untersuchungen machen können, die je nach der Behandlungsphase die aus der Reihenuntersuchung des einzelnen Falles bekannten Ergebnisse bestätigten; in 46 Fällen aber haben wir mindestens 5, in 36 Fällen über 10 Untersuchungen, d. h. also eine vollständige Analyse der Veränderungen während des Behandlungsablaufes, vornehmen können. Das Maximum der Untersuchungszahl (d. h. vollständiges Blutbild mit Bestimmung der Reticulocyten und des Fluoreszenzphänomens liegt bei 42 pro Fall.

a) Verhalten der fluoreszierenden Zellen. Betrachten wir zunächst das Verhalten des Fluoreszenzphänomens, so finden wir für die unbehandelte Anämie des Perniciosakranken ein vollkommen gleichmäßiges Bild: Stets ist die Zahl der fluoreszierenden Roten sehr niedrig, ja häufig findet man überhaupt keine. Das gilt ganz ausnahmslos für alle Fälle.

Verfolgt man nach entsprechender Vorbeobachtungsfrist das Verhalten der Reticulocyten und des Fluoreszenzphänomens nach Einsetzen der Leberbehand-

lung, so findet man ebenfalls ein ganz charakteristisches Verhalten. Es ist dabei einerlei, ob die Leberbehandlung (die wir in den hier besprochenen Fällen stets mit injizierbaren Extrakten durchführten) intermittierend als Depotbehandlung (НОРПОТН) oder mit fortlaufenden Injektionen durchgeführt wird. Wir haben meist einer Kombination beider Methoden den Vorzug gegeben (Anfangsdosis z. B. 10 ccm Campolon, dann täglich 4 ccm weiter bis Maximum der Reticulocytenkrise erreicht ist, weiterhin wieder wöchentlich je 10 ccm). Bei größerer Erfahrung sieht man nämlich, daß die Menge des wirksamen Extraktes, die zur Besserung nötig ist, von Fall zu Fall ganz verschieden ist. Besonders bei älteren Leuten braucht man größere Mengen (sicher zum Teil auch infolge der Tatsache, daß hier die Resorption intramuskulär gegebener Medikamente erschwert ist).

Wenn aber die nötige Menge des Antiperniciosafaktors gegeben ist, dann tritt in der bekannten, von der amerikanischen Schule genauer analysierten Weise die *Reticulocytenkrise* als Vorbote des kommenden Anstiegs der Blutbildwerte auf. Die aus unseren Erfahrungen für die zeitlichen Verhältnisse sich ergebenden Werte sind in der *Tabelle 7* enthalten: Demnach kommt es vom 2.—5. Tag nach der Lebergabe mit einem Häufigkeitsmaximum am 3. Tag zum Anstieg der Reticulocyten, die innerhalb des 4.—9. Tages mit einem Häufigkeitsmaximum am 6. Tag ihren Gipfelpunkt erreichen und innerhalb des 8.—30. Tages, durchschnittlich etwa am 16. Tag, den Wert von 20‰ wieder erreichen oder unterschreiten. Die Höhe des Maximums der Reticulocytenkrise schwankt; auch die amerikanische Schule vertritt ja heute den Standpunkt, daß die genauen zahlenmäßigen Beziehungen zwischen Ausgangsniveau vor Behandlung (niedrigste Erythrocytenzahl) und zu erwartender Reticulocytenkrise nur für die perorale Leberbehandlung gelten, daß dagegen bei Injektionsbehandlung mit Extrakten keine so regelmäßigen Beziehungen sich feststellen lassen. Wir fanden in den Fällen mit Ausgangsniveau unter 2 Millionen Erythrocytenwerte zwischen 68 und 391‰ mit einem Durchschnittswert von 186‰.

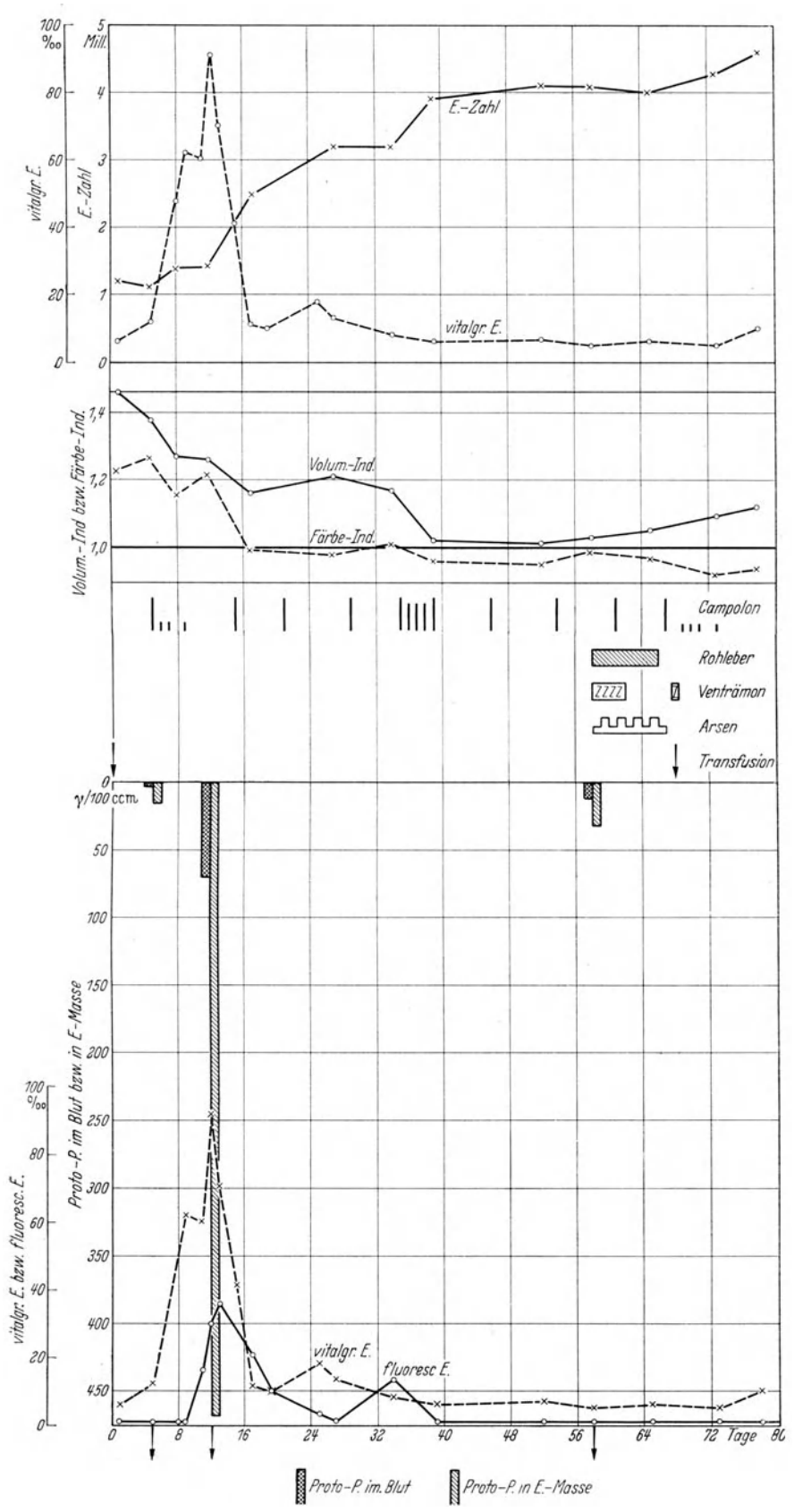
Demgegenüber verhalten sich die *fluoreszenzgebenden Erythrocyten* deutlich anders: auch sie zeigen zwar nach Leberbehandlung einen deutlichen Anstieg; aber dieser Anstieg beginnt in der Regel erst zwischen dem 4. und 8. Tag mit einem Häufigkeitsmaximum am 5. Tag (s. *Tabelle 7*). Der Reticulocytenanstieg beginnt also bei den meisten Fällen deutlich früher; in einigen Fällen freilich ist ein gleichzeitiger Anstieg festzustellen (wie ja auch aus der Schwankungsbreite der Zahlenangaben hervorgeht), in der überwiegenden Zahl der Fälle aber finden sich 1—2 Tage lang erhöhte Reticulocytenzahlen, ohne daß eine Erhöhung der Zahl der fluoreszenzgebenden Zellen bereits vorhanden wäre. Das zeitliche Maximum der fluoreszenzgebenden Zellen liegt zwischen dem 6. und 14. Tag mit einem Häufigkeitsmaximum am 9. Tag — demnach liegt auch der Gipfel dieser Welle zeitlich später als der Gipfel der Reticulocytenwelle. Und schließlich finden wir bei der Weiterbehandlung der Anaemia perniciosa, daß die fluoreszierenden Zellen wieder zur Norm absinken; normale, d. h. nicht mehr auszählbare Werte, werden nach unseren Beobachtungen erreicht zwischen dem 16. und 52. Tag mit einem Durchschnittswert von 25 Tagen.

Wir sehen also damit bei der Behandlung der Anaemia perniciosa mit dem Antiperniciosafaktor der Leber den wellenartigen Anstieg zweier besonderer Elemente unter den Erythrocyten: die *Reticulocytenwelle* und die *Welle der fluoreszenzgebenden Zellen*. Beide Wellen sind zeitlich gegeneinander verschoben;

die Reticulocytenwelle liegt früher, beide Wellen durchschneiden und durchdringen sich. Aus dieser zeitlichen Verschiebung glauben wir aber ebenfalls schließen zu sollen, daß Reticulocyten und fluorescenzgebende Zellen nicht miteinander identisch sind. Bei der Anämie nach Blutverlust kommt die Unabhängigkeit der Kurven voneinander besser zum Ausdruck; aber auch hier bei der Anaemia perniciosa, die einen ganz typischen Kurvenablauf aufweist, lassen sich derartige Unterschiede ableiten. Wir hatten ja schon im zweiten Abschnitt die Gründe, die für die Nichtidentität von Reticulocyten und fluorescenzgebenden Zellen sprechen, auseinandergesetzt: hier kommt ein weiteres Moment hinzu, ganz abgesehen von den früher mitgeteilten Versuchen einer direkten Färbung der fluoreszierenden Zellen, die in den meisten Fällen keine Vitalgranulation aufweisen (SEGCEL). Auch in der gegebenen Beispielskurve des Behandlungsverlaufes einer Anaemia perniciosa kommt dieses geschilderte Verhalten der Reticulocyten und der fluorescenzgebenden Zellen gut zum Ausdruck (s. Abb. 13).

Das Fehlen oder starke Vermindertsein der fluorescenzgebenden Zellen bei der unbehandelten Anaemia perniciosa haben wir ausnahmslos in allen Fällen gesehen; die wellenartige Vermehrung dieser Zellen nach Leberbehandlung haben wir unter den Fällen mit einem Ausgangsniveau unter 2 Millionen Erythrocyten zweimal vermißt. Dies waren aber keine reinen typischen Formen einer Anaemia perniciosa: bei der einen handelte es sich um eine makrozytäre Anämie bei multiplen Dünndarmstenosen (mit Achylie des Magensaftes), die zunächst unter Leberbehandlung mit Reticulocytenkrise bis 92⁰/₀₀ sich bis zu fast normalen Werten besserte, dann aber trotz Fortsetzung intensiver Leberbehandlung absank und schließlich zum Exitus kam. Im anderen Falle bestand ein Zustand nach totaler Schilddrüsenexstirpation mit thyreotoxischen Symptomen infolge Überdosierung von Schilddrüsensubstanz, bei dem sich eine sonst typische Perniciosa entwickelte; die Reticulocytenkrise erreichte hier nur 48⁰/₀₀ Gipfelwert, trotzdem war ein befriedigender Blutbildanstieg zu konstatieren. Auf beide Fälle möchten wir an anderer Stelle noch einmal zurückkommen, da beide ungewöhnliche Züge sicher aufweisen. Sonst war bei allen anderen Fällen stets die typische Welle der fluorescenzgebenden Zellen eingetreten. — Liegt der Ausgangswert höher als 2 Millionen Erythrocyten, so sind die Maximalwerte sowohl der Reticulocytenkrise (was ja schon lange bekannt ist) wie der Krise der fluorescenzgebenden Zellen niedriger: unter den fortlaufend untersuchten Fällen befinden sich zwei derartige (Ausgangsniveau 2,5 Millionen, Reticulocytenmaximum 48⁰/₀₀, Maximum der fl. Z. 7⁰/₀₀; Ausgangsniveau 2,8 Millionen, Reticulocytenmaximum 48⁰/₀₀, Maximum der fl. E. 7⁰/₀₀). Liegt das Ausgangsniveau über 3 Millionen, werden die Wellen der Reticulocyten immer flacher; bei den fl. Z. können noch kurzdauernde Vermehrungen vorkommen, sie können aber auch fehlen.

In der Behandlung der Anaemia perniciosa führt eine *alleinige Verabreichung von Leberextrakten häufig nicht völlig zum Ziele* oder es tritt wenigstens bei einem Niveau von 3¹/₂—4 Millionen Erythrocyten eine starke Verlangsamung des weiteren Anstiegs auf. Über die Behandlungsmöglichkeiten in diesem Stadium haben wir früher bereits einmal eine Mitteilung veröffentlicht [SEGCEL (7)]. Als bestes und wirksamstes Mittel erweist sich die *Bluttransfusion*; von Interesse ist aber auch die Frage, ob etwa eine Eisenbehandlung hier angebracht ist.



HEILMEYER und PLÖTNER hatten ja durch systematische Eisenspiegeluntersuchungen im Plasma zeigen können, daß der vor Behandlung hohe Eisenspiegel vorübergehend im Verlauf des Anstiegs der Blutbildwerte nach Leberbehandlung stark absinkt, während von klinischer Seite her schon früher einer *Eisengabe als Zulage zur Leberbehandlung* das Wort geredet wurde (MURPHY).

Da wir bei der sog. Eisenmangelanämie gewisse Beziehungen zwischen Fluorescenzphänomen und Eisenbehandlungen ableiten konnten (s. Abschnitt III), schien es angebracht, auch bei der Anaemia perniciosa den Einfluß dieser Therapie zu untersuchen. — Wir können dazu folgendes sagen: Gibt man von Anbeginn ab neben der Leberbehandlung Eisen in den üblichen medikamentösen Dosen (wir gaben Ferrum reductum, von dessen Eisenwirkung wir uns bei gleichzeitiger Salzsäuregabe auch bei Anacidität sonst überzeugen konnten, s. Abschnitt III), so haben diese Gaben offenbar keinen Einfluß auf den Ablauf der Welle der fl. Z.; das zeitliche Verhalten diese Welle auf die Höhe des Anstiegs liegen innerhalb der Durchschnittswerte der Fälle, die ohne Eisen behandelt wurden. — Wenn im Verlauf der Behandlung der Anstieg zu stocken scheint oder sehr langsam wird, dann sind in den meisten Fällen die fl. Z. bereits wieder zur Norm abgesunken; in diesem Stadium haben wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle lediglich von einer Eisenzulage zur fortgesetzten Leberbehandlung keine Beschleunigung des Heilablaufes gesehen. In einem einzigen Falle glauben wir einen sicheren Hinweis auf die Wirksamkeit des Eisens gefunden zu haben: Verlangsamter Anstieg in einem Niveau um 3 Millionen Erythrocyten trotz Behandlung mit Leberextrakt + Rohleber; Erhöhtbleiben der Werte der fl. Z. (bei Abgesunkensein der Reticulocyten) bis auf 15‰. Auf Eisenzulage hin nochmaliger Reticulocytenanstieg bis 40‰. Absinken der fl. Z. auf normales Niveau, alsbaldiger Anstieg der Blutbildwerte zur Norm. Sonst haben wir Beweise für die Wirksamkeit einer Eisenzulage aus der Analyse des Behandlungsablaufes nicht gewinnen können; nicht uninteressant scheint uns aber der Hinweis darauf, daß auch in dem obigen Falle Zusammenhänge zwischen Fluorescenzphänomen und Eisenbehandlung zu bestehen scheinen.

b) Verhalten der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten. Über die Anzahl der ausgeführten Bestimmungen des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten orientieren die *Tabellen 6 und 8*.

Wie ersehen aus den Tabellen, daß die *unbehandelte Anaemia perniciosa stets niedrige Werte der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten* aufweist. Auf diese Tatsache möchten wir ganz besonders hinweisen, zumal im Hinblick auf die oben erwähnten Ausführungen von VANNOTTI. Die unbehandelte Perniciosa zeichnet sich gerade dadurch aus, daß sehr wenig Protoporphyrin in den Erythrocyten enthalten ist: also keine Vermehrung, die etwa an eine fehlerhafte Hämoglobinsynthese im unbehandelten Stadium denken ließe, ist im peripheren Blut zu finden, sondern statt dessen erhält man sogar niedrige Werte. Damit parallel verhält sich die Tatsache, daß auch die Zahl der fluorescenzgebenden Zellen niedrig ist.

Nach Leberbehandlung nun sieht man einen *sehr deutlichen Anstieg* der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten. Das läßt sich ableiten sowohl aus der *Tabelle 8*, wo die Einzelwerte der Pat. vor und nach der Behandlung angegeben sind, wie auch aus den errechneten Durchschnittswerten der *Tabelle 7*.

Tabelle 6.

	Zahl der Fälle insgesamt	Fortlaufende Untersuchungen ¹	Zahl der Bestimmungen des Fluoreszenzphänomens	Zahl der Sternalpunktionen	Zahl der Porphyrinbestimmungen im Blut
Anaemia perniciosa (alle Fälle)	82	46	856	54	31

Tabelle 7.

Durchschnittswerte (und Schwankungsbreite) der fluoreszierenden Erythrocyten (in ‰)			Zeitliches Verhalten des Anstiegs der fluoreszierenden Erythrocyten (Durchschnittswerte und Schwankungsbreite) in Tagen nach Beginn der Leberbehandlung			Durchschnittswerte (und Schwankungsbreite) des Maximums der Reticulocytenwerte nach Behandlung (in ‰)
Ausgangswerte vor Behandlung < 1	Maximum während Behandlung 36 ² (12—97)	Endwerte nach Behandlung < 1	Beginn des Anstiegs 5 (nie vor 4., nie nach 8. Tag)	Maximum des Anstiegs 9 (nie vor 6., nie nach 14. Tag)	erreichter Wiederabfall zur Norm 25 ³ (nie vor 16., nicht nach 52. Tag)	186 ² (68—391)
Durchschnittswerte (und Schwankungsbreite) der Konzentration des Protoporphyrins in der Erythrocytenmasse (in γ/100 ccm)			Zeitliches Verhalten des Anstiegs der Reticulocyten (Durchschnittswerte und Schwankungsbreite) in Tagen nach Beginn der Leberbehandlung			
vor Behandlung stets < 50	zur Zeit der Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten 201 ² (50—467)	nach Abfall der fluoreszierenden Erythrocyten 43 (14—86)	Beginn des Anstiegs (über 20 ^{0/00}) 3 (nie vor 2., nie nach 5. Tag)	Erreichen des Anstiegsmaximums 6 (nie vor 4., nie nach 9. Tag)	erreichter Wiederabfall (unter 20 ^{0/00}) 16 ³ (nie vor 8., nicht nach 30. Tag)	

Wir finden also wieder die Tatsache bestätigt, daß in einer Phase, wo wir eine Vermehrung der fl. Z.⁴ sehen, auch eine Vermehrung des chemisch faßbaren Protoporphyrins zu konstatieren ist. — Schon in den vorhergehenden Arbeiten hatten wir zum Ausdruck gebracht, daß ein strenges Parallelgehen zwischen der Zahl der fl. Z. und dem Protoporphyringehalt nicht erwartet werden kann; auch das sehen wir wieder in der Tabelle 8 bestätigt. Wohl aber kann man sagen: bei deutlicher Vermehrung der fl. Z. ist stets auch die Protoporphyrinkonzentration deutlich erhöht und umgekehrt. Die Fluoreszenz ist also ein Stigma, nicht aber ein strenges Maß der Zunahme des Protoporphyrins.

Nach Abschluß der Behandlung schließlich sehen wir die Protoporphyrinkonzentration wieder auf normale oder noch geringgradig erhöhte Werte absinken; das zeigt wieder die Tabelle 8 in den Einzelwerten und die Tabelle 7

¹ D. h. mindestens 5 Untersuchungen.

² Errechnet auf Grund der Fälle mit Ausgangsniveau < 2 Millionen Erythrocyten.

³ Soweit bis zu diesem Termin beobachtet.

⁴ fl. Z. = fluoreszierende Zellen.

Tabelle 8.

Name	Stadium	Erythrocytenzahl Mill./cmm	Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten in ‰	Protoporphyrinkonzentration in $\gamma/100$ ccm	Koproporphyrin- ausscheidung im Urin am Bestimmungst- age in γ	
Kr. I	vor Behandlung	0,78	< 1	< 50	225	
Schn. I	vor Behandlung	0,80	< 1	< 20	70	
Leu. I	vor Behandlung	1,01	< 1	< 50	—	
Lie. I	vor Behandlung	1,03	< 1	< 40	200	
Mö. I	vor Behandlung	1,10	< 1	< 14	110	
En. I	vor Behandlung	1,44	< 1	< 10	—	
He. I	4 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	1,56	< 1	< 20	72	
Bie. I	vor Behandlung	1,63	< 1	29	60	
Hel.	vor Behandlung	1,70	< 1	< 30	410	
Ed.	vor Behandlung	1,83	< 1	< 17	—	
Li. I	vor Behandlung	1,99	< 1	< 25	105	
Wi.	vor Behandlung	2,05	< 1	28	20	
En. II	9 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	2,23	12 +	50	105	
Li. II	7 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	2,25	14 +	50	—	
Rei.	31 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	4,21	4 +	68	—	
He. II	12 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	2,86	7 +	73	82	
Zie. I	9 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	2,51	25 (++)	120	85	
Schub.	11 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	2,69	7 +	196	100	
Schn. II	7 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	1,21	21 +	200	70	
Zen. II	9 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	1,59	16 +	235	120	
Rie. II	10 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	1,99	46 ++	285	100	
Fi. I	10 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	1,71	41 (++)	333	290	Rohleber gegessen!!
Mö. II	7 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	1,43	30 (++)	467	45	
Schn. III	53 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	3,98	< 1	86	25	
Rie. III	34 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	4,08	< 1	72	30	
Zen. III	67 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	4,23	< 1	45	92	
Fi. II	33 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	4,13	< 1	40	54	
Kr. II	42 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	4,51	< 1	35	160	
Mö. III	53 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	4,10	< 1	33	25	
Bo.	Remissionsstadium	4,72	< 1	20	—	
E. III	33 Tage nach Beginn der Leberbehandlung	4,12	< 1	14	90	

in den Durchschnittszahlen. Auch darin also verhält sich die chemisch faßbare Protoporphyrinkonzentration analog dem Verhalten der fl. Z.

Die *Abb. 13* zeigt in einem *Einzelfall* besonders deutlich das Verhalten des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten und das entsprechende Verhalten der Blutbildwerte, insbesondere der fl. Z. Wir finden also zusammengefaßt als Charakteristikum für die Anaemia perniciosa: Im unbehandelten Stadium niedrige Werte, unter dem Einfluß der Behandlung vorübergehende Zunahme der Protoporphyrinkonzentration wie der fl. Z., während im weiteren Verlauf der Behandlung beide Werte wieder etwa zur Norm absinken. Die unbehandelte Anaemia perniciosa unterscheidet sich also damit grundsätzlich von der Blutungsanämie mit mangelnder Spontanregeneration: Diese hat hohe Protoporphyrinwerte, jene gerade niedrige Werte. Es spricht also diese Tatsache nicht gerade dafür, daß eine mangelhafte, über die Porphyrinstufe verlaufende Hämoglobinsynthese das Charakteristikum für die Anaemia perniciosa wäre.

Vergleichen wir die Ausscheidung von Koproporphyrin im Urin mit den Protoporphyrinwerten im Blut, so sehen wir keinerlei deutliche Zusammenhänge. Wir haben in der Tabelle 8 jedesmal für den Bestimmungstag des Protoporphyrins, soweit das untersucht wurde, auch die im Urin angetroffenen Koproporphyrinmengen mit angegeben. An und für sich haben wir wesentlich mehr Untersuchungen über die Koproporphyrinausscheidung, zum Teil auch in regelmäßiger fortlaufender Untersuchung des Einzelfalles angestellt; da diese aber nicht mehr zeigen als was schon aus der Tabelle 8 hervorgeht, können wir auf eine ausführlichere Mitteilung verzichten. — Tatsächlich findet man bei der unbehandelten Anaemia perniciosa häufig eine erhöhte Koproporphyrinausscheidung (es versteht sich natürlich von selbst, daß nur Untersuchungen von fleischfrei ernährten Pat. bei Ausschluß von Blutungen im Magen-Darmkanal hier Sinn haben); ebenso kommen aber auch normale und niedrige normale Werte vor. In der Phase der Vermehrung der fl. Z. bzw. der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten liegt die Koproporphyrinausscheidung eher niedriger; meist finden sich hochnormale bis etwas über normale Werte (als obere Normgrenze nehmen wir mit anderen Autoren etwa 80 γ /Tag an). Der eine aus den sonstigen Zahlen herausfallende Wert erklärt sich durch Aufnahme von Rohleber, während alle anderen Pat. lediglich mit Leberextraktinjektionen behandelt wurden. — Nach Abschluß der Behandlung liegen die Werte der Koproporphyrinausscheidung meist unter 100 γ /Tag). — Die Ausscheidung des Koproporphyrins, das ja nach den Untersuchungen von DOBRINER und Mitarbeitern ebenso ein Koproporphyrin I, wie das beim Normalen im Urin vorkommende ist, hat also offenbar mit dem Protoporphyringehalt der Erythrocyten nichts zu tun. Da das Protoporphyrin erst in der Behandlungsphase auftritt, ist es offenbar nichts für die Anaemia perniciosa als Krankheit Charakteristisches; obwohl das bisher nicht bewiesen ist, möchten wir mit überwiegender Wahrscheinlichkeit annehmen, daß dieses Protoporphyrin ebenso der Modifikation III angehört, wie das GROTEPASS für das in den normalen Erythrocyten vorkommende nachgewiesen hat.

c) **Verhalten der Fluoreszenz des Knochenmarkpunktates.** Aus *Tabelle 6 und 9* ergibt sich, daß wir 54 Sternalpunktate von Perniciosakranken auch fluoreszenzmikroskopisch haben untersuchen können. Die Technik, das mag hier noch einmal hervorgehoben werden, war stets dieselbe wie die bei der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung des strömenden Blutes: Betrachtung der frischen unveränderten Zellen in Kochsalzausschwemmung — Feststellung

der primären Fluorescenz (im Sinne von BORST und KÖNIGSDÖRFFER), nicht einer sekundären, erst durch Einwirkung von Chemikalien oder Fixierungs- usw. Mitteln hervorgerufenen. — Wir sehen aus dem oberen Teil der Tabelle 9,

Tabelle 9.

	Untersuchungstermin		
	vor Behandlung	während der Behandlung	nach Behandlung bzw. im Remissionsstadium
Fehlende Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten in Peripherie und Knochenmark	30	5	13
Gleichmäßige Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten in Peripherie und Knochenmark	—	5	—
	30	10	13
Vorkommen roter Protoplasmafluorescenz der Leucocyten in Peripherie und Knochenmark	—	—	—
Vorkommen roter Protoplasmafluorescenz der Leucocyten nur im Knochenmark	6	2	1
Vorkommen orangefarbener Kernfluorescenz im Knochenmark	2	—	—
Völliges Fehlen von Protoplasma- oder Kernfluorescenz kernhaltiger Zellen in Peripherie und Knochenmark	22	8	12
	30	10	13

daß vor der Behandlung mit dem Leberprinzip wie im strömenden Blute, so auch im Knochenmarkspunktat keine fl. Erythrocyten zu finden sind. Punktirt man während der Behandlung in den Stadien der Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten im strömenden Blut, so findet man auch im Knochenmarksblutgemisch derartige Zellen; ihre Anzahl ist meist etwa dieselbe wie im peripheren Blute, oder sie sind im Punktat etwas zahlreicher. Nach Abschluß der Behandlung finden sich weder im peripheren noch im Knochenmarksblut derartige Elemente.

Untersucht man nun das Vorkommen von primärer Rotfluorescenz an kernhaltigen Zellen des Knochenmarkspunktates, so findet man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle keine derartige Fluorescenz. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den ursprünglichen Angaben von BORST und KÖNIGSDÖRFFER — bei diesen aber geht aus dem Text, wie schon erwähnt, nicht hervor, in welchem Zustande sie das Mark untersuchten. Einmal war es sicher Leichenmark; ob die Fälle unbehandelt waren oder wenigstens vor Einführung der Lebertherapie zur Sektion kamen (was für die Fluorescenz nach dem Gesagten wesentlich wäre), geht nicht aus den Angaben hervor, ebensowenig ist abzulesen, ob frisches oder fixiertes Material untersucht wurde, demnach ob die Fluorescenz als eigentlich primäre oder als — wenn auch vielleicht nicht beabsichtigt — sekundäre anzusprechen ist. Uns scheint dieses Resultat doch bedeutungsvoll: *lebensfrisch untersuchtes Knochenmark eines Perniziös-Anämischen im unbehandelten Stadium zeigt in der Regel gar keine Rotfluorescenz*. Dabei mag darauf hingewiesen werden, daß die Intensität des Erregerlichtes bei unserer Apparatur mindestens so stark ist wie bei der von BORST und KÖNIGSDÖRFFER verwandten von REICHERT-Wien,

die mit dem Dunkelfeld arbeitet — Unterschiede der Fluoreszenz können also damit nicht erklärt werden.

In manchen, aber seltenen Fällen ist nun eine Fluoreszenz von kernhaltigen Zellen nachzuweisen: meist (6 Fälle von 30) handelt es sich um die *Rosafluoreszenz von Zellen der myeloischen Reihe*, wie wir eine solche schon in manchen Stadien der Blutungsanämie fanden und früher ausführlicher beschrieben hatten [SEGEL (3)]. Damals hatten wir auch über Färbeversuche nach GIEMSA und über Oxydasereaktionen berichtet, in denen der Nachweis der Natur dieser Zellen geliefert wurde. — Schließlich haben wir zweimal das Auftreten einer feinen, schwachen, *orange-farbenen Fluoreszenz von Zellkernen* festgestellt, die offenbar zu Stammzellen der roten Reihe gehörten. In beiden Fällen waren es aber nur einzelne Zellen im Punktat, die nicht wiedergefunden werden konnten und bei denen weitere Färbeversuche usw. infolgedessen nicht anzustellen waren. Wir glauben kaum, daß diesen vereinzelt Befunden eine grundsätzliche Bedeutung für die Vorgänge bei der unbehandelten Perniciosa zukommt.

Im *Stadium der Behandlung* sieht man in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls gar keine Fluoreszenz kernhaltiger Zellen, vereinzelt treten rosa fluoreszierende Leukocyten auf; dasselbe gilt für das Stadium nach der Behandlung, wenn die Anämie kompensiert ist.

Unsere Befunde stehen damit offenbar auch in einem gewissen Gegensatz zu den Angaben von VANNOTTI; es geht aus den Angaben seines inhaltsreichen Buches nicht sicher hervor, in welchem Stadium er das Knochenmark von Perniziös-Anämischen untersucht hat und ob die Schilderung der rot-fluoreszierenden kernhaltigen Zellen des Knochenmarks sich auf Beobachtungen bei der Anaemia perniciosa oder (was uns wahrscheinlicher dünkt) bei der experimentellen Bleianämie bezieht.

Fassen wir die Beobachtungen zusammen, dann ergibt sich aus der Verfolgung des Fluoreszenzphänomens im peripheren Blut, der Bestimmung der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten und der fluoreszenzmikroskopischen Knochenmarksuntersuchung etwa folgendes Bild: Die unbehandelte Anaemia perniciosa enthält in Blut und Knochenmark wenig Porphyrin, mindestens so wenig wie der Normale; erst unter der Behandlung steigen die Werte vorübergehend an, um nach Kompensation der Anämie wieder zur Norm herabzugehen. Anhaltspunkte für eine abnorme Porphyrinbildung im hämatopoetischen System ergeben sich aus den Untersuchungen gerade nicht — im Gegensatz zur mangelnden Spontanregeneration nach Blutungen oder sonstigen Eisenmangelanämien. Darauf möchten wir hier noch einmal hinweisen; weiteres mag dem letzten Abschnitt vorbehalten werden.

Zusammenfassung.

a) Die Verfolgung des Ablauf des Fluoreszenzphänomens im strömenden Blut bei der Anaemia perniciosa läßt charakteristische Veränderungen erkennen: Im unbehandelten Stadium finden sich ausnahmslos nur sehr spärliche fluoreszenzgebende Zellen; unter der Leberbehandlung steigen sie vorübergehend an, um bei Abschluß der Behandlung wieder zur Norm abzusinken. Diese wellenartige Vermehrung verläuft zeitlich anders als die Reticulocytenwelle: Anstieg, Gipfel und Abfall liegen deutlich um einige Tage nach später verschoben.

b) Bestimmt man die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten, so findet man bei der unbehandelten Anaemia perniciosa stets Werte, die im Normbereich liegen. Unter der Leberbehandlung steigt die Protoporphyrinkonzentration deutlich um ein Mehrfaches an, um nach Abschluß des Behandlung wieder zum Normbereich abzusinken.

c) Die fluoreszenzmikroskopische Untersuchung von Sternalpunktaten bei der Anaemia perniciosa zeigt, daß im unbehandelten Stadium wie im peripheren Blut, so auch im Knochenmarkspunktat keine Vermehrung der rot-fluoreszierenden Erythrocyten vorkommt; nur in seltenen Fällen trifft man eine Rotfluoreszenz von Zellen der myeloischen Reihe, noch seltener eine Kernfluoreszenz an. Unter der Behandlung steigt die Zahl der kernlosen fluoreszierenden Erythrocyten auch im Sternalpunktat, aber nicht wesentlich über das Maß ihrer Vermehrung im strömenden Blut, um bei Abschluß der Behandlung auch hier wieder zur Norm abzusinken.

d) Die Annahme einer abartigen, über die Porphyrinstufe führenden Hämoglobinsynthese bei der Anaemia perniciosa widerspricht diesen Befunden.

V. Befunde bei einigen Blutkrankheiten und anderen Erkrankungen.

Wir haben in den vorhergehenden Abschnitten mit der Besprechung der Anämie nach Blutverlust bzw. anderer Eisenmangelanämien und der Besprechung der Anaemia perniciosa diejenigen Erkrankungen herausgehoben, bei denen sich ein charakteristischer regelmäßiger Ablauf des Fluoreszenzphänomens im strömenden Blut und auch der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten finden läßt. Es bleiben damit diejenigen Krankheitszustände noch übrig, bei denen weniger typische Befunde zu erheben sind, oder die so selten vorkommen, daß an und für sich typische Abläufe nur in vereinzelt Fällen gesehen werden konnten. Wir halten es aber trotzdem aus Gründen der Vollständigkeit für geboten, die hier gemachten Beobachtungen kurz mitzuteilen, damit die Gelegenheit gegeben ist, ein möglichst vollständiges Bild über das Verhalten des Fluoreszenzphänomens zu machen.

Bei einer Reihe derartiger Erkrankungen können wir uns sehr kurz fassen, bei einigen anderen wären einige Worte mehr zu sagen; es erscheint uns am zweckmäßigsten, die einzelnen Krankheitszustände für sich zu besprechen. Die Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Befunde bei sog. Blutkrankheiten.

Agranulocytose. Da eine typische Agranulocytose ohne Anämie einhergeht, findet man in der Regel auch keine Erhöhung des Fluoreszenzphänomens; nur bei einer einzigen Untersuchung in einem Fall war einmal eine geringe Vermehrung in der Heilphase zu sehen.

Aplastische Anämie. Unter diesem Namen haben wir diejenigen Fälle zusammengefaßt, die mit Anämie + Leukopenie + Thrombopenie einhergingen; sowohl Fälle mit bekannter Ätiologie (z. B. nach Salvarsananwendung), wie solche unbekannter Ätiologie sind unter ihnen vertreten. Knochenmarkscarcinosen jedoch sind hier nicht mit aufgenommen. — Wir sehen, daß in einem Teil der Fälle eine deutliche Vermehrung des Fluoreszenzphänomens zu finden war — das kann nicht verwundern, da die Krankheit häufig von erheblichen Blutungen begleitet ist, und da die Erythropoese wohl deutlich herabgesetzt ist, aber nicht

Tabelle 10.

Diagnose	Fallzahl	Anzahl			Fluoreszenzgebende Zellen erhöht		Fluoreszenzgebende Zellen nicht erhöht	Abweichende Kernhaltige im Sternalpunktat
		der Bestimmungen des Fluoreszenzphänomens		Porphyrinbestimmung im Blut	Unter- suchungs- zahl	Fallzahl		
		im peripheren Blut	in Knochenmarkspunktat					
Agranulocytose	12	33	9		1	1	32	
Aplastische Anämie	9	46	8	1	30	4	16	2
Myel. Leukämie	27	63	17		18	8	45	3
Lymph. Leukämie	4	7	3		5	3	2	1
Morbus Hodgkin	3	6	3		4	2	2	
Multiple Myelose	2	3	1		3	2		
Polycythämie	10	39	3		30	4	9	1
Purpura haemorrh.	2	16		1	13	2	3	
Icterus haemol.	13	70	4	3	65	8	15	2
Hämophilie	1	2			2	1		
Essentielle Thrombopenie	4	11	4		3	2	8	

völlig zu fehlen braucht. Gelegentlich fanden wir erhöhte Zahlen der fluoreszenzgebenden Zellen, aber auch, wenn keine Blutung nachzuweisen war. Die Tabelle 12 zeigt an einem Beispiel, daß auch in solchen Fällen eine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen im strömenden Blut einhergeht mit einer deutlichen und starken Vermehrung der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten. — Bei den 8 hier ausgeführten Sternalpunktionen fand sich das übliche Bild (d. h. fluoreszierende kernlose Erythrocyten im Knochenmark etwa in demselben Prozentsatz wie in der Peripherie). Zweimal fand sich eine Rosafluoreszenz des Protoplasmas von Zellen der myeloischen Reihe; einmal war interessanterweise eine Rotfluoreszenz von Zellen zu sehen, die nur als Normoblasten zu deuten waren.

Myeloische Leukämie. Hier sind Fälle von sog. chronischer und von sog. akuter oder „Myeloblastenleukämie“ zusammengefaßt. Bei Vorhandensein einer Anämie kommen gelegentlich deutliche Erhöhungen der Zahl der fluoreszenzgebenden Zellen vor; fast nie überschreiten sie jedoch die Zahl von 10⁰/₁₀₀.

Tabelle 11.

Diagnose	Fallzahl	Anzahl			Fluoreszenzgebende Zellen erhöht		Fluoreszenzgebende Zellen nicht erhöht	Abweichende Kernhaltige im Sternalpunktat
		der Bestimmungen des Fluoreszenzphänomens		Porphyrinbestimmung im Blut	Unter- suchungs- zahl	Fallzahl		
		im peripheren Blut	in Knochenmarkspunktat					
Anämie bei Nierenleiden	8	20	2	3			20	
Bleivergiftung	4	30	1	2	30	4		
Porphyrinurie	3	4		2			4	
Morbus Addison	3	38		1	38	3		
Anämie bei Infekt	37	83			62	22	21	
Krebsleiden ohne Blutung	25	89	10		67	10	22	1

Tabelle 12.

Name	Diagnose	Erythrocytenzahl Mill./ccm	Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten in ‰	Protoporphyrinkonzentration in γ /100 ccm	Koproporphyrinausscheidung im Urin am Bestimmungstage in γ	Bemerkungen
Ro.	Chron. Nephritis	1,98	< 1	40		
Stei.	Chron. Nephritis	1,40	< 1	40	20	
Kl.	Chron. Nephritis	2,29	< 1	68	150	
Kr.	Akute Porphyrinurie	4,80	< 1	20	640	Aus 10 ccm Urin gewonnen!
Hoy.	Chron. Porphyrinurie	4,68	< 1	22	234	Tagesmengen Kopro.P. zwischen 220 u. 1400 γ
Hor.	Morb. Addison	4,81	38 (+++)	400		
Thei.	Bleivergiftung	3,59	fast alle	1612	2000	
Fi.	Bleivergiftung	4,55	fast alle	590	1170	Fluoreszierende Normoblasten im Knochenmark
Schi.	„Aplast.“ Anämie	1,10	27 +	200	155	
Ge.	Icterus haemol.	2,39	21 (++)	136		
Ot.	Icterus haemol.	2,01	45 ++	429		
Neu.	Icterus haemol.	3,54	78 +++	694		Im Plasma kein Porphyrin nachweisbar
He.	Purpura rheumatica	3,70	49 +++	229		Tagesmengen Kopro.P. in den nächsten Tagen zwischen 370 u. 120 γ

Nur in einem einzigen Fall (Myeloblastenleukämie, Blutung!) sahen wir höhere Zahlen. — Protoporphyrinbestimmungen haben wir hierbei nicht ausgeführt. — Bei Sternalpunctionen waren in 3 Fällen Zellen der myeloischen Reihe mit Rosafluoreszenz des Protoplasmas festzustellen, sonst ergab sich, wie üblich, in Peripherie und Punktat dasselbe Bild.

Lymphatische Leukämie. Hier fanden wir geringgradige Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen bei begleitender Anämie (jedoch nicht über 20‰ hinaus). In den Knochenmarksuntersuchungen war einmal wieder eine Rosafluoreszenz von Zellen der myeloischen Reihe zu erblicken.

Lymphogranulomatose. Gelegentlich kann eine mäßige Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen vorkommen, auch in Stadien, wo außer einem Milztumor noch kein pathologischer Befund bei der klinischen oder hämatologischen Untersuchung zu gewinnen ist.

Multiple Myelome. In den zwei untersuchten Fällen waren bei Vorhandensein einer deutlichen Anämie Werte bis zu 50‰ der fluoreszenzgebenden Zellen zu finden. Das Knochenmarksbild stimmte mit der Peripherie überein; eine abweichende Fluoreszenz von kernhaltigen Zellen war nicht festzustellen.

Polycythaemia vera. Bei einem Teil der Fälle findet man keine Vermehrung des Fluoreszenzphänomens gegenüber der Norm, bei anderen wieder ist auch im

unbehandelten Stadium eine deutliche Vermehrung zu sehen. Die Zahlen sind jedoch nicht beträchtlich und gehen nicht über 15‰ mit schwacher Fluoreszenz hinaus. An und für sich scheint dieses Ergebnis uns von Interesse zu sein, denn es könnte zeigen, daß bei dem Mißverständnis zwischen Bildung und Abbau der Erythrocyten, aus dem die erhöhte Konzentration der Zellen im strömenden Blut resultiert, in manchen Fällen ebensolche Zellen entstehen, wie sie bei der mangelnden Spontanregeneration nach Blutverlust oder in der Phase der raschen Neubildung bei der behandelten Anaemia perniciosa vorkommen [vgl. auch SEGGELE (8)]. — Bei den Sternalpunktionen erhoben wir die üblichen Befunde; einmal war auch die Rosafluoreszenz von Zellen der myeloischen Reihe zu finden.

Icterus haemolyticus. Bei den Fällen von Icterus haemolyticus mit Anämie findet sich meist eine Vermehrung des Fluoreszenzphänomens. Sie ist aber sehr wechselnd und inkonstant; unter den dauernd und fortlaufend beobachteten Fällen fanden wir einen, der auch bei beträchtlicher Anämie niemals während des ganzen Verlaufes eine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen aufwies, während andere Fälle hohe Zahlen zeigten. Sowohl bei niedrigen wie bei höheren Erythrocytenwerten können solche Vermehrungen vorkommen; sucht man die Anämie durch Transfusionen zu bessern, so resultiert daraus keine Vermehrung des Fluoreszenzphänomens, ebensowenig läßt sich bei Auftreten neuer hämolytischer Attacken eine solche konstatieren — solche Feststellungen scheinen uns wichtig in Zusammenhang mit der Behauptung, daß die fluoreszenzgebenden Zellen beim Blutabbau gebildetes Protoporphyrin adsorbiert haben. Die Beziehungen zu den vitalgranulierten Zellen lassen sich hier wieder eindrucksvoll darlegen. Es gibt Fälle mit über 100‰ Reticulocyten, die gar keine Fluoreszenz aufweisen; andere haben bei einem Stand von 300—400‰ Vitalgranulierten etwa 20—30‰ fluoreszenzgebenden Zellen, andere wieder bei 60—90‰ Vitalgranulierten zwischen 50 und 80% fluoreszierender Zellen — Vitalgranulation und Fluoreszenzphänomen sind also weitgehend unabhängig voneinander. — Bei Protoporphyrinbestimmungen im Blute sieht man in den Fällen, wo fluoreszenzgebende Zellen vermehrt vorhanden sind, deutliche, zum Teil starke Anstiege der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten (s. Tabelle 12). — Knochenmarksuntersuchungen liefern das übliche Bild der Übereinstimmung von Peripherie und Markgemisch.

Purpura rheumatica. Einen Fall konnten wir hier lang dauernd beobachten (immer wiederkehrende quaddelförmige Hauteruptionen, Darmblutungen mit Koliken usw.); er zeigte überraschend hohe Zahlen fluoreszenzgebender Zellen (bis über 70‰) bei nur geringer Reticulocytenreaktion (bis maximal 40‰) und nur geringgradige Anämie (68% Hämoglobin, 3,7 Millionen Erythrocyten als Mindestwerte). Wie weit diese Reaktion auf den Blutverlust durch den Darm zurückzuführen war, muß offen bleiben, doch sahen wir sonst nach Blutungen bei einer nur geringgradigen Anämie keine derartig hohen Reaktionen (s. Abschnitt II). — Auch die Protoporphyrinkonzentration im Blut lag entsprechend der erhöhten Zahl der fluoreszenzgebenden Zellen hoch (s. Tabelle 12). — Einen weiteren Fall konnten wir noch stichprobenweise untersuchen; er zeigte ähnliche Verhältnisse.

Bei **Hämophilie** und **essentieller Thrombopenie** waren in manchen Beobachtungen erhöhte Werte der fluoreszenzgebenden Zellen zu finden; hier sind sie wohl mit Wahrscheinlichkeit auf die vorhergehenden Blutverluste zurückzuführen. Wir haben aber davon abgesehen, diese Fälle bei den Blutungen

mit einzureihen, da sie ja eigentlich selbständige Blutkrankheiten darstellen; sie bieten aber in Hinsicht auf das Fluoreszenzphänomen nichts Besonderes.

Nach Schilderung der Befunde bei eigentlichen Blutkrankheiten wären noch einige Krankheiten zu besprechen, bei denen symptomatische Blutveränderungen vorkommen und die ebenfalls in Hinsicht auf eine zusammenfassende Schilderung des Fluoreszenzphänomens von Interesse sind.

Anämie bei Nierenleiden. Hier fanden wir niemals eine Vermehrung des Fluoreszenzphänomens. Das stimmt überein mit der allgemeinen Ansicht, nach der die Anämie bei Nierenkrankheiten eine aregeneratorische oder besser hyogeneratorische Anämie darstellt, neuerdings ist diese Ansicht wieder von LÖWINGER durch Knochenmarksuntersuchungen bestätigt worden. Man kann diese Anämieform wohl am besten als eine gehemmte Blutbildung ansehen, bei der durch die Hemmung ein niedriges Konzentrationsniveau der Blutbildenden Zellen, die in gewissen Phasen einer starken Blutbildung deren Charakteristikum darstellen. — Bestimmungen der Porphyrinkonzentration in den Erythrocyten zeigen ebenfalls meist normale Werte; einer der drei Werte lag allerdings etwas oberhalb der oberen Normgrenze. — Bei Sternalpunktionen trifft man ebensowenig wie in der Peripherie Elemente mit Rotfluoreszenz an.

Bleivergiftung. Sehr interessant sind die Befunde bei der Bleivergiftung; leider haben wir nur wenig Fälle zu Gesicht bekommen. Aber einen sehr hohen Prozentsatz fluoreszenzgebender Zellen fanden wir in allen Fällen. Ein länger untersuchter Fall zeigte anfänglich Werte über 100‰, die dann langsam bis auf fast normale Werte abfielen, ohne daß sich eine eigentliche Anämie entwickelt hätte und ohne daß die Reticulocyten zu Beginn der Beobachtung wesentlich erhöht gewesen wären (nur 10—15‰!). Bei einem zweiten Fall zeigten zu Beginn der Beobachtung fast alle Erythrocyten eine schwache Rotfluoreszenz. Die zu dieser Zeit vorgenommene Bestimmung der Protoporphyrinkonzentration im Blut ergab den ganz extrem hohen Wert von über 1600 γ pro 100 ccm Erythrocytensubstanz! Dieses Beispiel zeigt mit am besten den Zusammenhang von Fluoreszenzphänomen und Protoporphyringehalt und dient mit als Beweispunkt dafür, daß die morphologisch feststellbare Fluoreszenz der Ausdruck des Protoporphyringehaltes ist. Ebenso war bei diesem Fall eine sehr hohe Koproporphyrinausscheidung im Urin zu finden gewesen (bis zu 2 mg pro Tag!). — Ein weiterer Fall von Bleiintoxikation, bei dem wieder fast alle Erythrocyten ein, wenn auch zum Teil recht schwaches Fluoreszenzlicht aussandten, zeigte ebenfalls einen recht hohen Gehalt der Erythrocyten an Protoporphyrin (590 γ pro 100 ccm Erythrocytensubstanz) bei recht hoher Koproporphyrinurie (1 bis 1,2 mg pro Tag!). Bei diesem Fall waren wir auch in der Lage, fluoreszenzmikroskopisch das Knochenmarkspunktat zu untersuchen. Auch hier zeigten fast alle kernlosen Erythrocyten das rötliche Fluoreszenzlicht; daneben aber haben wir in diesem Fall auch mit Sicherheit durch den Färbungsversuch eine Fluoreszenz an Normoblasten nachweisen können. — Wir wollen uns an dieser Stelle ersparen, auf die Literatur über die Porphyrinbefunde bei der Bleianämie einzugehen und können hier auf die Monographie von VANNOTTI verweisen, der die Befunde übersichtlich dargestellt hat. Die Erhöhung des Protoporphyrins im Blute der Bleivergiftung war ja schon von

HIJMANS VAN DEN BERGH und seinen Schülern gefunden worden und ist seitdem mehrfach bestätigt worden. VANNOTTI kommt hier zu dem Schluß, daß diese Befunde im Blut mit einer Entstehung des Porphyrins bei der Blutfarbstoffgenese zu erklären sein und daß die Erklärung nicht in einem abwegigen Abbau des Hämoglobin zu Porphyrin zu suchen wäre. Es wird später darauf zurückzukommen sein, daß das Fluoreszenzphänomen dieses „synthetisch“ entstandene Protoporphyrin ebenso anzeigt wie das sonst bei Blutungen oder anderen Fällen in den Erythrocyten gefundene; deshalb meinen wir, daß auch dieses auf demselben Wege entstanden ist.

Idiopathische Porphyrinurie. Hier haben wir 3 Fälle insgesamt gesehen, von denen aber nur 2 hinreichend untersucht werden konnten. — Der 1. Fall gehört in die Gruppe der nervösen Formen der Porphyrie. Es handelte sich um ein 31jähriges Mädchen, das innerhalb weniger Tage an einer in Form der LANDRYSchen Paralyse verlaufenden Krankheitsbild zum Exitus kam. In der einzigen Urinportion (90 ccm), die während des Krankenhausaufenthaltes bei uns zu gewinnen war, fanden wir etwa 640 γ ätherlösliches Porphyrin, das das Absorptionsspektrum des Koproporphyrins aufwies. Das Plasma zeigte keinerlei Rotfluoreszenz; aus 50 ccm Plasma war kein ätherlösliches Porphyrin zu extrahieren. Es bestand keine Anämie (Zahlen s. Tabelle 12); fluoreszenzmikroskopisch waren nur vereinzelte Zellen mit Rotfluoreszenz zu sehen. Dementsprechend lag auch die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten im Normbereich (20 γ pro 100 ccm Erythrocytensubstanz). Der 2. Fall zeigte eine chronisch verlaufende idiopathische bzw. kryptogenetische Form einer Porphyrinurie mit abdominellen Symptomen. Bei 14tägiger Beobachtung schied er im Urin anfänglich bis 1400 γ pro Tag ätherlösliches Porphyrin aus; die Ausscheidung sank zeitweise bis auf 200 γ pro Tag ab, um zum Schluß etwa um 400—600 γ pro Tag zu liegen. Das Absorptionsspektrum entsprach dem Koproporphyrin. Ätherunlösliches Porphyrin zu erhalten gelang uns nicht (Niederschlagsbildung im Urin mit Auswaschen des Niederschlags; leider liegt der Fall schon längere Zeit zurück). Es bestand keine Anämie; fluoreszenzmikroskopisch waren nur sehr spärliche rotfluoreszierende Erythrocyten nachzuweisen. Dementsprechend lag die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten mit 22 γ pro 100 ccm Erythrocytensubstanz im Normbereich. Das Plasma zeigte keine Rotfluoreszenz, ebensowenig war aus ihm ätherlösliches Porphyrin zu extrahieren. — Der 3. Fall den wir nur stichprobenweise untersuchen konnten, zeigte keine Vermehrung des Fluoreszenzphänomens. — Leider war es uns aus äußeren Gründen nicht möglich, bei diesen Fällen eine Sternalpunktion durchzuführen. — Das wichtige an diesen Fällen von Porphyrie war für uns die Feststellung, daß auch bei Ausscheidung erheblicher Mengen von Koproporphyrin im Urin eine Vermehrung des Protoporphyrins in den Erythrocyten fehlen kann.

Morbus Addison. Vom Morbus Addison konnten wir 2 Fälle länger dauernd untersuchen. Der eine ist bereits von NORPOTH ausführlich beschrieben worden; er zeichnet sich durch eine Kombination von Addison mit Skorbutsymptomen aus. Die hier vorgefundene Erhöhung der fluoreszenzgebenden Zellen könnte mit der angetroffenen Achylie und der festgestellten hypochromen Anämie in Zusammenhang gebracht werden. — Ein weiterer Fall zeigte auffälligerweise bei etwa normalen Blutbildwerten recht hohe Zahlen fluoreszenzgebender Zellen (bis etwa 50⁰/₀₀); entsprechend war auch die Protoporphyrinkonzentration in

den Erythrocyten erhöht (s. Tabelle 12). — Leider haben wir auch hier keine Knochenmarkspunktionen ausführen können.

Anämie bei Infektionskrankheiten. Unter diesem Gesamtbegriff haben wir alle die Fälle zusammengefaßt, bei denen im Verlauf fieberhafter Infektionskrankheiten eine Anämie sich entwickelt hatte. Die Befunde sind dabei, sowohl in der ganzen Gruppe, wie bei den Einzelkrankheiten selbst, nicht einheitlich; es würde sehr viel Platz wegnehmen, sie einzeln aufzuführen, ohne daß dabei übersichtliche Verhältnisse gewonnen würden. In der Mehrzahl der Fälle sieht man mäßige Vermehrung der fluorescenzgebenden Zellen; besonders bei Herdinfektionen mit Endokarditis oder bei „rheumatischer“ fieberhafter Endokarditis haben wir öfters hohe Zahlen (bis über 100‰) beobachten können, doch können in anderen derartigen Fällen diese Vermehrungen wieder völlig fehlen. Auch eine deutliche Beziehung zwischen Stärke der Anämie und Höhe der Zahlen der fluorescenzgebenden Zellen läßt sich nicht finden. — Untersuchungen über die Protoporphyrinkonzentration im Blut haben wir nicht angestellt; doch ist ja schon aus Untersuchungen von HJLMANS VAN DEN BERGH und seinen Schülern bekannt, daß bei manchen fieberhaften Erkrankungen eine Erhöhung des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten sich vorfindet — das würde mit unseren Befunden übereinstimmen. Einen so regelmäßigen Ablauf des Fluorescenzphänomens wie bei der Blutungsanämie und der Anaemia perniciosa konnten wir nicht finden — z. B. bei der Lungentuberkulose kann bei demselben Grad von Anämie der eine Patient deutliche Erhöhungen der Zahl der fluorescenzgebenden Zellen aufweisen, der andere etwa normale Sätze zeigen. Hier sprechen offenbar eine Reihe in ihrer Gesamtheit noch unübersichtliche Faktoren mit, die das Zustandekommen der Bildung solch fluorescenzgebender Zellen regeln; das ist auch ohne weiteres verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß hier ganz verschiedenartig in Grad und Schwere ausgeprägte Krankheitszustände vorliegen, die zum Teil mit ganz unbekanntem Teilursachen das Zustandekommen solch „sekundärer“ Anämien bewirken. Klare und überzeugende Regeln lassen sich für das Zustandekommen der Bildung fluorescenzgebender Zellen hier nicht oder nur nach besonderen Studien ableiten.

Krebsleiden ohne Blutung. Hier sind alle Fälle zusammengestellt, bei denen ein Krebsleiden vorlag, ohne daß eine Blutung nach außen oder in innere Hohlräume erkennbar war, während die Carcinomfälle mit Blutung bei der Anämie nach Blutverlust abgehandelt waren. Nur in der Minderzahl der Fälle zeigen sich bei solchen Krebsleiden fluorescenzgebende Zellen; sind solche vorhanden, so sind das meist Fälle mit starker Anämie, doch überschneiden sich die Grenzen zwischen Fällen mit und ohne Vermehrung des Fluorescenzphänomens ohne erkennbare Regeln vielfach. Bei Knochenmarksmetastasen mit „Knochenmarksreizsymptomen“, d. h. Ausschwemmung unreifer Zellen, sieht man öfters recht erhebliche Mengen fluorescenzgebender Zellen in der Blutbahn auftauchen. Bei Knochenmarkspunktionen sieht man das übliche vielfach beschriebene Bild der Übereinstimmung zwischen Peripherie und Markgemisch.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der Bestimmung des Fluorescenzphänomens im strömenden Blut und im Sternalpunktat, in einigen Fällen auch die Ergebnisse der Be-

stimmung der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten werden bei Blutkrankheiten und anderen Krankheitszuständen kurz beschrieben.

VI. Untersuchungen an Tieren.

In der vorliegenden Arbeit sind einige Beobachtungen zusammengefaßt, die wir über das Vorkommen des Fluoreszenzphänomens und zum Teil auch über den Protoporphyringehalt der Erythrocyten an verschiedenen Tieren anstellen konnten. Zum Teil handelt es sich dabei nicht um systematische Untersuchungen; auf jeden Fall ist das Untersuchungsgut wesentlich weniger umfassend als bei Menschen, doch haben die Beobachtungen immerhin als Ergänzung der beim Menschen erhobenen Befunde einiges Interesse.

Kaninchen. Relativ die zahlreichsten Tieruntersuchungen haben wir an Kaninchen anstellen können. Das liegt einmal daran, daß bei diesem Tier sich derartige Blutmengen, wie sie für eine Porphyrinbestimmung im Blut benötigt sind, entnehmen lassen; dann aber hat es sich herausgestellt, daß dieses Tier in Hinsicht auf Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten sich zum mindesten ähnlich verhält wie der Mensch.

Aus der *Tabelle 13* ist zu entnehmen, daß normale, gesunde, erwachsene Kaninchen ebenso wie der Mensch nur sehr vereinzelte Erythrocyten im strömenden Blut aufweisen, die ein rotes Fluoreszenzlicht erkennen lassen; die Zahl

Tabelle 13 (Kaninchen).

Zahl der Tiere	Anzahl der Fluoreszenzbestimmungen	Ergebnisse der Fluoreszenzbestimmungen	Anzahl der Porphyrinbestimmungen im Blut	Schwankungsbreite und Mittelwert der Porphyrinbestimmungen im Blut
45	73	< 1‰	12	$\frac{10-41}{25}$

der untersuchten Tiere und die Anzahl der Bestimmungen dürfte so groß sein, daß dieser Schluß gerechtfertigt erscheint. Der Protoporphyringehalt der Erythrocyten liegt für gesunde Kaninchen etwa in demselben Bereich wie beim Menschen (12 Untersuchungen).

Unter den *experimentellen Anämien* ist die *Anämie nach Blutverlust* relativ am leichtesten zu reproduzieren. Immerhin macht es gewisse Schwierigkeiten, eine längere dauernde Anämie zu erzeugen. Entweder ist der momentane Blutverlust bei den sehr empfindlichen Tieren zu hoch, oder die Regeneration verläuft so rasch, daß eine wesentliche Anämie nicht zustande kommt. Wir haben nach manchen Versuchen eine Tropfblutentnahme am Löffel als das geeignetste gefunden. — Verfolgt man die *Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten nach solchen Blutentnahmen*, so sieht man im großen und ganzen ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen. Ist die Blutentnahme genügend groß, so daß eine deutliche Anämie eintritt, dann sieht man auch hier zumeist eine Zunahme des Fluoreszenzphänomens. Immerhin sind die Fluoreszenzbefunde häufig nicht so schön und eindrucksvoll wie beim Menschen. Ebenso scheint bei den Tieren die Jahreszeit, in der solche Entnahmen vorgenommen werden, einen gewissen Einfluß auf die Entwicklung der Regeneration und des Fluoreszenzphänomens zu haben¹. Wieweit dieser Einfluß durch die Fütterung bedingt ist, haben wir trotz mancher

¹ Vgl. ähnliche Befunde von STARKENSTEIN.

Versuche nicht entscheiden können; im allgemeinen verhielten sich die Tiere zu derselben Zeit ziemlich gleichartig, unabhängig davon, ob sie mit Hafer und Wasser oder mit gewöhnlicher Stallkost (d. h. Gemüseabfälle, meist Kohl, je nach Jahreszeit) gefüttert wurden. — Wir sehen aus *Tabelle 14*, daß bei Blutentnahmen im Winter (d. h. November bis Februar) nur sehr träge, wenig charakteristische Vermehrungen der fluorescenzgebenden Erythrocyten vorkamen; in einem (allerdings dem einzigen) Fall ist sogar gar keine Vermehrung zu finden gewesen. In der gedrängten Tabelle kommt dabei die eine Tatsache nicht genügend zur Geltung, daß diese Vermehrungen meist nur kurz dauernd sind und auch bei Fortdauer der Anämie infolge wiederholter Entnahmen wieder verschwinden können. Deutlicher werden die Vermehrungen der fluorescenzgebenden Erythrocyten nach Blutentnahmen, wenn man diese im März zum April oder im März bis zum Juni vornimmt; hier dauern die Vermehrungen meist auch länger an als im Winter (s. 2. und 3. Spalte der Tabelle 14). Am besten gelang es uns durch langdauernde, immer wiederholte Entnahmen unter Entwicklung einer zumeist nur mäßigen Anämie (unter durchschnittlicher Stallfütterung und Beilage frischer Gemüseabfälle) eine Erhöhung der fluorescenzgebenden Erythrocyten zu erzeugen (s. Spalte 4 und 5 der Tabelle 14).

Tabelle 14.

Spalte	Zahl der Versuchstiere	Minimum der Erythrocytenzahl bzw. des Hb.	Maximum der fluorescenzgebenden Zellen in ‰	Entnahmeart	Bemerkungen
1	6	5 Tiere: 20—27% Hb. 1 Tier: 45% Hb. (vorzeitig +)	4: 8—17, 1: keine Vermehrung 30	40—45 Entnahmen in 59—86 Tagen (insgesamt 445 bis 495 ccm) 8 Entnahmen in 11 Tagen (insgesamt 85 ccm)	Versuchszeit: November bis Februar. Meist nur vorübergehende Erhöhungen der fluorescenzgebenden Zellen
2	3	1,46—1,74 Mill.	9—38	12—15 Entnahmen in 14—18 Tagen (insgesamt 265 bis 330 ccm)	Versuchszeit Ende März bis Anfang April
3	5	1,44—3,1 Mill.	13—31	Tropfenblutung am Löffel, mehrfach wiederholt	Versuchszeit Ende April bis Juni. 3 Kontrolltiere gleichzeitig gehalten ohne Anämie und Auftreten von fluorescenzgebenden Zellen
4	1	1,75 Mill.	bis 70 (+++)	Wiederholte Tropfblutentnahmen	Entwicklung einer langdauernden Anämie durch 2 Jahre hindurch mittels immer wiederholten Entnahmen
5	1	1,54 Mill.	bis 56 (+++)	Wiederholte Tropfblutentnahmen	Wiederholte Anämieentstehung im Verlauf von $\frac{3}{4}$ Jahren mittels wiederholten Entnahmen mit dazwischenliegender fast völliger Regeneration

Das *Fluoreszenzlicht der Kaninchenerythrocyten* ist sonst erscheinungsmäßig, was Farbe, Intensität und Leuchtdauer anbetrifft, dem entsprechenden Phänomen bei menschlichen Erythrocyten durchaus gleich. — Den *Protoporphyrin-gehalt der Erythrocyten* haben wir nur in einigen Stichproben bei Erhöhung des Fluoreszenzphänomens untersucht. Die *Tabelle 15* zeigt aber, daß in 2 solchen

Tabelle 15.

		Erythrocyten- zahl in Mill.	Zahl der fluoreszenz- gebenden Zellen in %	Protoporphyrin- konzentration in % pro 100 cem E-Substanz	Kopro- porphyrin im Urin in %/Tag
K 8	11 Tage nach Beginn der Ent- nahmen	3,8	30 +	131	—
K 230	4 Monate nach Beginn der Entnahmen (Daueranämie!)	3,24	56 ++	730	70—85
K 41	Vorübergehende Erholung bei Unterbrechung der Entnahmen (Daueranämie), vorher bis 38 ⁰ / ₁₀₀ , späterhin bis 56 ⁰ / ₁₀₀ fluoreszenz- gebende Zellen	5,98	< 1	64	30

Fällen, wo das Fluoreszenzphänomen infolge Blutung im strömenden Blut vermehrt war, auch die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten erheblich zugenommen hatte (in einem Fall ließ sich auch hier wieder zeigen, daß die Koproporphyrinausscheidung nicht wesentlich erhöht war). — Ein dritter Fall zeigt, daß bei einer vorübergehenden Regeneration des Blutbildes infolge Unterbrechung der Blutentnahmen die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten noch mäßig oberhalb der Normgrenze liegen kann, während das Fluoreszenzphänomen in diesem Moment nicht oberhalb der Norm liegt. Auch das stimmt mit ähnlichen Beobachtungen beim Menschen überein. DE LANGEN und GROTEPASS haben neuerdings ja ebenfalls zeigen können, daß beim Kaninchen der Aderlaß eine Vermehrung des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten bewirkt.

An einigen Tieren haben wir das Fluoreszenzphänomen auch bei der *Phenylhydracinanämie* untersucht (s. *Tabelle 16*). Bei dieser sieht man, daß die Erythrocyten schon 24 Stunden nach der ersten Injektion ein eigenartiges, graubräunliches Fluoreszenzlicht ausstrahlen, daß von der Rotfluoreszenz ohne weiteres

Tabelle 16.

Zahl der Versuchs- tiere	Minimum der Erythrocyten- zahl in Mill.	Höchstzahl der fluoreszenz- gebenden Zellen in ‰	Behandlungsart	Bemerkungen
4	1,07—1,60	27—74	3 Tiere: 14 Injektionen (insgesamt 470 mg) in 33 Tagen, 1 Tier: 4 Injektionen (insgesamt 160 mg) in 4 Tagen	Entwicklung zählbarer Mengen fluoreszenzgeben- der Erythrocyten nicht vor dem 6. Tage nach Behand- lungsbeginn, meist vor dem Tode am höchsten
3	2,13—4,01	nicht ver- mehrt	—	Vorzeitig gestorben (am 2.—4. Tag nach Beginn der Behandlung)

zu unterscheiden ist. Wahrscheinlich beruht dieses Phänomen auf der nach Phenylhydrazingabe eintretenden Methämoglobinbildung. Erst längere Zeit nach der ersten Phenylhydrazingabe entwickelte sich eine Rotfluoreszenz der Erythrocyten, die unter Umständen beträchtliche Grade annehmen kann. Wir würden meinen, daß auch hier die Rotfluoreszenz mit einer Vermehrung des Protoporphyrins in Verbindung zu bringen ist, wengleich wir das für diese Anämieformen nicht haben beweisen können.

Bei 2 Tieren konnten wir auch den Einfluß einer *Bleivergiftung* auf das Fluoreszenzphänomen untersuchen. Bei einer deutlich erhöhten Koproporphyrinausscheidung im Urin und einer mäßiggradigen Anämie (3,6—3,7 Millionen Erythrocyten) zeigten die Tiere mäßige Vermehrungen der fluoreszenzgebenden Zellen (bis zu 13 bzw. bis zu 28⁰/₀₀). Wir möchten meinen, daß es sich um analoge Vorgänge wie bei der menschlichen Bleivergiftung (s. dort) handelt.

Die *Knochenmarkszellfluoreszenz* verhält sich beim Kaninchen ähnlich wie beim Menschen; allerdings haben wir sie nur bei getöteten bzw. eingegangenen Tieren, nicht wie beim Menschen an Punktionsmaterial, untersucht. In der Regel trifft man ebensoviel kernlose fluoreszierende Erythrocyten im Mark wie im Blut an. Bei Anämie nach Blutverlust sieht man häufig auch eine Rosafluoreszenz im Protoplasma von Leukocyten; durch Färbung konnten wir nachweisen, daß es sich hier meist um pseudoeosinophile Leukocyten handelt. Ein einziges Mal (bei einer Phenylhydrazinanämie) haben wir eine rotfluoreszierende Zelle gesehen, die nach dem Färbungsbefund als Normoblast anzusprechen war; sonst zeigen auch hier wie beim Menschen die kernhaltigen Knochenmarkszellen der roten Reihe keine Rotfluoreszenz.

Ratten. An normalen Ratten konnten wir 73 untersuchen; bei sämtlichen war keine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen nachzuweisen. Bei drei weiteren ganz jungen Ratten (4 Tage alt) fanden wir zweimal eine mäßige Vermehrung (etwa 5—10⁰/₀₀); das entspricht ähnlichen Befunden beim Menschen, wie sie HEYDE beschrieben hat. — Eine Reihe von Tieren konnten wir auch unter pathologischen Bedingungen beobachten. Professor HENNING, der damals Untersuchungen über Fütterungsanämien anstellte, hatte die Liebenswürdigkeit, uns entsprechende Untersuchungen an seinen Versuchstieren zu gestatten.

Kuhmilchfütterung. Von 9 kleinen Tieren (im Gewicht von 79—105 g vor Beginn des Versuchs), bei denen zwischen 40 und 80 Tage lang die Kuhmilchernährung durchgeführt bzw. überstanden wurde, zeigten 3 keinen Abfall des Hb. unter 40%; bei ihnen war auch keine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen zu finden. Von 2 weiteren (mit Mindestwerten des Hb. zwischen 30 und 40%) zeigte das eine einen Anstieg bis 40⁰/₀₀, das andere keinen Anstieg. Von 4 weiteren Tieren, bei denen das Hb. bis unter 30% fiel, zeigte eines keine Vermehrung, bei den 3 anderen waren zum Teil erhebliche Anstiege zu sehen (bei dem einen sandten kurz vor dem Tode so gut wie alle Erythrocyten ein rotes Fluoreszenzlicht aus). Interessant ist die Tatsache, daß bei den verstorbenen Tieren stets Blutungen im Magen-Darmtrakt zu finden waren. — Von 4 großen Tieren (Ausgangsgewicht 137—207 g) zeigte eines (142 Tage am Leben geblieben) eine mäßige Anämie mit Anstieg der fluoreszenzgebenden Zellen (bis 16⁰/₀₀); 3 weitere, die nach 80 Tagen starben bzw. getötet wurden, zeigten keine Anämie und keine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen.

Ziegenmilchfütterung. Von 20 kleinen Tieren (Ausgangsgewicht 28—48 g) starben 14 zwischen dem 3. und 12. Tag nach Beginn der Ziegenmilchfütterung, ohne daß eine Anämie eingetreten wäre; 3 weitere wurden innerhalb derselben Zeit getötet und zeigten Magenblutungen. 3 weitere Tiere blieben 49—70 Tage am Leben; von ihnen hatten 2 allerdings einen toten Kameraden gefressen und zeigten keine Anämie, während der letzte einen geringen Hb.-Abfall aufwies. Bei sämtlichen war keine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen festzustellen. — Von 5 großen Tieren (150—175 g Ausgangsgewicht) zeigten 4, die 75—95 Tage

am Leben blieben, keine Anämie, ein weiteres nur einen geringen Hb.-Abfall (92 Tage überlebend). Bei allen war keine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen zu finden.

An einer Reihe von Tieren haben wir nach dem Tode auch das *Knochenmark* fluoreszenzmikroskopisch untersuchen können. Bei normalen Ratten sieht man nur wenige fluoreszierende kernlose Erythrocyten. Die Zellen der myeloischen Reihe zeigen vielfach dasselbe blaugraue Fluoreszenzlicht wie beim Menschen, zum Teil aber auch eine rötliche Fluoreszenz des Protoplasmas, wie es beim Menschen nur unter pathologischen Bedingungen, insbesondere bei Blutungen, vorkommt. Die Tiere, die nach der Kuh- und Ziegenmilchfütterung zum Ableben kamen, zeigten meist sehr viele Zellen der myeloischen Reihe mit Rotfluoreszenz des Protoplasmas, häufig waren auch die kernlosen rotfluoreszierenden Erythrocyten im Knochenmark gegenüber der Norm vermehrt. Nur die großen Ziegenmilchratten verhielten sich im wesentlichen wie normale. Sowohl bei normalen Ratten wie bei den milchgefütterten sahen wir bisweilen kernhaltige Zellen mit Rotfluoreszenz des Protoplasmas, die nach dem Färbungsergebnis als kernhaltige rote anzusprechen waren. Grundsätzlich kommt ja auch dieser Befund, wenn auch sehr selten, beim Menschen vor; bei Ratten haben wir aber etwas häufiger derartige Bilder gesehen, wenn sie im ganzen auch nur als selten bezeichnet werden können.

Mäuse. An weißen Mäusen haben wir stichprobenartig einige Tiere untersuchen können. Ganz junge Tiere (1—2 Tage alt) zeigen häufig vermehrte rotfluoreszierende kernlose Erythrocyten, während ältere Tiere nur sehr wenige derartige Zellen aufweisen. Offenbar verhalten sich diese Tiere also ähnlich wie der Mensch.

Meerschweinchen. Sehr unregelmäßige Ergebnisse erhielten wir bei Meerschweinchen. Ein Teil unserer Stalltiere zeigte keine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen, ein anderer Teil aber zum Teil erhebliche Vermehrungen. Bei späterer Untersuchung stellte sich heraus, daß diese Tiere zu einem Teil mit Tuberkulose infiziert waren. Bei der bekannten Anfälligkeit dieser Tiere ist vielleicht auch noch mit anderen Noxen zu rechnen; unter Umständen bestehen auch Beziehungen zu Nahrungsmängeln. Insbesondere wäre an eine mangelhafte Versorgung mit Vitamin C zu denken. Wir haben infolgedessen die Untersuchungen an diesen Tieren nicht weiter fortgeführt, da sich Ratten und noch mehr Kaninchen als wesentlich bessere Versuchstiere erwiesen. Wir möchten aber glauben, daß der hier untersuchte Stamm im wesentlichen als Folge krankhafter Bedingungen diese abnormen Verhältnisse aufgewiesen hat.

Anhangsweise mag hier noch erwähnt werden, daß wir Gelegenheit hatten, das Blut von 3 *Pferden mit sog. infektiöser oder „perniziöser“ Anämie* zu untersuchen; Herr Dr. med. vet. LUCAS/Fulda hatte die Liebenswürdigkeit, uns auf unsere Bitte hin entsprechende Citratblutproben zu übersenden. Alle 3 Tiere waren deutlich anämisch (3,3—3,9 Mill. Erythrocyten gegenüber 6,9 Millionen als Durchschnitt der Norm — zit. nach HERZOG). Bei keinem von ihnen waren fluoreszenzgebende Erythrocyten zu sehen; bei 2 konnten wir eine Extraktion der Erythrocyten auf Protoporphyrin durchführen, doch fanden sich nur Spuren (bei spektroskopischer Untersuchung der Extrakte in großer Schichtdicke), keine meßbaren Mengen. Es würde also auch dieser Befund wieder das Parallelen von mikroskopischer und chemischer Untersuchung zeigen. Auch hier wollen wir darauf hinweisen, daß diese perniziöse Anämie mit der menschlichen

lediglich den Namen gemeinsam hat (vgl. auch S. 617). — Leider war es uns aus äußeren Gründen bisher unmöglich, das Blut gesunder Pferde zu untersuchen.

Zusammenfassung.

- a) Untersuchungen an Kaninchen ergaben, daß sich diese Tiere im wesentlichen wie der Mensch verhalten; bei gesunden Tieren sind nur sehr wenige rotfluoreszierende Erythrocyten im strömenden Blut vorhanden, und auch die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten liegt etwa im Bereich der bei gesunden Menschen gefundenen. Unter krankhaften Bedingungen (Anämie, insbesondere nach Blutverlust) läßt sich eine Vermehrung dieser Zellen nachweisen, und auch die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten steigt an.
- b) Bei Ratten findet man unter normalen Verhältnissen nur wenig rotfluoreszierende Erythrocyten, während unter krankhaften Bedingungen eine Vermehrung dieser Zellen beobachtet wird.
- c) Einige weitere gelegentliche Beobachtungen an anderen Tieren werden mitgeteilt.

VII. Zusammenfassende Besprechung.

Wenn wir versuchen, das in den vorhergehenden Abschnitten Gezeigte zusammenzufassen, dann entrollt sich etwa das folgende Bild: Bei gesunden Menschen finden sich vereinzelt rotfluoreszierende Elemente unter den kernlosen Erythrocyten im strömenden Blut. Bestimmt man in solchen Fällen die Protoporphyrinkonzentration an den Erythrocyten, so findet man Werte um $30 \gamma/100$ cem Erythrocytensubstanz (etwa zwischen 16 und 47γ schwankend). — Wenn sich eine Anämie entwickelt hat, so kann man unter Umständen erhebliche Erhöhungen der fluorescenzgebenden Erythrocyten finden; besonders charakteristisch ist das Verhalten bei Blutungsanämien, die bei geeigneter Stärke (d. h. wenn die Erythrocytenzahl unter 3 Millionen absinkt) stets in bestimmten Verlaufsphasen eine Vermehrung dieser Zellen zeigen. Auch bei anderen Eisenmangelanämien finden sich wie bei der Blutungsanämie zum Teil recht erhebliche Vermehrungen dieser Zellen. Ganz anders verhält sich die *Anaemia perniciosa*: In unbehandelten Fällen ist niemals eine Vermehrung solcher Zellen zu finden. Sowohl bei der Blutungsanämie und den anderen Eisenmangelanämien, wie bei der *Anaemia perniciosa*, liefert die Bestimmung der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten Ergebnisse, die mit den Veränderungen der fluorescenzgebenden Zellen sich gleichsinnig verhalten: Sind diese Zellen deutlich vermehrt, steigt auch die Protoporphyrinkonzentration an; fehlt eine Vermehrung dieser Zellen, so liegen auch die Werte der Protoporphyrinkonzentration im Normbereich bzw. nur unwesentlich darüber.

Suchen wir den Einfluß therapeutischer Maßnahmen auf die Veränderungen beider Faktoren zu ergründen, so sehen wir folgendes: Bei Blutungsanämien, die nicht spontan regenerieren, und bei anderen Eisenmangelanämien findet man stets eine Vermehrung der fluorescenzgebenden Zellen, gleichzeitig ist in diesen Fällen die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten erhöht. Unter Eisenbehandlung steigen die Blutbildwerte hier an, und gleichzeitig sinkt auch die Zahl der fluorescenzgebenden Zellen und die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten zur Norm ab. Bei der *Anaemia perniciosa* dagegen, die im

unbehandelten Stadium keine Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen und der Protoporphyrinkonzentration aufweist, findet man nach Behandlung mit dem Antiperniciosafaktor einen Anstieg der fluoreszenzgebenden Zellen und gleichzeitig einen Anstieg der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten. Beide Faktoren gehen im weiteren Verlauf der Behandlung wieder in den Normbereich zurück (oder bleiben gelegentlich noch geringfügig darüber stehen).

Andere Krankheiten zeigen keine so typischen Verlaufsformen wie die Blutungs- bzw. andersartige Eisenmangelanämie und die Anaemia perniciosa. Bei Krankheiten ohne Anämie fehlt in der Regel eine Erhöhung der fluoreszenzgebenden Zellen, und nur in einzelnen Fällen kommt eine solche vor. Bei Krankheiten mit Anämie findet man öfters Vermehrungen der fluoreszenzgebenden Zellen, ohne daß sich so regelmäßige Verlaufskurven oder Beziehungen zur Behandlung ableiten lassen, wie das bei Eisenmangelanämien und der Anaemia perniciosa möglich war. Stets aber findet man auch in diesen Fällen bei einer Erhöhung der fluoreszenzgebenden Zellen eine Zunahme der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten.

Bei manchen Tieren lassen sich prinzipiell ähnliche Verhältnisse aufzeigen. Das Kaninchen verhält sich hier wie der Mensch: Bei gesunden erwachsenen Tieren sind nur sehr wenige fluoreszenzgebende Zellen zu sehen, und auch die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten liegt nahe der menschlichen. Unter krankhaften Bedingungen (namentlich durch Blutverlust) lassen sich Erhöhungen der Zahl der fluoreszenzgebenden Zellen erzeugen, und auch die Protoporphyrinkonzentration steigt hier an. — Ähnlich verhalten sich Ratten, zum mindesten was die fluoreszenzgebenden Zellen anbelangt. Andere Tierarten harren noch der systematischen Untersuchung.

Überblickt man diese Verhältnisse, so muß unbedingt die *Frage* auftauchen: *In welcher Beziehung steht die fluoreszenzgebende Substanz zu dem chemisch faßbaren Protoporphyrin.*

Wir sahen aus dem Vorstehenden, daß innerhalb gewisser Grenzen fluoreszenzgebende Zellen und Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten parallel gehen: Das ließ sich für die Blutungsanämie bzw. andere Eisenmangelanämien ebenso in der Gesamtübersicht wie in mehrfacher Untersuchung einzelner Fälle zeigen; das läßt sich an dem Beispiel der Anaemia perniciosa in genau entsprechender Weise sowohl im Gesamtüberblick wie am mehrfach untersuchten Einzelfall nachweisen, und schließlich läßt sich die Regel dieses Parallelgehens auch an den anderen Krankheitszuständen ableiten (als Beispiel die Anämie bei chronischer Nephritis mit niedrigen Werten beider Merkmale, desgleichen die beschriebenen Fälle von Porphyrinurie; umgekehrt zeigt deutlich die Bleivergiftung mit den höchsten von uns beobachteten Werten einen gleichsinnigen Hochstand beider Werte). Und nicht nur für den Menschen gilt diese Regel, sondern auch beim Tiere (dem Kaninchen) läßt sich dasselbe zeigen.

Wir halten also den *Schluß* für berechtigt: *Eine Zunahme des Fluoreszenzphänomens ist ein Anzeichen für eine Zunahme des Protoporphyrins in den Erythrocyten.*

In welcher Bindungsform das Protoporphyrin in den Erythrocyten vorkommt, läßt sich freilich aus den Ergebnissen nicht ohne weiteres ableiten. Bei der Extraktion des Protoporphyrins aus dem Blute kann natürlich stets der Einwand gemacht werden, daß das schließlich gefundene Protoporphyrin ursprünglich

präformiert gar nicht vorhanden gewesen, sondern erst aus dem Hämoglobin entstanden ist. Diese Auffassung wäre natürlich möglich; auffällig wäre dann nur die Tatsache, daß bei dem gesetzmäßigen Verhalten, das die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrocyten bei manchen Anämien aufweist, erschlossen werden müßte, daß das Hämoglobin in solchen Fällen gesetzmäßig eine verschiedene „Abbaufähigkeit“ gegenüber dem stets gleichen Extraktionsverfahren aufweist. Eine solche Annahme wäre nicht primär von der Hand zu weisen; immerhin hat sie geringe Wahrscheinlichkeit, da keinerlei ähnlich gelagerte Beobachtungen existieren, die darauf hinweisen könnten.

Aber schon HIJMANS v. D. BERGH hat mit seinen Mitarbeitern zeigen können, daß eine Entstehung auch geringer Mengen von Protoporphyrin aus dem Hämoglobin bei dem gewählten Extraktionsverfahren unwahrscheinlich ist, denn wenn man kristallisiertes Hämoglobin diesem Verfahren unterwirft, so erhält man keinerlei Protoporphyrin. Und vor allem zeigen es jetzt unsere Beobachtungen über das Parallelgehen von Fluoreszenzphänomen und Protoporphyrinkonzentration, daß eine Entstehung des Protoporphyrins aus dem Hb. infolge des Extraktionsverfahrens weitgehend unwahrscheinlich ist. Denn nur in *den* Fällen fanden wir eine Vermehrung der Protoporphyrinkonzentration, wo auch die frischen, in isotonischer Lösung aufgeschwemmten Erythrocyten bereits in vermehrtem Maße eine Rotfluoreszenz erkennen ließen. Entstehung des Protoporphyrins durch Aufschwemmung in isotonischer Lösung wird wohl niemand annehmen wollen; also bleibt der Schluß berechtigt, daß das bei der Extraktion gefundene Protoporphyrin „präformiert“, d. h. mindestens in anderer Form als das im Hämoglobin vorhandene Porphyringerüst in den Erythrocyten sich findet. Ob es „frei“ in den Erythrocyten vorhanden ist, ob und welche Salze es dort bildet oder ob es an Eiweiß oder sonstige Stoffe gebunden ist, das ist nicht entschieden. Einen Schritt weiter käme man, wenn man das Spektrum der fluoreszenzgebenden Erythrocyten aufnahmen könnte; leider haben unsere Versuche in dieser Richtung nicht zum Ziele geführt, da das Licht so schwach ist und so rasch verlischt, daß sich ein Spektrum nicht gewinnen läßt.

Es läßt sich also so viel sagen: Da die Zahl der fluoreszenzgebenden Zellen und des chemisch faßbaren Protoporphyrins innerhalb gewisser Grenzen sich gleichsinnig verändert, da vermehrtes Protoporphyrin im Extraktionsverfahren nur gefunden wurde, wenn auch „native“ Erythrocyten eine rote Fluoreszenz aufwiesen, darf mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß das *Protoporphyrin „präformiert“*, d. h. mindestens nicht als Hb., *in den Erythrocyten* vorkommt und daß die *Rotfluoreszenz durch das Protoporphyrin* (sei es in „freier“ oder in so gebundener Form, daß seine Fluoreszenzfähigkeit nicht beeinträchtigt ist) *hervorgerufen* wird.

Bereits mehrfach ist die *Frage* gestreift worden, *ob die fluoreszenzgebenden Erythrocyten irgendeiner anderen, durch färberische Eigenschaften definierten Unterklasse der Erythrocyten entsprechen* könnte.

In Frage kämen hier vor allem die *vitalgranulierten Erythrocyten*; es ist ja von WATSON und CLARKE zum mindesten behauptet worden, daß das Protoporphyrin vorzugsweise in den Vitalgranulierten enthalten sei. Auch DE LANGEN und GROTEPASS sind zu ähnlichen Auffassungen gelangt. Wenn wir annehmen, daß das Fluoreszenzphänomen der Erythrocyten Ausdruck ihres Protoporphyringehaltes ist, dann müßten nach der Ansicht von WATSON und CLARKE die fluores-

cenzengebenden Zellen mit den Vitalgranulierten identisch sein. Wir glauben, daß dies nicht der Fall ist. Einmal verweisen wir hier auf unsere früher mitgeteilten Färbeversuche, in denen wir vielfach an Zellen erst das Merkmal der Fluoreszenz feststellten und dann unter dauernder mikroskopischer Kontrolle mit Vitalfärbestoffen färbten. In der überwiegenden Zahl dieser Zelle zeigte die eingestellte Zelle keine Vitalgranulation, während der Ausfall der Färbung an anderen Zellen des Gesichtsfeldes, die Vitalgranulation aufwiesen, kontrolliert werden konnte. In seltenen Fällen war dagegen auch die fluoreszenzgebende Zelle später als Vitalgranulierte nachzuweisen. Das würde also den Schluß erlauben: Fluoreszenzphänomen und Vitalgranulation können gemeinsame Merkmale einer Zelle sein, sind es aber in der Mehrzahl der Fälle nicht. — Des weiteren sprechen statistische Beobachtungen gegen die grundsätzliche Identifizierung von Vitalgranulierten und fluoreszenzgebenden Zellen. Wir haben besonders bei dem Kapitel der Blutungsanämie ausführlich von solchen Beobachtungen gesprochen: Es gibt Zustände, wo die fluoreszenzgebenden Zellen stark vermehrt, die Reticulocyten aber nicht vermehrt sind; es gibt umgekehrt Zustände, wo die Reticulocyten sehr hoch liegen, die fluoreszenzgebenden Zellen aber nur wenig vermehrt sind, und nur in seltenen Fällen zeigen beide etwa eine im selben Niveau liegende Erhöhung ihrer Zahl. Des weiteren haben wir bei der Besprechung der Anaemia perniciosa die Unterschiede im Ablauf der Vermehrung der Reticulocyten und der fluoreszenzgebenden Zellen besprochen. Hier gibt es in den ersten Tagen des Anstieges der Reticulocyten Phasen, bei denen die Vitalgranulierten deutlich vermehrt sind, während die fluoreszenzgebenden Zellen noch keinerlei Vermehrung aufweisen, dann liege beide eine Zeitlang über dem normalen Niveau, schließlich aber kehren die Reticulocyten zur Norm zurück, während die fluoreszenzgebenden Zellen noch eine Zeitlang vermehrt bleiben. Und auch beim hämolytischen Ikterus lassen sich ähnliche Beobachtungen machen: Auch hier verlaufen die Kurven der fluoreszenzgebenden Zellen und der Vitalgranulierten weitgehend unabhängig voneinander.

Alles in allem können wir also unsere Ansicht folgendermaßen formulieren: Sowohl Einzelbeobachtungen in Färbeversuchen wie der Vergleich von Kurvenabläufen zeigen, daß *Fluoreszenzphänomen und Vitalgranulierung unabhängig voneinander vorkommende Merkmale von Erythrocyten* sind; ohne Zweifel können sie aber auch gemeinsam an einer Zelle gefunden werden.

Auch die *Beziehungen*, die sich *zwischen dem erhöhten Protoporphyringehalt* und der von MORAWITZ festgestellten *erhöhten O₂-Zehrung der Erythrocyten* bei manchen Anämieformen ergeben könnten, verdienen eine kurze Besprechung. Eine Erhöhung der O₂-Zehrung sieht man ja besonders bei Anämien im Stadium guter Regeneration. Mit zunehmender Erfahrung über das Verhalten dieser O₂-Zehrung ließ sich zeigen, daß sie besonders bei Vorkommen erhöhter Reticulocytenzahlen eine Vermehrung aufweist, daß also beide Erscheinungen gewissermaßen miteinander gekoppelt sind. Einige Beobachtungen freilich schienen gegen eine solche Annahme zu sprechen, insofern, als man Anämieformen kennen lernte, die zwar erhöhte Reticulocytenzahl, aber keine wesentliche Vermehrung der O₂-Zehrung aufwiesen. MORAWITZ und DENECKE glaubten deshalb eher eine Beziehung zwischen O₂-Zehrung und Zahl der polychromatischen Erythrocyten annehmen zu sollen. Neuere Untersuchungen aber (insbesondere von HEILMEYER und Mitarbeitern) ergaben jedoch, daß nicht die Gesamtzahl der

Reticulocyten, sondern die durch besondere Strukturen ausgezeichneten jungen Reticulocyten als Träger der erhöhten O_2 -Zehrung anzusehen sind, womit sich die obigen abweichenden Resultate offenbar einfügen lassen. Nimmt man diese Erklärung an, dann wäre daraus zu schließen, daß erhöhte O_2 -Zehrung und Vermehrung des Protoporphyrins nicht parallel gehen, aber häufig vergesellschaftet sind:

Will man sich eine Vorstellung über die Bedeutung des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten machen, so könnte man sich die *Frage* vorlegen: *Ist ein erhöhter Protoporphyringehalt Zeichen der Jugend oder Zeichen des Alters einer Zelle?* Sowohl beim Aufbau, wie beim Abbau des Hämoglobins wäre ja eine Protoporphyrinbildung denkbar, so daß unvoreingenommen beide Möglichkeiten betrachtet werden müßten. — Will man den ersten der beiden Eventualfälle näher ins Auge fassen (daß nämlich das Protoporphyrin bei der Hämoglobinsynthese entstände), so wäre einmal die Frage aufzurollen, wo denn überhaupt der Sitz der Hämoglobinbildung ist und welche Einzelheiten darüber bekannt sind. Das ist nun eine Frage, die merkwürdig wenig in der sonst so angeschwollenen medizinischen Literatur behandelt worden ist. Immerhin zeigt eine Durchsicht des Schrifttums, daß die Mehrzahl aller Autoren den Sitz der Hämoglobinbildung in den Erythroblasten verlegt — das zeigen ja auch dem unvoreingenommenen Betrachter Untersuchungen an Sternalpunktaten usw. (s. bei LAUDA und HAAM). Aber über die *Einzelheiten der Hämoglobinbildung in der Zelle* ist noch keine Einigkeit der Anschauung erzielt.

Folgen wir in der neueren Literatur der zeitlichen Reihenfolge, so wäre an erster Stelle MACALLUM zu nennen. Auf Grund der Analyse mikrochemischer Untersuchungen, die insbesondere mit der Eisenfrage sich befaßten, kam er zu der Auffassung, daß der eisenhaltige Anteil des Hämoglobinmoleküls, damit also die prosthetische Gruppe oder wenigstens die Bausteine der prosthetischen Gruppe, aus dem Kernchromatin des Erythroblasten entstehen. Das dem Organismus zugeführte Eisen muß also erst dem Erythroblastenkern einorganisiert werden, um bei der Hämoglobinbildung Verwendung zu finden — eine Ansicht, der sich im wesentlichen in neuerer Zeit auch STARKENSTEIN angeschlossen hat. — Damit würde dem *Erythroblastenkern* eine *wesentliche Rolle bei der Hämoglobinbildung* zukommen. Diese Ansicht hat auf Grund andersartiger Untersuchungen auch KNOLL in wiederholten, sehr ausführlichen und gründlichen Aufsätzen verfochten. Er fand bei Anwendung verschiedenartiger Färbemethoden eine dem Hämoglobin entsprechende Färbung immer zuerst im Kern, und zwar auch in Zellen, deren basophiles Protoplasma noch jedem Hämoglobingehalt des Protoplasmas ausschließen ließ. In Form von „Brücken“ geht dann dieses Hämoglobin in das Protoplasma über; unter manchen, offenbar pathologischen Bedingungen kann das Hämoglobin auch im Kern zurückgehalten werden oder im Protoplasma nicht diffus, sondern körnig verteilt sein. — Zu ähnlichen Ergebnissen kamen später auch PRENANT, ROMIEU, PARAT, FERRARI auf Grund von Untersuchungen mit Hilfe der Benzidinreaktion; auch sie fanden, daß diese zunächst im Kern positiv wird, und sahen das als Hinweis auf eine dort erfolgende Bildung des Hämoglobins an. — Ein weiterer Vertreter der Hämoglobinbildung im Kern ist VILLA, der ähnlich wie KNOLL sich vorwiegend auf färberische Untersuchungen stützt. Natürlich bleibt es immer fraglich, ob dieses „Oxychromatin“ des Kernes wirklich Hämoglobin ist, wie VILLA besonders betont; er sieht eine

Stütze dieser Auffassung in den Befunden von FERRARI über die Benzidinreaktion (die dieser, wie KNOLL hervorhebt, fälschlich als Peroxydasereaktion gedeutet hat).

Neben diesen Theorien einer Entstehung des Hämoglobins oder mindestens seiner wesentlichen Vorstufen aus dem Kern sind andere Theorien einer *Hämoglobinentstehung im Protoplasma* geäußert worden. Natürlich bleibt kein grundsätzlicher Gegensatz zwischen beiden Gruppen bestehen; nimmt man, wie MACALLUM, an, daß nur Vorstufen des Hämoglobins im Kern entstehen, dann bleibt ohne weiteres die Annahme der endgültigen Hämoglobinentstehung im Protoplasma wahr. Die Ansichten der Entstehung des Hämoglobins im Protoplasma der Erythroblasten gründen sich auch wieder auf färberische Untersuchungen; bekannt ist ja der perinukleäre hämoglobinfarbene Hof, den die Erythroblasten in bestimmten Reifungsstadien zeigen. Während die Vertreter der Kerntheorie eben das mit als Beweis des Austretens des Hämoglobins aus dem Kern ansehen, haben andere die von MEVES in den Erythroblasten gefundenen Plasmosomen in Beziehung zur Hämoglobinbildung gebracht (SCHRIDDE, CIACCIO), doch hat der letztere schließlich diesen Plasmosomen nur eine indirekte Rolle bei der Hämoglobinbildung zugeschrieben, da sie sich auch in den reifen kernlosen Erythrocyten finden können. SCHILLING hat in einer aus jüngerer Zeit stammenden Besprechung der Plasmosomentheorie der Hämoglobinentstehung einige Wahrscheinlichkeit zuerkannt.

Sind das alles Vertreter der Hypothese einer Hämoglobinentstehung im Erythroblasten selbst, so finden sich daneben auch noch einige Stimmen, die die Möglichkeit einer Zufuhr fertigen Hämoglobins zu den Zellen diskutieren. SCHILLING z. B. hielt diese Theorie in der eben erwähnten Arbeit zum mindesten für einen Teil des Hämoglobins möglich; ähnliche Gedankengänge sind schon früher von BIONDI, dann von ABDERHALDEN und M. B. SCHMIDT angeführt worden. Immerhin wird hier meist nur an ein Hämoglobin gedacht, das beim Abbau von Erythrocyten frei wird und nun nicht völlig zerlegt, sondern mehr oder weniger unverändert dem Knochenmark wieder zugeführt wird. — Letzten Endes wäre auch bei diesen Gedankengängen also zum mindesten an eine erstmalige Entstehung des Hämoglobins im Erythroblasten festgehalten.

Wir sehen also: *Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit wird das Hämoglobin im Erythroblasten während seiner Reifung selbst gebildet; offenbar spielt dabei der Kern eine wesentliche Rolle.* Die Auffassung, daß der schon von KÖLLIKER und NEUMANN angenommene Kernzerfall auch bei der Hämoglobinbildung mit-sprechen würde, wäre geeignet, gerade diese Theorie über das Schicksal des Erythroblastenkernes zu stützen und eine Erklärung für das Verschwinden der Kernsubstanz zu liefern; alles in allem hat ja auch diese Theorie jetzt wesentlich mehr Anhänger, als die von RINDFLEISCH aufgestellte über die Kernausstoßung, die unter den führenden Hämatologen zur Zeit wohl nur in SCHILLING einen Vertreter findet. — Wenn also auch gute Gründe für eine Hämoglobinentstehung im Erythroblasten sprechen: Über die Einzelheiten der Vorgänge sind wir recht wenig unterrichtet. Nun haben gerade die letzten Jahre der Blutfarbstoffforschung einen ungeahnten Aufschwung gebracht; besonders die Vorstufe des Farbstoffanteiles, die Gruppe der Prophyrine, ist hier von besonderer Bedeutung geworden.

Die chemische Erforschung des Farbstoffanteils des Hämoglobins und damit auch seiner Vorstufen knüpft sich an die Namen von H. FISCHER und O. SCHUMM, wenn wir von den Vorläufern (KÜSTER, HOPPE-SEYLER u. a.) hier absehen wollen. Es lag auf der Hand, daß vom medizinischen Standpunkt aus die Porphyrinforschung vor allem an den Fällen anknüpfen mußte, die mit einer extrem hohen Ausscheidung solcher Stoffe einhergingen — d. h. also den Porphyrinkrankheiten oder Porphyrien. Die Erforschung dieser Zustände ist verbunden mit den Namen von GÜNTHER, KÄMMERER, später dann BORST und KÖNIGSDÖRFFER, in neuerer Zeit WALDENSTRÖM, SCHREUSS mit seinem Mitarbeiter CARRIÉ, VANNOTTI, ferner WATSON, BRUGSCH u. a. m. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde dann auch der Porphyrinstoffwechsel nicht Porphyriekranker untersucht (Literatur s. bei VANNOTTI); hier waren es erstmals HIJMANS v. d. BERGH und sein Mitarbeiter GROTEPASS; die das regelmäßige Vorkommen von Protoporphyrin in den Erythrocyten des Blutes Gesunder nachweisen konnten. Daß diesem Protoporphyrin und seiner Vermehrung in pathologischen Zuständen ein morphologisch faßbares Substrat im Blute entspricht, haben dann die vorstehenden Ausführungen, die an die von KELLER und SEGCEL beschriebenen Befunde anknüpfen, weiter erläutert. Die morphologische Nachweisbarkeit des Porphyrins in den Erythrocyten, die bei vorhandener Apparatur eine innerhalb weniger Minuten durchführbare Arbeit darstellt, hat aber gerade besonders wichtige Aufschlüsse für das Vorkommen einer Porphyrinvermehrung gebracht. Erst durch diese einfache Untersuchungsmethode war es möglich, in fortlaufenden Studien am Krankenbett den gesetzmäßigen Ablauf der Porphyrinschwankungen zu studieren und insbesondere die einschlägigen Veränderungen bei den verschiedenen Anämieformen nachzuweisen. Daß regelmäßig nach genügend großen Blutverlusten derartige Porphyrinämien auftreten, darauf sind wir erst durch das Studium des Fluoreszenzphänomens aufmerksam geworden; jetzt neuerdings (1938) haben auch die holländischen Autoren (DE LANGEN und GROTEPASS) das an tierexperimentellen Untersuchungen bestätigen können. Das positive Fluoreszenzphänomen stellt sozusagen das „Leitfossil“ dar, das die Veränderungen des Porphyringehaltes des Blutes anzeigt.

Es fragt sich nun aber doch, wie man die Porphyrinbefunde im strömenden Blut zu erklären hat. Daß das Hämoglobin in den Erythroblasten gebildet wird, ist wahrscheinlich; es wäre also sicher daran zu denken, daß dieser Aufbau über die Porphyrinstufe gehen und unter pathologischen Bedingungen dann dort stehen bleiben könnte. BORST und KÖNIGSDÖRFFER haben sich mit diesen Anschauungen im Verfolg ihrer Untersuchungen über die Porphyrie bereits beschäftigt; ihre Untersuchungen bei anderen Krankheitszuständen als Porphyrie dienten offenbar mehr der Ergänzung der dort erhobenen Befunde, als daß daraus eine selbständig zu entwickelnde These geformt worden wäre. Sie fanden im Knochenmark von Kindern und Erwachsenen fluoreszenzmikroskopisch „nur recht spärliche Befunde“, die sie zusammenfassend zur Auffassung gelangen ließen, daß sie „zugunsten einer Blutfarbstoffregene-
 sierung über einen Pyrrolkomplex“ sprächen. Damit ließen sie es dahingestellt sein, ob die Regeneration in normalen Fällen direkt über die Porphyrinstufe führt. Die Befunde entsprechen im wesentlichen den auch von uns am lebensfrischen Sternalpunktat gesunder Erwachsener erhobenen. Bei menschlichen Embryonen dagegen konnten B. und K. sowohl in den Blutbildungsstätten der Leber als

auch (bis zum 4. bis 6. Monat) im strömenden Blut rotfluoreszierende Zellen vom Typ der Erythroblasten finden; im Knochenmark waren jedoch solche Zellen vor dem 6. Monat nur sehr spärlich, später nicht mehr zu finden. Es war damit also wenigstens für bestimmte Perioden der embryonalen Blutbildung beim Menschen eine Porphyrinbildung bei der Hämoglobinbildung wahrscheinlich gemacht. Ergänzend möchten wir hier an die Befunde von HEYDE erinnern, der bei Untersuchung menschlicher Neugeborener sehr häufig noch eine Erhöhung des Satzes der fluorescenzgebenden kernlosen Erythrocyten gegenüber den Befunden bei Erwachsenen fand. Ebenso wäre an die Untersuchungen von BURMESTER hier anzuknüpfen, der bei Vögeln im Stadium stärkster Blutregenerationen eine Erhöhung eines (von ihm wohl fälschlich Hämatoporphyrin genannten) Porphyrins in den Blutzellen fand. Daß aber auch im späteren Leben der Aufbau des Hämoglobins über die Porphyrinstufe geht, erscheint durchaus möglich: KÄMMERER hat schon 1933 dieser Auffassung Ausdruck gegeben, und wir haben ebenfalls in demselben Jahre zum ersten Male diese Ansicht auf Grund unserer Befunde als wahrscheinlich hinstellen können. Im Laufe unserer weiteren Untersuchungen konnte sie dann immer mehr gestärkt und 1937 endgültig formuliert werden. Seitdem haben auch VANNOTTI und der holländische Arbeitskreis (HIJMANS v. d. BERGH, DE LANGEN, GROTEPASS) etwa entsprechenden Auffassungen Ausdruck gegeben.

Inwieweit nun läßt sich aus unseren Untersuchungen der *Schluß* ziehen, daß der Aufbau des Hämoglobins über die Porphyrinstufe geht? Hier wäre zweckmäßig nicht an normale Fälle, sondern gerade an krankhafte Zustände anzuknüpfen, soweit diese ein regelmäßiges Verhalten ihrer Porphyrinämie aufweisen. Dabei stehen sich nun nach unseren Untersuchungen 2 Gruppen besonders deutlich gegenüber: Die Blutungs- und andere Eisenmangelanämien und die Anaemia perniciosa. Die erste Gruppe zeigt ganz regelmäßig beträchtliche Vermehrungen der fluorescenzgebenden Zellen wie des Protoporphyrins, die andere zeigt keine Vermehrung; erst wenn es bei ihr unter dem Einfluß der Lebertherapie zu einer raschen Blutneubildung kommt, ist auch hier vorübergehend ein Anstieg festzustellen (und gerade in dieser Phase ist auch bei der Anaemia perniciosa nach den Untersuchungen von HEILMEYER und PLÖTNER im Serum vorübergehend ein Absinken des Eisenspiegels zu finden). Zur Erklärung dieser Tatsachen halten wir *folgende Annahme für die wahrscheinlichste*: Im Zustand des Eisenmangels oder bei sehr rascher Erythropoese (die ebenfalls einen vorübergehenden Eisenmangel induzieren kann) bleibt die Hämoglobinsynthese zu einem Teil auf der Protoporphyrinstufe stehen.

Welche Ansichten wären daneben noch möglich? Einmal könnte als Erklärung vermutet werden, daß das Protoporphyrin in diesen Fällen als abwegiges Produkt einer sonst normalen Hämoglobinbildung, also als teilweise Fehlbildung, gedeutet werden müßte. Nachdem GROTEPASS gezeigt hat, daß zum mindesten das bei Normalen vorkommende Protoporphyrin der Modifikation III angehört, ist eine Bildung von Protoporphyrin I bei der Eisenmangelanämie sehr unwahrscheinlich; ebenso unwahrscheinlich dünkt uns aber die Annahme eines abwegig gebildeten Protoporphyrin III, das schon normalerweise vorkommt, im Stadium der Regeneration nur Erhöhungen eines Normalwertes zeigt oder das bei der Perniciosa gerade dann auftreten sollte, wenn die Blutbildung unter dem Einfluß der Lebertherapie normalisiert wird. Die Tatsache, daß der Eisenmangel das

verbindende Glied zwischen diesen Zuständen ist, scheint uns die Annahme eines teilweisen Stehenbleibens auf einer Vorstufe wahrscheinlicher zu machen, als die Annahme einer teilweisen Fehlbildung, wenngleich endgültige Beweise gegen die letztere Annahme zur Zeit nicht zu erbringen sind.

Weiter könnte aber angenommen werden, daß das Protoporphyrin überhaupt nicht in den Zellen gebildet, sondern von ihnen erst sekundär adsorbiert wird. VANNOTTI hat dieser Auffassung in seinem Buche Ausdruck gegeben. Er übersieht dabei aber, daß die stärksten Vermehrungen des Protoporphyrins (wenn wir dabei von der Bleiintoxikation absehen wollen) gerade bei den Eisenmangelanämien vorkommen, also bei den Zuständen, bei denen von einer vermehrten Porphyrinbildung im Körper an anderen Stellen nicht das geringste nachgewiesen werden kann. Umgekehrt aber ist in manchen Zuständen sehr erheblicher Porphyrinbildung gar keine Vermehrung des Protoporphyrins in den Erythrocyten zu finden (vgl. unsere beiden Fälle von Porphyrie); auch die unbehandelte Anæmia perniciosa hat, im Gegensatz zu den Ansicht von VANNOTTI, eben keinen vermehrten Protoporphyringehalt des Blutes (wohl aber häufig eine vermehrte Porphyrinurie). Und schließlich erklärt VANNOTTI selbst die erhöhte Porphyrinbildung im Knochenmark, die er bei der Bleivergiftung fand, mit Wahrscheinlichkeit als einen Ausdruck synthetischer Porphyrinbildung im Verlauf der Hämoglobinbildung. Unseres Erachtens kommt also der Ansicht von VANNOTTI kaum irgendeine Wahrscheinlichkeit zu, wenngleich ihre Unmöglichkeit nicht ohne weiteres beweisbar ist.

Auffällig freilich bleibt zunächst die Tatsache, daß sich das optisch nachweisbare Porphyrin nicht auch im Knochenmark — wenigstens bei der Eisenmangelanämie — vermehrt findet. Die kernhaltigen Roten fluorescieren nach unseren Untersuchungen nur in seltenen Ausnahmefällen, wenigstens bei den hier vorliegenden untersuchten Krankheitszuständen (die Bleiintoxikation bildet offenbar eine Ausnahme; andere Verhältnisse wieder liegen offenbar bei der echten Porphyrie vor). Unseres Erachtens ist jedoch bei genauer Überlegung diese Tatsache verständlich. Der Protoporphyringehalt kann sich optisch erst darstellen, wenn eine gewisse Mindestmenge des Porphyrins in den Zellen enthalten ist — und diese Mindestmenge ist offenbar in der Regel erst erreicht, wenn die Zelle kernlos und ausschwemmungsfähig geworden ist (das Hämoglobin bildet sich ja wahrscheinlich gerade erst im Verlauf des Kernzerfalles in wesentlichen Mengen) — damit fehlt eine Anreicherung der Zellen im Knochenmark. Nur unter besonderen Umständen (Embryo: BORST und KÖNIGSDÖRFFER; Bleianämie: VANNOTTI und eigene Beobachtungen; Porphyrie: BORST und KÖNIGSDÖRFFER) wird das Porphyrin in solchen Mengen gebildet, daß es bereits in den kernhaltigen Zellen regelmäßig sichtbar wird.

Auf die *Verhältnisse bei der Anaemia perniciosa* wäre noch kurz einzugehen. BORST und KÖNIGSDÖRFFER haben in ihrem Buche angegeben, daß sie in Fällen von perniziöser Anämie, „die ein ausgeprägtes Blutbild aufwiesen . . . im Knochenmark Erythro- und Megaloblasten mit hohem Porphyringehalt, zumeist Protoporphyrin“ gefunden hätten. Die Befunde sind uns offen gestanden nicht verständlich: Sie können nicht erklärt werden mit Mängeln der Apparatur (da unser Fluoreszenzmikroskop eher lichtstärker als das von ihnen benutzte ist). Was für Fälle von den Autoren untersucht worden sind, ob und wie sie (etwa mit Leber) vorbehandelt sind, in welchem Zustand das Leichenmark untersucht wurde,

ob es sich um primäre oder (vielleicht ungewollt durch Fixation oder Einbettung hervorgerufene) sekundäre Fluoreszenz handelte, das geht aus ihren Angaben nicht hervor. Wir glauben wohl, wie aus den im Abschnitt IV niedergelegten Angaben hervorgeht, das meiste Material von perniziöser Anämie vor allen anderen Autoren untersucht zu haben; *eine primäre Fluoreszenz im lebensfrisch untersuchten Punktionsmaterial von unbehandelten Perniciosakranken ist in den kernhaltigen Zellen der roten Reihe nicht vorhanden*. Die Angaben von *Borst* und *KÖNIGSDÖRFFER* werden von *VANNOTTI* in seinem Buche wiederholt (ihm ist offenbar unsere längere Zeit vor Erscheinen seines Buches veröffentlichte Arbeit über fluoreszenzmikroskopische Knochenmarksuntersuchungen entgangen); seinen Angaben ist nicht zu entnehmen, auf wieviel und in welchem Stadium selbst untersuchte Fälle sich seine Ausführungen stützen. Wir möchten also demgegenüber noch einmal scharf betonen: Im Marke unbehandelter Perniciosakranker sieht man keine primäre Fluoreszenz kernhaltiger Zellen der roten Reihe; eine Vermehrung des Protoporphyrins im Blute unbehandelter Perniciosakranker (was ebenfalls an einer Stelle von *VANNOTTI* behauptet wird) findet man gerade *nicht*. Damit fallen unseres Erachtens auch die Vermutungen in sich zusammen, die seinerzeit sehr vorsichtig von *BORST* und *KÖNIGSDÖRFFER* geäußert und seitdem (wesentlich weniger vorsichtig) von vielen anderen als sicher bewiesen angenommen wurden: Daß nämlich die Blutbildung der *Anaemia perniciosa* sich gerade durch eine vermehrte Porphyrinbildung auszeichnet und damit einen Rückfall in embryonale Verhältnisse darstelle. Die vermehrte Ausscheidung von Koproporphyrin I im Harn der Perniciosakranken hat mit der Blutbildung offenbar direkt nichts zu tun; die unbehandelte *Anaemia perniciosa* zeichnet sich gerade dadurch aus, daß man sehr wenig Protoporphyrin im Blut (ganz im Gegensatz zu den Eisenmangelanämien) findet.

Der Anaemia perniciosa steht also die durch Blutung oder andere Vorgänge bedingte Eisenmangelanämie diametral gegenüber. In eine dritte Gruppe von Krankheiten gehört offenbar die *Bleivergiftung*. Bei ihr finden sich sehr hohe Werte des Protoporphyrins im Blut, dementsprechend auch reichlich fluoreszenzgebende Zellen bei einer sehr reichlichen Ausscheidung von Koproporphyrin im Urin. Dieses Koproporphyrin gehört nun, wie die Untersuchungen von *GROTEPASS* gezeigt haben, der Modifikation III an. Für die Bleivergiftung haben die Untersuchungen von *VANNOTTI* und unsere eigenen Untersuchungen an einem Falle ergeben, daß hier auch die kernhaltigen Zellen der roten Reihe im Mark eine Fluoreszenz aufweisen. Aus diesen Tatsachen wäre unseres Erachtens mit überwiegender Wahrscheinlichkeit zu schließen, daß bei der Bleivergiftung eine ganz besonders hochgradige Porphyrinbildung vorliegt, die auch in kernhaltigen Zellen der roten Reihe bereits eine solche Menge Porphyrin entstehen läßt, daß dieses optisch nachweisbar wird, bei der aber auch reichlich fluoreszenzgebende kernlose Zellen in die Blutbahn ausgeschwemmt werden (eigene Untersuchungen) und infolgedessen der Protoporphyringehalt des Blutes hoch liegt und bei der offenbar nunmehr diese hohe Porphyrin-III-Bildung auch zur Ausscheidung eines Porphyrin III führt. *VANNOTTI* vertritt in seinem Buch auf Grund sehr sorgfältiger und zahlreicher eigener Untersuchungen die Theorie, daß bei der Bleivergiftung die Eisenverwertung im Organismus gestört ist, daß unter der Bleiwirkung der Transport des an und für sich reichlich vorhandenen Eisens in die unreifen Erythroblasten selbst nur unzureichend möglich

ist und daß damit für den Fall der Bleivergiftung eine „synthetische Porphyrinbildung“ anzunehmen ist. Diese Ansichten erscheinen uns sehr einleuchtend und stimmen gut mit unseren Befunden einer Vermehrung der fluoreszenzgebenden Zellen überein. Gerade aus diesem Grunde aber kommt uns die Deutung, die VANNOTTI für andere Fälle den fluoreszenzgebenden Zellen gegeben hat (s. oben) um so unwahrscheinlicher vor.

Nicht ganz geklärt erscheinen vorläufig die Befunde bei den Fällen von *echter Porphyrie*. Bei den beiden von uns untersuchten Fällen fanden wir keinerlei Vermehrung des Protoporphyrins in den Erythrocyten. Auch WALDENSTRÖM gibt für einen seiner untersuchten Fälle an, daß in den Erythrocyten keine Porphyrinvermehrung zu finden gewesen sei. Nun trifft man unter den Fällen echter Porphyrie sowohl solche mit Ausscheidung von Porphyrin der Modifikation I wie von Porphyrin der Modifikation III (Literatur s. bei VANNOTTI). Ob dabei verschiedenartige Befunde im Gehalt der Erythrocyten des strömenden Blutes an Protoporphyrin zu erheben sind, scheint vorläufig noch ungeklärt. Denkbar wäre es, daß diese bei Ausscheidung der Modifikation III erhöht, bei Ausscheidung der Modifikation I nicht erhöht wäre — aber das bleibt bisher völlig unbewiesene Spekulation; sicher ist nur, daß in manchen Fällen von Porphyrie mit sehr starker Porphyrinurie keine Erhöhung des Protoporphyrins in den Erythrocyten vorliegt. Nun ist morphologisch von BORST und KÖNIGSDÖRFFER ja in dem von ihnen untersuchten Fall PETRY ein Gehalt mancher Erythroblasten des Knochenmarkes am Porphyrin festgestellt worden; weiter fanden sie, daß solche Erythroblasten phagozytiert werden. Offenbar kommt also auch bei der Porphyrie eine Porphyrinbildung in Erythroblasten in solcher Menge, daß sie optisch sichtbar wird, vor — ob in solchen Fällen wenigstens auch eine Erhöhung des Protoporphyrins in den Erythrocyten zu finden wäre, das ist immerhin denkbar; umgekehrt könnte aber auch angenommen werden, daß hier eine Synthese von Porphyrin der Modifikation I vorliegt und daß deshalb die Erythroblasten nicht fertig gebildet werden, weil sie, wie BORST und KÖNIGSDÖRFFER sich ausdrücken, „für den postembryonalen Organismus unbrauchbar“ sind. Eines ist aber immerhin sicher: „Nur“ unter embryonalen Verhältnissen, wie das BORST und KÖNIGSDÖRFFER noch meinten, kommt eine Porphyrinbildung im Knochenmark im Laufe der Hämoglobinsynthese bei Nichtporphyriekranken *nicht* vor. Das zeigen unsere Untersuchungen an den Anämiefällen ebenso wie die VANNOTTISCHEN Untersuchungen an der Bleivergiftung.

Sucht man sich eine Übersicht über das bisher besprochene Verhalten der Porphyrinämie und Porphyrinausscheidung bei den verschiedenen Gruppen von Erkrankungen, die ein regelmäßiges Verhalten zeigen, zu machen, so findet man etwa die Beziehungen, die in der Tabelle 17 zum Ausdruck gebracht sind. Die Porphyrinämie ist demnach sicher ganz unabhängig von der Ausscheidung des auch normalerweise vorkommenden Porphyrins der Modifikation I — sie ist erhöht, wenn starke Ansprüche an die Blutregeneration des Organismus gestellt werden und dabei gleichzeitig ein Eisenmangel (Eisenmangelanämie, plötzliche Regeneration bei der Anaemia perniciosa unter Einfluß des Leberprinzips) oder eine Störung der Eisenverwertung (Bleianämie nach VANNOTTI) auftritt. Auch daß z. B. beim hämolytischen Ikterus zum Teil eine Erhöhung des Protoporphyrins der Erythrocyten gefunden wird — auch das scheint sich dieser Erklärung

Tabelle 17.

	Ausscheidung von Uroporphyrin im Urin		Ausscheidung von Koproporphyrin im Urin		Gehalt der Erythrocyten des strömenden Blutes an Protoporphyrin (wohl III)	Fluoreszenzgebende kernhaltige Zellen der roten Reihe im Knochenmark
	Modifikation I	Modifikation III	Modifikation I	Modifikation III		
Normal	∅		mäßig (bis 80 γ pro Tag)	∅	mäßig (bis 30 γ pro 100 ccm Erythrocytensubstanz)	∅
Eisenmangelanämie Anaemia perniciosa während der durch Lebertherapie bedingten Anstiegsphase	∅		gering mäßig	∅	erhöht	nur sehr selten
Unbehandelte Anaemia perniciosa	∅		häufig erhöht	∅	gering	∅
Bleivergiftung	∅		offenbar nur gering	erhöht	stark erhöht	häufig
Fälle von Porphyrie	vorhanden. In manchen Fällen Uro I, in manchen Fällen Uro III		vorhanden. In manchen Fällen Kopro I, in manchen Fällen Kopro III		nicht erhöht (ob in anderen Fällen erhöht, noch unbekannt)	offenbar in bestimmten Fällen vorhanden. Bildung von P I-Derivaten?

einzufügen, ebenso die Tatsache, daß bei Anämieformen ohne Regenerationszeichen (z. B. Nierenanämie) diese Erhöhung der Porphyrinämie fehlt. Aus diesem Grunde halten wir an der oben ausgeführten Hypothese als der zur Zeit wahrscheinlichsten fest: *Das Protoporphyrin in den Erythrocyten ist ein Zeichen einer zum Teil mangelhaften Synthese des Hämoglobins in den Erythrocyten, und zum Zustandekommen einer solchen zum Teil mangelhaften Synthese ist nicht ein Ausbruch schwerer Krankheitszustände nötig, sondern bei Menschen wie beim Tiere kann schon der schnell nötig gewordene Blutfarbstoffaufbau nach Blutverlust diese zum Teil mangelhafte Synthese zutage treten lassen.*

Eingangs war die Frage aufgeworfen worden, ob wir unter den fluoreszenzgebenden Zellen junge oder alte Formen zu sehen hätten. Die Antwort darauf ist nicht leicht eindeutig zu geben; sicher aber scheint es uns, daß unter den fluoreszenzgebenden *auch* junge Zellen vorhanden sind. Denn aus dem Vorhergehenden ergibt sich, daß mit überwiegender Wahrscheinlichkeit diese Zellen mit dem zum Teil nicht vollständig gebildeten Hämoglobin im Knochenmark gebildet werden und von dort in die Blutbahn gelangen. Gelegentlich läßt sich an ihnen auch noch das Merkmal der Vitalgranulation nachweisen. Es wäre nun aber möglich, daß sie während ihrer gesamten Existenz im Blute das Porphyrin unverändert bewahren und mit ihm schließlich zugrunde gehen. Dann müßte die Dauer ihres Vorkommens etwa der Lebensdauer der Erythrocyten entsprechen. Bei der Anaemia perniciosa ließen sich solche Betrachtungen

anstellen, da wir bei ihr den Termin des Auftretens der fluorescenzgebenden Zellen zeitlich genau bestimmen können. Nun verschwinden diese Zellen aber zeitlich früher als der durchschnittlichen Lebensdauer eines Erythrocyten etwa entsprechen würde. Sicher ist das Problem der Lebensdauer ein recht umstrittenes, bei dem die Zahlenangaben innerhalb weiter Grenzen differieren; aber eine Lebensdauer von durchschnittlich 26 Tagen, wie sich aus der Beobachtung bei der Anaemia perniciosa ergeben müßte, erscheint uns doch eher etwas kurz gegriffen. Es könnte also zweifellos an eine „Reifung“ innerhalb der Blutbahnen gedacht werden; DE LANGEN und GROTEPASS haben ihre Porphyrinbefunde bei anämisierten Kaninchen etwa in diesem Sinne interpretiert. Immerhin kann eine solche Vorstellung auf den ersten Blick nicht sehr befriedigen, da wie in den Erythrocyten eigentlich nicht mehr lebendige Zellabkömmlinge sehen. Freilich kennen wir das Verschwinden der Vitalgranulation als Ausdruck einer gestaltlichen Veränderung der Erythrocyten im strömenden Blut. Offenbar bleibt das Merkmal der Fluorescenz längere Zeit erhalten als das Merkmal der Vitalgranulation — mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit können wir annehmen, daß das Merkmal der Fluorescenz sogar während der gesamten Lebensdauer des Erythrocyten bestehen bleiben kann. Demnach wären die fluorescenzgebenden Zellen sowohl junge wie reife Zellen, während überalterte Zellen vielleicht nicht mehr das Merkmal der Fluorescenz aufweisen.

Man kann sich nun noch die Frage vorlegen, wieviel quantitativ dieses sozusagen „nicht fertig gewordene“ Hämoglobin gegenüber dem fertig gebildeten ausmacht; macht man sich eine Überschlagsrechnung, so kommt man zu recht niedrigen Zahlen. — Nehmen wir z. B. den Fall von Blutungsanämie, der den höchsten Protoporphyringehalt des Blutes aufwies (960 γ pro 100 ccm Erythrocytensubstanz), so wäre das pro 100 ccm Blut rund 150 γ oder 0,15 mg. Der Hb.-Gehalt des Blutes betrug gleichzeitig 28% oder rund 4,5 g pro 100 ccm. Gewichtsmäßig entfallen im Hämoglobin rund 4,5% auf die Farbstoffkomponente in diesem Rest von 4,5% macht das Gewicht des Eisens rund 10% aus, so daß auf das Porphyrinskelet etwa 4% des Hämoglobingewichtes entfallen. 4% von 4,5 g betragen etwa 0,18 g oder 180 mg. Wir sehen also, daß eine Menge von 180 mg „Porphyringerüst“ im fertig gebildeten Hämoglobin einer Menge von 0,15 mg Protoporphyrin, das nicht zu Hämoglobin fertig gebildet ist, entspricht. Das wäre lediglich eine Menge von rund 0,1%.

Man kann die Rechnung nun noch so durchführen, daß man mit einer gewissen Willkür annimmt, das Protoporphyrin wäre nur in den optisch durch Fluorescenz sich auszeichnenden Zellen vorhanden. Diese Menge beträgt in dem angeführten Falle rund 40‰ oder 4%. In diesen 4% wären also — bei gleichbleibender Verteilung des Hämoglobins auf alle Zellen — 0,18 g Hämoglobin oder nach obiger Rechnung rund 7 mg „Porphyringerüst“ enthalten; ihm stände dann eine Menge von 0,14 mg Protoporphyrin gegenüber, was etwa 2% des im fertigen Hb. enthaltenen Porphyringerüstes ausmacht. Das wären natürlich bereits größere Zahlen; es wäre auch denkbar, daß der Hämoglobingehalt dieser Zellen im Vergleich zu den übrigen geringer ist. Immer aber bleibt man bei einem relativ recht niedrigen Anteil des Protoporphyrins gegenüber dem fertig gebildeten Hämoglobin.

Bei diesen Mengenverhältnissen liegt es auf der Hand, daß zum mindesten für die Fälle der Blutungsanämie und der Anaemia perniciosa der vermehrten Porphyrinämie keine krankmachende Bedeutung zukommen kann. Die Symptome der Porphyrie (Lichtempfindlichkeit, Hauterscheinungen, abdominelle Symptome) treten bei diesen Zuständen in keiner Weise auf — sie sind wohl an andere Vorgänge geknüpft, wenngleich bei der Bleivergiftung die Beziehung der klinischen Symptome zur vermehrten Prophyrinbildung mit Recht diskutiert wurde. Das Auftreten einer Porphyrinämie im Verlaufe einer Blutkrankheit wäre also Symptom oder als Merkmal andersartig ablaufender Blutbildungsvorgänge, nicht aber als eigentliche Krankheitserscheinung zu werten. Es gibt einen Einblick in bestimmte, nicht vollständig normal ablaufende Prozesse des erkrankten Organismus, ohne daß aber diese Unvollständigkeit des normalen Ablaufes selbst irgendwie bedenklich wird.

Immerhin aber kann man wohl sagen, daß die Vermehrung des Porphyringehaltes der Erythrocyten bei Anämiefällen ein diagnostisch wertvolles Symptom darstellt, da gewisse Gruppen von Anämien stets ohne derartige Erhöhungen einhergehen (unbehandelte Anaemia perniciosa, Anämie bei Nierenleiden), während andere stets eine Erhöhung aufweisen (Blutungsanämie und andere Eisenmangelanämien, Bleianämie). Für diese Gruppe von Krankheiten hat der Nachweis der Porphyrinvermehrung in den Erythrocyten demnach auch für die Frage der einzuschlagenden Therapie Bedeutung: er bezeichnet die Einsatzmöglichkeit der Eisentherapie.

Freilich ist es nicht möglich, eine Vermehrung des Porphyringehaltes der Erythrocyten ohne weiteres gleichzusetzen mit einer Indikation zur Eisenbehandlung. Das läßt sich ja schon am Beispiel der Bleiintoxikation zeigen: hier steht dem Organismus offenbar genügend Eisen zur Verfügung, dessen Einbau in das Farbstoffgerüst aber gestört zu sein scheint. Hier also kann eine zusätzliche Zufuhr von Eisen nichts nützen. Ähnliche Verhältnisse liegen wohl auch z. B. beim hämolytischen Ikterus und bei der Anämie bei Infektionskrankheiten vor. Auch hier sieht man gelegentlich vermehrten Porphyringehalt der Erythrocyten, ohne daß nachweisbare Erfolge der Eisentherapie sich erzielen ließen. Immerhin zeigen zum mindesten die Infektionen ja auch einen verminderten Eisengehalt des Serums (HEILMEYER und PLÖTNER) — eine Eisenbehandlung scheint also wohl zu versuchen zu sein, wenn auch bei dem komplexen Geschehen solcher Krankheitszustände sich nicht immer deutlich die Erfolge am Blutbild ablesen lassen.

Die Erhöhung des Porphyringehaltes der Erythrocyten ist also offenbar ein Index für die Reaktion am Erfolgsorgan, nämlich dem endgültigen Hämoglobinaufbau. An verschiedenen Stellen kann der Ablauf der normalen Bildung gestört sein; nach unseren bisherigen Kenntnissen kann das Eisenangebot zu niedrig sein oder die Eisenverwertung gestört sein — sicher aber werden noch im weiteren Verlauf der Zeit sich zahlreiche andere Hypothesen ergeben, die den Vorgängen zugrunde zu legen sind, aus denen die Erhöhung des Porphyringehaltes der Erythrocyten resultiert. Wichtig schien es uns aber zunächst einmal sozusagen an Modellbeispielen, den Ablauf und das Vorkommen der Porphyrinerhöhung zu studieren und die daraus sich ergebenden Arbeitshypothesen zu skizzieren — das weitere wird eine Aufgabe der Zeit sein müssen.

Zusammenfassung.

Systematische Untersuchungen bei normalen wie kranken, insbesondere anämischen Menschen sowie an geeigneten Tieren ergaben, daß eine Vermehrung der von KELLER und SEGCEL erstmals beschriebenen fluoreszenzgebenden kernlosen Erythrocyten des strömenden Blutes einhergeht mit einer Vermehrung des chemisch faßbaren Protoporphyrins in den Erythrocyten, dessen Existenz auch beim Normalen erstmals von HIJMAN v. D. BERGH und seinen Mitarbeitern beschrieben wurde. Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit ist deshalb anzunehmen, daß die fluoreszenzgebende Substanz in den Erythrocyten dem Protoporphyrin entspricht. Das Merkmal der Vitalgranulation kann bei den fluoreszenzgebenden Zellen vorkommen; zum überwiegenden Teil dagegen zeigen die fluoreszenzgebenden Zellen keine Vitalgranulation.

Bei der Blutungsanämie und bei anderen Eisenmangelanämien trifft man ganz regelmäßig eine Erhöhung des Fluoreszenzphänomens wie des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten an. Bei der unbehandelten Anaemia perniciosa ist niemals eine derartige Vermehrung zu sehen; wohl aber kommt es hier unter dem Einfluß der Lebertherapie zum vorübergehenden Anstieg beider Merkmale. Aus diesen beiden „Modell“-Krankheiten im Verein mit zahlreichen, aber weniger systematischen Untersuchungen an anderen Krankheitszuständen läßt sich erkennen, daß eine Porphyrinvermehrung in den Erythrocyten immer dann vorkommt, wenn entweder ein Eisenmangel im Organismus nachweisbar ist oder vorübergehend eine sehr starke Neubildung von Erythrocyten einsetzt oder die Eisenverwertung zur Hämoglobinsynthese gestört ist. Als Erklärungshypothese scheint deshalb die Annahme wahrscheinlich, daß eine Erhöhung des Fluoreszenzphänomens und damit des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten Ausdruck einer Störung der Hämoglobinsynthese ist. Dabei ist es wahrscheinlicher, daß dieses Protoporphyrin ein Zwischenprodukt der normalen Hämoglobinsynthese darstellt (Vorkommen auch beim Normalen; beim Anämischen offenbar nur Steigerung dieser Normalbefunde), als daß es ein Ausdruck einer abwegigen Bildung bei der Hämoglobinsynthese ist. Zwischen Höhe einer etwaigen Porphyrinausscheidung im Urin und Höhe des Porphyringehaltes der Erythrocyten bestehen keinerlei Beziehungen: Erhöhungen des Porphyringehaltes der Erythrocyten kommen vor ohne Erhöhung der Porphyrinausscheidung (Blutungsanämie) und bei starker Erhöhung der Porphyrinausscheidung (Bleiintoxikation); normaler Porphyringehalt der Erythrocyten kommt vor (natürlich bei normaler Porphyrinurie sowie) bei sehr starker Erhöhung der Porphyrinurie (Porphyrie). Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß die Vermehrung des Porphyrins in den Erythrocyten zustande kommt durch Absorption von Porphyrin außerhalb der Blutbildungsstätten.

Bemerkung.

Die in den Abbildungen 2—11 am unteren Rand der Kurven gesetzten Pfeile geben den Tag an, an dem Porphyrinbestimmungen im Blut vorgenommen wurden. — Die in der Tabelle 3 und den Abbildungen 2—11 am Schluß der Beschriftung stehenden Ziffern geben (entsprechend den Ausführungen auf S. 590—593) den Eintrittsmodus und den Ablaufmodus der Blutungsanämie an. Dabei bedeuten

I. einmalige Blutung; II. kurzdauernde Blutung; III. langdauernde Blutung.

1. völlige Spontanregeneration; 2. geringgradig unvollständige Spontanregeneration; 3. deutlich unvollständige Spontanregeneration; 4. Stehenbleiben auf anomalem Niveau.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literatur.

- Abderhalden 582, 645.
 Abel, John J. 476.
 — John J., E. M. K. Geiling,
 C. A. Rouiller, F. K. Bell
 u. O. Winterstein 419.
 Abraham, A. 444.
 — A. u. M. Altmann 419.
 Abrami u. Sénevet 73.
 — P. 212
 — P., Ch. Richet u. B. Monod
 201.
 — P. s. A. Lemierre 207.
 Abt, I. A. 285.
 Achard 532.
 Adams, A. E. 521.
 — A. E. u. E. N. Ward 419.
 Addison, E. A. 201, 261, 420.
 Adler, A. 202, 235.
 Adlersberg, D. 460, 566.
 — D. u. O. Porges 419.
 Ahlström, C. G. 29, 31, 56.
 Akerren, Y. 331.
 Alama-tine, H. 73, 95.
 Albus s. Heilmeyer 583.
 Alder 608.
 Aleshkowska, S. s. L. Caussade
 332.
 Allan, F. N., D. J. Bowie,
 J. J. R. MacLeod u. W. L.
 Robinson 419.
 — F. N. s. R. M. Wilder 439.
 — W. 331.
 Allen, van 594.
 — F. M. 419, 461, 464, 465,
 466, 558, 559.
 Allers, W. D. 511.
 — W. D. u. E. C. Kendall 419.
 Alliez, J. s. H. Roger 35.
 Allweiss, M. D. 475.
 — M. D. s. S. Soskin 437.
 Almagia, M. s. G. Embden
 425.
 Alstedt 582, 592.
 Altenburger, E. 419, 568, 570.
 Altmann, F. 285.
 — M. 444.
 — M. s. A. Abraham 419.
 Althausen 564.
 Altschuler, S. S. 541.
 — S. S. s. S. C. Werch 439.
 Alvarez, L. M. 419, 545, 555.
 Alzona, L. 153.
 Amato, G. 545.
 — G. s. F. Gentile 426.
 Ambard, L. 419.
 Ammon, R. u. W. Dirscherl
 285.
 Amsler 537.
 Ancona 235, 276.
 — G. s. C. Frugoni 204.
 Anders, J. M. 202, 212.
 Andersen, T. Th. 202, 241,
 251, 258, 265, 267, 280,
 281, 283.
 — T. Th. u. S. Tulinius 202.
 Anderson 62.
 — E. u. W. Haymaker 29.
 — E. M. s. J. B. Collip 30.
 — J. P. 153, 176, 177, 185.
 — J. P. s. J. Phillips 157.
 — S. 202, 246, 249, 254, 257,
 258, 279.
 Andrus, C. 153, 163, 193, 197.
 — C., D. McEachern, W. Perb-
 zweig u. S. Herman 153.
 Angeleri 586, 587, 589.
 — u. Vigliani 582.
 — s. Vigliani 584.
 Anigstein, L. 221, 228, 238,
 276, 282.
 — L. u. Z. Milinska 202.
 Anitschow, N. 29, 57.
 Anossow, N. P. 202, 246.
 Anselmino, K. J. 55, 56, 57,
 58, 313, 329, 419, 496, 497,
 515, 520, 521, 534, 539,
 540, 541.
 — K. J. u. Fr. Hoffmann 29,
 285, 419, 420.
 — — u. L. Herold 29, 286.
 — — u. E. Rhoden 420.
 — K. J., L. Herold u. Fr.
 Hoffmann 29, 419.
 — K. J. s. Fr. Hoffmann
 289, 428.
 Antoniazzi, E. s. V. Scimone
 336.
 Apert, E. 317.
 — E. u. P. Robin 286.
 Apfelbaum, E. 29, 53.
 Apitz, K. 286.
 Arbor, A. s. P. S. Barker 154.
 Archer 574.
 — N. s. R. D. Lawrence 431.
 Argy 441.
 Arloing 202.
 Armande-Delille 95.
 Arneth 320, 373.
 — u. J. Brockmann 286.
 Arnett, J. H. 420, 551.
 Arnold, J. 331, 379.
 Arnott 499.
 — s. Dunlop 425.
 Artwinski, E. 309.
 — E. u. B. Bornstein 286.
 Arzt, L. 202, 212, 216, 229,
 243, 257, 267, 279.
 Aschenbrenner, R. 73, 127,
 143, 144, 146, 147.
 — R. u. Q. Codas-Thompson
 73.
 Aschner, B. 286, 298, 305.
 Aschoff, L. 202, 238, 360, 361.
 Ascoli, V. 73, 79, 81, 82, 83,
 84, 85, 88, 89, 91, 94, 103,
 114, 137, 138, 143, 149.
 Ashby, W. s. E. C. Rosenow
 335.
 Asher, L. u. E. Landolt 286.
 — L. u. P. Ratti 286.
 Ashizawa I, 6.
 Ashworth, U. S. 505.
 — U. S. u. Gge. R. Cowgill 420.
 Asinelli, C. 420, 570.
 Assmann 29, 30, 37, 41, 43,
 60, 62.
 — H. 286, 314, 331, 387, 388.
 Aszódi, Z. 550, 570.
 — Z. u. Z. Ernst 420.
 — Z. u. J. Mosonyi 420.
 — Z. s. J. Mosonyi 433.
 Atchley, D. W. 420, 452, 455.
 — D. W. s. R. F. Loeb 431.
 Atkinson, B. R. B. 286.
 — F. R. B. 420, 524, 526.
 Aub, C. 171.
 — C. s. P. D. White 158.
 — I. C. u. D. M. Tibbets 286.
 Aubertin 528, 541.
 — Bessière, Broustet, Hirsch,
 Mauriac, Saric, Traissac u.
 Traissac 420.
 Aubry 81.
 — s. Dumolard 75.
 Auerbach 202, 218, 226, 229,
 240, 243, 246, 254, 260.
 Austin 457.
 — Stillmann u. van Slyke
 420.
 Azérad, E. 420, 533.

- Baader 1, 2, 3, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20,
 21, 22, 26.
 Babel 392, 408.
 Babes, V. 202.
 Babinski 412.
 Bach, St. J. 489.
 — St. J. u. E. G. Holmes 420.
 Bachmann, F. 286, 319, 322.
 Bachrach, W. H. 495.
 — W. H., W. B. Bradley u.
 A. C. Ivy 420.
 Bacialli, P. 332, 356, 363.
 Backer 542.
 Bade, A. 202, 263.
 Bader 216, 219, 220, 221, 222,
 226, 230, 233, 242, 244,
 248, 249, 250, 251, 253,
 257, 261, 262, 263, 264,
 266, 267, 270, 277, 278,
 279, 280, 281.
 — s. v. Bormann 203.
 Baensch 286, 306, 311, 314,
 325.
 — W. s. H. R. Schinz 292.
 Baer, J. 332.
 Bärmann 145.
 — G. u. E. Smits 74.
 Bäumler 202, 225.
 Baginsky 218.
 Bailey 531.
 Bainton, J. H., A. C. de Graff,
 R. L. Levy u. H. E. B.
 Pardee 153.
 Baker 176.
 — B. s. D. McEachern 156.
 Bakradse 2, 11.
 Balcar, J. O. 452.
 — J. O., W. D. Sansum u.
 R. T. Woodyatt 420.
 Bálint, P. 499.
 — P. s. Sz. Donhoff 424.
 Ball, H. A. 511.
 — H. A. s. L. T. Samuels 436.
 Ballmann, E. 286, 304, 305,
 306, 309, 321.
 — E. u. I. Hock 286.
 Ballot 202, 221, 225, 226, 246,
 258.
 Baló, J. 420, 467, 545.
 Bansi, H. W. 153, 187, 191,
 192, 193.
 — H. W. u. G. Groscurth 153.
 — H. W. s. Zondek 158.
 Banti, G. 202, 273.
 Banting, F. G. 457, 465, 471.
 — F. G. u. C. H. Best 420.
 — J. B. Collip, J. J. R.
 MacLeod u. E. C. Noble
 420.
 — — u. J. J. R. MacLeod 420.
 Bárány 465.
 Barber, H. 202.
 Bardet 319.
 Barer, A. P. 468.
 Barer, A. P. s. W. M. Fowler 426.
 Barker 176, 617.
 — s. Dobriner 582.
 — L. F. 277.
 — L. F. u. F. J. Sladen 202.
 — L. T. 286.
 — P. S., A. Arbor, A. Boh-
 ning u. F. Wilson 154.
 — P. S. s. R. H. Freyberg 31.
 Barnes 555.
 — s. Regan 435.
 — A. 163, 190, 198.
 — A. s. E. Kepler 156.
 — B. O. 451, 513.
 — B. O. u. J. F. Regan 420.
 — — u. J. G. Bueno 420.
 — St. 332, 344.
 Barone 529.
 Barrett, H. M. s. J. H. Ridout,
 435.
 Barrie, H. J. 469.
 — H. J. s. D. S. Russel 436.
 Bårsony, Th. 286, 293.
 — Th. u. E. Frisch 286.
 Barthez, E. 251, 256, 257.
 — E. u. F. Rilliet 202.
 Bartlett, B. P. 202, 241, 251.
 Barton, Fr. 380.
 — Fr. u. C. F. Branch 332.
 Baschenin 279.
 Bashford, H. H. 202, 247, 254,
 259, 266, 267, 277, 279.
 Bass, M. u. B. Denzer 332.
 Bataillon 361.
 Bates, G. S. s. R. C. Moehlig
 34.
 — R. 202, 216, 217, 218, 220,
 222, 225, 226, 229, 230,
 231, 233, 241, 248, 251,
 266, 269, 277, 279, 281,
 284.
 Batta 15.
 — Firket u. Leclerc 2.
 Battro, A. 154, 171.
 Bauer 21, 22, 55, 58, 62, 159,
 167, 193.
 — Engel, Koelsch, Krohn u.
 Lauterbach 1.
 — u. F. Helm 154.
 — H. H. 2, 16, 17, 18.
 — I. 280, 293, 298, 299, 307,
 310, 311, 312, 316, 322,
 323, 327.
 — J. 30, 32, 34, 52, 56, 71,
 420, 522, 523.
 — J. u. C. V. Medvei 30.
 — Jos. 332, 346, 363.
 — R. 202, 212, 214, 219, 223,
 229, 231, 232, 234, 235,
 236, 238.
 — Th. u. H. Wassing 30.
 Baumgartner 30, 62.
 Baur 479.
 Baust, H. 154.
 Bazin 192.
 — s. I. M. Rabinowitch 157.
 Beattie, C. P. 241.
 — C. P. s. G. M. Elliot 204.
 Beauchamp, A. 202, 216, 225,
 241, 265.
 Becher 74, 85.
 Beck 531.
 Becker, R. 332, 377.
 Beckmann 262.
 — I. W. 286.
 Beecher, H. K. 574.
 — H. K. u. A. Krogh 420.
 Beeler 461.
 Beeuwkes 258, 281.
 Behrend 335.
 Beintker 2, 9.
 Beitzke, H. 356.
 — H. s. O. Damsch 332.
 Béjot, M. 286.
 Bell 478.
 — D. J. 420.
 — F. K. s. John J. Abel 419.
 — M. 448.
 — M. s. N. R. Blatherwick
 421.
 Bellis, C. J. 457.
 — C. J. s. Medes 433.
 Bellotte, A. 30.
 Benaiges, B. 474.
 — B. s. A. Pi-Suñer 434.
 Benard, R. 273, 276.
 — R. s. F. Widal 212.
 Benczur, J. v. 202, 217, 220,
 227, 267, 279.
 Benda 74.
 Bender, E. 332.
 Benedetto, E. di s. B. A.
 Houssay 429.
 Benedict 442, 448, 452, 461,
 492, 523, 563.
 — F. G. u. E. P. Cathcart
 420.
 — E. B. s. T. J. Putnam 435.
 — E. M., W. S. Ladd, M. L.
 Strauss u. R. West 420.
 — E. M. s. R. F. Loeb 431.
 — S. R., E. Osterberg u.
 J. Neuwirth 420.
 Benhamou u. Marchioni 74.
 — Ed. 74, 90, 92, 138.
 Bennet 510, 579.
 Bensley 470, 471.
 Benson, J. R. 332.
 Bentmann, E. 74, 142.
 Benvenuti 74, 137.
 Berberich, J. 286, 298.
 Berblinger, W. 30, 31, 38, 39,
 52, 54, 55, 56, 62, 286.
 — W. u. Höppli 30.
 Berconsky, I. 154.
 — I. s. E. B. Del Castillo 155.
 Beretervide 90.
 — J. J. s. Castex 74.
 Berg, B. N. 421, 470, 508.
 — B. N. u. T. F. Zucker 421.
 — B. N. s. T. F. Zucker 440.

- Berger, W. 212.
 — W., O. Riml u. Hausbrandt 202.
 Bergfeld, W. 30, 56.
 Bergh, van den 228.
 Berglund, A. 202, 236.
 — H. 442.
 — H. s. O. Folin 426.
 Bergmann 446.
 — G. v. 202, 214, 238, 249.
 — W. 332, 364.
 Bergonzi, M. 286, 307, 308.
 Bergstrand, H. 30, 52, 62, 202, 223, 236, 237, 242, 262, 273.
 — H. s. A. Josephson, A. 33.
 Bergström 251, 252, 254, 258, 265.
 Berland, A. S. 74, 91.
 Bernard, Claude 58, 421, 442, 478, 489, 543, 552, 557.
 Bernhardt, H. 286, 314.
 Bernstein s. Williams 584.
 — A. D. 442.
 — A. D. u. L. N. Shostak 421.
 Bertinotti 286, 308.
 Bertrand, G. 421, 472.
 Besnier 202, 232.
 Bessey, D. A. u. S. B. Wolbach 421.
 Bessière s. Aubertin 420.
 Best, C. H. 421, 449, 462, 465, 467, 471, 481, 482, 484, 485, 486, 490, 496, 513, 514, 519, 534, 559, 574.
 — C. H. s. F. G. Banting 420.
 — C. H. s. J. Campbell 422.
 — C. H. u. J. Campbell 421.
 — C. H., H. H. Dale, J. P. Hoet u. H. P. Marks 421.
 — C. H., G. C. Ferguson u. J. M. Hershey 421.
 — C. H., J. P. Hoet u. H. P. Marks 421.
 — C. H. u. M. E. Huntsman 421.
 — E. W. McHenry u. J. H. Ridout 421.
 — C. H. s. R. B. Kerr 430.
 — C. H. u. J. H. Ridout 421.
 — C. H. s. J. H. Ridout 435.
 — C. H. u. N. B. Taylor 421.
 — C. H. s. F. G. Young 440.
 — F. 421, 481.
 Bettencourt, de 251.
 Bettoni, I. 30, 38, 62.
 Beumer, H. 285, 286, 318, 421, 445, 487.
 Beyreis, O. 202, 242, 257, 260, 278.
 Bezecny, R. 332, 342, 343, 344, 366.
 Beznák, A. 421.
 Biasotti, A. 421, 451, 502, 510, 516, 517, 541.
 Biasotti, A. s. B. A. Houssay 428, 429.
 Bickel, G. 176.
 — G. u. E. Fromel 154.
 Bickert 2.
 Biedl, A. 286, 302, 316, 317, 319, 326, 421, 465.
 — A. u. Th. R. Offer 421.
 Bielschowsky 469.
 Biercliffe 147.
 Bierring 521.
 — K. 421.
 Bierry 563.
 — s. Desgrez 424.
 Biggart 68.
 — J. H. u. N. M. Dott 30.
 — J. H. s. A. P. M. Page 34.
 Bignami 80, 131.
 — s. Marchiafava 77.
 Le Bihan 74.
 Billings 87.
 Binder, I. s. E. Geiger 426.
 Biondi 582, 645.
 Birch, C. A. 202, 212.
 Birch-Hirschfeld 261.
 Birmingham 246.
 Bishop 62, 481.
 Biskind, G. R. s. I. L. Chai-koff 423.
 Bittorf 219, 261.
 — A. u. M. v. Falkenhausen 202.
 Black, P. T. 421, 541.
 Blalock, A. 192, 193.
 — A. u. T. R. Harrison 154.
 Blanc 95.
 Blassberg, M. 202, 278.
 Blatherwick, N. R. 448, 449, 566.
 — N. R., M. Bell u. E. Hill 421.
 — N. R. s. W. D. Sansum 436.
 Blauel 159.
 — O. Müller u. Schlayer 154.
 Bleuler, E. 287, 327.
 Blixenkron-Møller, N. 421, 444.
 Bloch, W. 202, 216, 222, 242, 246, 252, 256, 266, 277, 279, 282.
 Blum 455, 456, 457, 458.
 — L., M. Delaville u. Thiers 422.
 — L. u. P. Graber 422.
 — L., P. Grabar u. van Caulaert 422.
 — u. Thiers 422.
 — u. J. Weill 422.
 — B. B. s. R. G. Sprague 437.
 Blumenberg, W. 202, 213.
 Blumenthal, F. 202, 277.
 Blumer, G. 203, 216, 218, 220, 221, 222, 236, 241, 242, 243, 245, 251, 257, 267, 268, 270, 279, 282.
 Blumgart, H. L. 192, 197.
 — H. L., S. Gargill u. R. Gilligan 154.
 — H. L. u. S. Weiss 154.
 Boas 185, 191, 198.
 — E. 154.
 — E. P. 154.
 — L. C. s. W. S. Collens 423.
 Bober, H. 287.
 Bocca 392, 395, 409.
 Boccia 90.
 — D. s. Maglione 76.
 Bock, A. 534.
 — A. s. O. Bokelmann 422.
 — E. 74, 110.
 Bodea 203.
 Bodert 254.
 Boeck, C. 332.
 Böger, A. 189.
 — A. u. K. Voit 154.
 Boenheim, F. 422, 538.
 Boemke 2, 18, 20.
 Boettner 74.
 Boden, E. 74.
 Bogan, M. E. 159.
 — M. E. s. L. M. Hurxthal 155.
 Boguslawski, J. 332, 343, 362.
 Bohning, A. s. P. S. Barker 154.
 Boix, Barrois 332.
 Bokelmann, O. 287, 323, 325, 534.
 — O. u. A. Bock 422.
 Bolaffi, A. 332.
 Boller, R. 539, 575.
 — R. u. W. Pilgerstorfer 422.
 — R., K. Uiberrack u. W. Falta 422.
 Bollinger 303.
 Bolmann 490.
 Boltanski, E. 203.
 Bomschow, Chr. 422.
 Bondi, S. 214, 226, 232, 233, 254.
 — S. u. F. König 203.
 Bonnet, L. M. 332.
 Bonome 278.
 Boothby, W. 163, 171, 175, 176, 187, 189, 190, 193, 197.
 — W. M. 450, 461.
 — W. M., I. Sandiford, K. Sandiford u. J. Slosse 422.
 — W. s. F. Willius 158.
 Borak, I. 287.
 — J. 154, 167.
 Borhardt 523.
 — L. 287, 422.
 — M. 287.
 Bormann, F. v. 201, 203, 216, 219, 220, 221, 222, 226, 230, 233, 242, 244, 248, 249, 250, 251, 253, 257, 261, 262, 263, 264, 266, 267, 270, 277, 278, 279, 280, 281.

- Bormann, F. v., Bader, Deines u. Unholtz 203.
 Bornstein, B. s. E. Artwinski 286.
 Borruso, G. 30, 44, 54.
 Borst 532, 592, 617, 626, 646, 648, 649, 650.
 — u. Königsdörffer 582.
 Bossert, O. 203, 234.
 Botkin 214, 237.
 Bouchard 558.
 Bouchet 409, 411.
 — H. 392, 394.
 — L. 393, 409.
 Boularand 212.
 Boulin, R. 551.
 — R., Uhry u. Kaplan 422.
 — R. s. M. Labbé 431.
 Bourdinière 203, 276.
 Bourne, G. 154, 189.
 Bourneville 305.
 Bowden, R. s. W. D. Sansum 436, 543, 566.
 Bowie, D. J. 574.
 — D. J. s. F. N. Allan 419.
 Boyd 593.
 Boyer 257, 276.
 — s. Costa 203.
 Boyksen, D. 154, 190.
 Brachetto 92.
 — s. D. Mosto 77.
 Bradley 608.
 — W. B. 495.
 — W. B. s. W. H. Bachrach 420.
 — s. Dragstedt 582.
 Braier 501.
 Brailovsky, S. A. 232.
 — S. A. u. A. M. Genkin 203.
 Brailsford 326.
 Brams 197.
 Bramwell 305.
 Branch, C. F. 380.
 — C. F. s. Fr. Barton 332.
 Branchetto 138.
 Brandaleone, H. s. E. P. Ralli 435.
 Brandenburg 203, 242.
 Brandes, W. W. 190.
 — W. W. s. J. P. Simonds 153.
 Brandis, G. 287.
 Brashford 241.
 Brauer, E. W. 30, 38, 62.
 Braun 365.
 — L. 30, 56.
 — L. u. B. Samet 30.
 Brazzoala 212.
 Breier 278.
 Brentano, C. 422, 446, 566.
 Breuer, A. 203.
 Breus-Kolisko 298.
 Brezina 2, 11.
 Brian 92, 138, 488.
 — D. s. D. Mosto 77.
 Briffaz 393, 409.
- Brill, I. C. 154, 183.
 — L. 287, 323.
 Brinck 232.
 — s. Wichels 212.
 Brion, A. de 208.
 Britton, S. 503, 510.
 — S. W. 511.
 — S. W. u. H. Silvette 422.
 — S. s. E. L. Corey 423.
 Broc, R. 287, 317.
 Brockmann, J. s. Arneith 286.
 Bromley, J. F. 30, 72.
 Bronstein 495.
 Brooke 32, 33, 34, 36, 52, 62, 72.
 — u. Goldstein 30, 33.
 Brookfield, R. W. 551.
 — R. W. u. H. V. Corbett 422.
 Brosius, O. T. 74, 137.
 Broster 30, 60.
 Broustet s. Aubertin 420.
 Brown 30, 37, 38, 62, 215, 230, 241, 258, 280, 282.
 — Holderness 203, 220, 241, 249, 269.
 — H. C. s. G. M. Findlay 204.
 — H. C. s. E. Hindle 206.
 Brühl 215, 236, 282.
 Brünauer 370.
 — St. R. s. S. Ehrmann 288, 332.
 Bruening, G. F. H. 203, 213.
 Brugsch 595, 618, 646.
 — u. Schürer 203.
 — H. 203, 215, 229, 233, 243, 257, 266, 267, 273, 277, 542, 582.
 — H. s. H. Horsters 428.
 — I. Th. 582.
 — Th. 287, 306.
 Brumpt 74.
 Bruns 93.
 — s. Morenas 77.
 Bryan, A. H. s. Scriver 293.
 Bubarew 2, 18, 20, 22.
 Buchanan, A. 203, 257.
 — G. s. D. M. Lyon 207.
 Buchbinder, W. 203, 225, 226, 229, 232.
 Buchem, F. S. P. van 30, 62.
 Buchsteiner, C. W. S. 332.
 Budd, G. 203.
 Budde, Fr. 203, 212.
 Budelmann, G. 74, 126.
 Büchner, F. 74, 127, 130, 137.
 Bülow-Hansen, V. 422, 444.
 Bültzingslöwen, v. 332.
 Bueno, J. G. 451.
 — J. G. s. B. O. Barnes 420.
 Buerger, M. u. H. Habs 30.
 Bürger 582, 583, 591, 592, 593, 616.
 — M. 44, 74, 84, 85, 88, 98, 99, 103, 422, 445, 458, 488, 541.
 — M. u. M. Grauhan 422.
- Büttner, H. E. 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 26.
 Bugher, J. C. s. C. V. Weller 158.
 Bunin 42, 59, 64.
 — J. s. I. Graef 32.
 Burkhardt, L. 422, 471.
 Burley, B. T. 332, 341, 345.
 Burman, G. E. 203.
 Burmann 233, 241, 242, 251.
 Burmester 582, 647.
 Burn, J. H. 485, 495, 496, 551, 553.
 — J. H. u. H. W. Ling 422.
 — J. H. u. H. P. Marks 422.
 Burnett, C. T. 176.
 — C. T. u. E. Durbin 154.
 Burowa 93.
 — s. Kassirsky 76.
 Burrige 385.
 Burrow 553.
 Burwell, S., C. Smith u. Neighbors 154.
 Buschke 236, 262.
 — W. 192.
 — A. u. E. Langer 203.
 — W. s. M. Michael 157.
 Buss 332.
 Bussabarger 582, 608.
 Butt u. G. Marinescu 334.
- Cabot, R. 154, 163, 190, 197.
 Cachéra, R. s. P. Carnot 287.
 Cade, A. 278.
 — A. u. M. Milhaud 203.
 Cahoon, R. F. 490, 553.
 — R. F. s. W. M. Yater 439.
 Caillé 84.
 — s. Monier-Vinard 77.
 Camb 499.
 Camerer 303.
 Camp, de la 242.
 Campanacci 393, 395, 404, 409.
 Campbell 442, 496, 519, 534.
 — Osgood u. Hoskins 422.
 — E. H. jr. 507.
 — J. u. C. H. Best 422.
 — J. s. C. H. Best 421.
 — R. F. 203, 241, 252.
 — W. A. 332, 390.
 — W. R., A. A. Fletcher u. R. B. Kerr 423.
 Campell, E. H. jr. s. J. F. Fazekas 425.
 Campos 506.
 Camus 376, 387, 390.
 Canavan 6.
 — Cobb u. Drinker 2.
 Canavo 555.
 Candia, S. de 287.
 Cannata 234, 275.
 — s. Frugoni 204.
 Cannavo, L. 30, 62, 544.
 Cannon, W. B. 423, 535, 536.

- Canova 74, 113.
 Cantacuzène 203, 221, 227, 229, 230, 235, 243, 248, 264, 270, 271, 275, 277, 283.
 Cantani 332.
 Cantieri, C. 74, 87.
 Capani, L. 30, 62.
 Carajod 393.
 Carducci 276.
 Carlström, B. 332, 390.
 Carnot, P. 203, 216, 258, 266, 273, 276, 321, 327.
 — P. u. R. Cachéra 287.
 — P. u. B. Weill-Hallé 203.
 Carpenter 287, 329.
 — T. M. 492.
 — T. M. u. E. L. Fox 423.
 Carrau, A. 203, 220, 236, 246, 257, 258, 260.
 Carrié 582, 583, 587, 646.
 — s. Schreuss 583.
 Caruso, M. L. 74, 86.
 Casamajor 2, 3.
 Caspero, Di 300.
 Cassirer, R. u. R. Hirschfeld 287.
 Casterfors 241.
 Castex 90.
 — u. J. J. Beretervilde 74.
 Castle 582, 615.
 Cathcart 492.
 — E. P. s. F. G. Benedict 420.
 Caulaert, van s. L. Blum 422.
 Caussade 86, 88, 361.
 — u. Trémolières 74.
 — L. u. S. Aleshkowska 332.
 Cavanaugh, L. A. 531.
 — L. A. s. E. K. Shelton 293, 437.
 Celli, A. 74.
 Cerauke, P. 287, 321.
 Chabanier, H. 542, 544.
 — H., M. Lebert u. Lobo-Onell 423.
 — H., P. Puech, C. Lobo-Onell u. E. Lelu 423.
 Chaikoff, I. L. 494, 496, 498.
 — I. L., Ch. L. Connor u. G. R. Biskind 423.
 — I. L., G. E. Gibbs, G. F. Holtow u. F. L. Reichert 423.
 — I. L. s. A. Kaplan 430.
 — I. L. u. S. Soskin 423.
 — I. L. u. J. J. Weber 423.
 Chalier, J. 203, 212, 227.
 Chancercel 393, 409.
 Chang, H. Ch. 154, 193.
 Chaniotis, N. s. N. Lorando 76.
 Charadon 545.
 Charles 2, 22.
 Charleux 393, 395, 404, 409.
 Charousset 42, 44.
 — M. s. R. Weissmann-Netter 36.
 Chatel, A. de 190.
 — A. de u. W. Molnár 154.
 Chaudhuri, R. N. 146.
 — R. N. s. R. N. Chopra 74.
 Chauffard 212, 214.
 Cherry, I. S. 486.
 — I. S. u. L. A. Crandall 423.
 Chiari, Hans 291.
 Chini, Virgilio 29.
 Chomet 242.
 Chopra 145, 146.
 — B. M. Das Gupta u. B. Sen 74.
 — R. N. u. R. N. Chaudhuri 74.
 Choreftis, P. s. N. Lorando 76.
 Christen, W. 332.
 Christian 312.
 Christiansen 582, 592.
 Chrzanowski, B. 521.
 — B. u. S. J. Grzyski 423.
 Church 567.
 Chvostek 167.
 Chwalla, R. 203, 212.
 Ciaccio 582, 645.
 Cipriani 524, 528, 537.
 — Moracchini u. Rotta 423.
 Claiborne, T. 154, 199.
 Clark, E. D. 564.
 — E. D. u. J. R. Murlin 423.
 Clarke 86, 137, 642.
 — s. Watson 584.
 — C. s. Davis 74.
 — C. s. L. S. Dudgeon 75.
 Clausen, W. 423, 573.
 Clay, H. L. 541.
 — H. L. u. H. Lawson 423.
 — Michie 203, 222, 225, 232, 235, 261, 262.
 Cleghorn 213.
 Cléjat s. Petges 335.
 Cleveland, A. I. 287, 298.
 Clifford, H. 190.
 — H. s. J. Parkinson 157.
 Close, H. G. 30, 41, 61.
 — H. G. s. H. E. MacMahon 34.
 Clunet 243.
 Cobb s. Canavan 2.
 Cockayne, E. A. 203, 213, 222, 225, 230, 232, 237, 238, 241, 243, 246, 251, 252, 255, 258, 265, 266, 278, 282.
 Codos 143, 144.
 — Thompson, Q. s. R. Aschenbrenner 73.
 Coelho, E. 154.
 Cohen 62, 541.
 — H. u. J. H. Dible 30.
 Cohn, D. J. 475.
 — D. J. s. S. Soskin 437.
 Coleman, M. B. 215, 277, 278, 279.
 — M. B. s. A. Wadsworth 211.
 Colin 74, 81, 456.
 Collaso 482.
 Collens, W. S. 556.
 — W. S., S. G. Slo-Bodkin, S. Rosenbliett u. L. C. Boas 423.
 Collins, B. J. 368.
 — B. J. s. M. C. Hall 333.
 Collip 56.
 — I. B. 287, 320, 329, 556.
 — I. B., H. Selye u. A. Neufeld 423.
 — J. B., E. M. Anderson u. D. L. Thompson 30.
 — J. B. s. F. G. Banting 420.
 Colvin, L. 159, 171, 177, 194, 196.
 — L. s. F. J. Smith 158.
 Colwell, A. R. 423, 524, 528.
 Comby 278.
 Condorelli 74, 94, 97, 130.
 Connor, Ch. L. 423, 445.
 — Ch. L. s. I. L. Chaikoff 423.
 Cookson, H. 154, 159, 167, 168, 170.
 — H. s. Parkinson 157.
 Cope, O. 423, 506, 577.
 — O. u. R. H. Thompson 423.
 Corajod 409.
 Corbett, H. V. 551.
 — H. V. s. R. W. Brookfield 422.
 Corcoran, A. C. 575.
 — A. C. s. I. M. Rabinovitch 435.
 Corey, E. L. 503, 510.
 — E. L. u. S. Britton 423.
 Cori, C. F. 423, 448, 449, 480, 481, 483, 488, 509, 540.
 — C. F. u. G. T. Cori 423, 424.
 — — u. H. Goltz 424.
 — C. F. s. C. T. Cori 424.
 — C. F. s. R. E. Fisher 425.
 — C. F. s. R. I. Pencharz 434.
 — G. T. 448, 449, 480, 488.
 — G. T. u. C. T. Cori 424.
 — G. T. s. C. F. Cori 423, 424.
 — G. T. s. J. A. Russel 436.
 Corkill 481, 508.
 — A. B., H. P. Marks u. W. E. White 424.
 Coryn, G. 287, 311.
 Cossio 168, 194.
 — P., E. B. Del Castillo u. O. Fustinoni 154.
 — P. s. E. B. Del Castillo 155.
 Costa 257, 258, 266, 276, 281, 282.
 — Romary, Montel u. Boyer 203.
 Costanzi, C. 332, 364.
 Cottin 90, 138.
 — u. Saloz 74.
 Couper 2, 3.
 Courmont, P. 203, 218, 220, 242, 243, 251, 257, 258, 259, 266, 279.

- Covell 470.
 Cowgill, G. R. 424, 505, 567, 568.
 — Gge. R. s. U. S. Ashworth 420.
 Crabtree, D. G. 562.
 — u. B. B. Longwell 424.
 Craig 62, 466.
 — J. u. B. Cran 31.
 Cramer, A. 224, 240, 259.
 — A. s. O. Damsch 204.
 — A. I. s. A. H. Jacobsen 289.
 Cran 62.
 — B. s. J. Craig 31.
 Crandall, L. A. 486.
 — L. A. s. I. S. Cherry 423.
 Crefeld, S. van 332, 368, 378.
 Crile 31, 62, 72.
 — G. W. 154, 196.
 Cristan 279.
 Crohn, N. s. S. Soskin 437.
 Crooke 37, 39, 45, 59, 60, 61, 64.
 — A. C. s. D. C. Hare 32.
 — A. C. s. D. S. Russel 35.
 Crouch 258.
 Crouzon 38, 41, 45, 62.
 — u. Marquezy 31.
 Cruice, J. M. 203, 212.
 Cruickshank 553.
 Csapó, J. 424, 454.
 — J. u. E. Kerpel-Fronius 424.
 Cucco, G. P. 31, 62.
 Cullinan, E. R. 332, 360, 362.
 Cumming, H. S. 203, 221, 243, 245, 257, 258, 279.
 Curschmann, H. 31, 203, 287, 309.
 Curtin, V. T. u. H. F. Kotzen 287.
 Curtis 317.
 — W. S. u. I. N. Dixon 424.
 Curtuchet 506.
 Cushing 287, 298, 307, 310, 320.
 — H. 30, 31, 32, 43, 44, 45, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 72, 424, 451, 501, 523, 524, 525, 527, 528, 530, 531, 532, 537.
 — H. u. Davidoff 31.
 — H. s. L. M. Davidoff 424.
 — H. s. H. M. Teel 293, 438.
 Cutberth 471.
 Czerny 379.
 Czilke, A. 424, 451.
 Czoniczer, G. 227.
 — G. u. S. Molnar 203.
 Czyhlarz 373.
 Czyklarz, E. 287.
 Dakin 500.
 Dale, H. H. 553.
 — H. H. s. C. H. Best 421.
 Dalimier 85.
 — u. Jeanselme 76.
 Dambrosi, R. G. 473.
 — R. G. s. B. A. Houssay 429.
 Damsch, O. 224, 240, 246, 259, 356.
 — O. u. H. Beitzke 332.
 — O. u. A. Cramer 204.
 Dang van Cuang 89.
 — s. Montel 77.
 Dann-Eckstein 493.
 Dantec, Le 74, 87, 95.
 Dantin, Galego 2, 12.
 Das Gupta 146.
 — B. M. s. Chopra 74.
 Dattner, B. 31, 41, 42, 64, 424, 451.
 Dautrebande, L. 154.
 Davidoff 44, 523, 524, 527, 528.
 — s. H. Cushing 31.
 — L. M. u. H. Cushing 424.
 Davidson, S. s. E. P. Ralli 435.
 Davies 74, 113.
 — H. W. 187, 192, 193.
 — H. W., J. Meakins u. J. Sands 154.
 — H. W., u. J. Eason 154.
 Davillé, Arch. 74, 80.
 Davis 86, 137, 258.
 — u. C. Clarke 74.
 — A. C. 175.
 — A. C. u. H. L. Smith 154.
 Davison, Ch. 332, 362.
 Deak, E. 332.
 Debove 332.
 Debré, Semelaigne u. Gilbrin 424.
 — R. 382, 487.
 — R., Ch. Gernez u. G. Sée 332.
 Decaisne 204.
 De Candia, S. 31, 53, 64, 70, 72.
 Decourt 309.
 — J. 31, 42.
 Deelen 66.
 — Th. s. E. Laqueur 33.
 Defalque 589.
 — s. Grotepass 582.
 Defauw, J. 154, 193.
 Degkwitz 215.
 Dehn, O. v. 287, 309.
 Deines 214, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 226, 230, 233, 242, 244, 246, 248, 249, 250, 251, 253, 257, 261, 262, 263, 264, 266, 267, 270, 277, 278, 279, 280, 281.
 — s. v. Bormann 203.
 — H. 204.
 Delaville, M. 458.
 — M. s. L. Blum 422.
 Del Castillo, E. B. s. P. Cossio 154.
 — E. B., I. Berconsky u. P. Cossio 155.
 Delezenne 572.
 Delherm, L. 531.
 — L. u. H. Fischgold 424.
 Demol 404.
 Démole 393, 395, 409.
 Demolle s. Roch 393.
 Denecke 643.
 — s. Morawitz 583.
 Denis 535.
 Dennis, E. W. 221, 227, 235, 243, 251, 257, 258, 279, 282.
 — E. W. s. H. A. Yenikomshian 212.
 Denzer, B. s. M. Bass 332.
 Depisch, F. u. R. Hasenörl 424.
 Derot, M. s. F. Rathery 435.
 Desgrez 563.
 — Biery u. Rathéry 424.
 Desmonts 582, 584.
 Desvernine u. Galdos 332.
 Deszmirovicz, K. 204, 218, 225, 257, 278.
 Deuskar 74, 113.
 Deutsch 236.
 — J. s. E. Lyon 207.
 Dew 87.
 — s. Fairley 75.
 De Yongh 31, 64.
 Dible 62.
 — J. H. s. H. Cohen 30.
 Dibold, H. 204, 263, 424, 499, 525.
 — H., L. Frey u. F. W. Lapp 424.
 — H. s. H. Schwarz 436.
 Dickens 542.
 Dietl, K. 204, 219.
 Dilger, M. 332.
 Dillon, E. S. 441.
 — E. S. u. W. W. Dyer 424.
 Dimitriu, C. C. 113.
 — C. C. u. A. Popovici 75.
 Dirscherl, W. 424, 476, 477.
 — W. s. R. Ammon 285.
 Dixon, I. N. s. W. L. Curtis 424.
 Dobriner 582, 617, 625.
 — u. Barker 582.
 Dobringer 617.
 Dodds 542.
 Dodel 19, 23.
 — u. Maino 2.
 Dohan, F. C. 520.
 — F. C. u. F. D. W. Lukens 424.
 Dolberg, R. V. 204, 243, 246, 258.
 Dolley 219.
 Domenech-Alsina, F. 474.
 — F. s. A. Pi-Suñer 434.

Dominci 238.
 Don, Ch. 175.
 — Ch. u. G. Langley 155.
 Donath-Landsteiner 373, 382.
 Dondi 277, 279.
 Donhoffer, Sz. 474, 480, 499.
 — Sz. s. J. J. R. MacLeod 432.
 — Sz. u. P. Bálint 424.
 Dorf 327.
 Dorff, G. B. 287.
 Dorner 287.
 — G. 332, 338, 352, 378.
 Dott, N. M. s. J. H. Biggart 30.
 Dowling, G. B. 332.
 Drabkin, D. L. 500.
 — D. L. u. I. S. Ravdin 424.
 Draganescu s. G. Marinescu 334.
 Dragoewa, N. 332, 343, 345, 346, 364.
 Dragstedt 608.
 — Bradley u. Mead 582.
 Drechsler 303.
 Dresel, E. G. 274, 277.
 — E. G. u. Fr. Marchand 204.
 Dressler, W. 75.
 Drigalski, W. v. 424.
 Drinker 22.
 — s. Canavan 2.
 Drury 491.
 Du Bois, E. F. 424, 447, 461, 462.
 Duchek 82.
 Ducuing 608.
 — Miletzky u. Soula 582.
 Dudgeon 86, 137.
 — L. S. u. C. Clarke 75.
 Dürck 86, 88.
 Duesberg 582, 617.
 Dumitresco-Mante 75, 113.
 Dumolard 75, 81, 87, 90.
 — Aubry u. Granger 75.
 Dunis 127.
 — u. Korth 75.
 Dunlap, I. E. 288, 328.
 Dunlop 327, 499.
 — u. Arnott 425.
 — J. L. 226, 229, 235, 258, 280, 282.
 — J. L. s. G. M. Findlay 204.
 Dunn 147, 283, 309.
 Durand 395, 404, 407, 409, 411, 412, 413, 414, 415.
 — Giroud, Larrivé u. Mestrallet 393.
 Durbin, E. 176.
 — E. s. C. T. Burnett 154.
 Dutroulau 84.
 Dwarfs s. P. H. Fitcher 288.
 Dyer, W. W. 441.
 — W. W. s. E. S. Dillon 424.
 Dyke, H. B. van s. I. Schour 293.
 Dzierżyński, W. 288, 309.

Eason, J. 187.
 — J. s. H. W. Davies 154.
 Eaton 458.
 Eberhardt 327.
 Ebertz 168, 171.
 — u. Stuertz 155.
 Eckardt, Th. 204, 277.
 Ecker, A. D. 31, 61.
 Eckhardt, A. E. 75, 147, 148.
 Eckstein 215.
 Edenhuisen, H. 332, 364.
 Edens, E. 75, 149.
 Egan 204.
 Eggleston, L. V. 486.
 — L. V. s. H. A. Krebs, 430.
 Egglestone, C. 155, 198, 199.
 Ehrismann 2, 19, 20.
 Ehrmann 289.
 — R. 204, 273.
 — S. 370.
 — S. u. Brünauer 332.
 — S. u. St. R. Brünauer 288.
 Ehrström, R. 204, 214, 220, 221, 228, 229, 230, 236, 238, 242.
 Eichholtz, F. 75, 145, 146, 148.
 Eiselsberg, J. 425, 525.
 Eisenberg, Ph. 277.
 — Ph. u. E. Keller 204.
 Eisenmann, A. J. 455.
 — A. J. s. J. P. Peters 434.
 Eldt 263.
 Eliasberg, H. 218, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 238, 242, 277, 279, 284.
 — H. s. E. Schiff 210.
 Elizalde 31, 37.
 Ellen 531.
 Elliot, G. M. 241, 264, 279.
 — G. M. u. C. P. Beattie 204.
 Ellis, A. W. M. 531.
 — A. W. M. u. H. M. Turnbull 425.
 Ellsworth, R. 449.
 — R. u. A. Weinstein 425.
 Elmer, A. W. 444, 520, 523.
 — A. W., B. Giedosz u. M. Scheps 425.
 — A. W. u. M. Scheps 425.
 Elstad 2, 13, 14, 15, 17, 20, 24.
 Elzas, M. s. P. E. Verkade 438.
 Embden 2, 3, 5.
 — G. 425, 495, 498, 500.
 — G. u. M. Almagia 425.
 — G. u. H. Engel 425.
 — G. u. F. Kalberlah 425.
 — G. u. A. Marx 425.
 — G., H. Salomon u. Fr. Schmidt 425.
 Enfield 323, 324.
 Engel, s. Bauer 1.
 — H. s. G. Embden 425.
 — N. 513, 555.
 — N. s. A. Fischer 425.

Engel, P. v. 75, 137.
 Engelbach, W. 288, 300, 306, 312, 326, 327, 328.
 — W. u. R. L. Schaefer 288.
 Engfeldt 444.
 Eppinger, H. 204, 213, 214, 235, 238, 250, 273, 284.
 Epstein 54, 279.
 — H. s. M. Reiss 35.
 Erdélyi, J. 288, 324, 425, 531.
 — J. u. A. Scholz 288.
 Erdheim, S. 204.
 — J. 288, 294, 298, 299, 300, 301, 302, 319, 425.
 Erhardt, K. 326.
 — K. u. Ch. Kittel 288.
 Erickson 616.
 — s. Williams 584.
 Erikson 593.
 — Williams, Hummel, Lee u. Macy 582.
 Ernst, Z. 425, 478, 550.
 — Z. u. G. v. Magassy 425.
 — Z. s. Z. Aszódi 420.
 Ernstene, C. 155, 171, 176, 177, 183, 184, 185, 194, 196.
 — C. u. B. Mulvey 155.
 Escalier 528.
 Escherich, Th. u. M. Pfaundler 204.
 Essen 31, 64.
 Essex, H. E. s. S. Soskin 437.
 Evans 37, 39, 45, 53, 56, 68, 321, 326, 327, 328, 515, 517.
 — C. L., A. C. de Graff, T. Kosaka, K. Mackenzie, G. E. Murphy, T. Vacek, D. H. Williams u. F. G. Young 425.
 — C. L., F. Grande u. F. Y. Hsu 425.
 — — D. H. K. Lee u. A. G. Mulder 425.
 — H. s. D. S. Russel 35.
 — H. M. 288, 425.
 — H. M. u. K. Korpi 31.
 — H. M., K. Meyer, M. E. Simpson u. Reichert 425.
 — H. M. s. E. K. Shelton 293.
 — H. M. u. M. E. Simpson 425.
 — Lovatt 507, 553.
 Ewing 75, 137.
 Facon s. Marinescu 334.
 Fahr, T. 190.
 — T. u. J. Kuhle 155.
 — Th. 332, 342, 343, 344, 352, 356, 357, 359, 361, 378, 469.
 Fahrig, C. u. L. Wacker 31.
 Fahring 57.

- Fairley 87.
— u. Dew 75.
Falkenhausen, M. 219, 261.
— M. v. s. A. Bittorf 202.
Falkner 258.
Falta, W. 288, 298, 327, 328,
425, 460, 528, 539, 558,
559, 564, 565.
— W. s. R. Boller 422.
— W. u. F. Högler 288.
Faltitschek 204, 227.
Fanconi 393, 395, 408, 410,
416.
Farberow 288, 302, 323, 324,
325.
Fatzner 393, 395, 410.
Fazekas, J. F. 507.
— J. F., E. H. Campbell jr.
u. H. E. Himwich 425.
Feddern 83.
Federici 82.
Feer 215.
Fejér, A. v. 462, 552.
— A. v. s. F. Verzár 439.
Feletti 90.
Fellinger, K. 322.
— K. s. N. v. Jagić 289.
Felsenreich, G. 212, 233, 278.
— G. u. O. Satke 204.
Fenn, W. O. 365.
— W. O. u. M. Goettsch 332.
Fenoglio 332, 344, 345, 355.
Ferguson, G. C. s. C. H. Best
421.
Fernandez, R. 473.
— R. s. V. G. Foglia 426.
Ferranini 328.
Ferrannini, L. 31, 64.
Ferrari 532, 644, 645.
— E. 332, 356.
Ferril, H. W. 484.
— H. W. s. J. M. Rogoff 435.
Fevold 53.
— u. Hisaw 31.
Fiedler, A. 204, 212.
— E. 332, 358.
Findlay, G. M. 214, 224, 226,
229, 235, 236, 241, 258,
269, 280, 281, 282.
— G. M., F. O. MacCallum
u. F. Murgatroyd 204.
— G. M. u. J. L. Dunlop 204.
— — u. H. C. Brown 204.
Fink 582, 617.
Finkelstein 288, 317.
Finley, F. G. 332.
Finochietto, Enrique 177, 178,
179, 180.
Firket 15.
— s. Batta 2.
Fischer 18, 586, 617.
— s. Gundel 2.
— u. Orth 582.
— A. 472, 513, 555.
— A. u. N. Engel 425.
— H. 646.
Fischer, O. 145.
— O. s. P. Mühlens 77.
— O. u. W. Weise 75.
Fischgold, H. 531.
— H. s. L. Delherm 424.
Fischl, L. 204.
Fischler, F. 425, 497.
Fishberg 56.
— A. M. s. B. S. Oppenheimer
34.
Fisher, A. M. 542, 572, 574,
575.
— A. M. u. D. A. Scott 425,
436.
— R. E. 579.
— R. E., E. Jane Russell u.
C. F. Cori 425.
Fiske 535.
— C. H. 426, 448.
Flaks 57.
— J., I. Himmel u. A. Zlotnik
31.
Flater 526, 529.
Flaum 143, 217, 242, 262, 263,
268.
— A., H. Malmros u. E. Pers-
son 204.
Fleisch, A. 426.
Fleischhacker 608.
— u. Klima 532.
Flesch, H. 204, 224, 240, 253,
254, 257, 274, 278.
Flesh 229, 232, 246.
Fletcher, A. A. s. W. R. Camp-
bell 423.
Flindt 214, 238.
Florand, J. s. J. Huber 333.
Flossbach 143.
Föckler s. Silbergleit H. 210.
Foerster 318, 387.
Foglia, V. G. 473, 474, 475,
515, 516.
— V. G. u. R. Fernandez 426.
— V. G., R. Gerschman,
A. D. Marenzi, J. M. Mu-
noz u. C. T. Rietti 426.
— V. G. s. B. A. Houssay 429.
Folin, O. 442, 535.
— O. u. H. Berglund 426.
Fontès 608.
— Kunlin u. Thivolle 582.
Fontoynt 75, 95.
Forbelyus 237.
Forchheimer, F. 332, 342, 343.
Forconi, A. 31.
— A. s. C. Gamna 31.
Forgues 258.
Forlanini 75.
Fornario 75, 81.
Foster 485, 575.
— J. S. s. I. M. Rabinovitch
435.
— N. 155, 176.
Foucart, A. 333.
Foulger, M. 171.
— M. s. J. McGuire 156.
Fournier, P. 333, 390.
Fowler 468, 575.
— A. F. s. I. M. Rabinovitch
435.
— W. M. u. A. P. Barer 426.
Fox, E. L. 492.
— E. L. s. T. M. Carpenter
423.
— H. 333.
Fraenkel, A. 333.
— E. 204, 212, 273.
Franceschetti 408.
Franck, S. 288.
Francken 393, 409.
Frangenheim, P. 288, 294, 303,
305.
Frank 299, 533.
— E. u. M. Nothmann 426.
Frankenthal, L. 333.
Fras 212, 273.
— S. s. E. Sacquépée 210.
Frazer, E. M. R. 204, 217, 225,
241, 246, 253, 254.
Freise, F. W. 2, 8, 11, 16, 20,
21, 22.
French, H. 333, 362.
Freudenberg 215, 236, 282.
Freudenthal, L. E. 426, 525,
530.
Freund 256.
Frey, L. 499.
— L. s. H. Dibold 424.
Freyberg 32, 33, 36, 40, 43,
52, 64.
— R. H. u. P. S. Barker 31.
Fridericia, L. S. 155, 174.
Friedberg, C. 191.
— C. u. A. Sohval 155.
Friedgood, H. B. 313.
— H. B. u. R. McLean 288.
Friedländer 203.
Friedman, E. D. 333, 342, 364.
Friedrich, Nikolaus 338.
Friedrich, v. 278.
Friedrichsen, F. 426, 563.
Fringuet 248.
Frisch, A. V. 333.
— E. s. Th. Bàrsony 286.
Fröhlich 319.
— C. 204, 249, 259, 272.
Frohmann 333, 344, 368.
From 393.
Fromel, E. s. G. Bickel 154.
Froment, P. 533, 545.
— P. s. F. Rathery 435.
Fromme 213.
— s. Uhlenhuth 211.
Frommelt, E. 31, 58, 426.
Frommer 474.
Frugoni 234, 235, 275, 276,
380.
— u. Cannata 204.
— C., G. Gardenghi u. G. An-
cona 204.
Fry, E. G. s. C. N. H. Long
432.

Fuckel 333, 343, 344, 364.
 Fürst jr., V. 31, 64.
 Fuller 42, 64.
 — C. J. u. D. S. Russel 31.
 Funk, C. 426, 460, 566.
 Fustinoni, O. s. P. Cossio 154.
 Futcher, P. H., Giants u.
 Dwarfs 288.

Gabbi 78.
 Gaetgens, W. 205, 213.
 Gaetani, De 39, 64.
 — De F. u. G. Lanza 31.
 Gage 75, 89.
 Gairns 457.
 Galdos s. Desvernine 332.
 Gale 189.
 Gallandat 393, 409.
 Gallenga 75, 82, 88.
 Gamble, J. L. 426, 457.
 Gamna, C. 31, 41, 43, 44, 45,
 52, 59, 60, 64, 70.
 — C. u. A. Forconi 31.
 Ganguli 75, 92, 147.
 Ganterberg, R. u. H. Rosegger
 288.
 Gardenghi 235, 276.
 — G. s. C. Frugoni 204.
 Gardère, H. 205, 260.
 Gardiner-Hill, H. 304, 311.
 — H. u. I. F. Smith 288.
 Gardire 242.
 Gargill, S. s. H. L. Blumgart
 154.
 Garin 75.
 — u. Pasquier 75.
 Garnier, M. 205, 214, 218, 221,
 222, 223, 224, 234, 243,
 262, 277, 279.
 — M. u. J. Reilly 205.
 Gaskell 86, 137, 138.
 — J. F. 205, 235.
 — J. F. u. W. L. Millar 75.
 Gayet 473, 475.
 Geelmuyden, H. Chr. 426, 447,
 493, 494, 496.
 Geesink, A. 307, 313.
 — A. u. S. Koster 288.
 — A. s. S. Koster 290.
 Geiger, E. 426, 473, 474, 483,
 505.
 — E. I. Binder u. A. Rusztek
 426.
 — E. u. E. Schmidt 426.
 Geiling, E. M. K. s. John J.
 Abel 419.
 Geill, T. 205, 227.
 Gemmill, C. L. 493.
 — C. L. u. F. G. Holmes 426.
 Génévrier s. Méry 335.
 Genkin, A. M. 232.
 — A. M. s. S. A. Brailovsky
 203.
 Gennerich, W. 205.

Gentile, F. 545.
 — F. u. G. Amato 426.
 Genuese 146.
 Georgi 395, 404, 412, 413.
 — Pache u. Urech 393.
 Gerendás, M. 561.
 — M. s. S. Lajos 431.
 Gerhardt, D. 205, 242.
 Gernez, Ch. s. R. Debré 332.
 Géronne, A. 205, 219, 220,
 232, 234, 261.
 Gershman, R. 515.
 — R. s. V. G. Foglia 426.
 Gerstel 60, 64.
 — G. 288.
 — G. u. W. Nagel 31.
 Gerti 509.
 Gery, L. 358.
 — L. s. G. Schwartz 336.
 Ghon 366.
 Giants s. P. H. Futcher 288.
 Giauni, G. 75, 92.
 Gibbs, G. E. s. J. L. Chaikoff
 423.
 Gibson, C. R. 205, 241, 251,
 253, 278.
 Giedosz, B. 520, 523.
 — B. s. A. W. Elmer 425.
 Gierke, E. v. 427, 479, 487.
 Gilbert 238.
 Gilbrin s. Debré 424.
 Gildemeister 215.
 Gilford 316, 317.
 Gill, A. M. 31, 72.
 Gilligan, R. s. H. L. Blumgart
 154.
 Gimbert 205, 226.
 Gingold, N. 570.
 — N. s. S. Stoicesco 438.
 Giordano, F. 74, 75, 94.
 — P. 75, 94.
 Giorgi-Eragne 393.
 Giraud 43, 64, 243.
 — G., J. Margarot u. P. Rim-
 baud 31.
 — s. Durand 393.
 Glaessner, K. 426, 441.
 Glanzmann, E. 288.
 Glassberg, B. Y., M. Somogyi
 u. A. E. Taussig 427.
 Glatzel, H. 427, 453.
 Glogner, M. 333, 370.
 Glover, J. A. 216, 218, 225,
 229, 234, 241, 247, 249,
 251, 263, 266.
 — J. A. u. J. Wilson 205.
 Gmelin, E. 157.
 Goebel, F. 288, 318.
 Gömöri, P. 457.
 — P. u. Podhradszky 427.
 Göring, M. H. 288.
 Göttsche 319.
 Goettsch, M. s. W. O. Fenn
 332.
 Goldberg, M. M. 288, 309, 327.
 Goldblatt 481, 578.

Golden 197.
 Goldschmidt, E. 427, 525, 529.
 Goldstein 32, 62, 72.
 — s. Brooke 30, 33.
 Goldzieher, S. 288, 292, 314,
 316.
 Goltz, H. 488.
 — H. s. C. F. Cori 424.
 Goodall, S. 155, 159, 171, 193.
 Goodpasture, E. 155, 190.
 Goor, v. s. J. M. Noothoven
 434.
 Gordon, H. s. C. V. Weller 158.
 — M. B. 289.
 — W. s. N. C. Gwynn 333.
 Gothe 54.
 — J. s. M. Reiss 35.
 Gottlebe 569.
 Gottschalk 494.
 Gossels, C. 155, 171.
 Gotta, Héctor 153, 155, 159,
 171, 187.
 Gottlebe, P. 427.
 Gottlieb 32, 38.
 Gottron 360.
 Gottstein, E. 333, 344, 345,
 364.
 — W. 205, 236, 261.
 Gouget, A. 205, 273.
 Goujet 333.
 Gouley, B. A. 32, 45, 64, 427,
 532.
 Gowers, W. R. 333.
 Graarud, G. 205, 214, 216,
 225, 230, 241, 243, 251,
 254, 259, 260.
 Grabar, P. 456.
 — P. s. L. Blum 422.
 Grace s. Medes 433.
 Graef 32, 42, 52, 56, 59, 60, 61,
 64.
 — I., J. Bunin u. A. Rottino
 32.
 Grafe, E. 427, 461, 472, 473.
 — E. u. F. Meythaler 427.
 Graff, A. C. de s. J. H. Bainton
 153.
 — A. C. de s. C. L. Evans 425.
 Gram 224.
 Grande, F. s. C. L. Evans 425.
 Granger 81.
 — s. Dumolard 75.
 Granjux 75, 87.
 Grashey, R. 289, 302.
 Grassi 90.
 Grasso, R. 32, 40.
 Gratton, A. 32, 64.
 Grauham, M. 458.
 — M. s. M. Bürger 422.
 Gray 155.
 Gray 531, 573.
 — A. M. 342, 361, 362.
 — G. C. 205, 226, 230, 241,
 246, 248.
 — J. 427.
 — P. A. 427.

- Gray, A. M. s. Weber 337.
 Graybiel, A. 176.
 — A. u. P. D. White 155.
 Greely, P. O. 427, 466, 474.
 Green 145.
 Greenaway, T. M. u. C. G. Lambie 333.
 Gremels, H. 427, 576.
 Greppi, E. 32, 38, 39, 64, 72.
 — E. u. P. Redaelli 32.
 Gretton-Watson, E. P. 333.
 Grevilliot, E. 358.
 — E. s. G. Schwartz 336.
 Griesinger, W. 75, 82.
 Griffith, J. Q. 192.
 — I. P. 564.
 — I. P. u. E. T. Waters 427.
 — J. Q. s. E. Roberts 153.
 Griffiths, W. J. 540.
 — W. J. s. O. L. V. de Wesselow 439.
 Gripwall, E. 427, 530.
 Grisbach 495.
 Grönberg, A. 333.
 Grollmann, A. 427, 511.
 Gronsfeld, W. 289.
 Groscurth, G. 187.
 — G. s. H. W. Bansi 153.
 Gross 205, 238.
 Grossdemange 95.
 Grotepass 582, 583, 586, 589, 590, 625, 637, 642, 646, 647, 649, 652.
 — u. Defalque 582.
 — s. Hijmans v. d. Bergh 583.
 — s. de Langen 583.
 Gruber, G. B. 333, 357, 427, 537.
 Grünbaum, A. S. 205, 277.
 Grünstein 19.
 — u. Popowa 2.
 Grumbach 279.
 Grunke, W. 205, 273, 333.
 Grzybowski, M. 333, 342, 343, 345, 360, 361, 362.
 Grzyscki, S. J. 521.
 — S. J. s. B. Chrzanowski 423.
 Gsell, O. 392, 393, 395, 404, 410, 416.
 Gtensa 627.
 Günther 583, 586, 593, 616, 646.
 — H. 32, 39, 57, 64, 289, 298, 331, 333, 338, 365, 372, 374, 375, 387.
 Guillaumie 473, 506, 516.
 Guino 205.
 Guizzetti, P. 32, 60.
 Gulaczy, Z. 333, 371.
 Gullen, W. L. 205, 241, 247, 251, 278.
 Gundel 13, 15, 16, 18, 19, 24.
 — u. Fischer 2.
 — u. Heine 2.
 Gunn, J. W. C. 226, 243, 258.
 — J. W. C. s. E. B. Gunson 205.
 Gunson, E. B. 226, 243, 258.
 — E. B. u. J. W. C. Gunn 205.
 Guthrie 239, 241, 246, 248, 278.
 — L. 205.
 — L. G. 205.
 Gutmann, C. 205, 242, 261.
 — A. B. s. H. H. Kasabach 289.
 Gwynn, N. C. 345.
 — N. C. u. W. Gordon 333.
 Haagen 215.
 Haam 644.
 — s. Lauda 583.
 Haas, L. 289, 290, 323.
 — M. 171.
 — M. u. G. Parade 155.
 Haban, G. 333.
 Haberler, G. u. W. Winkler 289.
 Habs 44.
 — H. s. M. Buerger 30.
 Haden 457, 458.
 Hadorn 393, 395, 404, 406, 410.
 Härtel 325.
 Häusler, H. 427, 572.
 — H. u. H. Schnetz 427.
 Hagedorn, H. C. 573, 574, 576.
 — H. C., B. N. Jensen, N. B. Krarup u. I. Wodstrup 427.
 Hagen 202.
 Hagenbach 251, 257.
 Hagenbeck 254.
 Hahn 499.
 Halász, A. 427.
 Halban, J. 427, 523.
 Halberkam 22.
 Hald, P. M. s. J. P. Peters 434.
 Hall, M. C. 368.
 — M. C. u. B. J. Collins 333.
 — W. C. 205, 225, 229, 241.
 Hallé, J. 317.
 — J. u. Odinet 289.
 Halpern 300.
 Hamburger, Chr. 32, 52.
 — W. 171, 196.
 — W., M. W. Lev, W. S. Priest u. H. C. Howard 155.
 — W. s. M. W. Lev 156.
 Hamilton 159, 163, 164, 166, 176, 177, 182, 187, 194, 195, 196, 197, 199.
 — B. 155.
 — B. C. s. F. L. Lahey 156.
 — C. s. H. Stewart 158.
 Hammes, F. R. 333.
 Hammond, F. A. L. 75, 94.
 Hampson 231, 241.
 Hanák 561.
 Hand 312.
 Handovsky 22.
 — Schulz u. Staemmler 2.
 Hanhart, E. 289.
 Hann, v. 427, 503.
 Hannon 462.
 Hansemann, D. v. 289, 537.
 Hanssen, P. 32, 52, 64.
 Harbin, M. s. P. H. Wheeler 337.
 Harbitz, F. 289.
 Hare 59, 60, 64.
 — D. C., Y. M. Ross u. A. C. Crooke 32.
 Harnapp, G. O. 289, 314, 315.
 Harris, I. 155, 187, 561.
 Harrison, F. F. s. F. O. W. Luckens 34.
 — T. R. 192, 193.
 — T. R. s. A. Blalock 154.
 Harrow 448.
 Harrower, H. R. 288, 289, 316.
 Hart 236.
 — C. 205.
 — J. F. s. J. McCabe 208.
 Hartoch, W. 289.
 Hartog, C. Den 205, 221, 243.
 Harzer, F. A. 333, 380.
 Hasenörl, R. s. F. Depisch 424.
 Hass 41.
 — G. s. H. E. MacMahon 34.
 Hassmann, K. 205, 254, 273.
 Hatcher 143.
 Hatiegan, J. 205, 216, 218, 220, 222, 224, 225, 226, 228, 229, 230, 231, 232, 243, 246, 250, 257, 276.
 Hatzel 530.
 Hatzky, K. u. K. Müller 289.
 Haurowitz, F. 427.
 Hausbrandt 212.
 — s. W. Berger 202.
 Hawley, S. J. 155, 159, 168.
 Hawthorn, F. J. 205, 241, 261.
 Haymaker, W. s. E. Anderson 29.
 Hays, H. W. 511.
 — H. W. s. W. M. Parkins 434.
 Heath 583, 608, 613.
 — u. Patek 583.
 — s. Patek 583.
 Hecht, G. 75, 144, 146, 147.
 Hecker 213, 307.
 — u. Otto 205.
 — A. O. u. V. C. Warren 289.
 Heckscher, H. 333.
 Hédon, E. 427, 467, 481.
 Heesch, K., s. G. Hoppe-Seyler 428.
 Hegemann 19.
 — s. Jötten 3.
 Hegler 75, 93, 149.
 — u. E. G. Nauck 75.

- Heiberg, K. A. 428, 470, 521.
 Heilmann, K. 205, 278.
 — P. 428, 546.
 Heilmeyer 583, 592, 593, 612, 617, 622, 643, 647, 653.
 — u. Plötner 583.
 — Recknagel u. Albus 583.
 Heimann 309.
 — Hatry, W. 289.
 Heine 15, 16.
 — s. Gundel 2.
 Heinemann 325.
 Heitler, M. 205, 214, 237.
 Heller, H. 32, 56, 57, 428, 488.
 — I. 289, 310.
 — R. C. s. S. Soskin 437.
 Helm, F. 159, 167, 193.
 — F. s. Bauer 154.
 Henderson 583, 616.
 Hennig, A. 205, 214, 221, 231, 240, 245, 249, 259, 272, 273.
 Henning 583, 593, 638.
 Henoch, E. H. 203, 254.
 Henry 276.
 — R. s. R. Schier 210.
 — R. T. s. F. R. Menne 157.
 Henschen, F. 333.
 Hensel, G. C. 167.
 — G. C. s. W. J. Kerr 156.
 Henze, M. 428, 499.
 — M. u. R. Müller 428.
 — M. u. R. Stöhr 428.
 Hepp, P. 333, 337, 338, 343, 344, 345, 346, 347, 356, 359, 360, 362, 364, 371, 378.
 Herlitz, I. F. 205, 213, 240, 259.
 Herman 59, 64, 246.
 — E. u. I. J. Merenlender 32.
 — S. s. C. Andrus 153.
 Herold 56, 57.
 — L. s. K. J. Anselmino 29, 286, 419.
 Herrick, J. 333, 346.
 — J. F. 457.
 — J. F. s. Medes 433.
 — J. F. s. S. Soskin 437.
 Herrman, Ch. 205.
 Herrmann 231, 241, 242.
 Hershey, J. M. 467.
 — J. M. s. C. H. Best 421.
 Hertha 385, 390.
 Hertz, S. u. A. Kranes 289.
 Herxheimer, G. 428, 469, 470, 552.
 Herz, H. 333.
 Herzfeld, E. 289, 319.
 Herzog 583, 639.
 — G. 333, 366.
 Hess 219, 233, 235, 242, 279, 280.
 — L. 205, 219.
 — O. 206.
 Hesse, W. 75, 87.
 Hetényi, G. 428, 551.
 Hetsch 215.
 Hetzel, K. S. 428, 537.
 Heubner, W. 428.
 Heukelom, van 148.
 Heyde 583, 584, 589, 638, 647.
 Heymann, W. 428, 561.
 Heyn, L. G. 333, 344, 345, 346, 364, 371.
 Hijmans v. d. Bergh 586, 587, 589, 590, 633, 634, 642, 646, 647, 654.
 — u. Grotepass 582.
 — — u. Revers 583.
 Hildebrand, K. H. 32, 41, 42, 43, 44, 52, 61, 64, 428, 532.
 Hill, E. 448, 551.
 — E. s. N. R. Blatherwick 421.
 Himmel, I. s. J. Flaks 31.
 Himsworth, H. P. 428, 506, 565, 578.
 — H. P. u. D. B. McNair Scott 428.
 Himwich, H. E. 507.
 — H. E. s. J. F. Fazekas 425.
 Hindle, E. 206, 215, 241, 279.
 — E. u. H. C. Brown 206.
 Hirsch 242.
 — P. 292.
 — s. Aubertin 420.
 Hirschfeld, R. s. R. Cassirer 287.
 Hirschfelder, A. D. 155, 187.
 Hirschhorn, S. 534.
 — S. s. Br. Kriss 431.
 His 310.
 Hisaw 53.
 — s. Fevold 31.
 Hiscock, J. V. 218, 219, 224, 230, 241, 242, 249, 255, 264, 266, 279.
 — J. V. u. O. F. Rogers 206.
 Hittmair, A. 333, 382, 383.
 Hjärre, A. 391.
 — A. u. K. Lilleengen 333.
 Hnatek, J. 333.
 Hoagland, R. 333, 377.
 Hoche 82.
 Hochrein 127, 149, 582.
 — u. Keller 76.
 — u. R. Matthes 76.
 Hock, I. s. E. Ballmann 286.
 Höfer 314.
 Höfert 212.
 Hoefert, Br. 206.
 Högler, F. 327.
 — F. s. W. Falta 288.
 Höppli 55.
 — s. W. Berblinger 30.
 Hoering, F. O. 32, 38, 64.
 Hoerner, G. s. H. Metzger 34.
 Hösch 206.
 Hoesch, K. 206, 227, 234, 236, 267, 268, 428, 563.
 Hösslin, v. 145.
 Hoet, J. P. 449, 482, 484.
 — J. P. s. C. H. Best 421.
 Hoff, F. 32, 52, 61, 289, 428, 455, 458.
 — H., K. Koch-Molnar u. H. Urban 32.
 — H. E. 186.
 — H. E. s. L. H. Nahum 157.
 Hoffmann 55, 56, 57, 58.
 — A. 155, 171.
 — Fr. 313, 496, 497, 515, 520, 534, 539, 540, 541.
 — Fr. u. K. J. Anselmino 289, 428.
 — Fr. s. K. J. Anselmino 29, 285, 286, 419, 420.
 — H. 343, 355.
 — H. s. C. Rosenthal 335.
 Hofmann, A. 32, 37, 64.
 Hofmeister 487.
 Hohlweg, H. 206, 232.
 Hoki 213.
 Holderness 230.
 Holler 583, 591, 592.
 Holm, K. 206, 215, 217, 219, 220, 222, 230, 242, 245, 248, 251, 252, 253, 254, 255, 257, 258, 262, 264, 267, 270, 280.
 Holmes, A. H. 206, 241, 251, 267.
 — E. G. 489.
 — E. G. s. St. J. Bach 420.
 — F. G. 493.
 — F. G. s. C. L. Gemmill 426.
 Holst, E. H. 32, 56.
 Holtow, G. F. s. I. L. Chaikoff 423.
 Holzmann, M. 76, 130.
 Homans 464, 465.
 Hommes, M. 32, 64.
 Hoops, A. L. 76, 148.
 Hopmann, R. u. L. Rennen 206.
 Hoppe-Seyler 583, 646.
 — G. 206, 212, 221, 238, 261, 273, 283, 471.
 — G., K. Heesch u. H. Waller 428.
 Hoppmann 270.
 Hora 32, 64.
 Horneck, K. 32, 38, 55, 59, 61, 64.
 Horsters, H. 542.
 — H. u. H. Brugsch 428.
 Horvai, L. 417.
 Hoskins 442, 476.
 — R. G. 289, 307, 321, 329.
 — s. Campbell 423.
 Hottinger 277.
 Houssay, B. A. 32, 58, 428, 451, 473, 474, 475, 484, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 510, 515, 516, 517, 522, 526, 527, 530, 536, 541, 546, 549, 556, 557.

- Houssay, B. A. u. A. Biasotti 428, 429.
 — — E. di Benedetto u. C. T. Rietti 429.
 — — u. R. G. Dambrosi 429.
 — — u. C. T. Rietti 429.
 — B. A. u. V. G. Foglia 429.
 — B. A. u. P. Mazzocco 429.
 Howard, H. C. 171.
 — H. C. s. W. Hamburger 155.
 — J. E. u. M. R. Whitehill 32.
 Howland 466.
 Hsu, F. Y. s. C. L. Evans 425.
 Huber 39, 64, 382.
 — J., J. Florand, J. A. Lièvre u. Néret 333.
 — J. u. J. A. Lièvre 32.
 — O. 236.
 — O. u. W. Kausch 206.
 Huchard 76.
 Hübener 213.
 — u. Reiter 206.
 Hübschmann, H. 429, 544.
 Hückel, R. 326.
 — R. s. H. Lucke 291.
 Hummel s. Erikson 582.
 — s. Williams 534.
 Hunnicutt, J. A. 526.
 — J. A. u. A. A. Rayle 429.
 Hunter 32, 60, 64.
 Huntington 241, 242.
 Huntsman, M. E. s. C. H. Best 421.
 Huppenbauer, C. B. 76.
 Hurst, A. F. 223, 233, 235.
 — A. F. u. C. K. Simpson 206.
 Hurxthal, L. M. 155, 159, 163, 169, 176, 177, 183, 185, 187, 189, 194, 197, 198.
 — L. M., O. J. Ménard u. M. E. Bogan 155.
 — L. M. s. O. J. Ménard 156.
 Hutchinson 317.
 Ickert, Fr. 206, 216, 218, 219, 224, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 234, 246, 258, 266, 267, 279, 281.
 Ido 213.
 Illény, A. s. D. v. Moritz 208.
 Illényi, A. 279.
 Inada 213.
 Ingram 86, 138.
 — s. Macfie 76.
 — J. T. u. M. Stewart 333.
 Innes 544.
 Inrona, F. 32, 64.
 Irányi, I. 555.
 — I. s. E. Kolta 430.
 Irving 485.
 Isaac, S. 429, 442.
 — S. s. C. v. Noorden 434.
 — S. u. R. Siegel 429.
 Isac 616.
 — Matthes u. Yamanaka 583.
 Israel 556.
 Issekutz, jr. 429, 497.
 Ito 213.
 Ivy, A. C. 495.
 — A. C. s. W. H. Bachrach 420.
 Izár 243.
 Jablovok 279.
 Jackson, H. 334, 338.
 Jacobi, J. 536.
 — J. u. F. Meythaler 429.
 Jacobsen, A. H. u. A. I. Cramer 289.
 Jacobson 327.
 Jacoby, G. W. 334, 342, 344, 364.
 Jäger s. Wätjen 3.
 Jaeger, H. 206.
 Jäggi 277.
 Jaffé 84, 86, 137.
 — u. Sternberg 76.
 — K. 289.
 Jagic, N. 156, 159.
 Jagič, N. v. 322.
 — N. v. u. K. Fellingner 289.
 Jaksch, v. 2, 3, 6, 334, 352.
 James, S. P., W. D. Nicol u. P. G. Shute 76.
 — W. M. 76.
 Jamin, F. 32, 64, 72.
 Jammet, M. C. s. F. Rathery 435.
 Janey 447.
 Janosy 365.
 Janowsky, Th. G. 344.
 — Th. G. u. W. K. Wyssokowicz 334.
 Jeanselme 85.
 — u. Dalimier 76.
 Jeffreys, E. O. 183.
 — E. O. s. D. Luten 156.
 Jehn 206, 224, 231, 232, 268, 269, 278.
 — W. s. E. Reiss 209.
 Jensen, B. N. s. H. C. Hagedorn 427.
 — H. 477.
 Jessen, W. 334, 364.
 Jezler 458.
 Joachim, J. 206, 277.
 Joachin 334, 361.
 Jochmann 215.
 Joerdens, G. 206, 279.
 Jötten 2, 13, 19, 25.
 — u. Poppinga 2.
 — u. Reploh 2.
 — — u. Hegemann 3.
 John, H. J. 429, 524, 525, 538, 550.
 Johnson 444, 554.
 — I. B., W. A. Selle u. J. J. Westra 429.
 Johnson, J. B. s. W. A. Selle 437.
 — W. A. 486, 499.
 — W. A. s. H. A. Krebs 430.
 Jolasse, O. 334.
 Jonáš, V. 33, 66.
 Jonás, V. 156, 171, 175, 193.
 — V. u. M. Wichterlova 156.
 Jones 520, 556.
 — u. MacGregor 429.
 — Ch. M. 216, 219, 220, 226, 227, 230, 234, 236, 237, 238, 241, 242, 248, 265, 273, 281, 282, 284.
 — Ch. M. u. G. R. Minot 206.
 — E. I. 33.
 — N. s. F. R. Menne 157.
 Jores, A. 33, 56, 66, 289.
 Joseph 533.
 — s. Kamnitzer 533.
 Josephson, A. u. H. Bergstrand 33.
 — B. 33, 62, 66.
 Joslin, E. P. 429, 441, 445, 461, 471, 535, 542, 543, 550, 551, 574.
 — E. P. u. F. H. Lahey 429.
 Jost, H. 429, 444, 494.
 Jouve, A. s. H. Roger 35.
 Joyeux 93.
 — u. Sicé 76.
 Jugenburg, A. 523.
 — A. s. M. Nemenov 434.
 Jung 458, 608.
 Kader, Br. 334.
 Kaemmerer 583, 646, 647.
 Kämmerer, H. 171, 206, 215.
 — H. u. A. Obermaier 156.
 Kahn, M. 429, 563.
 Kaiserling 334, 388.
 Kalberlah, F. s. G. Embden 425.
 Kalbfleisch, H. H. 33, 429, 537.
 Kalk, H. 289.
 Kallós, P. 156, 192.
 Kamnitzer 533.
 — u. Joseph 430.
 Kamp 223.
 Kaneko 213.
 Kankleit 334, 343, 345, 346, 355, 360, 363.
 Kanno 289.
 Kapff, v. 145.
 Kaplan 496.
 — s. R. Boulin 422.
 — A. u. I. L. Chaikoff 430.
 Karczag 561.
 Karelitz, S. 342, 345, 362, 541.
 — S. u. S. K. Welt 334.
 Karger 334.
 Karlmark, E. 357, 359, 362, 378.
 — E. s. L. Lundquist 334.

- Karve, S. D. 76.
 Kasabach, H. H. u. A. B. Gutmann 289.
 Kassirsky 93, 97, 126.
 — Burowa u. Umidowa 76.
 Kathe 206, 222, 228, 242, 246, 249, 252, 256, 258, 264, 265, 267, 279, 280.
 — J. s. W. Rimpau 209.
 Katzenstein 289, 298.
 Kausch, W. 236.
 — W. s. O. Huber 206.
 Kayser 208.
 Keane, R. H. s. F. R. Menne 157.
 Keefer, S. C. 448.
 — S. C. s. W. A. Perlzweig 434.
 Keilin 373.
 Keith 317.
 Kell, J. B. 334, 343, 356.
 Keller 149, 584, 585, 646, 654.
 — s. Hochrein 76.
 — u. Seggel 583.
 — A. D. 430, 451.
 — E. 277.
 — E. s. Ph. Eisenberg 204.
 — R. 334.
 Kelsch 90, 212, 214, 256, 272.
 — A. u. P. L. Kiener 76.
 Kemp, T. 290, 298, 301, 302, 307, 320, 321, 327.
 — T. u. L. Marx 290.
 — T. u. H. Okkels 290.
 Kendall, E. C. 430, 511.
 — E. C. s. W. D. Allers 419.
 Kent, H. 227.
 — H. u. Th. Rubel 206.
 Kentzler, J. 206, 277.
 Képinov, L. 430, 473, 506, 516, 538.
 — L. u. Petit Dutailles 430.
 Kepler 33, 59, 60, 66.
 — s. Walters 36.
 — E. 163, 190, 198.
 — E. u. A. Barnes 156.
 — E. J. 430, 574.
 — E. J. s. R. G. Sprague 437.
 Kercksig, Fr. 206, 213, 217, 221, 240, 259, 260.
 Kerpel-Fronius, E. 430, 453, 457, 458.
 — — E. s. J. Csapó 424.
 Kerr, R. B. 574.
 — R. B. u. C. H. Best 430.
 — R. B. s. W. R. Campbell 423.
 — W. J. 167.
 — W. J. u. G. C. Hensel 156.
 Kessel, F. K. 31, 33, 35, 36.
 Kestner, O. 290, 307, 319.
 Khosrawy, K. K. 94.
 — K. K. s. K. D. Manohar 76.
 Kienast, H. 206, 243, 245, 256, 266, 280.
 Kiener 90.
 — P. L. s. A. Kelsch 76.
 Kindler, K. F. 290, 326.
 — s. H. Lucke 291.
 King 209.
 — C. G. 430, 569.
 — C. G. s. A. Sigal 437.
 Kiralyfi, G. 206, 212.
 Kirchner 207, 263.
 Kirsten, J. 227.
 — J. u. E. Papenkort 207.
 Kissel, A. A. 207, 214, 218, 219, 220, 221, 224, 225, 226, 229, 230, 232, 233, 234, 246, 251, 267.
 Kittel, Ch. s. K. Erhardt 288.
 Klebs, E. 334, 363, 365.
 Klein 33, 66, 453, 459, 564.
 — E. K. 430.
 — O. 207, 284, 430, 459.
 Kleinschmidt 215.
 Klima 608.
 — s. Fleischhacker 582.
 Klingelhoeffler 207, 218, 221, 224, 226, 229, 246, 254, 257, 260.
 Klingmann, W. D. 334.
 Knierim, H. 334, 338, 342, 346, 347, 349, 352, 361, 378.
 Knipping 319.
 Knoblauch 334, 380.
 Knoll 318, 583, 644, 645.
 Knoop, F. 430, 492.
 Koch, E. 76.
 — L. A. s. C. More 335.
 — W. 290.
 — — Molnar, K. s. H. Hoff 32.
 Koehler, G. s. H. Zondek 294.
 Köhnhorn, C. 207, 219, 240, 243, 261.
 Köllicker 583, 645.
 Koelsch I.
 — s. Bauer I.
 König, F. 214, 226, 232, 233, 254.
 — F. s. S. Bondi 203.
 Königstein, H. 334, 358.
 — R. 207, 277.
 Königsdörffer 617, 626, 646, 648, 649, 650.
 — s. Borst 582.
 Köster, K. 334, 343, 344, 345, 351, 355, 364.
 Kohl, A. 290.
 Kolisch, R. 430, 557, 558.
 Kollarits 536.
 Kolle 215.
 Kollmann, G. s. E. Saue 292.
 Kolta, E. 555.
 — E. u. I. Irányi 430.
 Konschegg, Th. 33.
 — Th. s. J. Monauni 433.
 Koranyi 56.
 — A. s. Kylin 33.
 Korányi, A. u. A. v. Szent-Györgyi 430.
 — A. v. s. E. Kylin 431.
 Kornfeld, W. 303, 305.
 — W. s. E. Nobel 291.
 Kornilow, v. 334.
 Korpi, K. s. H. M. Evans 31.
 Korth 127, 591.
 — s. Dunis 75.
 — s. Naegeli 583.
 — u. Spang 76.
 — C. s. K. Spang 79.
 Kosaka, T. 430, 473.
 — T. s. C. L. Evans 425.
 Koster, S. 290, 307, 313.
 — S. u. A. Geesink 290.
 — S. s. A. Geesink 288.
 Kotzen, H. F. s. V. T. Curtin 287.
 Koundrioutzkoff 84.
 Kovacs, A. 290.
 Kramer 246.
 Kranes, A. s. S. Hertz 289.
 Krarup, N. B. s. H. C. Hagedorn 427.
 Krassnobajew, T. 207.
 Kraus 215, 445, 537, 538, 545.
 — u. Traube 33.
 — E. I. 290, 319, 321.
 — E. J. 30, 31, 33, 36, 39, 45, 52, 54, 55, 56, 61, 62, 66, 70, 430.
 — F. 156, 159, 167.
 — Fr. 207, 212, 238, 261.
 Krause 227, 242, 273, 277, 300.
 Krebs, H. A. 430, 444, 486, 499.
 — H. A. u. L. V. Eggleston 430.
 — H. A. u. W. A. Johnson 430.
 — H. A., E. Salvin u. W. A. Johnson 430.
 Krehl 242.
 Krichesky, B. 431, 521.
 Kriegsmann, G. 334, 346, 347.
 Kriss, Br. 534.
 — Br. u. S. Hirschhorn 431.
 Kröber, F. 76, 147.
 Krömer 334.
 Kroetz, Chr. 76.
 Krönke 60, 66.
 — E. u. G. W. Parade 33.
 Krogh 306.
 — A. 574.
 — A. s. H. K. Beecher 420.
 — A. u. J. Lindhard 431.
 Krohn s. Bauer I.
 Krohne 207, 217, 223, 246, 258, 263, 270.
 Kronfeld s. Logan 290.
 Krumbhaar, E. 156, 171, 187, 189.
 Kühne 465.
 Külz, E. 431, 557.
 Küster 583, 646.
 Kuhle, J. 190.
 — J. s. T. Fahr 155.
 Kumm 258, 281.

- Kunlin 608.
 — s. Fontès 582.
 Kunzendorf 210, 276.
 Kup, J. V. 32, 33, 38, 66.
 Kussmaul, A. 338, 347, 356, 357.
 — A. u. R. Maier 334.
 Kuttner, L. u. W. Löwenberg 207.
 Kwint, L. A. 290.
 Kydd, D. M. 455.
 — D. M. s. J. P. Peters 434.
 Kylin u. A. Koranyi 33.
 — E. 33, 56, 290, 326, 431, 460, 546.
 — E. u. A. v. Korányi 431.

 La Barre, J. 431, 473, 477, 521.
 — J., s. E. Zunz 440.
 Labbé, M. 431, 528, 550, 573.
 — M. u. R. Boulin 431.
 Ladd, W. S. 563.
 — W. S. s. E. M. Benedict 420.
 Lämli, K. A. 431, 528.
 Lafon, G. 431, 491.
 Lageder 583, 586, 587, 589.
 Lahey, F. H. 550.
 — F. L. 156, 197, 199, 200.
 — F. L. u. B. E. Hamilton 156.
 — F. H. s. E. P. Joslin 429.
 Laignel-Lavastine 207.
 Laiguel 274.
 Lajos, S. 561.
 — S. u. M. Gerendás 431.
 Lambie, C. G., s. T. M. Greeneway 333.
 Lanari 506.
 Lanceraux 76, 80, 81, 90, 137.
 Lancet 33.
 Lande 431, 455.
 Landouzy 207, 212.
 Landolt, E. s. L. Asher 286.
 Lange, C. de 290.
 Langecker 3, 19, 21.
 Langen, de 75, 146, 147, 583, 637, 642, 646, 647, 652.
 — u. Grotepass 583.
 — u. C. J. Storm 76.
 Langer 215, 222, 226, 229, 246, 249, 251, 259, 261, 262, 277, 278.
 — J. 207.
 — E. s. A. Buschke 203.
 Langeron 531.
 Langley, G. 175.
 — G. s. Ch. Don 155.
 Langstein, L. 277.
 — L. u. H. Meerwein 207.
 Langworthy 215, 277, 278, 279.
 — H. V. s. A. Wadsworth 211.
 Lanza 39, 64.
 — G. s. F. De Gaetani 31.

 Lapiné 393, 409.
 Lapp, F. W. 499.
 — F. W. s. H. Dibold 424.
 Laqueur 66.
 — E. u. Th. Deelen 33.
 Larger 334.
 Larrey 243.
 Larrivé 395.
 — s. Durand 393.
 Last 497.
 Lates 495.
 Latham, E. 448.
 — E. s. W. A. Perlzweig 434.
 Laubmann, W. s. H. G. Zwerg 294.
 Laubry 90.
 — u. Walser 76.
 Lauda 644.
 — E. 207, 238.
 — u. Haam 583.
 Laufberger, V. 431, 488.
 Laurence 319.
 Lauterbach s. Bauer 1.
 Lauterburg, W. 290, 314.
 Lavabre 393, 404, 411.
 Lavastine 274.
 Laveran 76, 81, 84, 90, 207, 212.
 Lawrence 441, 478, 574.
 — C. H. 33, 66.
 — J. H. u. H. M. Zimmermann 33.
 — R. D. 431.
 — R. D. u. N. Archer 431.
 Lawson, H. 541.
 — H. s. H. L. Clay 423.
 Lea 465.
 Leader 541.
 Leary 56.
 — D. C. u. H. M. Zimmermann 33.
 Leathes, J. B. 491.
 — J. B. u. H. S. Raper 431.
 Lebert, M. 542.
 — M. s. H. Chabanier 423.
 Lebon, I. 290.
 Leclainche 393.
 — u. Verge 393.
 Leclerc 15.
 — s. Batta 2.
 Le Clerc, V. 431, 451.
 Lederer, E. s. G. Lenart 290.
 Ledoux 393.
 Lee s. Erikson 582.
 — D. H. K. s. C. L. Evans 425.
 — J. van der 563.
 — J. van der s. P. E. Verkade 438.
 Leger, M. 87, 94, 137.
 — M. u. P. Ryckewaert 76.
 Leick, B. 207.
 Leipoldt 76.
 Leloir 510, 517.
 Lelu, E. 544.
 — E. s. H. Chabanier 423.

 Lemaire 84, 94, 95.
 — s. Paiseau 78.
 Lemierre 207, 212, 273, 276.
 — A. s. F. Widal 212.
 — A. u. P. Abrami 207.
 Lemon, W. S. 226, 238, 262, 278, 282, 284.
 — W. S. s. J. J. Stokes 211.
 Lenart, G. u. E. Lederer 290.
 Lendvai, J. 33, 52, 59, 66, 72.
 Lenhartz, H. 207, 220, 235.
 Lenz s. Büttner 2.
 — A. 3, 6, 7, 8, 12, 16, 22.
 Leone, R. 76, 86, 137.
 Lepec, H. G. 290, 317.
 Lepehne, G. 207, 212, 214, 221, 232, 234, 235, 238, 283, 284.
 Lépine, R. 334, 356.
 Lepler 60.
 Lereboullet, P. 290, 326.
 Léri, A. 290, 321.
 Lerman 163, 189, 193.
 — J. 207, 262.
 — J. u. J. Means 156.
 Lescher 34, 59, 60, 66.
 Leslie, F. E. 207, 221, 224, 241, 246, 248, 257, 265, 270, 278.
 Lesné, E. 290.
 Lesney 265.
 Lesser, E. J. 431, 482, 483.
 Leube, W. 334, 349, 364.
 Lev, M. W. 171, 196.
 — M. W. s. W. Hamburger 155.
 — M. W. u. W. Hamburger 156.
 Levi, M. 34, 52, 59, 60, 66, 72.
 — P. 34, 45, 52, 66.
 Levin 3, 553.
 Levine, R. s. S. Soskin 437.
 — S. 156, 159, 176, 177, 185, 187, 189, 194, 196.
 — S. s. H. Rosenblum 158.
 — S. u. G. L. Walker 156.
 Levison, Ph. 334, 345.
 Levy, R. L. s. J. H. Bainton 153.
 Lewin 6, 19, 23, 334, 365.
 — C. 207, 212, 213.
 Lewis 171, 172, 174, 187, 190, 473, 475, 484, 510.
 — Th. 156.
 — W. 156.
 Lewy 19.
 — B. 334, 364, 370.
 — u. Tiefenbach 3.
 Leyton 30, 33, 34, 36, 59, 60, 66.
 — O. 431, 520, 573.
 Libowitzky 617.
 — u. Scheid 583.
 Lichtwitz, L. 290, 431, 524, 525, 526, 527, 528, 530.

- Liebermann, D. P. s. A. Stern 293.
 Liebesny 319, 327.
 Lièvre 39, 64.
 — J. A., s. J. Huber 32, 333.
 Lignac 469.
 Liljestränd, G. 192.
 — G. u. N. Stenström 156.
 Lindemann 207, 224, 226, 229, 243, 247, 263.
 Linden 466.
 Lindhard, J. s. A. Krogh 431.
 Lindsay, J. W. 575.
 — J. W., E. C. Rice, M. A. Selinger u. K. H. Mish 431.
 Lindstedt, F. 207, 214, 216, 218, 220, 221, 223, 224, 232, 234, 235, 238, 242, 247, 256, 262, 264, 265, 267, 282.
 Ling, H. W. 496.
 — H. W. s. J. H. Burn 422.
 Lintwareff 76, 96.
 Lintzel 533, 611.
 Lippmann, A. 207, 232, 238, 250.
 Lisney, A. A. 207, 218, 225, 227, 228, 241, 245, 251, 266, 267, 269, 270, 277, 279, 280.
 Lissner 34, 66.
 — H. 290, 531.
 Litten 365.
 Livadas 533, 616.
 Lloyd 537.
 Lobo-Onell, C. 542, 544.
 — C. s. H. Chabanier 423.
 Lobszow 278.
 Loeb, R. F. 452.
 — R. F., D. W. Atchley, Richards jr. u. E. M. Benedict 431.
 Loebj 263.
 Loeffler 393, 395, 410.
 Loehlein, M. u. H. Schlossberger 334.
 Loeper, M. 207, 214, 238, 243, 249, 280.
 Löw-Beer, A. 290, 303, 324.
 Löwenberg, W. 207, 232, 238, 277.
 — W. s. L. Kuttner 207.
 Löwenfeld, L. 334, 344, 351.
 Loewenhardt, E. R. 207.
 Löwinger 583, 632.
 Löwy 592.
 — u. Mendel 583.
 Loewy 76.
 Logan 305.
 — u. Kronfeld 290.
 Lohjerming, v. 78.
 Lohnmüller, W. 207, 279.
 Lommel, F. 334.
 Long, C. N. H. 481, 501, 506, 509, 510, 514, 517.
 — C. N. H. u. E. G. Fry 432.
 Long, C. N. H. u. F. D. W. Lukens 432.
 — C. N. H. s. F. D. W. Lukens 432.
 — C. N. H. s. R. A. Shipley 437.
 Longwell, B. B. 562, 574.
 — B. B. u. A. Ravin 432.
 — B. B. s. D. G. Crabtree 424.
 Lorando, N. 113.
 — N., N. Chanotis u. P. Chorefis 76.
 Lorenz 336, 339, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 354, 355, 359, 360, 364, 370, 382.
 — H. 334, 338.
 Lorrain 294.
 Lotze 389.
 — H. 76, 149.
 Lubarsch 537.
 Lubinski 279.
 — s. C. Frausnitz 209.
 Lucas 639.
 Luck 481.
 Lucke, H. 34, 44, 58, 290, 291, 293, 305, 307, 319, 320, 326, 327, 329, 432, 526, 528.
 — H. u. R. Hüchel 291.
 — H. u. Kindler 291.
 — u. R. Werner 34.
 Luckens 59, 60, 66, 72.
 — F. O. W., F. F. Harrison u. F. M. Thigpen 34.
 Lürman 207, 217, 224, 226, 233, 246, 254, 260, 268, 269.
 Lüthje, H. 432, 562, 564.
 Luger, A. 291.
 Lukens, F. D. W. 506, 509, 510, 514, 517, 520.
 — F. D. W. s. F. C. Dohan 424.
 — F. D. W. s. C. N. H. Long 432.
 Lund 22.
 Lundin, H. 432, 563.
 Lundquist, L. 345, 357.
 — L. u. E. Karlmark 334.
 Lungwitz, W. 76, 99, 149.
 Luschi 207.
 Lusk, G. 432, 447, 461, 491, 493.
 Lutten, D. 183.
 — D. u. E. O. Jeffreys 156.
 Lyall 544.
 Lyon 236, 563.
 — D. M. u. G. Buchanan 207.
 — D. M., W. Robson u. A. C. White 432.
 — E. u. J. Deutsch 207.
 Lyons, E. 208.
 Maas, O. 291.
 MacBryde 566.
 McCabe, J. 236.
 — J. u. J. F. Hart 208.
 MacCallum 34, 66, 583, 644, 645.
 — F. O. 281.
 — F. O. s. G. M. Findlay 204.
 McCance, R. A. 432, 455, 456, 457, 458, 459.
 — R. A. u. E. M. Widdowson 432.
 McClellan 462.
 McCormick 481.
 McDougall, E. J. s. F. Verzáz 439.
 McEachern, D. 176, 190.
 — D. u. B. Baker 156.
 — D. s. C. Andrus 153.
 — D. s. G. Rake 157, 158.
 Macfie 86, 138.
 — u. Ingram 76.
 McGarrahan, J. C. 334.
 McGavack, T. H. 526.
 — T. H. u. H. C. Shepardson 432.
 MacGregor 556.
 — s. Jones 429.
 McGuire, J. 171.
 — J. u. M. Foulger 156.
 Mach 395.
 — s. Roch 393.
 McHenry, E. W. s. C. H. Best 421.
 Machlin, M. s. M. Yriart 158.
 McIntyre, M. 156, 191.
 MacKay, R. M. 575.
 — E. M. s. L. L. McKay 432.
 — E. M. s. J. W. Sherill 437.
 McKay, L. L. 458.
 — L. L. u. E. M. MacKay 432.
 Mackenzie, K. s. C. L. Evans 425.
 — S. 76, 91.
 Mackie, T. J. 241, 253.
 — T. J. u. D. G. S. McLachlan 208.
 McKinlay, C. A. 156.
 McLachlan, D. G. S. 241, 253.
 — D. G. S. s. T. J. Mackie 208.
 McLean, R. s. H. B. Friedgood 288.
 MacLeod, J. J. R. 432, 448, 449, 465, 467, 474, 480, 481, 490, 495, 535.
 — J. J. R. s. F. N. Allan 419.
 — J. J. R. s. F. G. Banting 420.
 — J. J. R. u. Sz. Donhoffer 432.
 McLeod, K. 208, 257.
 McLester, J. 334.
 MacMahon 41, 66.
 — H. E., H. G. Close u. G. Hass 34.

- MacMaster 491.
 MacMunn 373, 376.
 McNair Scott, D. B. 506, 565, 578.
 — D. B. s. H. P. Himsworth 428.
 MacNalty 269, 280.
 Macy s. Erikson 582.
 — s. Williams 584.
 Madsen, Th. 208, 244, 245, 260.
 Magassy, G. v. 478.
 — G. v. s. Z. Ernst 425.
 Magath, T. B. 488, 489, 490, 503.
 — T. B. s. F. C. Mann 433.
 Magee, R. 176, 178.
 — R. u. H. Smith 156.
 Magendantz, H. s. S. J. Thannhauser 438.
 Magenta 501.
 Magistris 564.
 Maglione 90.
 — R. u. D. Boccia 76.
 Magyar, I. 432, 561, 571.
 Maher, Ch. 176, 186, 197.
 — Ch. u. W. Sittler 156.
 Mahler 528.
 Maier, R. s. A. Kussmaul 334.
 Maino 19, 23.
 — s. Dodel 2.
 Mainzer, Fr. 432, 538.
 M. A. J. 208, 274.
 Major 482.
 Malaguzzi-Valeri, O. 29, 34, 44, 66.
 Mallory 468.
 Malmros, H. 242, 262.
 — H. s. A. Flaum 204.
 Malone, E. F. 474.
 — E. F. s. L. O. Morgan 433.
 Manca, S. 76, 91.
 Mandl, F. 34, 57.
 Mandle, A. u. F. Windholz 291.
 Mändoki, L. 432.
 Manine 279.
 Manly, R. S. 565.
 — R. S. s. M. R. Murlin 434.
 Mann, F. C. 432, 444, 482, 488, 489, 490, 503.
 — F. C. u. T. B. Magath 433.
 — F. C. s. J. T. Priestley 157.
 — F. C. s. S. Soskin 437.
 Mannaberg 80.
 Manohar, K. D. 94, 97, 130.
 — K. D. u. K. K. Khosrawy 76.
 Mansfeld, G. 433, 471, 496, 541, 542.
 Manson-Bahr 77, 86, 93, 137, 139.
 Maragliano 77, 85.
 Marañon, G. 433, 524, 525.
 — G., Ch. Richet, M. Sourdel u. H. Netter 34.
 Marble, A. s. H. F. Root 436.
 Marburg 380.
 — O. 34, 54, 61, 66.
 Marcano, A. G. 34, 56.
 Marchand, F. 334, 338, 356, 362, 365, 366, 368.
 — Fr. 274, 277.
 — Fr. s. E. G. Dresel 204.
 Marchiafava 77, 80, 87, 131.
 — u. Bignami 77.
 Marchioni s. Benhamou 74.
 Marcolongo, F. 34, 56.
 Marcus 508.
 — u. Weinstein 334.
 Marenzi, A. D. 515.
 — A. D. s. V. G. Foglia 426.
 Margarot, J. s. G. Giraud 31.
 Margolies, A. 159, 168, 170, 171, 175, 192.
 — A., E. Rose u. F. C. Wood 156.
 — A. s. E. Rose 158.
 Margolin 575.
 Margoulis 346, 369.
 — s. Preobrajensky 335.
 Marina 92, 137, 138, 139.
 — s. Micheletti 77.
 Marinesco 345.
 Marinescu, G. 34, 66, 362, 364.
 — G., Draganescu u. Facon 334.
 — — — u. Buttu 334.
 Marino 82.
 Markowitz, C. u. W. M. Yater 156.
 — J. 448, 489, 490, 553.
 — J. u. S. Soskin 433.
 — J. s. J. T. Priestley 157.
 — J. s. W. M. Yater 439.
 — J. s. F. G. Young 440.
 Marks, H. P. 433, 449, 482, 484, 485, 495, 507, 508, 509, 551, 577.
 — H. P. s. C. H. Best 421.
 — H. P. s. J. H. Burn 422.
 — H. P. s. A. B. Corkill 424.
 — H. P. u. F. G. Young 433.
 Marquezy s. Crouzon 31.
 Martin 243.
 — R. V. 433, 562.
 Martinotti, C. 334, 363.
 Martius, F. 433.
 Marx, A. s. G. Embden 425.
 — H. 433, 451, 456, 459, 496.
 — L. s. T. Kemp 290.
 Marzocco 507.
 Maselli 77, 91, 97, 104, 125.
 Mathias, E. 334, 380.
 — H. B. 208, 219, 224, 226, 229, 231, 243, 246, 277.
 Matko 144.
 Mattei, Ch. 529.
 — Ch. s. H. Roger 435.
 Matthes 127, 236, 240, 242, 246, 251, 616.
 Matthes s. Isac 583.
 — H. 208.
 — M. 208.
 — R. s. Hochrein 76.
 Mau, C. 291.
 Maurer 215.
 Maurer, Ch. s. H. Metzger 34.
 Mauriac 487, 522, 528, 541, 543.
 — s. Aubertin 420.
 — P. 433.
 Mayer, M. 77, 93, 138, 148.
 — M. s. B. Nocht 78.
 Mayesima, J. 334, 342, 344, 347, 363.
 Mazet 556.
 Mazet, G. s. R. Rivoire 35.
 Mazzocco, P. s. B. A. Houssay 429.
 Mead 608.
 — s. Dragstedt 582.
 Meakins, J. 192, 193.
 — J. s. H. W. Davies 154.
 Means, J. 163, 189, 193.
 — J. s. J. Lerman 156.
 Mebius, J. 334, 370.
 Medes 457.
 — u. C. J. Bellis 433.
 — Grace u. J. F. Herrick 433.
 Medvei, C. V. 34.
 — C. V. s. J. Bauer 30.
 — C. V. u. P. Werner 34.
 Medwei, C. V. s. M. Schur 293.
 Meersseman 208, 242, 277.
 Meerwein, H. 277.
 — H. s. L. Langstein 207.
 Megele 208, 277.
 Meggendorf, F. 291.
 Meinert, E. 208, 221, 222, 224, 225, 226, 229, 230, 240, 244, 245, 251, 252, 253, 254, 257, 260, 263, 265, 270, 271, 280.
 Meirowsky 291.
 Meitzen, W. 334.
 Melanze 556.
 Meldolesi 89, 90.
 Meldolesig 77.
 Mella 3, 19.
 Melnotte, P. 77.
 Memmi 145.
 — s. Schulemann 78.
 Ménard, O. J. 159, 163, 169.
 — O. J. u. L. M. Hurxthal 156.
 — O. J. s. L. M. Hurxthal 155.
 Mende, L. 208, 212, 213, 218, 219, 229, 240, 260, 263.
 Mendel 592.
 — s. Löwy 533.
 Mendioroz, J. 77, 91.
 Meneses Hoyos 144, 146, 147.
 — — J. u. I. L. Portillo 77.
 Menk, W. 77.
 Menne, F. R. 190.
 — F. R., R. H. Keane, R. T. Henry u. N. Jones 157.

- Menthonax 393, 409.
 Menzel, W. 34, 41, 45, 68.
 Merenlender, I. J. s. E. Her-
 man 32.
 Mering, J. v. 447, 463.
 — J. v. u. O. Minkowski 433.
 Merle 545.
 Méry 364.
 — Terrien u. Gènevrièr 335.
 Mestitz, W. 433, 451.
 Mestrallet 395.
 — s. Durand 393.
 Metzger 52, 68.
 — H., G. Hoerner u. Ch.
 Maurer 34.
 Meulengracht 583.
 — E. 208, 238, 262.
 Meves 583, 645.
 Meyer 57.
 — -Betz, Fr. 335, 381, 383,
 384, 386.
 — -Bisch, R. 433, 453.
 — -Borstel 157, 159, 167.
 — -Borstel, H. 291.
 — K. s. H. M. Evans 425.
 — Kurt 208.
 — O. O. u. G. E. Stewart 34.
 Meyerhoff, O. 433, 492, 500.
 Meyersohn, T. 343, 344, 345,
 346, 348.
 — T. u. W. Shitomirskaja
 335.
 Meyler 583, 592.
 Meythaler, F. 44, 472, 473,
 477, 536.
 — F. s. E. Grafe 427.
 — F. s. J. Jacobi 429.
 — F. u. G. Schroff 34.
 Michael, M. 192.
 — M. u. W. Buschke 157.
 Micheletti 92, 137, 138, 139.
 — u. Marina 77.
 Middleton, W. S. 227, 228,
 281.
 — W. S. s. E. Thewlis 211.
 Mikeladze, Sch. 77, 88.
 Milcou, St. M. s. C. J. Parhon
 35.
 Milella, A. 433, 554, 555.
 Miletzky 608.
 — s. Ducuing 582.
 Milhaud, M. 278.
 — M. s. A. Cade 203.
 Milinska, Z. 221, 228, 238, 276,
 282.
 — Z. s. L. Anigstein 202.
 Millar 86, 137, 138.
 — W. L. s. J. F. Gaskell 75.
 Minami, S. 335, 377.
 Minciotti, G. 34, 41, 68.
 Minkowski, O. 208, 214, 219,
 230, 236, 238, 242, 261,
 433, 447, 463, 464, 465,
 482, 557.
 — O. s. J. v. Mering 433.
 Minot 21, 615.
 Minot u. Murphy 583.
 — G. R. 216, 219, 220, 226,
 227, 230, 234, 236, 237,
 238, 241, 242, 248, 265,
 273, 281, 282, 284.
 — G. R. s. Ch. M. Jones 206.
 Mirsky, I. A. 433, 444, 553.
 — I. A. s. S. Soskin 437.
 Mish, K. H. s. J. W. Lindsay
 431.
 Misske, B. 159, 171, 184.
 — B. u. G. Schöne 157.
 — B. u. A. Sylla 157.
 Mjassnikow, A. u. W. Tschili-
 penko 208.
 Moebius 157, 197.
 Moehlig, R. C. 34, 68.
 — R. C. u. G. S. Bates 34.
 Möhlis 365.
 Mönckeberg 356, 357.
 Mohr, M. 433, 564.
 — W. 73, 77.
 Molineus s. Schmorl 36.
 Mollaret 393.
 Mollow 87.
 Molnár, B. 433, 551.
 — S. 227.
 — S. s. G. Czoniczer 203.
 — W. 190.
 — W. s. A. de Chatel 154.
 Monasterio 48, 541.
 Monauni, J. 569.
 — J. u. Th. Konschegg 433.
 Monier-Vinard 77, 84.
 — u. Caillé 77.
 Monod, B. 212.
 — B. s. P. Abrami 201.
 Montel 89, 257, 276.
 — , Tran van Au u. Dang van
 Cuang 77.
 — s. Costa 203.
 Monteleone, B. 77, 89, 92.
 Montford, T. M. 208, 224, 225,
 229, 241, 251, 279.
 Moor 277.
 Moore 70.
 — A. C. 215, 278, 279.
 — A. C. s. A. Wadsworth 211.
 — J. R. s. M. G. Wohl 36.
 Mooser, H. 291.
 Moracchini 524.
 — s. Cipriani 423.
 Morawitz 242, 583, 608, 643.
 — u. Denecke 583.
 More, C. u. L. A. Koch 335.
 Moreau, L. 77, 95.
 Morenas 93.
 — u. Bruns 77.
 Morgan, L. O. 474.
 — L. O., A. R. Vonderahe u.
 E. F. Malone 433.
 Moritz 273.
 — s. Schmitz 336.
 — D. v. 279.
 — D. v. u. A. Illény 208.
 — S. 208.
 Mortimer, H. 526.
 — H. s. A. W. Rowe 436.
 Mosenthal, H. O. 433, 574.
 Moser, K. 335.
 Mosheim 3, 3.
 Mosonyi, J. 570.
 — J. u. Z. Aszódi 433.
 — J. s. Z. Aszódi 420.
 Mosto 92, 138.
 — D., Brachetto u. D. Brian
 77.
 Motta, G. 77.
 Mucha, V. 291.
 Mühlens, Ruge u. zur Verth
 78.
 — P. 77, 81, 93, 95, 106, 110,
 125, 137, 139, 140, 145.
 — P. u. O. Fischer 77.
 Müller 357, 358, 363, 393, 394,
 404, 409, 410.
 — Franz 236.
 — G. 335.
 — Inez 208, 236.
 — K. s. K. Hatzky 289.
 — L. R. 203, 213, 217, 232,
 242.
 — -Neff 583, 584.
 — O. 159.
 — O. s. Blauel 154.
 — R. s. M. Henze 428.
 — W. 291, 312, 335.
 Muhtar, A. 524, 527, 530.
 — A. u. H. Sedat 433.
 Mulder, A. G. s. C. L. Evans
 425.
 Mulvey, B. 176, 185.
 — B. s. C. Ernestene 155.
 Munoz, J. M. 515.
 — J. M. s. V. G. Foglia 426.
 Murata, M. 335, 370.
 Muratova 279.
 Murgatroyd, F. 281.
 — s. G. M. Findlay 204.
 Murlin, J. R. 564.
 — J. R. s. E. D. Clark 423.
 — M. R. 565.
 — M. R. u. R. S. Manly 434.
 Murphy 583, 615, 622.
 — s. Minot 583.
 — Fr. D. 466.
 — Fr. D. s. W. Thalhimier 438.
 — G. E. s. C. L. Evans 425.
 Murrell, W. 335.
 Naamé 78, 82.
 Naegeli 591.
 — u. Korth 583.
 Nagel 60, 64.
 — W. s. G. Gerstel 31.
 Nahum, L. H. 186.
 — L. H. u. H. E. Hoff 157.
 Namikawa 145.
 Nassaroff 366.
 Nasso, I. 291, 317.
 Nathan, M. 34, 57.

- Nauck, E. G. 78, 93, 132, 138, 139.
 — E. G. s. Hegler 75.
 — E. G. u. W. Weise 78.
 Naunyn, B. 208, 212, 213, 214, 273, 434, 558.
 Nauwerck, C. 208, 213.
 Neighbors s. S. Burwell 154.
 Neill 245, 276, 279.
 Nelson 513, 555, 556.
 Nemenov, M. 523.
 — M. u. A. Jugenburg 434.
 Német, G. 157, 168, 171.
 Néret s. J. Huber 333.
 Netter 208, 276.
 — A. u. L. Ribadeau-Dumas 208.
 — H. s. G. Maranon 34.
 Neubauer, W. 335, 345, 346, 378.
 Neuberger 500.
 Neufeld, A. 556.
 — A. s. I. B. Collip 423.
 Neugebauer, H. 208, 232, 233, 262.
 Neuhoﬀ, F. 531, 546.
 — F. s. D. L. Sexton 437.
 Neumann 583, 645.
 — H. 157, 208, 218, 222, 226, 229, 235, 240, 245, 250, 251, 253, 254, 256, 257, 259, 282.
 — H. O. 301.
 — H. O. u. F. Péter 291.
 Neurath, R. 291, 294, 307.
 Neuwirth, J. 442.
 — J. s. S. R. Benedict 420.
 Newton, W. H. 579.
 — W. H. u. F. G. Young 434.
 Nicol, W. D. s. S. P. James 76.
 Nicolaysen, L. 208, 216, 220, 241, 246, 247, 249, 250, 251, 253, 257, 259, 264, 266, 268.
 Niedner, v. 335, 361, 362.
 Nixon, E. N. 484, 508.
 — E. N. s. J. M. Rogoﬀ 435.
 — N. s. J. M. Rogoﬀ 435.
 Nobécourt, P. 291, 327.
 Nobel, E. 301.
 — E. u. W. Kornfeld 291.
 Noble, E. C. s. F. G. Banting 420.
 Nocht 93, 138.
 — B. u. M. Mayer 78.
 Noe 258.
 Nonne, M. 291.
 Nonnenbruch 583, 592.
 Noorden, C. v. 434, 442, 445, 446, 447, 451, 477, 493, 496, 499, 524, 538, 543, 549, 550, 558, 564, 565, — C. v. u. S. Isaac 434.
 — C. v. u. H. Salomon 434.
 Noothoven, J. M., v. Goor u. G. A. Schaly 434, 525.
 Nordmann 235.
 Norn, M. 434.
 Norpoth 583, 619, 633.
 Nothmann, M. 533.
 — M. s. E. Frank 426.
 Nothnagel 80.
 Noyue 258.
 Nylin 78.
 Oastler, E. 291.
 Obermaier 171.
 — A. s. H. Kämmerer 156.
 Ochs, A. 291, 307.
 Oddo, J. 529.
 — J. s. H. Roger 435.
 Odin, M. 434.
 Odinet s. J. Hallé 289.
 Oehme, C. 434, 455.
 Oesterreicher, W. 34, 52.
 Offer, Th. R. s. A. Biedl 421.
 Ohler 488.
 Oken 306.
 Okkels, H. 302, 307, 321.
 — H. s. T. Kemp 290.
 Olaru, Z. s. M. Petresco 35.
 Olef 583, 608.
 Ollier 68.
 Onsum, E. 335.
 Opie 465.
 Opitz, K. 208, 214, 216, 224, 246, 248, 249, 251, 264, 270.
 Oppenheim, H. 335, 345, 355, 479, 525, 526.
 Oppenheimer 9, 56, 472.
 — A. 434.
 — B. S. u. A. M. Fishberg 34.
 — C. 434.
 Oppermann 353.
 Orban 290.
 Orgain, E. 183.
 — E., L. Wolff u. P. D. White 157.
 Orkild, E. 434, 524.
 Orr 457, 458.
 Orth s. Fischer 582.
 — J. 332.
 Otticoni 275.
 — s. Raymond 209.
 Ortiz 524.
 Osgood 442.
 — s. Campbell 423.
 Osler 78, 95.
 — W. 208, 257, 258.
 Osterberg, A. E. s. R. G. Sprague 437.
 — E. 442.
 — E. s. S. R. Benedict 420.
 Otten, M. 157, 166.
 Otto 213.
 — s. Hecker 205.
 Ottonello 78.
 Overbeck 148.
 Overholser 556.
 Paal, H. u. P. Scholz 291.
 Pache 395, 404, 412.
 — s. Georgi 393.
 Padilla, T. 157.
 Page 61, 68.
 — A. P. M., L. V. Roberts u. J. H. Biggart 34.
 Pagels 19.
 — s. Schwarz 3.
 Paget 289, 312.
 Paiseau 84, 94, 95.
 — u. Lemaire 78.
 Pal, J. 208, 212.
 Paltauf, A. 291, 294, 297, 304, 305, 306, 310, 319, 360, 361, 362.
 Papenkort, E. 227.
 — E. s. J. Kirsten 207.
 Parade 60, 66.
 — G. 171.
 — G. s. M. Haas 155.
 — G. H. s. H. Rahm 157.
 — G. W. 157, 159, 176, 184, 187, 194.
 — G. W. s. E. Krönke 33.
 — G. W. u. H. Rahm 157.
 Parat 583, 644.
 Pardee, H. 157, 171, 183, 197.
 — H. E. B. s. J. H. Bainton 153.
 — J. H. 34, 37, 40, 68, 72.
 Parhon 37, 38, 41, 68, 72.
 — C. J. 291, 308, 309.
 — C. J., St. M. Mileou u. Ep. Tomorug 35.
 Pariente, A. C. s. E. P. Ralli 435.
 Parisot 275.
 — s. Raymond 209.
 Parker 62, 68.
 — M. L. s. W. Saphir 35.
 Parkes, F. s. Weber 337.
 Parkins, W. M. 511.
 — W. M., H. W. Hays u. W. W. Swingle 434.
 Parkinson, J. 159, 167, 168, 170, 190.
 — J. u. H. Clifford 157.
 — J. u. H. Cookson 157.
 — J. P. 335.
 Parnas 444, 488.
 Parnet, J. 276.
 — J. s. R. Schier 210.
 Pasoli, E. 157, 171.
 Paschkis 583, 592, 593.
 Pasterny 528.
 Pasquier s. Garin 75.
 Patek 608.
 — u. Heath 583.
 — s. Heath 583.
 — P. R. 531.
 — P. R. s. E. K. Shelton 437.
 Patrassi, G. 35, 38, 68.
 Patrzek, T. 335, 379.
 Paul, Fr. 335, 372, 373, 374, 375, 385.

- Pearce 490.
 Peck, H. 208, 224, 229, 230, 254, 257, 266.
 Peemöller, Fr. 335, 342, 345, 346, 347, 355, 360, 361, 362, 364, 371.
 Péhu 315.
 Pemberton, J. de 176, 184, 197.
 — J. de u. F. Willius 157.
 Pencharz, R. L., C. F. Cori u. J. A. Russel 434.
 Pende 287.
 — N. 35.
 Penso 393, 395, 404, 409, 413, 414, 415.
 — u. Rosa 393.
 Perbzweig, W. s. C. Andrus 153.
 Perémy, G. 434, 524, 529, 532.
 Peretz 221.
 Peritz, G. 291, 321.
 Perlzweig, W. A. 448.
 — W. A., E. Latham u. C. S. Keefer 434.
 Pero, C. 35, 38, 40, 57, 68.
 Perroulax 393, 409.
 Persson 242, 262.
 — E. s. A. Flaum 204.
 Perthes 315, 330.
 Peschke 35, 68.
 Peserico, E. 35, 38, 41, 68, 157, 167.
 Péter, F. s. H. O. Neumann 291.
 Peters, J. P. 434, 443, 453, 454, 455, 457, 567.
 — J. P., D. M. Kydd u. A. J. Eisenman 434.
 — — — u. P. M. Hald 434.
 Petges 335, 343.
 — u. Cléjat 335.
 Petit Dutailis 473, 516.
 — s. L. Képinov 430.
 Petré, G. 208, 227.
 — K. 434, 494, 498.
 Petresco 59, 68.
 — M., A. Sutianu u. Z. Olaru 35.
 Petrescu-Coman, V. 224, 225, 228, 229, 231, 254, 257, 277.
 — V. s. Popovici-Lupa 209.
 Petry 650.
 Pettavel, Ch. 157, 190.
 Pettit 279.
 Peuhl 208.
 Pfau 219, 230, 279.
 — C. L. s. J. C. Willett 212.
 Pfaundler, v. 203, 291 299.
 — M. s. Th. Escherich 204.
 Pfeiffer, L. 335, 363, 364.
 Pflieger, R. 561, 570.
 — R. u. F. Scholl 434.
 Pflüger 479
 Pfuhl 213.
 Philipps, J. u. J. P. Anderson 157.
 Piazza-Martini 78, 86.
 Pick, E. 208.
 — W. 335.
 Pickardt, E. 208, 236.
 Pickles, W. N. 209, 216, 241, 248, 251, 267.
 Pielsticker, F. 209, 280.
 Pierre Marie 523.
 Piéry 545.
 Pijoan 449, 554.
 — u. Quigley 434.
 — M. u. R. Zollinger 434.
 Pilgerstorfer, W. 575.
 — W. s. R. Boller 422.
 Pinkus, G. s. R. Shapiro 437.
 Pinniger, W. J. A. 209, 216, 259, 265.
 Pirrie, G. D. 209.
 Pi-Suñer, A. 474.
 — A., F. Domenech-Alsina u. B. Benaiges 434.
 Pitfield 441.
 Pladteydt, J. M. 35, 68.
 Plaut 319, 327.
 Plazy 279.
 Plehn 209, 261.
 — A. 78, 84, 144, 335, 343.
 Plesch 251.
 — J. 157, 192.
 Pletzer 209, 268, 269.
 Plötner 592, 612, 622, 647, 653.
 — s. Heilmeyer 583.
 Plowright, Ch. B. 209, 241, 246, 254, 257, 267.
 Plummer 182.
 Poczka, N. 434, 499.
 Podhradsky, L. 457.
 — L. s. P. Gömöri 427.
 Poignard, R. N. 209, 225, 241, 265.
 Pollak 547.
 — L. 435, 475, 483.
 Pollok, H. 435, 449.
 Pommer, G. 291.
 Pondal, L. 209, 243, 257, 258, 274, 277, 279.
 Popoff, H. 291.
 Popovici, A. 113.
 — A. s. C. C. Dimitriu 75.
 — Lupa 224, 225, 228, 229, 231, 246, 251, 254, 257, 277, 279.
 — — u. V. Petrescu-Coman 209.
 Popowa s. Grünstein 2.
 Popowna 19.
 Popper, H. 209, 212, 233, 235, 261.
 — H. u. A. Wiedmann 209.
 Poppinger s. Jötten 2.
 Porges, O. 209, 278, 435, 460, 559, 566.
 — O. s. D. Adlersberg 419.
 Porta, V. 435, 527, 531.
 Portier 435.
 Portillo, I. L. 144, 146, 147.
 — I. L. s. J. Hoyos Meneses 77.
 Posselt, A. 209, 212, 214, 238.
 Post 87.
 Potain 78, 81, 90, 335.
 — C. 157, 196.
 Poulton 222.
 Power, M. H. 466.
 — M. H. s. R. M. Wilder 439.
 Prausnitz, C. 279.
 — C. u. Lubinski 209.
 Prenant 583, 644.
 Preobrajensky 346, 369.
 — u. Margoulis 335.
 Price-Jones 583, 616.
 Priesel, A. 291, 295, 318.
 Priest, W. S. 171.
 — W. S. s. W. Hamburger 155.
 Priestley, J. T. 191.
 — J. T., J. Marcowitz u. F. C. Mann 157.
 Pringle 215, 246, 278.
 — E. G. s. H. H. Tooth 211.
 Prinzing, A. 335, 344, 364.
 Procter, J. A. 241.
 — J. A. u. G. Ward 209.
 Propert 269, 280.
 Pucher 480.
 Puech, P. 544.
 — P. s. H. Chabanier 423.
 Pulay, E. 78, 84.
 Pulvermacher, L. 209, 262.
 Putnam 523.
 — T. I. 292.
 — T. J. 435.
 — T. J., E. B. Benedict u. H. M. Teel 435.
 Putschar 487.
 Quadri, G. 78, 83.
 Quastel, J. H. 444.
 — J. H. u. A. H. M. Wheatley 435.
 Queirolo 209, 221, 237, 264, 273.
 Quetelet 303.
 Quigley 449.
 — s. Pijoan 434.
 Quincke 209, 259, 261, 272.
 Raab, W. 35, 37, 39, 44, 54, 56, 57, 62, 68, 292, 318, 321, 326.
 Rabinowitch, I. M. 157, 192, 197, 574, 575.
 — I. M. u. Bazin 157.
 — I. M., J. S. Foster, A. F. Fowler u. A. C. Corcoran 435.

- Radosavljevic, A. 227.
— A. u. M. Sekulic 209.
- Radzinski, M. s. E. H. Warszewski 337.
- Rahm, H. 159, 187.
— H. u. G. H. Parade 157.
— H. s. G. W. Parade 157.
- Rake, G. 190.
— G. u. D. McEachern 157, 158.
- Ralli, E. P. 435, 526, 562.
— E. P., A. C. Pariente, H. Brandaleone u. S. Davidson 435.
- Ramme s. H. Reiter 209.
- Rand, C. W. 292, 317.
- Randolph, Ch. 209, 241, 267.
- Ranke 385.
- Rankin, W. 209, 225, 241, 247, 251, 259, 261, 267, 278.
- Raper, H. S. s. J. B. Leathes 431.
- Rasmussen, A. T. 35, 56, 61.
- Rathery 458, 533, 543, 555, 563.
- Rathéry s. Desgrez 424.
- Rathery, F. 262, 545.
— F. u. P. Froment 435.
— — M. Derot u. M. C. Jammet 435.
— F. u. M. Rudolf 209, 435.
- Rathke 292.
- Ratner, J. 35, 37, 38, 68.
- Ratti, P. s. L. Asher 286.
- Rautmann 344.
- Rauzier 78, 82.
- Ravdin, I. S. 500.
— I. S. s. D. L. Drabkin 424.
- Ravin, A. 574.
— A. s. B. B. Longwell 432.
- Rayle, A. A. 526.
— A. A. s. J. A. Hunnicutt 429.
- Raymond 275.
— Ortoni u. Parisot 209.
- Raynaud 95.
- Read, M. 158, 163, 189, 191, 197.
- Recklinghausen, v. 57, 362.
- Recknagel s. Heilmeyer 532.
- Redaelli 38, 64.
— P. s. E. Greppi 32.
- Regan 555.
— u. Barnes 435.
— J. F. s. B. O. Barnes 420.
- Rehder 262.
- Rehn, H. 209, 218, 226, 233, 246, 251, 254, 257, 260.
- Reich, A. 292, 325.
- Reichert 626.
— s. H. M. Evans 425.
— F. L. s. Chaikoff 423.
- Reichmann 62, 77, 99.
- Reiher 533, 584, 589.
- Reilly, J. 218, 221, 222, 223, 224, 243, 262, 277, 279.
— J. s. M. Garnier 205.
— W. A. 292.
- Reimann 21, 583, 608.
- Reinhart 73, 85, 100.
- Reinhertz 60, 68.
— K. u. B. Schuler 35.
- Reis 231, 232.
— v. d. 209.
- Reiss 54.
— E. u. W. Jehn 209.
— M. 435, 503.
— M., H. Epstein u. J. Gothe 35.
- Reiter 213.
— s. Hübener 206.
— H. u. Ramme 209.
- Remen, L. 270.
— L. s. R. Hopmann 206.
- Renvers 209, 238.
- Reploh 19.
— s. Jötten 2, 3.
- Retzlaff, K. 209, 238.
- Revers s. Hijmans v. d. Bergh 583.
- Rhoden, R. s. K. J. Anselmino 420.
- Ribadeau-Dumas, L. 276.
— L. s. A. Netter 208.
- Rice, E. C. s. J. W. Lindsay 431.
- Richard u. Strauss 583.
- Richards 21, 616.
— jr. 452.
— jr. s. R. F. Loeb 431.
- Richardson 518, 519, 520, 521, 538, 566, 574.
— K. C. u. F. G. Young 435.
— R. 435.
- Richet 212.
— Ch. s. P. Abrami 201.
— Ch. s. G. Maranon 34.
— fils s. Santou 78.
- Richter 284.
— P. T. 209.
- Ridder 335, 342, 345.
- Riddle 292, 299.
- Ridout, J. H. s. C. H. Best 421.
— J. H., H. M. Barrett u. C. H. Best 435.
- Riebold, G. 78, 84, 85.
- Rieck 335, 363, 364.
- Riegel 98.
- Riess, L. 209, 236.
- Rietti, C. T. 497, 515.
— C. T. s. V. G. Foglia 426.
— C. T. s. B. A. Houssay 429.
- Rieux 87.
- R. i. L. 209, 215.
- Rilliet 218, 251, 256, 257.
— F. s. E. Barthez 202.
- Rimbaud, P. s. G. Giraud 31.
- Riml 212.
— O. s. W. Berger 202.
- Rimpau, W. 209, 279, 280.
— W., H. Schlossberger u. J. Kathe 209.
- Rindfleisch 533, 645.
- Rischel, A. 35, 68.
- Riseman, J. F. F. 455.
— J. F. F. s. H. F. Root 436.
- Risse, H. 335.
- Ritter, W. 35, 54.
- Rivoire 31, 35, 36, 52, 58, 68.
— R. u. G. Mazet 35.
- Roberts 68.
— E. 192.
— E. u. J. Q. Griffith 158.
— L. V. s. A. P. M. Page 34.
— St. R. 78.
- Robertson 326, 466.
— H. E. s. R. M. Wilder 439.
- Robin, P. s. E. Apert 286.
- Robinson 258.
— M. H. B. u. I. H. Thompson 292.
— W. L. s. F. N. Allan 419.
- Roboz, P. 435.
- Robscheit-Robbins s. Whipple 584.
- Robson, W. 563.
— W. s. D. M. Lyon 432.
- Roch 393, 394, 395, 404, 416.
— Demolle u. Mach 393.
— M. 35, 292, 309.
- Rochlin, D. G. u. S. G. Simonson 292.
- Rodriquez 78, 81.
- Röesler, H. 158.
- Roesler 171.
- Rösler 167.
— H. 158.
- Rössle, R. 292, 294, 301, 304.
— R. u. Roulet 292.
- Roger, H. 68, 524, 529.
— H., J. Alliez u. A. Jouve 35.
— H., Ch Mattei u. J. Oddo 435.
- Rogers, O. F. 218, 219, 224, 230, 241, 242, 249, 255, 264, 266, 279.
— O. F. s. J. V. Hiscock 206.
- Rogoff, J. M. 435, 484, 508, 556.
— J. M. u. H. W. Ferril 435.
— — u. N. Nixon 435.
— J. M. u. E. N. Nixon 435.
— J. M. s. I. Schour 36.
- Rohdewald, M. 487.
— M. s. P. Willstätter 439.
- Rohmer 325.
- Rohr 533, 593.
- Rolla, A. 436, 531.
- Rolleston, H. D. 209, 224, 243.
- Romary 257, 276.
— s. Costa 203.
- Romieu 583, 644.
- Root, H. F. 455, 574.
— H. F. u. J. F. F. Riseman 436.

- Root, H. F., Pr. White,
A. Marble u. E. H. Stotz 436.
Rosa s. Penso 393.
Rose, E. 159, 168, 170, 175.
— E. s. A. Margolies 156.
— E., F. C. Wood u. A. Margolies 158.
Rosegger, H. s. R. Ganterberg 288.
Rosenberg, M. 436, 533, 534.
— M. s. F. Umber 438.
Rosenblath, W. 335, 344, 356.
Rosenbliett, S. s. W. S. Col-
lens 423.
Rosenblum, H. 159, 177, 185,
187, 189, 194, 196.
— H. u. S. Levine 158.
Rosenfeld 445, 496.
Rosenow, E. C. 387, 388.
— E. C. u. W. Ashby 335.
— G. u. L. Tietz 335.
Rosenstern, I. 286, 291, 292,
308, 309, 321, 329.
Rosenthal, C. 343, 345, 355.
— C. u. H. Hoffmann 335.
Ross 59, 60, 64.
— Y. M. s. D. C. Hare 32.
Roth, J. 436, 536.
Rothmann 524.
Rotky, H. 335, 346, 349, 352,
359, 362.
Rotschild, F. 451.
— F. u. H. Staub 436.
Rotta 524.
— s. Cipriani 423.
Rottino 42, 59.
— A. s. I. Graef 32.
Rouiller, C. A. s. John J. Abel
419.
Roulet 301.
— s. R. Rössle 292.
Roussy, G. 292, 329.
Rowe, A. W. 287, 292, 526.
— A. W. u. H. Mortimer 436.
Rubel, Th. 227.
— Th. s. H. Kent 206.
Rubinstein 35, 68.
Ruchensteiner 292, 302.
Rudder, B. de 210, 253, 259,
260.
Rudolf, M. 263.
— M. s. F. Rathery 209, 435.
Rudolph, C. 335.
Ruedemann, R. 226, 238, 262,
278, 282, 284.
— R. s. J. J. Stokes 211.
Ruge s. Mühlens 78.
— H. 210, 216, 219, 222, 224,
226, 227, 228, 229, 230,
232, 233, 236, 240, 243,
245, 250, 255, 256, 259,
260, 261, 262, 263, 264,
274, 282, 284.
Russel, D. S. 37, 39, 42, 45,
64, 68, 241, 469.
— D. S. u. H. J. Barrie 436.
Russel, D. S., H. Evans u.
A. C. Croke 35.
— D. S. s. C. J. Fuller 31.
— J. A. 436, 469, 501, 504,
506, 509, 510, 516, 579.
— J. A. u. G. T. Cori 436.
— J. A. s. R. I. Pencharz 434.
Russell, E. Jane s. R. E. Fisher
425.
Rusztek, A. s. E. Geiger 426.
Rutich, E. V. 158, 192.
Rutishauser, E. 35, 37, 38, 45,
55, 68, 292, 310.
Ryckewaert 87, 137.
— P. s. M. Leger 76.
Sachs, H. 210, 277.
Sacquépée 210, 212.
— E. 210.
— E. u. S. Fras 210.
Saethre, H. 35.
Sahli 99.
Sahyun, M. 436, 481, 575.
Saint-Vel, O. 210, 221, 246,
257, 258.
Salitówna, E. 436, 528, 531.
Salomon H. 543.
— H. s. G. Embden 425.
— H. s. C. v. Noorden 434.
Saloz 90, 138.
— s. Cottin 74.
Salus, F. 35, 42, 68.
Salvin, E. 486.
— E. s. H. A. Krebs 430.
Samet 57.
— B. s. L. Braun 30.
Samuels, L. T., H. F. Schott
u. H. A. Ball 436.
Sandal 248.
Sandall, T. E. 210, 241.
Sande, D. van der, s. P. E.
Verkade 438.
Sandiford, I. s. W. M. Boothby
422.
— K. s. W. M. Boothby 422.
Sandmeyer 464.
Sands, J. 192, 193.
— J. s. H. W. Davies 154.
Sansone, L. 35, 45, 68, 72.
Sansum, W. D. 442, 452, 550,
566.
— W. D. s. J. O. Balcar 420.
— W. D., N. R. Blatherwick
u. R. Bowden 436.
— W. D. s. R. J. Woodyatt
439.
Santo 436, 521.
Santou, Richet fils u. Schul-
mann 78.
Saphir 68.
— W. u. M. L. Parker 35.
Saquépée 273.
Sarie 543.
— s. Aubertin 420.
Sarrailhé 243.
Sartorius, W. 292, 323.
Satke 212, 233, 278.
— O. s. G. Felsenreich 204.
Saupe, E. 317.
— E. u. G. Kollmann 292.
Schabaschon, D. 78, 88.
Schachter 292, 309.
Schaefer, R. L. 292, 319.
— R. L. s. W. Engelbach 288.
— W. 292.
Schäfer 298, 312.
— H. 292.
Schaly 525.
— G. A. s. J. M. Noothoven
434.
Scharmann 365.
Scheid 617.
— s. Libowitzky 583.
Schellong, F. 78, 126, 127.
— F. u. Stetzer 78.
Schenk, P. 436, 492.
— v. Geyern, E. 335, 342, 371.
Scheps, M. 444, 520, 523.
— M. s. A. W. Elmer 425.
Scherechewski, N. 35, 71.
Scherf 78, 126.
Scherill 575.
Schier, R., J. Parnet u. R.
Henry 210.
Schiff, E. 218, 225, 226, 227,
228, 229, 230, 231, 232,
233, 234, 238, 242, 277,
279, 284, 292, 317, 436.
— E. u. H. Eliasberg 210.
Schildknecht 405.
Schill, E. 335, 362.
Schilling 583, 645.
— C. 78.
— V. 36, 38, 42, 52, 55, 68,
72, 292, 312, 335.
— V. u. K. Schmitz 36.
Schimmelpfeng, F. W. 36, 37,
38, 68.
Schindler 369.
Schinz, H. R. u. W. Baensch
292.
— Baensch 286.
Schipiloff 385.
Schittenhelm 210, 215, 220,
221, 229, 231, 234, 235,
238, 243, 247.
— A. 335, 368.
Schlayer 159.
— s. Blauel 154.
Schleissner, F. 292.
Schlesinger, E. 292.
— H. 292.
Schlossberger 279.
— H. s. M. Loehlein 334.
— H. s. W. Rimpau 209.
Schlossmann 203.
Schmautzer, J. 336, 344, 363.
Schmid 408.
Schmidt 534, 583, 591.
— C. 36, 41, 44, 52, 68.
— E. s. E. Geiger 426.

- Schmidt, Fr. s. G. Embden 425.
 — H. R. u. Th. Wingen 436.
 — M. B. 293, 314, 583, 645.
 — R. 293.
 — W. 448.
 — W. s. v. B. Wigglesworth 439.
- Schmitz 52, 68, 72.
 — u. Moritz 336.
 — K. s. V. Schilling 36.
- Schmorl 40, 57, 62.
 — u. Molineus 36.
- Schneekloth, G. 210, 245.
 Schnell, C. 336.
- Schnetz, H. 436, 572, 573.
 — H. s. H. Häusler 427.
- Schoen, R. 36, 70.
- Schönbrunner, E. 336, 344, 371.
- Schöne 159, 171.
 — G. s. B. Misske 157.
- Schönholzer 394.
- Scholl, F. 561, 570.
 — F. s. R. Pfleger 434.
- Scholz, A. s. J. Erdélyi 288.
 — P. s. H. Paal 291.
- Schopper 3, 18, 20.
- Schott, H. F. s. L. T. Samuels 436.
- Schou 247, 265.
- Schour, I. 305.
 — I. u. H. B. van Dyke 293.
 — I. u. J. M. Rogoff 36.
- Schreus 583, 587.
- Schreuss 646.
 — u. Carrié 583.
- Schridde 583, 645.
- Schröder, H. 436, 562, 569, 570.
- Schroff 44.
 — G. s. F. Meythaler 34.
- Schüller, A. 293, 294, 312, 324, 325, 336, 364, 368.
- Schürer 229, 233, 243, 266, 267, 277.
 — s. Brugsch 203.
- Schütz, Otto 3.
- Schulemann 145, 146.
 — u. Memmi 78.
 — W. 78.
- Schuler 60, 68.
 — B. s. K. Reinhertz 35.
- Schulmann s. Santou 78.
- Schulzen 336, 583, 593, 608, 615, 618.
- Schultze, Fr. 336.
 — K. W. 36, 54.
- Schulz 16, 22.
 — s. Handovsky 2.
- Schulze, W. 293.
- Schumm 583, 646.
 — O. 336, 388.
- Schuntermann, C. E. 78.
- Schur 583, 608.
 — M. u. C. V. Medwei 293.
- Schurz 322.
- Schwalbe 311.
- Schwartz, G. 358.
 — G., E. Grevilliot u. L. Gery 336.
- Schwartz, K. 285.
- Schwarz 1, 19.
 — u. Pagels 3.
 — H. u. H. Dibold 436.
 — R. 336, 361, 362, 363, 370.
- Schwarzwald, B. 210, 213, 263.
- Schwenkebecher 78.
- Schwenkenbecher 242.
- Schwingel, E. 78.
- Scimone 378.
 — V. u. E. Antoniazzi 336.
- Scimoni 344, 347, 361, 362.
- Scott, D. A. 436, 472, 476, 542, 572, 574, 575.
 — D. A. s. A. M. Fisher 425, 436.
- Scriba 36, 56.
- Scriven u. A. H. Bryan 293.
- Seckel, H. 437, 538.
- Sedat, H. 524, 527, 530.
 — H. s. A. Muhtar 433.
- Sée 210.
 — G. s. R. Debré 332.
- Seegen, J. 437, 495, 557.
- Seeger 387.
- Seelert 3, 3.
- Sega, A. 336, 344, 345, 347, 355, 359, 361, 362.
- Segalea, M. 84.
- Seggel, C. 210, 243, 247, 255, 261.
 — s. Keller 583.
 — Karl Ad. 582, 583, 584, 585, 589, 594, 606, 607, 616, 618, 620, 627, 631, 646, 654.
- Seitz, L. 293, 437, 532.
- Sekulic, M. 227.
 — M. s. A. Radosavljevic, 209.
- Selander, Per 210, 215, 217, 218, 220, 222, 223, 224, 226, 227, 229, 233, 236, 242, 251, 254, 256, 257, 258, 263, 266, 282.
- Selinger, M. A. s. J. W. Lindsay 431.
- Selle, W. A. 437, 498, 554.
 — W. A. s. I. B. Johnson 429.
 — W. A., J. J. Westra u. J. B. Johnson 437.
- Sellei, I. 293.
 — J. 336.
- Selye, H. 293, 315, 556.
 — H. s. I. B. Collip 423.
- Semelaigne s. Debré 424.
- Sen 146.
 — s. Chopra 74.
 — B. s. Chopra 74.
- Senator, H. 336, 343, 355, 378.
- Sénevet s. Abrami 73.
- Sergeant, B. 210, 216, 241, 246, 257, 264, 265, 266, 269, 270, 280.
- Sergent 79.
- Serio, F. 437, 550.
- Severi, L. 36.
- Severinghaus, E. 437, 563.
- Sexton, D. L. 293, 531, 546.
 — D. L. u. F. Neuhoff 437.
- Seyfarth, C. 79, 80, 86, 87, 95, 98, 132, 138, 139.
 — S. 210, 216, 265.
- Shape 171.
- Shapiro, B. G. 437, 557.
 — R. u. G. Pincus 437.
- Sharpe 551.
- Shaw 22.
- Sheldon, J. H. 336, 437.
- Shelling, D. H. 293.
- Shelton, E. K. 327, 328, 329, 531.
 — E. K., L. A. Cavanaugh u. H. M. Evans 293.
 — u. P. R. Patek 437.
- Shepardson, H. C. 526.
 — H. C. s. T. H. McGavack 432.
- Sherill, J. W. u. E. M. MacKay 437.
- Shimazono, J. 336, 370.
- Shipley, R. A. u. C. N. H. Long 437.
- Shirokogorov, Y. 79, 95.
- Shitomirskaja, W. s. T. Meyersohn 335.
- Shostak, L. N. 442.
 — L. N. s. A. D. Bernstein 421.
- Shute, P. G. s. S. P. James 76.
- Sicé 93.
 — s. Joyeux 76.
- Sick, K. 336, 364.
- Siegel, R. s. S. Isaac 429.
- Siegenbeck 148.
- Siegmund, H. 437, 487.
- Sigal, A. 569.
 — A. u. C. G. King 437.
- Signorelli 79, 82.
- Sigoloff 219, 230, 241, 279.
 — E. s. J. C. Willett 212.
- Silberborth 336, 342.
- Silbergleit, H. u. Föckler 210.
- Silberschmidt, R. 437, 569.
- Silva, da 251.
- Silvette, H. 511.
 — H. s. S. W. Britton 422.
- Simeons, A. T. W. 79, 147.
- Simmonds 36, 61.
 — M. 293, 318.
- Simon, S. 485.
 — S., A. Vidos u. P. Weiner 437.
 — W. V. 293.
- Simonds, J. P. 190.
 — J. P. u. W. W. Brandes 158.

- Simonson, S. G. s. D. G. Rochlin 292.
 Simpson, C. K. 223, 233, 235.
 — C. K. s. A. F. Hurst 206.
 — M. E. s. H. M. Evans 425.
 Sincke 79, 93, 97, 104, 114, 124, 126.
 Singer, K. 336.
 Sioli, F. 79, 145.
 Sittler, W. 176, 186, 197.
 — W. s. Ch. Maher 156.
 Size 171.
 Skormin, B. 210, 254.
 Skull 289.
 Skutetzky, A. 336, 348.
 Sladen, F. J. 277.
 — F. J. s. L. F. Barker 202.
 Slagsvold 269.
 Slaughter, W. H. 79, 95, 138.
 Slo-Bodkin, S. G. s. W. S. Col-
 lens 423.
 Slosse, J. s. W. M. Boothby
 422.
 Slyke, van 457.
 — s. Austin 420.
 Smillie 535.
 Smith 145.
 — C. s. S. Burwell 154.
 — Evans 36, 56.
 — F. J. 159, 171, 177, 194,
 196.
 — F. J. u. L. Colvin 158.
 — H. 176, 178.
 — H. s. R. Magee 156.
 — H. L. 175.
 — H. L. s. A. C. Davis 154.
 — I. F. 326.
 — I. F. s. H. Gardiner-Hill
 288.
 Smits, E. s. G. Bärmann 74.
 Snyder, J. R. 210, 257.
 Solder, v. 365, 366.
 Sogemeier 371.
 Sohler 276.
 Sohval, A. 191.
 — A. s. C. Friedberg 155.
 Sokolow 36, 37, 70.
 Solberg 220.
 Sommer, Paul 210, 228, 229,
 248, 251, 254.
 Somogyi, M. s. B. Y. Glassberg
 427.
 Soskin, S. 475, 482, 489, 501,
 504, 505, 512, 547, 553,
 560, 566, 577.
 — S. u. M. D. Allweiss 437.
 — u. D. J. Cohn 437.
 — S. s. I. L. Chaikoff 423.
 — S., H. E. Essex, J. F. Her-
 rick u. F. C. Mann 437.
 — S. u. R. Levine 437.
 — S. s. J. Markowitz 433.
 — S. u. I. A. Mirsky 437.
 — L. M. Zimmermann u.
 N. Crohn 437.
 — — u. R. C. Heller 437.
 Soula 608.
 — s. Ducuing 582.
 Sourdell, M. s. G. Maranon 34.
 Spalteholz, W. 293, 302.
 Spang 127.
 — s. Korth 76.
 — K. u. C. Korth 79.
 Spaniermann, F. 36, 55, 70.
 Spence, A. W. 36.
 Spengler, Fritz 210, 242, 261,
 262.
 Spitz, A. 36, 57.
 Spizlman, P.-Neuding 293.
 Sprague, R. G. 574.
 — R. G., B. B. Blum, A. E.
 Osterberg, E. J. Kepler
 u. R. M. Wilder 437.
 Stadler 3, 3, 6.
 Staehelin 394, 395, 410.
 Staemmler 22.
 — s. Handovsky 2.
 Staniek, A. 210, 234.
 Stanley 276.
 — de Sylva 79.
 Starck, v. 210, 221, 254.
 Starkenstein 584, 594, 599,
 611, 612, 635, 644.
 Staub, H. 437, 451, 462, 553,
 554.
 — H. s. F. Rotschild 436.
 Stauss, H. 79, 145, 146, 147.
 Stefanutti, P. 36, 41, 42, 52,
 53, 61, 70, 72.
 Steiger 537.
 Steinberg 210, 277.
 Steiner, O. 158, 159.
 — W. R. 336, 342, 361, 364.
 Steinfeld, Fr. 336, 341, 344,
 346, 348, 362.
 — Fr. s. H. Steinitz 336.
 Steinitz, H. 210, 263, 348.
 — H. u. Fr. Steinfeld 336.
 Stenström, N. 192.
 — N. s. G. Liljestränd 156.
 Stephenson 77.
 Stephenson, G. E. 70.
 — G. E. s. W. G. A. Swan 36.
 Stepp 570.
 Steppuhn, O. 438, 521.
 Stern, A. u. D. P. Lieber-
 mann 293.
 — R. 210, 277, 438, 563.
 Sternberg s. Jaffé 76.
 — C. 293, 321, 360, 361, 369.
 Sterz 336.
 Stettner, E. 288, 293, 311.
 Stetson 488.
 Stetzer 127.
 — s. F. Schellong 78.
 Stewart 215, 277, 278, 279,
 484, 508.
 — F. C. s. A. Wadsworth 211.
 — G. E. s. O. O. Meyer 34.
 — H. 164, 166, 182.
 — H. u. C. Hamilton 158.
 — M. s. J. T. Ingram 333.
 Stillmann 457.
 — s. Austin 420.
 Stitzer 210, 272.
 Stoccada 298.
 Stockinger, W. 263.
 — W. u. G. Wenzel 211.
 Stodtmeister, R. 36, 293, 320.
 Stöhr, R. s. M. Henze 428.
 Stoerk 372.
 Stoicesco, S. 570.
 — S. u. N. Gingold 438.
 Stokes, J. J. 226, 238, 262,
 278, 282, 284.
 — J. J., R. Ruedemann u.
 W. S. Lemon 211.
 Storm 75, 146, 147.
 — C. J. s. de Langen 76.
 Stotz, E. H. s. H. F. Root 436.
 Stransky, E. 211, 254.
 Strassburger 242.
 Strasser, A. 211, 225.
 Straub, H. 293.
 Strauss 616.
 — s. Richard 583.
 — H. 211, 215.
 — M. L. 563.
 — M. L. s. E. M. Benedict
 420.
 Streng, W. 336, 342, 345, 364.
 Strieck, Fr. 438, 552.
 Strisower, R. 211.
 Stroebe 36, 70.
 — F. 211, 214, 215.
 Ströbel, H. 336, 368.
 Strubell, A. 158, 171.
 Strümpell, Ad. v. 79, 84, 236,
 242, 293, 336, 338, 342,
 344, 345, 347, 349, 355,
 356, 359, 362, 364.
 Strunz, F. 288, 293, 309, 317,
 325.
 Struppler, Th. 336, 342, 344,
 345.
 Stuart, R. D. 211, 253.
 Stuckey, E. S. 336.
 Stuertz 168, 171.
 — s. Ebertz 155.
 Sullivan, R. C. 457, 509.
 — R. C. s. R. L. Zwemer 440.
 Suter 531.
 Sutianu 68.
 — A. s. M. Petresco 35.
 Swan 70.
 — W. G. A. u. G. E. Stephen-
 son 36.
 Sweeney, J. Shirley 438, 440.
 Swingle, W. W. 511.
 — W. W. s. W. M. Parkins
 434.
 Sydenstricker, V. P. u. D. R.
 Thomas 336.
 Sylla, A. 184.
 — A. s. B. Misske 157.
 Sylvest, E. 211, 213.
 Symmers, D. 211, 223.

- Szarka, S. 438, 534.
 Szent-Györgyi, A. v. 438, 499.
 — A. v. s. A. Korányi 430.
 Szondi, L. 293, 326.
- Takács, G. v. 438.
 Takane, K. 158, 190.
 Takats 471.
 Talbot, F. B. 293, 317.
 Tanon 79, 87.
 Tarassoff, S. 211, 215.
 Tarassow 279.
 Taubenhaus, M. 438, 540.
 Taussig, A. E. s. B. Y. Glassberg 427.
 Taute 79.
 Taylor 420, 514.
 — N. B. s. C. H. Best 421.
 Teachenor 36, 42, 70.
 Teel, H. M. 62, 438, 451, 523.
 — H. M. u. H. Cushing 293, 438.
 — H. M. s. T. J. Putnam 435.
 Teichmann 369.
 Terbrüggen, A. 438, 471.
 Terrien s. Méry 335.
 Tesseraux 36, 70.
 Tessereux, H. 438, 532.
 Thaddea, S. 294.
 Thalheimer, W. 466.
 Thalhimer, W. u. Fr. D. Murphy 438.
 Thannhauser, S. J. 438, 447, 468, 496, 535.
 — S. J. u. H. Magendantz 438.
 Theorell, H. 336, 374, 376.
 Ther, L. 294.
 Thewlis, E. 227, 228, 281.
 — E. u. W. S. Middleton 211.
 Thiers 458, 532.
 — s. L. Blum 422.
 Thies, Evensen 3, 12.
 Thigpen, F. M. s. F. O. W. Luckens 34.
 Thiroux 94.
 Thisted, A. 211.
 Thivolle 608.
 — s. Fontès 582.
 Thode 247.
 Thomas, D. R. s. V. P. Sydenstricker 336.
 Thomas, E. 294, 300, 308, 318, 321, 322.
 Thompsen, I. H. s. M. H. B. Robinson 292.
 Thompson, D. L. s. J. B. Colip 30.
 — R. H. 506.
 — R. H. s. O. Cope 423.
 Thunberg 499.
 Thursfield, W. N. 211, 253.
 Tibbetts, D. M. s. I. C. Aub 286.
 Tiefenbach 19.
 — s. Lewy 3.
 Tietz, L. s. G. Rosenow 335.
- Tillgren, J. 211, 223, 236 242, 254.
 Tischlovitz, R. 438, 569.
 Todd, A. T. 211, 262.
 Tomorug, Ep. s. C. J. Parhon 35.
 Toomey, N. 211, 225, 226 230, 267, 277.
 Tooth 215, 246, 278.
 — H. H. u. E. G. Pringle 211.
 Traissac s. Aubertin 420.
 Tran van Au 89.
 — s. Montel 77.
 Traube 55, 557.
 — s. Kraus 33.
 Traugott, C. 438, 442.
 Travi, M. s. M. Yriart 158.
 Trémollières 86, 88.
 — s. Caussade 74.
 Trendelenburg, P. 294.
 Triantaphyllides 79, 88.
 Troisier, J. 211, 218, 223, 224, 225, 226, 229, 230, 235, 258, 264, 277, 281, 282.
 Trotot 309.
 Trousseau, A. 158, 193.
 Tschilipenko, W. s. A. Mjassnikow 208.
 Tskimauri, G. 79, 145.
 Tulinius, S. 251, 267, 280, 281, 283.
 — S. s. T. Th. Andersen 202.
 Turcatti 484, 510.
 Turnbull 66, 531.
 — H. M. s. A. W. M. Ellis 425.
 Turneczek 79.
 Turner 36, 70, 327.
 — J. C. 336, 342, 344, 346, 348, 351, 371.
- Uhlenbruck, P. 79.
 Uhlenhuth 213, 215.
 — u. Fromme 211.
 Uhlmann, R. 438, 563.
 Uhry s. R. Boulin 422.
 Uiberrack, K. 539.
 — K. s. R. Boller 422.
 Ulrich, H. 438, 528, 529.
 Ulrik, Ax. 211, 216.
 Umanski 309, 310.
 Umansky, G. J. 294.
 Umber 211, 218, 234, 236, 238, 263.
 — F. 211, 438, 496, 524, 533, 534, 551.
 — F. u. M. Rosenberg 438.
 Umidowa 93.
 — s. Kassirsky 76.
 Ungar 211, 238, 251.
 Unholtz 216, 219, 220, 221, 222, 226, 230, 233, 242, 244, 248, 249, 250, 251, 253, 257, 261, 262, 263, 264, 266, 267, 270, 277, 278, 279, 280, 281.
- Unholtz s. v. Bormann 203.
 Unverricht, H. 336, 337, 338, 343, 344, 349, 355, 363, 368.
 Urbach, E. 336, 358.
 Urban, H. 36, 42, 45, 52, 70.
 — H. s. H. Hoff 32.
 Urech 394, 395, 404, 408, 409, 412, 413.
 — s. Georgi 393.
 Ulrich 252.
 Urizio 267.
- Vacek, T. s. C. L. Evans 425.
 Vaguier 216.
 Vaisey, J. F. 211, 241, 248, 251, 254.
 Vannotti 584, 604, 617, 618, 622, 627, 632, 633, 646, 647, 648, 649, 650.
 — A. 336, 377, 438, 468.
 Variot 316, 317.
 Varvedy, J. 336, 345.
 Véghelyi, P. 211, 278.
 Veil 584, 591, 592.
 Velhagen, K. jr. 438, 551.
 Vendég, V. 438, 496.
 Verge s. Leclairche 393.
 Verkade, P. E. 492, 563.
 — P. E., M. Elzas, J. van der Lee, Frl. H. H. de Wolff, Frau A. Verkade-Sandbergen u. D. van der Sande 438.
 — P. E. u. J. van der Lee 438.
 — -Sandbergen, Frau A. s. P. E. Verkade 438.
 Vernon 545.
 Véron 336.
 zur Verth s. Mühlens 78.
 Verzár, F. 438, 462, 477, 478, 484, 497, 511, 512.
 — F. u. A. v. Fejér 439.
 — F. u. E. J. McDougall 439.
 Vidos, A. 485.
 — A. s. S. Simon 437.
 Viél, E. 211, 242.
 Vigliani 3, 12, 586, 587, 589.
 — u. Angeleri 584.
 Viguier, E. 211, 217, 224, 225, 226, 229, 239, 247, 250, 265, 266, 274.
 Villa 582, 584, 644.
 Vincent 336.
 Virchow, R. 211, 238.
 Vitelli 79, 82.
 Vogel, L. 439, 572.
 Voigt, W. 439, 451.
 Voit, K. 189, 439, 448.
 — K. s. A. Böger 154.
 Volhard 39.
 — F. 439, 496.
 Vollmer, H. 294, 303, 439, 449.

- Vonderahe, A. R. 439, 474.
 — A. R. s. L. O. Morgan 433.
- Voss 36, 38, 41, 70.
 — H. 336.
- Wacker 57, 393, 394, 395, 404,
 409, 410.
 — L. s. C. Fahrig 31.
- Wadsworth 215, 241, 242,
 277, 278, 279.
 — A., H. V. Langworthy,
 F. C. Stewart, A. C. Moore
 u. M. B. Coleman 211.
- Wätjen 21.
 — v. Wolf u. Jäger 3.
- Wagner 347, 356.
 — E. 338, 341, 352, 368, 370.
 — E. L. 336, 337.
 — R. 294, 312.
- Walcot 258.
- Walcott 281.
- Waldenström 584, 617, 646,
 650.
- Waldmann 215.
- Walker 196.
 — G. L. s. S. Levine 156.
- Waller, H. s. G. Hoppe-Seyler
 423.
- Wallgren, A. 211, 214, 216,
 222, 235, 236, 238, 240,
 241, 242, 245, 248, 253,
 256, 258, 264, 265, 266,
 282.
- Wallravens 146.
- Walmsley 167.
- Walser 79.
 — s. Laubry 76.
- Walters 37, 60, 70.
 — Wilder u. Kepler 36.
- Wanstrom, R. C. s. C. V.
 Weller 158.
- Ward, E. N. 521.
 — E. N. s. A. E. Adams 419.
 — G. 241.
 — G. s. J. A. Procter 209.
- Warnecke, H. s. W. Weitz 79.
- Warren, Shields 439, 456, 469,
 470, 538, 542, 546, 549, 556.
 — V. C. s. A. O. Hecker 289.
- Warszewski, E. H. u. M. Rad-
 zinski 337.
- Wassermann 479.
- Wassing, H. s. Th. Bauer 30.
- Waters, E. T. 449, 490, 564.
 — E. T. s. I. P. Griffith 427.
 — E. T. s. F. G. Young 440.
- Watson 534, 642, 646.
 — u. Clarke 534.
- Weber 361, 362, 364.
 — F. Parkes u. A. M. Gray
 337.
 — A. 79, 126, 127, 143.
 — F. P. 36, 55.
 — J. J. 494, 498.
 — J. J. s. I. L. Chaikoff 423.
- Weber, P. 333, 342, 343, 346,
 370, 371.
- Wechselbaum, W. 242.
- Wechselmann, W. u. H.
 Wreschner 211.
- Wegelin 190.
- Wehrlin 394.
 — Herbert 392.
- Weichselbaum 537.
- Weigelt, W. 212, 227.
- Weil 203, 211, 215, 223.
 — A. 212.
- Weill, J. s. L. Blum 422.
 — -Hallé 216, 258, 266, 276.
 — — B. s. P. Carnot 203.
- Weinberger, M. 337, 345, 346,
 347, 358, 359, 360.
- Weiner, P. 485.
 — P. s. S. Simon 437.
- Weinstein s. Marcus 334.
 — A. 449.
 — A. s. R. Ellsworth 425.
- Weise, W. 138, 139, 145.
 — W. s. O. Fischer 75.
 — W. s. E. G. Nauck 78.
- Weiss, A. 79, 126, 143.
 — K. 294.
 — R. F. 451.
 — S. s. H. L. Blumgart 154.
- Weissenberg, S. 212, 218, 219,
 220, 221, 222, 225, 226,
 229, 233, 246, 254, 257,
 260.
- Weissmann 37, 70.
 — -Netter 42, 44.
 — — R. u. M. Charouset 36.
- Weitz 212, 265, 267.
- Weitz 100, 127.
 — W. u. H. Warnecke 79.
- Weller, C. V. 190.
 — C. V., R. C. Wanstrom,
 H. Gordon u. J. C. Bugher
 158.
- Welt, S. K. 342.
 — S. K. s. S. Karelitz 334.
- Wenig 3, 21.
- Wenkebach 145.
- Wenzel, G. 263.
 — G. s. W. Stockinger 211.
- Werch, S. C. 541.
 — S. C. u. S. S. Altschuler
 439.
- Wermer, P. 36, 70, 337, 364.
 — P. s. C. V. Medvei 34.
- Werner 343.
 — R. s. Lucke 34.
- Wernöe 223.
- Wertheimer 479.
- Wessel, C. 212, 225, 229, 230,
 232, 233, 234, 235, 238.
- Wesselow, O. L. V. de 540.
 — O. L. V. de u. W. J. Grif-
 fiths 439.
- West, R. 563.
 — R. s. E. M. Benedict 420.
- Westedt 537.
- Wester 385.
- Westerbrink 563, 568.
- Westergreen 227.
- Westphal 278.
- Westra, J. J. 554.
 — J. J. s. I. B. Johnson 429.
 — J. J. s. W. A. Selle 437.
- Wetzel, R. 294.
- Wever 564.
- Weygandt 321.
- Wheatley, A. H. M. 444.
 — A. H. M. s. J. H. Quastel
 435.
- Wheeler, P. H. u. M. Harbin
 337.
- Whipple 584, 615.
 — u. Robscheit-Robbins 584.
- White, A. C. 563.
 — A. C. s. D. M. Lyon 432.
 — C. R. 212, 227, 243, 246,
 258.
 — H. L. 439, 451, 508.
 — P. D. 158, 171, 176, 183,
 187, 194.
 — P. D. u. C. Aub 158.
 — P. D. s. A. Graybiel 155.
 — P. D. s. E. Orgain 157.
 — Pr. s. H. F. Root 436.
 — W. E. s. A. B. Corkill 424.
- Whitehead 258.
- Whitehill, M. R. s. J. E. Ho-
 ward 32.
- Whiting 344.
- Whyte, G. D. 212.
- Wichels 232.
 — u. Brinck 212.
- Wichterlová, M. 171, 175.
 — M. s. V. Jonás 156.
- Wickström 251, 256.
- Widal, F. 238, 273, 276, 389.
 — F., A. Lemierre u. R. Be-
 nard 212.
- Widdowson, E. M. 459.
 — E. M. s. R. A. McCance 432.
- Wiechmann, E. 158, 188, 194,
 469.
- Wiedmann, A. 212.
 — A. s. H. Popper 209.
- Wieland 499.
- Wiener, E. 212, 218, 220, 222,
 223, 229.
- Wiens, D. 79, 81.
- Wierzuchowski, M. 439, 553.
- Wiesel 294, 307.
- Wiesen 323.
- Wieser, W. 294.
- Wiesner, R. v. 337.
- Wigglesworth, V. B. 448.
 — V. B., C. E. Woodrow,
 W. Schmith u. L. B.
 Winter 439.
- Wilbur 556.
 — s. Wilder 439.

- Wilder 36, 70, 442, 452, 461, 466, 550, 556, 565, 574.
 — s. Walters 36.
 — u. Wilbur 439.
 — R. M. 439.
 — R. M., F. N. Allan, M. H. Power u. H. E. Robertson 439.
 — R. M. s. R. G. Sprague 437.
 — R. M. s. R. J. Woodyatt 439.
 Wilens, S. L. 369.
 — S. L. s. A. Wolf 337.
 Willcox 212, 218, 220, 221, 224, 225, 226, 229, 230, 234, 243, 257, 258, 263, 266, 267, 273, 274, 277, 279, 283, 284.
 — W. 212.
 — W. H. 212.
 Willett 219, 230, 241, 279.
 — J. C., E. Sigoloff u. C. L. Pflau 212.
 Williams 216, 220, 221, 229, 230, 241, 242, 247, 253, 257, 264, 265, 616.
 — Erickson, Bernstein, Hummel u. Macy 584.
 — s. Erikson 582.
 — D. H. s. C. L. Evans 425.
 — D. O. 212.
 — E. C. P. 533.
 — E. C. P. u. L. Wills 439.
 — H. 212.
 Willius, F. 163, 171, 175, 176, 184, 187, 189, 190, 193, 197.
 — F. u. W. Boothby 158.
 — F. s. J. de Pemberton 157.
 Wills, L. 533.
 — L. s. E. C. P. Williams 439.
 Willstätter, P. 487.
 — P. u. M. Rohdewald 439.
 Wilson 216, 218, 225, 229, 241, 247, 249, 251, 263, 266.
 — F. s. P. S. Barker 154.
 — J. s. J. A. Glover 205.
 Windholz, F. 294, 315.
 — F. s. A. Mandle 291.
 Wingen, Th. s. H. R. Schmidt 436.
 Winger 534.
 Winkler, W. s. G. Haberler 289.
 Winter, L. B. 448.
 — L. B. s. V. B. Wigglesworth 439.
 Winterstein, O. s. John J. Abel 419.
 Wintrobe 584, 593, 608, 611.
 Whipple 567.
 Wirth 390.
 Wislicki, L. 158, 192, 439, 525, 528.
 Wodstrup, I. s. H. C. Hagedorn 427.
 Wohl 70.
 — M. G., J. R. Moore u. B. R. Young 36.
 Wohlwill, Fr. 337, 346, 357.
 Wolbach, S. B. s. D. A. Bessey 421.
 Wolf, V. s. Wätjen 3.
 — A. 345, 369.
 — A. u. S. L. Wilens 337.
 Wolff 99.
 — B. 294, 300.
 — Frl. H. H. de s. P. E. Verkade 438.
 — L. 183.
 — L. s. E. Orgain 157.
 Wolter, F. 212, 270, 273.
 Wood, F. C. 159, 168, 170, 171, 175.
 — F. C. s. A. Margolies 156.
 — F. C. s. Rose 158.
 Woodrow, C. E. 448.
 — C. E. s. V. B. Wigglesworth 439.
 Woodyatt, R. J. 442, 452, 478.
 — R. T. s. J. O. Balcar 420.
 — R. J., W. D. Sansum u. R. M. Wilder 439.
 Wreschner, H. s. W. Wechselmann 211.
 Wright 36, 38, 59, 60, 70, 390.
 Wurtz 94.
 Wyssokowicz, W. K. s. Th. G. Janowsky 334.
 Yamanaka 616.
 — s. Isac 583.
 Yater 186, 191, 192, 490, 523, 524, 528, 529, 553.
 — W. 158.
 — W. M. 439.
 — W. M., J. Markowitz u. R. F. Cahoon 439.
 — W. M. s. C. Markowitz 156.
 Yenikomshian, H. A. 221, 227, 235, 243, 251, 257, 258, 279, 282.
 — H. A. u. E. W. Dennis 212.
 Yoslin 461.
 Young, B. R. s. M. G. Wohl 36.
 — F. G. 36, 58, 70, 439, 490, 491, 493, 496, 504, 512, 517, 518, 519, 520, 521, 523, 526, 527, 538, 577, 578, 579.
 — F. G., E. T. Waters, J. Markowitz u. C. H. Best 440.
 — F. G. s. C. L. Evans 425.
 — F. G. s. H. P. Marks 433.
 — F. G. s. W. H. Newton 434.
 — F. G. s. K. C. Richardson 435.
 — W. S. 212, 241.
 Yriart, M. 158, 168, 192, 195.
 — M., M. Travi u. M. Machlin 158.
 — un Rose 171.
 Zadek 79, 99.
 Zahorsky, J. 212, 245.
 Zak 451.
 Zalka, E. v. 337.
 Zeder, E. 294, 317.
 Zettel, Carl 212.
 Zeyneck 36, 54.
 Ziemann 79, 85, 88, 138, 144.
 Zimmermann 56, 66.
 — H. M. s. J. H. Lawrence 33.
 — H. M. s. D. C. Leary 33.
 — L. M. s. S. Soskin 437.
 Zimmern, F. 212, 262.
 Zischinsky 79, 149.
 Zlotnik, A. s. J. Flaks 31.
 Zollinger, R. 554.
 — R. s. M. Pijoan, 434.
 Zondek 513, 555.
 — B. 36, 52, 62.
 — H. 192, 294, 319, 320, 321.
 — H. u. H. W. Bansi 158.
 — H. u. G. Koehler 294.
 Zoon, J. 337, 343.
 Zucker, E. 36.
 — T. F. 508.
 — T. F. u. B. N. Berg 440.
 — T. F. s. B. N. Berg 421.
 Zunz, E. 473, 521.
 — E. u. J. La Barre 440.
 Zwerg 293, 313.
 — H. G. u. W. Laubmann 294.
 Zwenner, R. L. 457, 509.
 — R. L. u. R. C. Sullivan 440.

Sachverzeichnis.

- Abartigkeit der Erythrocyten** 594.
Acanthosis nigricans 367.
Acetaldehyd, Abbau 498.
Acetessigsäure 492.
Aceton 443.
 — **Hepatitis epidemica** 231.
Acetonurie 231.
Acetyl-B-Methylcholinchlorür 186.
Acholie 231.
Adenom, basophiles 58, 59, 310.
Aderlaßlipämie 592.
ADDISONSCHE Krankheit 56.
Adipositas 38, 53, 319.
Adrenalin 514, 536.
 — **Insulin** 449.
 — **Kur, Malaria** 94.
 — **Wirkung** 483.
Adrenalogene Theorie, Diabetes 484.
Adrenotropes Hormon, HVL. 522.
Ätioporphyrin 589.
Affen 281.
Agglutination, Hepatitis epidemica 273.
Agranulocytose 628.
Akrocyanose 39, 306.
Akromegalie 44, 52, 320, 521, 523.
 — **Azidose** 526.
 — **Diabetes** 58.
 — — **-Heilung** 530.
 — **Diurese** 451.
 — **Insulinresistenz** 527.
 — **Ketonurie** 526.
 — **Koma** 526.
Akromikrie 297, 306.
Akrophthise 306.
Alanin 447, 489.
ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit 314.
Albuminurie 41, 230.
 — **Schweinehüterkrankheit** 408.
Aldol 499.
Alkalireserve, Diabetes 455.
Alkoholmißbrauch 262.
Allergie, Malaria 113.
Allergische Hauterscheinungen 113.
Amenorrhöe 52, 542.
Aminobuttersäure 447.
Aminosäuren, Fettsäurebildung 498.
 — **glykoplastische** 447.
 — **Harn** 446.
Ammoniak/Gesamtstickstoff 446.
Amylase 483.
Anaemia perniciosa 615, 621, 623, 627, 649, 651.
Anämie 128, 152.
 — **nach Blutverlust** 590.
 — **essentielle hypochrome** 609.
 — **hypochrome** 593.
 — — **mikrozytäre** 608.
 — **bei Infektionskrankheiten** 634.
 — **Malaria** 152.
 — — **Begutachtung** 139, 152.
 — — **tertiana** 108.
 — — **tropica** 128.
 — **bei Nierenleiden** 632.
 — **normozytäre** 593.
 — **posthämorrhagische** 590, 591.
Anaphylaxie 365.
Aneoplastischer Hypopituitarismus 300.
Aneurysma, Carotis interna 325.
Angina 225, 364.
 — **pectoris, Abgrenzung gegen Malaria** 92.
 — — **und Hyperthyreose** 196.
 — **tonsillaris** 345.
Anhydrozucker 565.
Anorexie 454.
Anurie, Diabetes 456.
Antihormon 329.
Antiskeletoplastik 306.
Aorta 151.
 — **Hyperthyroidismus** 161, 167, 186.
 — **Malaria** 90, 151.
Aortendilatation 150.
 — **Malaria tropica** 125.
Aortenverbreiterung, Malaria 90, 97.
aortite paludéenne 81.
Aortitis, Malaria 80, 90.
 — **en plaques** 80.
Apathie 40.
Aphthen 280.
Aplastische Anämie 628.
Arachnodaktylie 312.
Arginin 447, 489.
Arrhythmia absoluta, Malaria tropica 126.
Arrhythmie 150.
 — **Malaria** 150.
Arsen 262.
 — **-Wasserstoffvergiftung** 215.
Arteria pulmonalis, Hyperthyroidismus 167.
Arteriosklerose, Hyperthyreose 197.
 — **Malaria** 139.
Arteriovenöse Blutzuckerdifferenz 488.
Ascariden 278.
ASCHOFFSCHE Knötchen 363.
Ascites 222.
Ascorbinsäure 490.
 — **s. a. Vitamin C.**
Asparaginsäure 447, 498.
Aspirationspneumonie 345.
Asthene 38.
 — **psychische** 40.
Atebrin 152.
 — **Wirkung** 146, 148, 152.
Atebrinmusonat 147.
Ateleiosis 317.
Atmungsorgane, Polymyositis 345.
Atophan 284.
Atrophie, blasse 375.
 — **braune** 376.
 — — **Malaria** 138.
Augenhintergrund 44.
Autotoxine, Verschüttungen 378.
Azidose 444, 451.
 — **Akromegalie** 526.
Azotämie, Diabetes 457.
Bacillus erysipel. suis 369.
 — **WELCH-FRAENKEL** 363.
Bact. coli 273.
Bärhämig 414.
Basedow, zentraler 6.
 — **-Krankheit, Insulinresistenz** 530.
Basophile Zellen, Hypophyse 298.
Basophiles Adenom 310.
 — — **Hypophyse** 532.
Basophilismus, basophilärer s. CUSHINGScher Symptomenkomplex 37.

- Bauchgrippe 216.
 Bauchspeicheldrüse 463.
 Benzol, Vergiftung 488.
 Bergarbeiter, Braunstein-
 grube, Sterblichkeit 12.
 Beri-Beri-Polyneuritis 370.
 Bernsteinsäure 492.
 BEST-Carminfärbung 481.
 Betabion 371.
 Betainstoffe 445.
 Betaxin 569.
 Bilirubin, Hepatitis epidemica
 228.
 — Polymyositis 348.
 Bilirubinspiegel 592, 593.
 Black silver-Stamm, Zwerg-
 mäuse 298.
 Blei 262, 572.
 Bleivergiftung 215, 632, 649.
 Blut, Calciumspiegel 297, 313.
 — Fettgehalt 445.
 — Harnstoff 456.
 — Hepatitis epidemica 226.
 — Milchsäure 483.
 — Plasmaeindickung 459.
 — Phosphorsäure 448.
 Blutabbaumechanismus 592.
 Blutbild 41, 55.
 — Hepatitis epidemica 226.
 — Malaria 83.
 — Polymyositis 347.
 — Schweinehüterkrankheit
 407.
 — Zwerg 320.
 Blutbildwerte 600.
 Blutdruck, Chinin 143.
 — Hyperthyreoidismus 187.
 — Malaria 82, 96, 99, 150.
 — — tertiana 102.
 — Polymyositis 344.
 Blutdrüsen, Polymyositis 346.
 Blutfülle, Herz 152.
 Blutgifte 384.
 Blutkörperchen, Resistenz,
 Hepatitis epidemica 227.
 — weiße, unreife 41.
 Blutkrankheiten 628.
 Blutsenkung, Hepatitis epide-
 mica 227.
 — Schweinehüterkrankheit
 408.
 Blutstromgeschwindigkeit,
 Malaria 99.
 Bluttransfusion 620.
 Blutungsanämie 590, 594.
 — chronische 608.
 Blutverlust, Anämie nach 590.
 Blutviscosität, Erhöhung 41.
 — Malaria 88, 97.
 Blutzucker, Anstrengung 488.
 — Differenz, arteriovenöse
 488.
 — Glykogenbildung 483.
 — Polymyositis 348.
 — Zwerg 319.
 Blutzuckerregulation 547.
 — Bedeutung 491.
 — chemische 513.
 — endokrine 513.
 — humorale 513.
 — innere Sekretion 500.
 Blutzuckerschwankungen
 beim Gesunden 440.
 Blutzuckerwert, höchster 441.
 BORNHOLMSche Krankheit
 370.
 Bradykardie, Malaria 82.
 Braunit 8.
 Braunstein 8.
 Braunsteinbergarbeit,
 Schädigung 6.
 Braunsteilmühlen 10.
 Braunsteinstaub, Pneumonie
 20.
 Brenztraubensäure 490, 492,
 498.
 Bronchopneumonie 222.
 — Polymyositis 345.
 Bronzediabetes 468.
 Bulbärparalyse, spinale pro-
 gressive 380.
 Cadmium 572.
 Calcinosis universalis 359.
 Calcium, Polymyositis 348.
 Calciumgehalt, Blut 313.
 Calciumgluconat 371.
 Calomel 283.
 Canalis craniopharyngeus 298.
 CANTACUZENE-Stämme 275.
 Capillaren und Mangan 23.
 Capillarnetz 151.
 Capillarstase, Malaria 89.
 Caramel 565.
 Carcinomtoxine 366.
 cardiac Malaria 88.
 Cardiazol 149.
 — Therapie 149.
 Carminfärbung, BEST 481.
 Carotinämie, Diabetiker 561.
 Carotis interna, Aneurysma
 325.
 Cephalin 494.
 Cercopithecus aethiops 281.
 Chemische Blutzuckerregula-
 tion 513.
 Chinidin, Hyperthyreoidismus
 176, 185.
 — Wirkung auf Kreislauf 143.
 Chinin 89, 152.
 — Herzstörungen und Ekg.
 145.
 — Wirkung auf Kreislauf 143.
 Chincalcium, Wirkung auf
 Kreislauf 144.
 Chloroform, Vergiftung 488.
 Chlorspiegel 592.
 Chlorverarmung, Diabetes
 454.
 Cholera 212.
 Cholesteatom, Chiasma 325.
 Cholesterin 43.
 — Hepatitis epidemica 228.
 — Polymyositis 348.
 Cholin 445.
 Chondroepiphysitis, generali-
 sierte 313.
 Chromophobes Adenom,
 Hypophyse 531.
 Citronensäure 498.
 Citronensäurezyklus 486.
 C/N-Quotient 448.
 Cobalt 572.
 Co-Carboxylase 567.
 Coffeinreiztrunk 613.
 Co-Oxydaseferment 567.
 CO-Vergiftung 365.
 Coli-Erkrankung 212.
 Coligruppe, Hepatitis epi-
 demica 273.
 Common infective hepatic
 jaundice 214.
 Conjunctivitis 225, 347, 408.
 CORI-GIEGERScher Zyklus 483.
 Coronarinsuffizienz, Malaria
 tropica 127.
 Coronarsklerose, Hyper-
 thyreoidismus 186.
 Coronarthrombose 535.
 Cortin 56, 514.
 C. S. 37.
 CUSHINGSche Krankheit,
 Kohlehydratstoffwechsel
 532.
 CUSHINGScher Barophilismus
 329.
 — Symptomenkomplex 29,
 72.
 — — Alter 37.
 — — Auffassung 70.
 — — Ausgang 45.
 — — Dauer 45.
 — — endokrine Drüsen 58.
 — — Ernährungszustand 37,
 53.
 — — Geschlecht 37.
 — — Geschlechtsapparat 37,
 52.
 — — Haut 39, 54.
 — — Hypophyse 70.
 — — Konstitution 72.
 — — Kreislauf 39, 55.
 — — Laboratoriumsunter-
 suchungen 41.
 — — — Blut 41.
 — — — Schädel 44.
 — — — Stoffwechsel 42, 57.
 — — — Urin 41.
 — — Pathogenese 45.
 — — pathologische Ana-
 tomie 59.
 — — Psyche 40.
 — — Remission 72.
 — — Schrifttum 29—36.
 — — sekundäre sexuelle
 Merkmale 38, 52.

- CUSHINGScher Symptomenkomplex, Skelet 40.
 — — Stoffwechsel 57.
 — — subjektive Symptome 38.
 — — Therapie 72.
 CUSHINGSches Syndrom, kleines und großes 72.
 Cutis marmorata 39.
 — Polymyositis, pathologische Anatomie 361.
 — verticis gyrata 524.
 Cyanose, Plasmochin 145.
 Cystin 447.
 Cytochrom 373, 376.
 — -Atmungsfermentsystem 499.
- Darm, Hepatitis epidemica 232.
 Darmprotozoen 278.
 D. B.-Leiden, Malaria 139, 152.
 Debilität 319.
 Defektive Diätform 558.
 Dehydration 452.
 Demenz 317.
 Dentinverkalkung 305.
 Dentition und Skeletentwicklung, Zwergwuchs 305.
 Depositproteine 450.
 Depression, psychische 40.
 — Glykosurie 536.
 Dermato-muco-myositis 355.
 Dermatomyositis 342, 354, 367.
 — pseudoleucaemica 358.
 Dermoid, ovarielle 522.
 Desmoglykogen 487.
 Dextrine 483.
 Dextrose 564.
 — s. a. Traubenzucker 441.
 — Insulinsekretion 473.
 Dextroseinfusion 490.
 Diabetes s. a. Zuckerkrankheit.
 — adrelogene Theorie 484.
 — Akromegalie 58, 527.
 — — Heilung 530.
 — Behandlung, Diät 557.
 — — neue Richtlinien 554.
 — — Schwermetalle 571.
 — — Vitamine 566.
 — experimenteller 463.
 — — ohne Pankreasentfernung 515.
 — — — durch HVL.-Auszüge 517.
 — Follikelhormon 555.
 — Gelbsucht 262.
 — genuiner, Hypophyse 539.
 — — Pathogenese 548.
 — Heilung, Hypophysenzerstörung 544.
- Diabetes, hypophysärer 44.
 — — Eigenschaften 534.
 — — reine Form 523.
 — — innocens 543.
 — — insipidus 42, 312, 527.
 — — insularis 44.
 — — intermittierender 543.
 — menschlicher, Symptome und Behandlung 522.
 — Pathologie, experimentelle 489.
 — sexuelle Störungen 542.
 — zentraler und Glykosurie 535.
 diabète périodique 543.
 diabètes des femmes à barbe 532.
 Diabetikerkost, Vitamingehalt 561.
 Diabetogener Faktor 513.
 — — und Insulin 577.
 Diabetogenes Hormon 58.
 Diätbehandlung, Diabetes, neue Richtlinien 557.
 Diätformen, defektive 558.
 Diacetessigsäure 443.
 Diafett Bayer 563.
 Diaphysen 302.
 C 4-Dicarbonsäuren 499.
 Digitalis 149.
 — Ekg. 127.
 — Hyperthyreoidismus 184.
 — Therapie 149.
 Dihydroxyacetonphosphorsäure 490.
 Diluierungsprobe 42.
 Dioxyaceton 482.
 Diphtherie 256.
 Disposition, Manganismus 4.
 Diurese und Zucker 442.
 D/N-Verhältnis 447.
 Drainage, subcutane 371.
 Dynamisch-spezifische Wirkung der Proteine 42.
 Dysenterie, Malaria 87.
 Dysphagie 345.
 Dystrophia adiposo-genitalis 307, 312, 536.
 Dystrophie, adipös-genitale und C. S. 38.
 — allgemeine 70.
- EBERTHSche Stäbchen 274.
 Echinococcus, Lunge 368.
 Eisen 572.
 Eisenbehandlung 608, 611.
 Eisenmangelanämie 608, 610, 649, 651, 654.
 Eiweiß, Glykogen 487.
 — spezifisch-dynamische Wirkung 319, 461.
 — und Zuckerbildung 446.
 Eiweißarten, Unterschiede 563.
 Eiweißspiegel 592.
- Eiweißstoffwechsel, Änderungen 446.
 Eiweißumsatz, Diabetes 460.
 Ekg., Chinin 145.
 — CUSHINGScher Symptomenkomplex 39.
 — Hyperthyreoidismus 165, 171, 182.
 — Malaria 89, 93, 97, 100, 151.
 — — Begutachtung 140, 151.
 — — quartana 113.
 — — tertiana 104.
 — — tropica 115, 125, 129.
 — Polymyositis 344.
 Elektrokardiogramm s. Ekg.
 Elektrolyte, Diabetes 452.
 Elektroschweißen 9.
 Elephantiasis 342.
 emergency reaction 536.
 Encephalitis 535.
 — lethargica 54.
 — Manganismus 5.
 — Zweg 298.
 Endarteriitis, Malaria 94.
 Endokrine Blutzuckerregulation 513.
 — Knochenstörungen 311.
 — Wachstumsstörungen, Einteilung 300.
 Endothelium, Hirnhaut 325.
 Enterokokkenkrankungen 212.
 Eosinophile Zellen, Hypophyse 298.
 Eosinophiles Hypophysenadenom 524.
 Eosinophilie 368.
 — Polymyositis 347.
 — Zweg 320.
 Epidemie catarrhal jaundice 214.
 Epidemie 269.
 Epidermis, Polymyositis, pathologische Anatomie 362.
 Epididymo-Orchitis 222.
 Epiglottis, Polymyositis 345.
 Epiphysenfugen 301.
 Epiphysenknorpel 301.
 ERDHEIMScher Zwerg 303.
 Ernährung, Hepatitis epidemica 260.
 Erntefieber 279.
 Erregbarkeit, elektrische, Muskeln 341.
 Erysipel 40, 212.
 Erythem, Polymyositis 342, 350.
 Erythema multiforme 343, 367.
 — nodosum 343.
 Erythroblasten 615, 644, 645.
 Erythrocyten 151.
 — Abartigkeit 594.
 — Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt 582.
 — fluoreszierende 584, 585, 597.

- Erythrocyten, Malaria tropica 128.
 Erythrocytenfluorescenz 584.
 Erythrocytenpopulation 603.
 Erythrocytenstroma 593.
 Erythrocytenwert 596.
 Erythropoese 616, 647.
 Essigsäure 492.
 EVANSSche Hormon 325.
 Exanthem, Polymyositis 342.
 — Schweinehüterkrankheit 408.
 Exophthalmometer 325.
 Exophthalmus 325.
 Exsikkose, diabetisches Koma 452.
 — Insulin 459.
 Extrasystolen 150.
 — Malaria tertiana 103.
 Extrazucker 447.

 Faecalisstäbchen 274.
 febricula 213.
 fébricule 224.
 Febris icterica albanica 223.
 Fermentabbau, Leber 483.
 Ferri-Eiweißkomplex 612.
 Ferroform 611.
 Ferroionen 611.
 Ferronal 612.
 Ferrostabil 612.
 Ferroverbindung, stabilisierte 612.
 Ferrum reductum 612.
 Fetalleben, endokrine Störungen 300.
 Fett, Diabetikerkost 563.
 — glykoneogenetische Fähigkeit 495.
 — Weg im Organismus 491.
 Fettgehalt, Blut 445.
 Fettgewebe, Glykogen 479.
 Fett-Glykogen-Antagonismus 496.
 Fettleibigkeit, C. S. 53.
 Fettsäurebildung, Aminosäuren 498.
 Fettsäuren, ungesättigte, Bildung 491.
 — Zuckerbildung 492.
 Fettspiegel 592.
 Fettstoffwechsel, Regulierung, hormonale 496.
 — Störung 443.
 Fettverbrennung 491.
 Fettwanderung, Bedeutung 495.
 Fieber und Blutdruck 99.
 — Polymyositis 349.
 Fieberpuls, Malaria 98.
 Fiebertachykardie, Malaria 150.
 Fieberwirkung, Malariawirkung 101.
 Fleckfieber 277.

 FLEXNER-Stämme 274.
 Fliegen 267.
 Fluorescenzintensität 587.
 Fluoreszenzlicht der Kaninchenerythrocyten 637.
 Fluoreszenzphänomen im Knochenmark 589.
 — Nachweis 584, 627, 643, 654.
 — im peripheren Blut 587.
 — und Porphyringehalt der Erythrocyten 582.
 Foeter hepaticus 220.
 Follikelhormon 321.
 — Blockierung des HVL. 555.
 Follikulin 72.
 Fontanellen, Zwerg 303.
 FRÖHLICHSche Dystrophie 299.
 FRÖHLICHSches Syndrom 52.
 Fructose 564.
 fugitive acromegaly 531.
 Fumarat 486.
 Fusospirochätose 280.

 GAISBOECKSches Syndrom 39.
 Galaktose 564.
 Galaktosurie 231.
 Gallenfarbstoff, Hepatitis epidemica 228.
 Gallensäuren, Hepatitis epidemica 228.
 Gangrän, Malaria 94.
 Gastroduodenitis, epidemische 214.
 — icterica epidemica 214.
 Gaumensegel, Polymyositis 344.
 Gedächtnisschwäche 40.
 Gefäßapparat, Malaria 96.
 Gefäße, Volumenschwankungen 100.
 Gefäßendothel, Schädigung durch Mangan 6, 23.
 Gefäßstörungen, Malariiformen 73.
 Gefäßsystem, Malaria tropica 114.
 Gefäßtonus, Beeinflussung 149.
 — Malaria 97.
 Gefäßveränderungen, Polymyositis 355.
 Gefäßwandschädigungen, Malaria 94.
 Gefahrreaktion 536.
 Gehirn, Malaria 132.
 — Mangan 6, 23, 27.
 Gehirnblutung 535.
 Gelbfieber 130.
 Gelbsucht 212.
 — s. a. Hepatitis epidemica.
 — Epidemien 223.
 — epidemische 214.
 — sporadische 282.
 — zweite 214.

 Gelenkrheumatismus 364.
 — Zwergwuchs 309.
 Genitalentwicklung, Zwerg 320.
 Genito-surrenales Syndrom 38, 60, 532.
 Geroderma 316.
 Gesamtstoffwechsel, Diabetes 460.
 Geschlecht, Hepatitis epidemica 257.
 Geschlechtsorgane, CUSHING 37.
 Gewerbegifte 215.
 — Hepatitis epidemica 262.
 Gifte, hämolytische 384.
 — Hepatitis epidemica 262.
 Giftfaktor 615.
 Gigantismus 523.
 Gingivitis 345.
 Gliederschmerzen, Polymyositis 349.
 Glomeruli, Nieren 443.
 Glomerulonephritis, Hypothyreoidismus 161, 186.
 α -Glucosidase 483.
 Glutaminsäure 447, 489, 498.
 Glutathioncoferment 500.
 Glycerin, Umwandlung 492.
 α -Glycerophosphorsäure 490.
 Glykogen 193, 443.
 — Bildung 481.
 — Vitamin C 568.
 — Vorkommen 479.
 Glykogen-Fett-Antagonismus 496.
 Glykogenolytisches Hormon 58.
 Glykogenspeicherkrankheit 487.
 Glykokoll 446.
 Glykoneogenese 484, 487, 504, 512.
 — Hunger 488.
 Glykoplastische Aminosäuren 447.
 Glykose 483.
 Glykosestoffwechsel, intermediärer 482.
 Glykosurie 443.
 — Entstehung 548.
 — hypophysäre, Eigenschaften 524.
 — neurogene 535.
 — zentrale und Diabetes 535.
 Glykotroper Faktor, HVL. 513.
 — — und Insulin 577.
 Gonadotropes Hormon 329, 522.
 Gonorrhöe 212, 368.
 Granulome, Polymyositis 358, 360.
 Gravidität, Hypophyse und Kohlehydratstoffwechsel 532.

- Gregarinen 363.
 Grippe 226.
 — Gelbsucht 263.
 Grundumsatz, C. S. 42.
 — Polymyositis 349.
 — Zwerg 319.
 GÜNTHERSches Prinzip 586.
- Hämatemesis 596, 598, 600, 605.
 Hämochromatose 468.
 Hämochromogen 374.
 Hämofuscin 468.
 Hämoglobin 374.
 — Hepatitis epidemica 227.
 — Malaria tropica 128.
 Hämoglobinentscheidung im Protoplasma 644, 645.
 Hämoglobintoxin, Malaria 96.
 Hämoglobinurie, paralytische 372, 384.
 — paroxysmale 378.
 — toxische 386.
 Hämoglobinwerte, Malaria tertiana 109.
 Hämolytische Gifte 384.
 Hämophilie 631.
 Hafermehltag 558.
 Haffkrankheit 383, 384, 387.
 Hakenwurminfektion, Atebrin 147.
 HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN-scher Symptomenkomplex 312.
 Harn, Kalium 458.
 — Metamyoglobin 374.
 — normale Zuckerkonzentration 442.
 — Phosphorsäure 448.
 Harnorgane, Polymyositis 346.
 Harnsäure 441, 448.
 Harnsediment, Myositis myoglobininurica 374.
 Harnstoff 441.
 — Diabetes 456.
 Hausmannit 8.
 Haustiere, Myoglobinurien 389.
 Haut, C. S. 39.
 — Glykogen 479.
 — Hepatitis epidemica 229.
 — Polymyositis 342.
 Hautasphyxie, Malaria 94.
 Hautatrophie 343.
 Hautblutungen 113.
 — petechiale 113.
 Hauterscheinungen, allergische 113.
 Hautröte 38.
 Heilmittel, Malaria, Wirkung auf Kreislauf 142, 152.
 Hemianopsie 325.
 Hepatitis epidemica 201.
 — — Ätiologie 272.
- Hepatitis epidemica, Agglutination 273.
 — — Atmungsorgane 225.
 — — Behandlung 283.
 — — Blutbild 226.
 — — Disposition 257.
 — — Einteilung 223.
 — — Epidemie, Entstehung 269.
 — — Epidemiologie 223, 239.
 — — Ernährung 260.
 — — Geschlecht 257.
 — — Gifte 262.
 — — Haut 229.
 — — Herz 226.
 — — Inkubation 216.
 — — Immunität 255.
 — — Isolierung 269.
 — — Jahreszeit 244.
 — — Klima 258.
 — — klinisches Bild 216.
 — — Komplikation 222.
 — — Kontagiosität 247, 255.
 — — Krankheiten, andere 262.
 — — Landschaft 258.
 — — Leber 232.
 — — Letalität 220, 249.
 — — Literatur 201.
 — — Magendarm 232.
 — — Milz 229.
 — — Morbidität 220, 249.
 — — Nieren 230.
 — — Pathogenese 216, 237.
 — — Prodrome 217.
 — — Prognose 220.
 — — psychische Einflüsse 263.
 — — Puls 226.
 — — Rasse 257.
 — — Rezidive 221.
 — — Symptome 223.
 — — Temperaturkurve 218, 224.
 — — Überanstrengung 263.
 — — Übertragbarkeit 250, 255.
 — — Übertragungsweise 264.
 — — Urin 230.
 — — Verlauf 217.
 — — Zusammenfassung 283.
 Herpes labialis 212, 225.
 Herz 151.
 — Hepatitis epidemica 226.
 — Hyperthyreoidismus, Größe 159, 166, 200.
 — Myositis myoglobinurica 375.
 — Polymyositis, pathologische Anatomie 362.
 Herzaneurysma, Malaria 86.
 Herzbeschwerden, Malaria 96.
 Herzblock, Malaria 94, 97.
 — — tropica 130.
 Herzdilatation 150.
 — Malaria tropica 125.
- Herzerscheinungen, Malaria 101.
 Herz-Gefäßsystem 152.
 Herzgröße, Beziehung zum Alter, Hyperthyreoidismus 160.
 — Malaria 81.
 Herzinfarkt, Malaria 97.
 Herzsuffizienz, C. S. 39.
 — Hyperthyreose 196.
 — Polymyositis 344.
 Herzklappeninsuffizienz 151.
 Herzleiden, Malaria, Begutachtung 142, 152.
 Herzmuskel, Chinin 143.
 — Malaria 131, 137, 152.
 — — tropica 114.
 — Polymyositis 343.
 Herzmuskelschädigung, Malaria 80, 83, 86, 150.
 — — tertiana 109.
 Herzklerose, Malaria 87.
 Herztörungen 152.
 — Anatomie, pathologische 131, 138, 152.
 — Chinin 145.
 — Malaria tertiana 103.
 — — Therapie 148.
 — — tropica 125.
 — Malariaformen 73, 90, 96.
 — Plasmodien 145.
 Herztätigkeit, Beschleunigung durch Fieber bei Malaria 98.
 Herz-Thorax-Index 160.
 Herztöne, Malaria 91.
 Herzverbreiterung, Malaria 82, 97.
 Hexosediphosphorsäure 490.
 Hexosemonophosphorsäure 484, 488.
 Hippursäure 448.
 Histidin 448.
 Hitzewallungen, C. S. 38.
 Hodenatrophie 314.
 Hormon, Blutzuckerregulierung 501, 514.
 — diabetogenes 517.
 Hormonale Sterilisierung 52, 320.
 Hormonbehandlung, Zwerg 325.
 Hormone, Interferometrie 325.
 Hormonschutz, Mutter 301.
 Humorale Blutzuckerregulation 513.
 — Blockierung des HVL. 555.
 Humusstaub 274.
 Hydrops 341.
 Hygiene, Manganbetrieb 24.
 Hyperaminosurie 446.
 Hyperazotämie 41.
 Hyperchlorämie 592.
 Hypercholesterinämie 44.
 Hypercorticalismus 56.
 Hypercorticosurrenalisierung 45.

- Hyperglobulie 39, 41.
 Hyperglykämie 592.
 — alimentäre 442.
 — C. S. 44.
 — Zuckerausscheidung 440.
 Hyperglykämisierender Faktor, Hypophyse 522.
 Hyperhidrosis 346.
 Hyperlipämie 443.
 — Bedeutung 494.
 Hyperparathyreoidismus 57, 315.
 Hyperpituitarismus, basophil 45.
 Hypersomnie mit Torpor 41.
 Hypertension, rote, nach VOLHARD 39.
 Hyperthyreoidismus 42, 153, 328.
 — Akromegalie 528.
 — Alter und Herz 160.
 — — und Vorhofflimmern 178.
 — Anatomie, pathologische 190.
 — Angina pectoris 196.
 — Aorta 161, 167, 186.
 — Auskultationsbefunde 193.
 — Begleiterkrankungen 181.
 — Blutdruck 187.
 — Ekg. 165, 171, 182.
 — Glomerulonephritis 161, 186.
 — Dauer und Herz 162.
 — Herz, Form 166.
 — — Größe 159.
 — Herzinsuffizienz 196.
 — Insulinresistenz 530.
 — Intensität und Herz 163, 179.
 — klinische Betrachtungen 196.
 — Kreislaufkrankungen 160.
 — Literatur 153.
 — Physiologie, pathologische 191.
 — Rheumatismus 161, 186.
 — Tachykardie 172, 191.
 — Therapie und Herz 164.
 — Vorhofflimmern 176.
 Hypertonie, C. S. 39.
 — — Genese 55.
 — — floride nach GREPPI 39.
 Hypertrichosis, C. S. 38.
 — Ursache 54.
 Hypochlorämie, Diabetes 454.
 Hypoglykämie, Anstrengung 488.
 — Leberexstirpation 490.
 — Symptome 500.
 Hypophysäre Glykosurie, Eigenschaften 524.
 — Kachexie 318.
 Hypophysärer Basophilismus, s. CUSHINGScher Symptomenkomplex 37.
 Hypophysärer Diabetes, Eigenschaften 534.
 — — genuiner 539.
 — — reine Form 523.
 — Zwergwuchs s. Zwergwuchs.
 Hypophyse, Adenom, basophiles 58, 59, 532.
 — — chromophobes 531.
 — — eosinophiles 524.
 — C. S. 58, 70.
 — Diabetes 470, 485.
 — diabetogener Faktor 513.
 — Dysfunktion 52.
 — glykotroper Faktor 513.
 — Gravidität und Kohlehydratstoffwechsel 532.
 — Hinterlappen, Diabetes 485.
 — hyperglykämisierender Faktor 522.
 — insulinantagonistischer Faktor 522.
 — ketogenetischer Faktor 522.
 — Kohlehydratstoffwechsel 58.
 — Osteoporose 311.
 — Pankreas, Inselsystem 537.
 — pankreatroper Faktor.
 — Röntgenbehandlung 554.
 — Stoffwechsel 501.
 — Tuberkulose 525.
 — Wachstum 301.
 — Zerstörung, Diabetes-Heilung 544.
 Hypophysengangsgeschwülste 298.
 Hypophysenhormonämie 539.
 Hypophysenhormone, C. S. 52.
 Hypophysentumoren 59, 536.
 Hypophysenvorderlappen-Auszüge, Bereitung 515.
 — Blockierung, humorale 555.
 — Blutzuckerregulierung 500.
 — Entwicklungsstörungen 298.
 — Kohlehydratstoffwechsel 504.
 — Nebenniere 507.
 — Präparate 496.
 Hypophysenvorderlappen-Hormone 325, 522.
 — — Diabetes 451.
 Hypophysektomie 307.
 Hypopituitarismus, aneoplastischer 300.
 — neoplastischer 300.
 Hypopituitäre Hypothyreoidismus 300.
 Hypothalamus, Verletzung 536.
 Hypotonie und Herzverbreiterung, Malaria 83.
 — Therapie 149.
 Hypothyreopituitarismus 300.
 Hypoxämische Nekrosen 127.
 Ichtyosis 39.
 icetère commun 223.
 — épidémique 214.
 — infectieux 223.
 Icterus cararrhialis 214.
 — — sporadischer 281.
 — duodenalis 214.
 — endemicus bornholmiensis 223.
 — epidemicus contagiosus oder infectiosus 214.
 — hepatischer 215.
 — idiopathischer 281.
 — infectiosus 212.
 — mechanischer 215.
 — simplex 214, 273.
 — sporadischer 217.
 Idiotypus 299.
 Imidazolkörper 448.
 Impfmalaria, Behandlung 146.
 — Sympatol 149.
 Impotenz 543.
 — C. S. 52.
 Immunität, Hepatitis epidemica 255.
 Infantilismus 316.
 — Altersperiode 300.
 — sexueller 321.
 Infection solaire icterigène 239.
 infective hepatitis 214.
 Infekt und Manganpneumonie 24.
 Influenza 212, 364.
 Innere Sekretion und Zahnbildung 305.
 Intarvin 563.
 Insulin 389, 390, 514.
 — Adrenalin 449.
 — antagonistischer Faktor, Hypophyse 522.
 — diabetogener Faktor 577.
 — Gewinnung 465.
 — Glykogenbildung 481.
 — Katalysator 486.
 — kristallisiert 476.
 — Menge 474.
 — Ödeme 459.
 — Potentialstoff 576.
 — Salz- und Wasserhaushalt 450, 459.
 — Vergiftung 488.
 — Wasser- und Salzhaushalt 450, 459.
 — Weg aus Pankreas 477.
 — Wirksamkeit 559.
 — Wirkungskomplex 477.
 — Zusammensetzung 477.
 Insulinmangel, Ätiologie 542.
 Insulinresistenz, Diabetes der Akromegaliekranken 527.
 Insulinsekretion, Mechanismus 472.
 Insulinwirkung, Auffassung, heutige 486.
 — antiketogene 444.

- Insulin-Zinkprotaminat 573.
 Intelligenz, Zwerg 322.
 Intentionstremor 5.
 Interferometrie, Hormone 325.
 Interrenalismus 532.
 Iridocyclitis 408.
 Isoleucin 498.
 Isostenurie 41.

 Jod, Therapie, Hyperthyreoidismus 172, 184.
 Juveniler Diabetes 543.

 Kachexie, hypophysäre 318.
 Kältehämoglobinurie 378.
 — paroxysmale 386.
 Käser 394.
 Kalb, Myoglobinurie 390.
 Kalium, Harn 458.
 Kalkstoffwechsel, C. S. 42.
 Kammerwasser, Zuckerkonzentration 441.
 Kaninchen, Protoporphyrin-
 gehalt der Erythrocyten
 635.
 Kartoffelgatte 558.
 Kartarak 463.
 Kaumuskeln, Polymyositis
 344.
 Kehlkopf, Polymyositis 345.
 Keimdrüsen 299.
 — C. S. 58.
 β -Ketobernsteinsäure 492.
 Ketogenetischer Faktor,
 Hypophyse 522.
 α -Ketoglutarat 486.
 Ketol 499.
 Ketonämie, Akromegalie 526.
 Ketonkörper, Ausscheidung
 443, 453.
 — Bildung 497.
 Ketonurie 497.
 — Akromegalie 526.
 Keuchhusten 364.
 Kiefer, Zwergwuchs 305.
 Kieferklemme 340.
 Kieselsäure, Manganpneumonie
 17.
 Kind, Zwergwuchs, hypophysärer, s. Zwergwuchs.
 Kinder, Gelbsucht 251.
 Kleinwuchs mit Akromikrie
 309.
 Klima, Hepatitis epidemica
 258.
 Klimakterium 542.
 Knochenkerne 302.
 Knochenmark, Fluoreszenz-
 phänomen 589.
 Knochenmarkspunkate 608.
 — Fluoreszenz 625.
 Knochennekrosen, aseptische
 312.
 Knochenstörungen, endokrine
 311.
 Kochsalz, Harn, Diabetes 451.
 KÖHLER-SCHLATTERSche
 Krankheit 312.
 Körperbehaarung, Zwerg-
 wuchs 310.
 Kohlehydratstoffwechsel 441.
 — C. S. 44.
 — Gravidität und Hypophyse
 532.
 — Hormon 539.
 — Hypophyse 58.
 Hypophysenvorderlappen 504.
 — Morbus Cushing 532.
 — Nebennierenrinde 509.
 — Regulierung 489.
 Kohlenoxydvergiftung 365.
 Koma, Akromegalie 526.
 — diabetisches, Exsikkose
 452.
 Komarekonvaleszenz 455.
 Komplex 611.
 Konstitution und CUSHING-
 scher Symptomenkomplex
 72.
 Kontrainsuläres Hormon 58.
 Konzeption 543.
 Kopfhöhe, Verhältnis zur
 Körperlänge 304.
 Kopfschmerz 405.
 — C. S. 38.
 Koproporphyrin 617, 625, 649.
 Koproporphyrinausscheidung
 im Urin 603, 637.
 Koproporphyrinspektrum 587.
 Korpulenz, fortschreitende,
 C. S. 37.
 Kraniopharyngeom 307.
 Krankheiten, kryptogene 337.
 Kreatin 374, 441.
 — Polymyositis 348.
 Kreatinurie 446.
 — Auftreten 446.
 Krebsleiden ohne Blutung 634.
 Kreislauf, C. S. 39, 55.
 — Malaria, Heilmittel,
 Wirkung 142, 152.
 — Malariafieber 98.
 — Plasmochin 145.
 — Polymyositis 343.
 Kreislaufdekompensation 151.
 Kreislaufkrankungen,
 Hyperthyreoidismus 160.
 Kreislaufstörungen 152.
 — Malaria 80.
 — — Therapie 148.
 — — tropica 129.
 Kretin 305.
 Kreuzlähme, Pferde 384, 389.
 Kriegsmalaria 139.
 — Beurteilung 140, 152.
 Krise, hyperthyreotische 163.
 Kropf, exophthalmischer 177.
 Kropfherz 159, 200.
 Kryptogene Krankheiten 337.
 — Myopathien s. Myopathien.
 Kupfer 572.
 Kurzwellentherapie 371.
 KUSSMAUL-Atmung 455.
 Kyphose, cervico-dorsale 40.

 Lactacidogen 488.
 Lactationsatrophie 532.
 Lactoflavin 569.
 Lävulose 564.
 Laktogenes Hormon, HVL.
 522.
*Lambli*a intestinalis 278.
 Lamblien 212.
 Landschaft, Hepatitis epidemica
 258.
 LANGERHANSsche Inseln 465.
 Lanugobehaarung 298.
 Laryngitis 225.
 Larynxödem 345.
 LAURENCE-BARDET-BIEDL-
 sches Syndrom 319.
 Leber, Fettinfiltration 445,
 496.
 — Fettstoffwechsel 491.
 — Glykogen 479.
 — Glykogenspeicherkrank-
 heit 487.
 — Glykogenverarmung 261.
 — Hepatitis epidemica 232.
 — Ketonkörper 444, 497.
 — Malaria 80, 132.
 — Mangan 22.
 — Pankreas 477.
 — Polymyositis 362.
 — Schwermetalle 573.
 — Zuckerverzeugung 491.
 — Zuckeroxydation 486.
 Leberatrophie, akute gelbe
 222, 488.
 Lebercirrhose 215, 487.
 — Malaria 87.
 Leberexstirpation 489, 503.
 Leberglykogen, Zersetzung
 483.
 Leberschädigung, Gewerbe-
 gifte 215.
 Lecin 612.
 Lecithin 496.
 Lederhaut, Polymyositis, pa-
 thologische Anatomie 361.
 Leptospira canicola 279.
 — gryppo-thyphosa 279.
 — icterogenes 213, 279.
 — icterohaemorrhagiae 213.
 Leuchtstärke des fluoreszenz-
 gebenden Erythrocyten
 585.
 Leucin 498.
 Leukämie 277.
 — lymphatische 629, 630.
 — myeloische 629.
 Leukocyten 151.
 — Polymyositis 347.

- Leukocytose 41.
 Lidschwellungen 365.
 Lipodystrophie, hypophysäre 42.
 Lipoidämie 445.
 Lipoide, Diabetikerkost 562.
 Lipidose, Pankreas 526.
 Lipidstoffwechsel, C. S. 43, 53.
 Lipoitrin 54.
 Lipomatosis 339.
 Lipophilie 307.
 Liquor, Schweinehüterkrankheit 405.
 — Zuckerkonzentration 441.
 Lues 212, 346.
 — Gelbsucht 262.
 — Hepatitis epidemica 262.
 — Malaria 91.
 Lumbago 382.
 Lungen, Mangangehalt 21.
 — Polymyositis 345.
 Lungenkrebs 59.
 Lungentuberkulose 345.
 Lupus erythematosus 342.
 Lymphatische Leukämie 629, 630.
 Lymphdrüsen, Polymyositis 346.
 Lymphocytose, Zwerg 320.
 Lymphogranulomatose 358, 629, 630.
 Lymphosarkomatose 358.
 Lymphstauung durch Mangan 24.
 Lyoglykogen 487.
 Lysin 448.
- Macac. mulatta und rhesus 281.
 Mäuse, Fluoreszenzuntersuchungen 639.
 Magen, Hepatitis epidemica 232.
 Magen-Darmtrakt, Schweinehüterkrankheit 408.
 Maladie des porchers 392.
 Malaria 79, 212, 277.
 — Anämie 128, 152.
 — algide Form 93.
 — Aorta 151.
 — Aortaverbreiterung 97.
 — Arrhythmie 150.
 — Begutachtung 139, 152.
 — Berufskrankheit 129.
 — Blutbild 83.
 — Blutdruck 96, 99, 150.
 — Blutdrucksenkung 83.
 — Blutdruckveränderungen 82.
 — Blutviscosität 97.
 — chronische, Begriff 87.
 — cerebrale Form 80.
 — Coronarinsuffizienz 127, 152.
- Malaria, D. B.-Leiden 139, 152.
 — Ekg. 97, 151.
 — elektrokardiographische Untersuchungen 93.
 — Fieberanfall, Blutdruck 83.
 — — Puls 81.
 — — Kreislauf 98.
 — — Tachykardie 150.
 — — Wirkung 101.
 — Formen, Herz- und Gefäßstörungen 73, 80.
 — Gefäßapparat 96.
 — Gefäßwandschädigungen 94.
 — Hämoglobin 128.
 — Hämoglobintoxin 96.
 — Heilmittel 152.
 — — Wirkung auf Kreislauf 142, 152.
 — Herz 96, 150.
 — — pathologische Anatomie 138, 152.
 — Herzerscheinungen 101.
 — Herzstörungen 125, 128, 152.
 — — Begutachtung 139, 152.
 — — Therapie 148.
 — Herztöne 91.
 — Herzverbreiterung 97.
 — — und Hypotonie 83.
 — kardiale Form 80, 93.
 — Kreislauf 96.
 — — Einflüsse auf — 98.
 — Leukocytose und Puls 83.
 — Myokarditis 138, 152.
 — Nervensystem 91.
 — perniziös-synkopale Form 80.
 — Puls 92, 96, 125.
 — quartana 113.
 — — Todesfälle 87.
 — Rhythmusstörungen 82, 96.
 — synkopale Form 93.
 — Temperatur und Puls 82.
 — tertiana 102.
 — — Anämie 108.
 — — Blutdruck 102, 110.
 — — Doppelinfektion mit Malaria tropica 130.
 — — Ekg. 104, 110.
 — — Fieberstadium 89.
 — — Hämoglobinwerte 109.
 — — Hauterscheinungen 113.
 — — Herzbefunde 103, 110.
 — — Herzmuskelschädigungen 109.
 — — Puls 103, 110.
 — — Stärke der Infektion 108.
 — — Todesfälle 87.
 — Therapie 152.
 — tropica 114.
 — — Altersgruppierung 114.
 — — Anämie 128.
- Malaria tropica, Blutdruck 83.
 — — Doppelinfektion mit Malaria tertiana 130.
 — — Ekg. 115, 125, 129.
 — — Gefäßsystem 114.
 — — Hämoglobin 128.
 — — Herz 114, 125.
 — — Kreislaufstörungen 128.
 — — Präkoma 129.
 — — Puls 125.
 — — Störungen 89.
 — — mit symmetrischer Gangrän 94.
 — — Todesfälle 87.
 — Tod, Gehirntod 88.
 — Tonus 97.
 Malariaanfall, Verlauf 150.
 Malariatoxin, Vasomotoren 84, 101, 150.
 — Verlaufsformen, Todesfälle 88.
 Malonsäure 498.
 Maltafieber 277.
 α -Maltose 483.
 Mandibula, Zwergwuchs 305.
 Mangan 572.
 — Ausscheidung aus der Lunge 22.
 — capillartoxische Wirkung 20.
 — Erze 8.
 — Fütterung 19.
 — und Leber 22.
 — Verbindungen, Berufs-krankheit 4.
 Manganbetrieb, Hygiene 24.
 Manganblende 8.
 Manganbronchitis 23.
 Mangancarbonat 8.
 Manganindustrie, Übersicht 8.
 Manganpneumonie, Ätiologie 20, 23.
 — Berufskrankheit 25.
 — histologisches Bild 27.
 — Klinik 16.
 — und Mangangehalt 22.
 — pathologische Anatomie 16.
 — Röntgenbild 17.
 — und Silicose 22.
 — Statistik 11.
 — und Thomasmehl 19.
 — Untersuchungen, experimentelle 18.
 — Verhütung 24.
 — Versicherungsfragen 25.
 — Wanderung 17.
 Manganschäden 3.
 Manganspat 8.
 Manganstaub, Teilchengröße 25.
 Manganstottern 5.
 Mangansulfid 8.
 Manganverbindungen, Einatmung 23.
 Manganikoniose 22.

- Manganismus und Encephalitis 5, 27.
 — s. a. Manganschäden 3.
 — Berufskrankheit 25.
 — — Verordnung 3.
 — Disposition 4.
 — Krankheitsbild 5, 6.
 — Prognose 8.
 Manganit 8.
 Marasmus, chlorotischer 357.
 Margarinsäure 563.
 Marmorknochenkrankheit 313.
 Marschhämoglobinurie 386.
 Marschmyoglobinurie 387.
 Masern 256, 277, 364.
 Maskengesicht 5, 347.
 Massage, Polymyositis 371.
 Maul- und Klauenseuche 369.
 Mechanismus, regulierender 489.
 Medullärtumoren 56.
 Meerschweinchen, Fluoreszenzuntersuchungen 639.
 Megalocyten 616.
 Mehlfrüchtkekuren, Diabetes 565.
 Melaena 597, 600, 603, 604, 605.
 Melancholie 40.
 Meningitis 535.
 — serosa portinarii 392.
 — — sympathica 416.
 Meningitisformen 394.
 Méningotyphus éruptif 395.
 Menstruation 346.
 Metall-Protamin-Insulin 576.
 Metamyelocyten 41.
 Metamyoglobin 373.
 Methämoglobin, Plasmochin 145.
 Methylglyoxal 482, 499.
 Metzger 394.
 Miasmen 272.
 Micrococcus polymyositicus 362.
 Mikrocephale 305.
 Mikrocytose 608.
 Mikrographie 5.
 Milch, Hepatitis epidemica 267.
 Milchgebiß, Zwergwuchs 305.
 Milchsäure 193, 448, 482.
 — Injektion, intravenöse 385.
 Milchtage 558.
 Milchzähne, Zwergwuchs 305.
 Liliartuberkulose 367.
 iliz, Hepatitis epidemica 229.
 — Malaria 80, 132.
 — Polymyositis 346, 362.
 Mineralstoffwechsel, C. S. 42.
 — Veränderungen 448.
 olkereigruppe 394.
 mojodessigsäure 484.
 moproptamin 573.
 rbus Addison 633.
 Morbus Cushing 71, 310.
 — — Diurese 451.
 — — Kohlehydratstoffwechsel 532.
 Mücken 267.
 Müdigkeit und Gelbsucht 263.
 Multiple Myelome 629, 630.
 — Sklerose, Manganismus 27.
 Mund, Polymyositis 344.
 Musculus masseter 344.
 Muskel, Atmung 486.
 Muskeln, Fettverbrennung 491.
 — „Fischfleisch“ 378.
 — Glykogen 479, 482.
 — Myositis myoglobinurica 375.
 — Polymyositis 340.
 — — pathologische Anatomie 359.
 Muskelabsceß 367.
 Muskelatrophie 341.
 — progressive 370.
 — sehr akute 338.
 Muskelbruchkrankheit 370.
 Muskeldegeneration 337.
 Muskeldystrophie 337.
 — progressive 386.
 Muskelgifte 384.
 Muskelkreatin 446.
 Muttermilch, Immunstoffe 256.
 Myalgie 337, 367.
 Myasthenie 379.
 Myeloblastenleukämie 629.
 Myelocyten 41.
 Myeloische Leukämie 629.
 Myochromogen 373, 374.
 Myoglobin 366, 373.
 Myoglobulinolyse 376.
 Myoglobinuria epidemica equi 390.
 — paralytica equi 389.
 Myoglobinurie 337, 372, 373.
 — Differentialdiagnose 378.
 — Haustiere 389.
 — paroxysmale 379.
 — — Differentialdiagnose 385.
 — — Haustiere 389.
 — — Kasuistik 381.
 — — Pathogenese 384.
 — — Prognose 384.
 — — Symptomatologie 382.
 — — Therapie 388.
 — — Verlauf 382.
 Myohämatin 373, 376.
 Myokard, Fröhshädigung, Malaria 98.
 — Hypertyreoidismus 190.
 Myokardie 90.
 Myokarditis, akute 222.
 — Malaria 131, 137, 152.
 Myokardschädigung, Malaria 86, 139.
 Myopathien 372.
 — kryptogene 331.
 — — Myoglobinurie, paroxysmale 381.
 — — Myositis myoglobinurica 372.
 — — Polymyositis 337.
 Myoporphyrie 377.
 Myositis, eitrige 337.
 — gregarinosa 363.
 — myoglobinurica 372, 385.
 — — Anatomie, pathologische 375.
 — — Differentialdiagnose 378.
 — — Kasuistik 372.
 — — Pathogenese 375.
 — — Symptomatologie 373.
 — — Therapie 381.
 — paroxysmalis myoglobinurica equi 390.
 Myotonie, hereditäre 337.
 Myotoxine 367.
 Myxödem 370.
 — Insulinempfindlichkeit 485.
 — Knochenkerne 202.
 Myxödemherz 200.
 Nackensteifigkeit 404.
 Nagelwachstum, Zwergwuchs 310.
 Nahrung, Hepatitis epidemica 261.
 Nanisme sénile 316.
 Nanosomia pituitaria 319.
 — — infantilis 298, 300.
 — — tarda 300.
 Nausea 232.
 Nebennieren, C. S. 58.
 — Denervation 72.
 — Diabetes 484.
 — Hypophysenvorderlappen 507.
 — Polymyositis 362.
 Nebennierenausfall 307.
 Nebennierenhormon 496.
 Nebennierenneoplasie 38.
 Nebennierenrinde, Kohlehydratstoffwechsel 509.
 Nebennierenrindenextrakte, Zwerg 327.
 Nebennierentumoren 59.
 Nebenschilddrüsenadenom 315.
 Nekrosen, hypoxämische 127.
 Neoplastischer Hypopituitarismus 300.
 Nephritis 213.
 — Atebrin 147.
 — Hepatitis epidemica 230.
 Nephrolithiasis 403.
 Nephrose 448.
 Nickel 572.

- Niere, Glykogenspeicherkrankheit 487.
 — Hepatitis epidemica 230.
 — Myositis myoglobinurica 375.
 — Polymyositis, pathologische Anatomie 362.
 Niereninsuffizienz 41.
 Nierenschädigung 346.
 Nierenschwelle, Zucker 442.
 Nierensklerose 41.
 Nierensystem, Polymyositis 346.
 — — pathologische Anatomie 362.
 — vegetatives, Malaria 91.
 Netzhautgefäße, Malaria 132.
 Neurogene Glykosurie 535.
 Neurohypophyse 513.
 Neuromyositis 346, 355.^r
 Neutralfett, Synthese, Darmwand 491.
 Neutrophilie 41.
- Obesitas männlichen Typs 38.**
 Obsttage 558.
 Ochsen-galle 284.
 Ödeme 367.
 — C. S. 39.
 — Insulin 459.
 — interstitielles, Malaria 138.
 Oligurie 346.
 Ornithin 447.
 Osmoseregulation 450.
 Osteitis fibrosa cystica 57.
 Osteochondrome 325.
 Osteochondropathia coxae 297, 312.
 Osteogenesis imperfecta 312.
 Osteolyse 306.
 Osteomalacie 40.
 Osteome 325.
 Osteoporose 40, 532.
 — Genese, C. S. 57.
 — Zwergwuchs 310.
 Osteoporosis circumscripta cranii 312.
 Osteopsathyrose 312.
 Osteosklerose 313.
 Oszillograph 89.
 Ovarialkrebs 366.
 Ovarientumoren, Hypertrichosis 38.
 Oxallessigsäure 486, 498.
 β -Oxybernsteinsäure 492.
 β -Oxybuttersäure 443, 499.
 β -Oxydation 492.
 ω -Oxydation 492.
 Oxyglutaminsäure 447.
 Oxyhämoglobin 373.
 Oxy-myoglobin 373.
 Oxytocin 485.
- PAGETSche Krankheit 40.**
 Pallidostriärer Symptomenkomplex 3.
 PALTauf-Zwerg 294.
 Pankreas, Inseladenom 469.
 — Inselsystem und Hypophyse 537.
 — Insulin, Weg 477.
 — Insulinerzeugung, Menge 482.
 — Lipidose 526.
 — Nebenniere 484.
 — Protamin 573.
 — Zink 472.
 Pankreas-cirrhose 469.
 Pankreasdiabetes 447, 515.
 — experimenteller 463.
 — Hypophysenentfernung 502.
 — — morphologische, pathohistologische und pathochemische Veränderungen 467.
 Pankreasentfernung 503.
 Pankreatroper Faktor, Hypophyse 520.
 Panniculitis 342, 361.
 Pappataci 277.
 Paracoli 273.
 Paracolibacillen 277.
 Paralyse, progressive 113, 535.
 Paralysis agitans, Manganismus 3, 27.
 Paralytische Hämoglobinurie 384.
 Parasympathicus, Malaria 91.
 Parathormon 315.
 — C. S. 72.
 Parathyroidin 371.
 Parathyretropes Hypophysenhormon 57.
 Paratyphus 212, 265, 273.
 — A 276.
 — B, Hepatitis epidemica 274.
 — C 276.
 Parkinsonismus nach Mangan 19, 27.
 Parotitis 225.
 — epidemica 278.
 Paroxysmale Hämoglobinurie 378.
 — Myoglobinurie 379, 381.
 Paroxysmelle Tachykardie, Plasmochin 145.
 Pentosen 565.
 Petchien 113, 342.
 Periarteriitis nodosa 338, 356.
 PERTHESsche Erkrankung 312.
 Pest 212.
 Pferd, Myoglobinurie, endemische 390.
 Pfortaderthrombose, Malaria 95.
- Pharyngitis 345.
 Pharyngo-Tonsillitis 408.
 Pharynxmuskulatur, Polymyositis 344.
 Phenylalanin 498.
 Phenylhydracinaämie 637.
 Phlebitis, Malaria 94.
 Phlorrhizin 484.
 — Diabetes 488.
 Phlorrhizinvergiftung 443, 447.
 Phosphatide 494.
 Phosphor, Vergiftung 488.
 Phosphorsäure, Stoffwechsel 448.
 Phosphorstoffwechsel, C. S. 42.
 Physiologie, pathologische, Hyperthyreoidismus 191.
 Pigmentation 343.
 Pigmentatrophie 376.
 Pigmentschollen 374.
 Piquê, Claude Bernard 483, 535.
 Pituitäre Osteoporose 310.
 Pituitrin 536.
 Plasmaeindickung 459.
 Plasmaeisenspiegel 592.
 Plasmochin, Wirkung 145, 148, 152.
 Plasmodium falciparum 114.
 — malariae 113.
 — ovale 109.
 — vivax 102.
 Plethora, hypertonische 41.
 Plethysmograph 89.
 Pneumokokken und Manganpneumonie 17, 24.
 Pneumonie 212, 277.
 — croupöse, nach Mangan s. a. Manganpneumonie 27.
 — Malaria 87.
 Poikilocytose 593.
 Poikiloderma vasculare Jacobi 358.
 Poikilodermie 343, 370.
 Poikilodermato myositis 343.
 Poliomyelitis anterior acuta 416.
 Polycytaemia vera 630.
 Polydaktylie 319.
 Polydypsie 42, 450, 527.
 Polyendokrinopathie 45, 54.
 Polyglobulie 8.
 Polymyositis acuta 338.
 — chronica progressiva 338.
 — genuine 337, 385.
 — — Abortivfälle 354.
 — — Ätiologie 362.
 — — Altersdisposition 339.
 — — Anatomie, pathologische 359.
 — — Dauer 350.
 — — Differentialdiagnose 367.

- Polymyositis genuine, Geschichtliches 337.
 — — Letalität 351.
 — — Morbidität 351.
 — — Mortalität 351.
 — — Prognose 351.
 — — Rezidiv 351.
 — — Sonderformen 354.
 — — Symptomatologie 340.
 — — Therapie 370.
 — — Verlauf 349.
 — — Verteilung, Alter 339.
 — — — geographische 339.
 — — Vorkommen 338.
 — haemorrhagica 354.
 — ossificans progressiva 359.
 Polyneuritis 370.
 Polyphagie 463, 524.
 Polyurie 42, 450, 527.
 porcher 395.
 Porphyrie, echte 650.
 Porphyrin, Ausscheidung, Polymyositis 342.
 — Myoglobin 377.
 Porphyrinämie 650, 653.
 Porphyringehalt der Erythrocyten 582, 595, 625, 647, 648, 653, 654.
 Porphyrinstoffwechsel 595, 616, 647.
 Porphyrinurie, idiopathische 633.
 portinarium 395.
 Potentialstoff 576.
 Prähormon 328.
 Präkoma, Malaria tropica 129.
 Präphyson 327, 329.
 Progerie 316.
 Prolaktin 522.
 Prolan 320.
 Prolin 447.
 Promyelocyten 41.
 Proportionen, Zwerg 304.
 Protamin 573.
 Protamininsulin 573.
 Proteine, dynamisch-spezifische Wirkung 42.
 — Stoffwechsel, C.S. 43.
 Protoplasmafluoreszenz der Leukocyten 607.
 Protoporphyrin 590, 603, 606, 641, 642, 647, 651, 652, 654.
 — Eichkurve 586, 587.
 Protoporphyringehalt der Erythrocyten 589, 590, 609, 628, 637, 640, 642, 644, 645, 647, 652.
 Protoporphyrinkonzentration 602, 605, 610, 611, 614, 622, 624, 625, 627.
 Protozoen 278, 363.
 Psellismus manganalis 6.
 Pseudoleukämie 358.
 Pseudotrichinosis 367.
 pseudo-typho-meningite 394.
 Psyche, C.S. 40.
 — Gelbsucht 263.
 — Glykosurie 535.
 Psychose, C.S. 40.
 Pubertätsfettsucht 307.
 Puls, Hepatitis epidemica 226.
 — Hyperthyreoidismus 187.
 Puls, Malaria 81, 96.
 — — tropica 125.
 — Polymyositis 344.
 Purpura 342.
 — rheumatica 229, 367, 631.
 Pyämie, Malaria 87.
 Pyramidon 371.
 Pyrifer 100.
 Pyriferkur, Behandlung 149.
 — Blutdruck 99.
 — Sympatol 149.
 Pyrolusit 8.
 Quartana-quotidiana 113.
 Quecksilber 572.
 Rachen, Polymyositis 344.
 Rasse, Hepatitis epidemica 257.
 Ratten, Untersuchungen über Fütterungsanämien 638.
 RAYNAUDSche Gangrän 95.
 RECKLINGHAUSENSche Krankheit 40, 57.
 Regurgitation 344.
 Reistage 558.
 Reservealkali, Erholung 455.
 Respiratorische Arrhythmie 150.
 Respiratorischer Quotient 493.
 — — Diabetes 460.
 Rest-N-Gehalt 592.
 Reticulocyten 598.
 Reticulocyten Spiegel 599.
 Reticulocytenwelle 619.
 Reticulo-endotheliales System, Malaria 93.
 Retinitis pigmentosa 319.
 Rheumatische Infektion 363.
 Rheumatismus, Hyperthyreoidismus 161, 186.
 Rhythmusstörungen, Malaria 96.
 Riesenwuchs 320.
 Rigor 5.
 Ringbinden, Muskelfasern 361.
 Röntgenbehandlung, Hypophyse 554.
 Röntgentherapie, C. S. 72.
 Röntgenuntersuchung, Sella turcica 323.
 R. Q. s. Respiratorischer Quotient.
 Rotfluoreszenz 626.
 Rückensteifigkeit 404.
 Rückfallfieber 212.
 Ruhr 212, 277.
 — und Gelbsucht 263.
 Ruhrbacillen, Hepatitis epidemica 274.
 Säugling, Hepatitis epidemica 254.
 Säurebasengleichgewicht 443.
 Salbengesicht 5.
 Salicylpräparate, Polymyositis 371.
 Salivation 345.
 Salmin 574.
 Salmoiridius 573.
 Salmonelle Stämme 276.
 Salvarsan 371, 487.
 — Hepatitis epidemica 262.
 Salyrgan 487.
 Salzgehalt, Diabetikerkost 562.
 Salzhaushalt, Veränderungen 450.
 Salzmagelsyndrom 452.
 Sanarthritis 262.
 Sarcosporidieninfektion 363.
 Schädelnähte, Zwerg 302.
 Schädeltrauma 536.
 Scharlach 256, 277.
 Scharlachausschlag 342.
 Schilddrüse 299.
 — C. S. 42.
 Schilddrüsenfütterung, Glykosurie 485.
 Schilddrüsenhormon 186.
 Schilddrüsenpräparate, Zwerg 327.
 Schizophrenie und psychische Störungen des C. S. 41.
 Schlammfieber 279.
 Schleimhaut, Mund, Polymyositis 345.
 Schluckpneumonie 345.
 Schmelzbildung, hypoplastische 305.
 Schmelzdefekte, Zähne 305.
 SCHÜLLER-CHRISTIAN'Sches Syndrom 312.
 Schüttelfrost, Manganpneumonie 16.
 Schulkinderint 316.
 Schwangerschaft s. a. Gravidität 8.
 — Hepatitis epidemica 221.
 Schwebstofffilter, Anforderungen an — 25.
 Schwein, Schweinehüterkrankheit 414.
 Schweinehüterkrankheit 392.
 — Ätiologie 411.
 — Albuminurie 408.
 — Anatomie, pathologische 415.

- Schweinehüterkrankheit, Beruf 410.
 — Blutveränderungen 407.
 — Differentialdiagnose 415.
 — Epidemiologie 408.
 — Exanthem 408.
 — Fieberkurve 403, 415.
 — Geschichtliches 394.
 — Immunität 412.
 — Kasuistik 395.
 — Klinik 395.
 — Liquor 405.
 — Magen-Darmtrakt 408.
 — Meningitis 404.
 — Nomenklatur 394.
 — Prognose 416.
 — Pulskurve 404.
 — Symptomatologie 403.
 — Therapie 416.
 — Übertragung 413.
 — Verteilung, Alter 410.
 — — geographische 409.
 — — jahreszeitliche 410.
 — Virus 411.
- Schweinerotlauf, Sepsis 369.
- Schwermetalle, Diabetesbehandlung 571.
- Schwindelgefühl 404.
- Scrotalödem 342.
- Sehnenreflex, Polymyositis 341.
- Sekretion, innere, Blutzuckerregulierung 500.
 — — Zahnbildung 305.
- Sella turcica, Zwerg 323.
 — Veränderungen bei C. S. 44.
- Sepsis 212, 369.
- Septikämie, Malaria 87.
- Serin 447.
- Sexualfunktion, Störung, C. S. 52.
- Sexualsphäre, Störungen 37.
- Sexuelle Störungen, Diabetiker 542.
- Sexueller Infantilismus 321.
- SHIGA-KRUSE-Stämme 274.
- Silicose, Mangan 17.
 — Manganpneumonie 22.
- Silicotuberkulose, versicherungsrechtlich 25.
- SIMMONDSSche Kachexie 299, 316.
 — Krankheit 52, 530.
- Singultus, Polymyositis 345.
- Sinusbradykardie 8.
- Sionon 565.
- Skelet, C. S. 40.
- Sklerodaktylie 367.
- Sklerodermie 309, 342, 370.
- Sklerose, multiple, Manganismus 6, 27.
- Skoliose 161.
- SO₂ und SO₃ 15, 16.
- Solvochin, Wirkung auf Kreislauf 144, 152.
- Somatogramm 303.
- Somnolenz, C. S. 40.
- Sonnenbrand, Insulinresistenz 530.
- Sorbit 565.
- Spezifisch-dynamische Wirkung, Diabetes 460.
- Sphingomyelin 494.
- Spinalparalyse, spastische, Diff. Manganismus 7.
- Spitzfußstellung 366.
- Spirochätengelbsucht 279.
- Splanchnomegalie 537.
 — Malaria 87.
- Splanchnomikrie 316.
- Spontanfrakturen 40.
- Sporozoen 363.
- Sprachstörung 366.
 — Manganismus 5.
- Stärke, tierische 479.
- Stamindex 303.
- STANNIUSSche Körperchen, Pankreas 465.
- Staphylococcus pyogenes 363.
- Status postencephalitis, Manganismus 27.
- Staub, Mangan, Teilchengröße 25.
- Staubmasken, Manganbetrieb 25.
- Stauungshydrops 342.
- Stauungspapille 40, 325.
- Stelzengang 5.
- Stenokardische Beschwerden, Malaria 88.
- Sterilisierung, hormonale 52, 320.
- Stimme, Veränderung bei C. S. 38.
- Stimmwechsel, Zwerg 322.
- Stoffwechsel, C. S. 42.
 — Polymyositis 348.
- Stoffwechselveränderungen, C. S. 57.
- Stomatitis 345.
- Streptococcus Langsteiner 362.
- Striae distensae, C. S. 39.
- Strophanthin 149.
 — Therapie 149.
- Struma, toxische 159.
- Stuhl, Mangangehalt 22.
- Subcutis, Polymyositis 341.
 — — pathologische Anatomie 361.
- Subicterus 215.
- Subinvolutio uteri post partum 532.
- Succinat 486.
- Sugillation 343.
- Supraopticus 536.
- Sympathicus, Malaria 91.
- Sympatol 149.
 — Therapie 149.
- Symplexe 487.
- Synthalin, Vergiftung 488.
- Syphilis 346, 363.
- Tachykardie, Hyperthyreoidismus 172, 191.
 — Malaria 82.
- 6-Tagefieber 281.
- ТАКАТА-АРА-Reaktion 228.
- Teratom 523.
- Testikelgewichte 322.
- Tetrachlorkohlenstoff 488.
- Thalamusschmerzen 6.
- Thomasmehl, Zusammensetzung 19.
- Thomasschlackenpneumonie 10.
 — versicherungsrechtlich 25.
- Thrombopenie, essentielle 631.
- Thymus, Polymyositis 362.
- Thymuskrebs 59.
- Thymustherapie, Entwicklungsstörungen 326.
- Thyreogene Wachstumsstörung 305.
- Thyreoides, Diabetes 485.
- Thyreoidektomie, subtotale 163, 176, 185, 198.
- Thyreoidin 327, 371.
- Thyreokardiker 163, 198.
- Thyreotropes Hormon, HVL 522.
- Thyrocardies 163, 198.
- Thyroid Heart Disease 200.
- Thyroxin 191, 514.
 — Glykosurie 485.
- tomme 395.
- Tonus, Malaria 97.
- Torpor 41.
- Toxinresorption 151.
- Traubenzucker 149.
 — Verteilung 441.
- Tracheobronchitis 408.
- Trichinosis, Diagnose 367.
- Trismus 340, 366.
- Trockenelementfabriken 10.
- Tröpfcheninfektion, Hepatitis epidemica 265.
- Tryptophan 448.
- Tuberkulose 212, 277.
 — Hypophyse 525.
 — Lungen 345.
- Tubuli, Nieren 443.
- Turmschädel 298.
- Tumorsymptome, röntgenologische, Sella turcica 324.
- Typhus 212, 265, 273.
 — Polymyositis 364.
- Tyrosin 498, 564.

- Überanstrengung und Gelbsucht 263.
 Überleitungszeiten, verlängerte, Ekg. 8.
 Unterhautgewebe, Polymyositis 341.
 — — pathologische Anatomie 361.
 Unterleibstypus und Hepatitis epidemica 274.
 Untersuchungen an Tieren 635.
 Urämie, Erscheinungen, Coma diabeticum 456.
 Uran, Diabetes 571.
 Urin, C. S. 41.
 — s. a. Harn.
 — Hepatitis epidemica 230.
 Urinkreatinin 446.
 Urobilin 231.
 Urobilinogen 231.
 Uroporphyrin 617.
 Urticaria 113, 343.
 — Hepatitis epidemica 229.
 — Insulinresistenz 530.
- Valin 448.
 Vasomotoren, Malaria 85.
 — — tertiana 112.
 Vasomotorenzentren 150.
 Vasopressin 485.
 Vegetatives Nervensystem, Malaria 91.
 Venenthrombose, Malaria 95.
 Verblödung, Manganismus 6.
 Vergiftungen, Leber 488.
 Verschluckpneumonie 345.
 Verschüttungsmyopathie 377.
 Viehknechte 394.
 Virilismus, suprarenaler 532.
 Virus, Schweinehüterkrankheit 411.
 Vitalgranulierung 643.
 Vitamine, Behandlung des Diabetes 566.
 — Ödeme 460.
 Vitamin A 562.
 — B 561, 566.
 — B₁ 371, 566.
 — — Behandlung des Diabetes 569.
 — C 568.
 — — Avitaminose 391.
 — — Kältehämoglobinurie 389.
 — — Wirkung 570.
 — D 569.
 Vitamingehalt, Diabetikerkost 561.
 Vitamintherapie, Polymyositis 371.
 Vogel malaria 90.
 Volumenschwankungen der Gefäße 100.
- Vorhofflimmern, Hyperthyreoidismus 176.
 Vox nasalis 344.
- Wachstumshormon, Hypophyse 299, 522.
 Wachstumskurve, Zwerg 303.
 Wachstumsstörungen, endokrine, Einteilung 300.
 Wasser, Hepatitis epidemica 267.
 Wasserfieber 279.
 Wasserhaushalt, C. S. 42.
 — Veränderungen 450.
 Weichteilschwellungen, Polymyositis 349.
 WEILSche Krankheit 212.
 WILSONSche Erkrankung, Diff. Manganismus 7.
 — — Manganismus 27.
 Wirbelsäule, Veränderungen, C. S. 40.
 Würmer, Hepatitis epidemica 278.
- Xanthomatose, essentielle 468.
 Xylose 565.
- Yatren-Caseininjektion 371.
- Zähne, Zwergwuchs 305.
 Zehengang, Polymyositis 340.
 Zellen, fluoreszierende 618.
 β-Zellen, Pankreas 465, 469.
 — Veränderungen 518.
 Zentraler Basedow 6.
 Zentralnervensystem, Hypoglykämie 500.
 Zink, Pankreas 472, 572.
 Zink-Insulinprotaminat 573.
 Zinkspermin 575.
 Zoonosen 280.
 Zucker, Umwandlung in Glykogen 443.
 — verwendbarer, Erzeugung 491.
 Zuckerarten, Glykosurie 564.
 Zuckerausscheidung und Hyperglykämie 440.
 Zuckerbildung, Eiweiß 446.
 — Fettsäuren 492.
 Zuckerkrankheit 417.
 — Akromegalie, Heilung 530.
 — akromegalische 526.
 — Anurie, Erklärung 456.
 — Azotämie 457.
 — Behandlung, neue Richtlinien 554.
 — Blutzuckerregulation 500, 547.
 — Dehydration 452.
- Zuckerkrankheit, Diätbehandlung, neue Richtlinien 557.
 — Eiweiß 446.
 — — Wirkung 460.
 — Eiweißumsatz 460.
 — Elektrolytverlust 453.
 — experimentelle 463.
 — — ohne Pankreasentfernung 515.
 — Exsikkose 452.
 — Fette 491.
 — Fettstoffwechsel 443.
 — Follikelhormon 555.
 — genuine, Hypophyse 539.
 — — Pathogenese 548.
 — Gesamtstoffwechsel 460.
 — Heilung durch Hypophysenzerstörung 544.
 — Hyperglykämie 440.
 — hypophysäre, Eigenschaften 534.
 — — reine Form 523.
 — Hypophysenvorderlappen 500, 515.
 — Insulinsekretion 472.
 — intermittierende 543.
 — juvenile 543.
 — Ketonurie 498.
 — Literatur 419.
 — Mineralstoffwechsel 448.
 — Ödeme 459.
 — Pankreas 463, 467.
 — Pathogenese, Auffassungen, neueste 489.
 — Pathologie 440, 552.
 — Respiratorischer Quotient 460.
 — Salzmangelsyndrom 453.
 — Salz- und Wasserhaushalt 450.
 — — Insulinwirkung 459.
 — Schwermetalle, Behandlung 571.
 — sexuelle Störungen 542.
 — urämieähnliche Erscheinungen 456.
 — Vitaminbehandlung 566.
 — — kombinierte 570.
 — zentrale und Glykosurie 535.
 Zuckerneubildung 484.
 Zuckeroxydation, Leber 486.
 Zuckerspiegel 592.
 Zuckerstich 535.
 Zuckerverbrauch, peripherer, Hemmung 506.
 Zuckerzentrum 535.
 Zungenmuskulatur, Polymyositis 344.
 Zwangshaltungen 5.
 Zwei-Nährstoffsystem 558.
 Zwerchfellverwachsungen und Braunstein 16.

- | | | |
|--|---|--|
| Zwerg, Dimensionen 305. | Zwergwuchs, hypophysärer,
Hormonbehandlung
325. | Zwergwuchs, hypophysärer,
Schädelnähte 302. |
| Zwergmäuse 298, 320. | — — innersekretorische Kor-
relationen 299. | — — Sella turcica 323. |
| Zwergwuchs, hypogenitaler,
parathyreoider, supra-
renaler 300. | — — Intelligenz 322. | — — Skelettsystem 297. |
| — hypophysärer 285. | — — Kiefer 305. | — — Splanchnomikrie 316. |
| — — Adipositas 319. | — — Knochennekrosen 312. | — — Tierversuch 298. |
| — — Akromikrie 297, 306. | — — Körperbehaarung 310. | — — Wachstumsfähigkeit
301. |
| — — Blutbild 320. | — — Krankengeschichten
295. | — — Wachstumskurve 303. |
| — — Blutkalkspiegel 297,
313. | — — Längenwachstum 303. | — — Weichteile 316. |
| — — Blutzucker 297, 319. | — — Literatur 285. | — — Zähne 305. |
| — — familiär 309. | — — Nagelwachstum 310. | — — Zeitpunkt 300. |
| — — Genitalentwicklung
320. | — — Osteoporose 310. | Zwischenhirnstörungen, Man-
ganismus 6. |
| — — Geroderma 316. | — — Osteosklerose 313. | Zwischenwirbelscheiben, C. S.
40. |
| — — Grundumsatz 319. | — — Progerie 316. | Zyklothymie 536. |
| | — — Proportionen 304. | Zylindrurie 41. |

Inhalt der Bände 51—58.

Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich in Band 25 und für die Bände 26—50 in Band 50.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Aschoff, L. (Freiburg i. Br.). Über die Pathogenese der Appendicitis mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Komponente . . .	54	144—173
Bansi, H. W. (Berlin-Reinickendorf). Die thyreotoxische Krise, das thyreotoxische Coma . . .	56	305—371
Becher, E. (Frankfurt a. M.). Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten Urämie .	56	194—266
Behr, W. (Plauen i. V.). Die Diphtherie. Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung . . .	52	160—235
Benedetti, P. (Bologna). Die klinische Morphologie des Herzens und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken . . .	51	531—622
Berger, Wilhelm (Graz). Arthritis und Tuberkulose . . .	53	253—522
Berning, Heinrich (Hamburg). Die Hiatusbrüche (Herniae diaphragmaticae hiatus oesophagei) . . .	53	523—585
— Die Bauchsymptomatologie des diabetischen Komats . . .	57	582—612
Boldyreff, W. N. (Battle Creek, Michigan, U.S.A.). Ulcus rotundum ventriculi et duodeni. Peptisches oder tryptisches Geschwür. Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke . . .	54	333—356
— Diabetes mellitus. Sein physiologisches Wesen und seine rationale Behandlung. Experimente und Beobachtungen . . .	55	212—269
v. Bormann, F. (Heidelberg). Der gegenwärtige Stand des Typenproblems bei Diphtheriebacillen . . .	53	211—252
— (Bremen). Hepatitis epidemica . . .	58	201—284
Brugsch, Joachim (Berlin). Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels . . .	51	86—124
Brugsch, J. T. (Berlin-Charlottenburg). Mensch und Chlorophyll . . .	56	614—656
Buekel, A. (Berlin) s. Schellong.		
Büttner, H. E. (Görlitz). Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen . . .	58	1—28
Dirr, K. (München). Einiges über die Serumeiweißkörper und deren Bedeutung . . .	57	260—296
Doxiades, Th. (Athen). Der heutige Stand der Amöbenfrage, Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiase . . .	55	118—177
v. Drigalski, W. (Halle a. S.). Über den Stoffwechsel der Vitamine . . .	55	29—65
Edström, Gunnar (Lund). Die Klinik des rheumatischen Fiebers . . .	52	439—503
Ehrmann, Margarete (Rostock) s. Meythaler.		
Engelbreth-Holm, J. (Kopenhagen). Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre . . .	56	267—304
Eppinger, H. (Wien). Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes.	51	185—217
Fahr, Th. (Hamburg). Die rheumatische Granulomatose (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen	54	357—396
Fanconi, G. (Zürich). Die abakteriellen Meningitiden	57	399—545
Fieschi, A. (Pavia). Vergangene und moderne Forschungen über die Leukämien im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme.	51	386—442

	Band	Seite
Fonio, Anton (Langnau b. Bern). Die Hämophilie.	51	443—530
Friedjung, Josef K. (Wien). Die asthmatische Reaktion.	52	76—159
Fuchs, Felix und Hans Popper (Wien). Blut- und Saftströmung in der Niere. (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums.) . . .	54	1—75
Glatzel, Hans (Göttingen). Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik	53	1—168
Göpfert, K. (Würzburg) s. R. Schwab.		
Gotta, Hector (Buenos Aires). Das Herz und der Kreislauf bei den Hyperthyreotikern.	58	153—200
Günther, H. (Naumburg). Die kryptogenen Myopathien.	58	331—391
Gutzeit, K. und G. W. Parade (Breslau). Fokalinfection.	57	613—722
Halbach, H. (München). Über Stercobilin und Urobilin IX α	55	1—28
Hassmann, K. (Wien). Die Colikrankheiten im Kindesalter.	55	68—117
Heckmann, K. (Hannover). Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels Röntgenstrahlen.	52	543—610
Heilmeyer, L. (Jena). Erkennung und Behandlung der Anämien.	55	320—437
Heinsen, H. A. (Gießen). Ketonkörperbildung aus Aminosäuren.	54	672—701
Henning, N. (Fürth) und H. Keilhack . Die Ergebnisse der Sternalpunktion	56	372—460
Höring, F. O. (München). Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz	52	336—374
Horsters, H. (Berlin). Differentialdiagnose des Ikterus nach färberischen Merkmalen.	56	575—613
Horvai, L. (Budapest). Probleme der experimentellen und klinischen Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. Kritische Übersicht für Theorie und Praxis.	58	417—581
Hotz, H. W. und K. Rohr (Zürich). Die einheimische Sprue. (Auf Grund von 22 eigenen Fällen.)	54	174—268
zu Jeddelloh, B. (Erlangen). Haffkrankheit.	57	138—182
Jürgens, R. (Berlin). Die erblichen Thrombopathien.	53	795—826
Kaunitz, H. (Wien). Transmineralisation und vegetarische Kost.	51	218—322
Kehrer, E. (Marburg a. L.). Das Syndrom vom Cushing, seine Analogie und Synthese.	55	178—211
Keilhack, H. (Fürth) s. Henning.		
Kerpel-Fronius, Edmund (Budapest). Salz-mangelzustände und chloroprive Azotämie.	51	623—701
Keys, A. (Minneapolis). Die Wirkung des Höhenklimas und die Akklimatisierungsprozesse in großer Höhe.	54	585—671
Kirchmann, L. L. (Wassenaar, Holland). Über die Bedeutung des Vitamin C für die klinische Medizin.	56	101—153
Köttgen, H. U. (Münster i. W.). Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter.	56	1—55
Kramer, S. (Kitzingen a. M.). Osteogenesis imperfecta congenita et tarda.	56	516—574
Krüger, E. (Charlottenburg) s. Schultz.		
Lambrecht, K. (Frankfurt a. M.). Die Elliptocytose (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung.	55	295—319
Lehndorff, Heinrich (Wien). Anaemia neonatorum.	52	611—667
Lepel, Gerhard (Wilhelmshaven). Herz-funktionsprüfungen am gesunden und kranken Menschen.	54	76—115
Lotze, H. (Berlin). Paroxysmale Kälte-hämoglobinurie und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung.	52	277—335
Malaguzzi-Valeri, Cl. (Bari/Italien). Über den Cushingschen Symptomenkomplex.	58	29—72
Malamos, B. (Hamburg). Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar.	52	1—75
Manes, H. (Hamburg). Die Symptombilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren.	51	40—85
Matthes, Karl (Leipzig). Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des respiratorischen Gaswechsels.	53	169—210
Mayerhofer, E. (Zagreb). Die Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der infantilen Akro-dynie.	54	269—332

	Band	Seite
Meythaler, F. und Margarete Ehrmann (Rostock). Über Spontanhypoglykämien	54	116—143
Moeschlin, S. und K. Rohr (Zürich). Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma	57	723—821
Mohr, W. (Hamburg). Die Herz- und Gefäßstörungen bei den verschiedenen Malariaformen, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde.	58	73—152
Nolte, F. A. (Bonn). Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung	52	236—276
Parade, G. W. (Breslau) s. K. Gutzeit.		
Pein, H. v. (Freiburg i. Br.). Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Ödementstehung	56	461—515
Popper, Hans und Mandel, Emil (Wien). Filtrations- und Resorptionsleistung in der Nierenpathologie	53	685—794
— (Wien) s. Fuchs.		
Preissecker, E. (Wien). Die Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der Stillperiode und ihre Behandlung	54	702—752
Raab, W. (Wien). Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen	51	125—184
Rietti, F. (Ferrara). Die akuten Leukämien	54	397—458
Roholm, K. (Kopenhagen). Fluorvergiftung. Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie	57	822—915
Rohr, K. (Zürich) s. Hotz.		
— s. S. Moeschlin.		
Rosegger, H. (Wien). Das Weltmannsche Hitzekoagulationsband	57	183—240
Schellong, F. (Heidelberg). Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin).	56	657—743
Schmitt, Frida (Göttingen). Die Stellung der Erythrocyten im Mineralhaushalt	57	241—259
Schultz, W. (Charlottenburg) und E. Krüger . Monocytenleukämie	56	56—100
Schuntermann, E. (Hamburg). Kreislaufstörungen der Lunge	57	1—137
Schwab, R. und K. Göpfert (Würzburg). Über die Entstehung des Herzinfarkts	57	297—350
Schwartz, K. (Göttingen). Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter	58	285—330
Seggel, K. A. (Leipzig). Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten	58	582—654
Stolte, K. und J. Wolff (Breslau). Die Behandlung der klinischen Zuckerkrankheit bei frei gewählter Kost	56	154—193
Strauß, L. H. (Köln). Nicotinwirkungen und -schädigungen.	52	375—438
Strieek, F. (Augsburg). Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer Insuline	57	546—581
Sylla, Ad. (Halle a. S.). Die klinische Bedeutung des Tuberkulins	54	527—584
Taeger, H. (München). Über die Bewertung des Bleigehalts von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der Bleivergiftung und bei der Begutachtung Bleikranker	54	459—526
Thaddea, S. (Berlin). Erkrankungen der Nebennieren	54	753—882
Tiemann, Fritz (München). Enuresis nocturna et diurna (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie)	51	323—385
Timmermans, F. D. (Köln). Konstitutionelle und habituelle Grundlagen des appendicitischen Krankheitsgeschehens.	51	1—39
Uhlenbruck, P. (Köln). Die Klinik der Coronarerkrankungen	55	438—518
Vaubel, E. (Leipzig). Die Sichelzellenanämie	52	504—542
Wagner, Richard (Wien). Die Speicherkrankheiten (Thesaurismosen)	53	586—684
Wehrlin, H. (St. Gallen). Die Schweinehüter-Krankheit (Meningitis serosa porcinarum, Maladie des porchers)	58	392—416
Wehsarg, F. K. (Aachen). Der Rheumatismus nodosus (als Beitrag zur Rheumaforschung).	55	270—294
Widenbauer, F. (Danzig). Über den Vitamin B ₁ -Haushalt des Menschen	57	351—398
Wolff, J. (Breslau) s. Stolte.		

II. Sachverzeichnis.

	Band	Seite
Abakteriellen, Die — Meningitiden (G. Fanconi, Zürich)	57	399—545
Akklimatisierungsprozesse, Die Wirkung des Höhenklimas und die — in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis)	54	585—671
Akrodynie (infantile), Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der — (E. Mayerhofer, Zagreb)	54	269—332
Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der infantilen Akrodynie (E. Mayerhofer, Zagreb)	54	269—332
Allergische Komponente, Über die Pathogenese der Appendicitis mit besonderer Berücksichtigung der — (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	54	144—173
Amöbenfrage, Der heutige Stand der — Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiose (Th. Doxiades, Athen)	55	118—177
Anaemia neonatorum (H. Lehndorff, Wien)	52	611—667
Anämien, Erkennung und Behandlung der — (L. Heilmeyer, Jena)	55	320—437
Appendicitis, Über die Pathogenese der — mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Komponente (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	54	144—173
Appendicitisches Krankheitsgeschehen, konstitutionelle und habituelle Grundlagen (F. D. Timmermans, Köln)	51	1—39
Arthritis und Tuberkulose (Wilhelm Berger, Graz)	53	253—522
Asthmatische Reaktion (J. K. Friedjung, Wien)	52	76—159
Atmung, Über die Regulation von Kreislauf und — im Dienste des respiratorischen Gaswechsels (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210
Azotämie, chloroprive, Salzangelzustände und — (E. Kerpel-Fronius, Budapest)	51	623—701
Bleigehalt, Über die Bewertung des — von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der Bleivergiftung und bei der Begutachtung Bleikranker (H. Taeger, München)	54	459—526
Bleivergiftung, Über die Bewertung des Bleigehalts von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der — und bei der Begutachtung Bleikranker (H. Taeger, München)	54	459—256
Blut- und Saftströmung in der Niere. (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums.) (F. Fuchs und H. Popper, Wien)	54	1—75
Brust, weibliche, Die Funktionsstörungen der — — in der Stillperiode und ihre Behandlung (E. Preissecker, Wien)	54	702—752
Chlorophyll, Mensch und — (J. Th. Brugsch, Berlin)	56	614—656
Colikkrankheiten, Die — im Kindesalter (K. Hassmann, Wien)	55	68—117
Coma, Das thyreotoxische —, die thyreotoxische Krise (H. W. Bansi, Berlin)	56	305—371
Comas, Die Bauchsymptomatologie des diabetischen — (Hch. Berning-Hamburg)	57	582—612
Coronarerkrankungen, Die Klinik der — (P. Uhlenbruck, Köln)	55	438—518
Cushing-Syndrom, seine Analyse und Synthese (E. Kehrler, Marburg a. L.)	55	178—211
Cushingschen, Über den — Symptomenkomplex (Malaguzzi-Valeri, Bari/Italien)	58	29—72
Diabetes mellitus, Sein physiologisches Wesen und seine rationale Behandlung. Experimente und Beobachtungen (W. N. Boldyreff, Michigan, U. S. A.)	55	212—269
Diphtherie, Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung (W. Behr, Plauen i. V.)	52	160—235
Diphtheriebacillen, Der gegenwärtige Stand des Typenproblems bei — (F. v. Bormann, Heidelberg)	53	211—252
Eiweißkörper, Einiges über die — und deren Bedeutung (K. Dirr, München)	57	260—296
Elliptocytose, Die — (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung (K. Lambrecht, Frankfurt a. M.)	55	295—319
Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz (F. O. Höring, München)	52	336—374
Enuresis nocturna et diurna (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie) (F. Tiemann, München)	51	323—385
Erkältungskrankheiten, paroxysmale Kältehäoglobinurie und ihre Beziehung zu — Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin)	52	277—335

	Band	Seite
Erythrocyten , Die Stellung der — im Mineralhaushalt (Frida Schmitt, Göttingen)	57	241—259
— Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der — (K. A. Seggel, Leipzig)	58	582—654
Fieber , rheumatisches, Klinik (G. Edström, Lund)	52	439—503
Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten (K. A. Seggel, Leipzig)	58	582—654
Fluorvergiftung , Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie (K. Roholm, Kopenhagen)	57	822—915
Fokalinfection (K. Gutzeit und G. W. Parade, Breslau)	57	613—722
Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der Stillperiode und ihre Behandlung (E. Preisseecker, Wien)	54	702—752
Gaswechsel , respiratorischer, Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des — (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210
Gewebe , Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen — (H. Eppinger, Wien)	51	185—217
Granulomatose , Die rheumatische (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen (Th. Fahr, Hamburg)	54	357—396
Haffkrankheit (B. zu Jeddloh, Erlangen)	57	138—182
Hämophilie (A. Fonio, Bern)	51	443—530
Hepatitis epidemica (F. v. Bormann, Bremen)	58	201—284
Herz , Morphologie, klinische und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna)	51	531—622
— Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter (H. U. Köttgen, Münster)	56	1—55
— Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin) (F. Schellong, Heidelberg)	56	657—743
— und Gefäßstörungen bei den verschiedenen Malariaformen, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde (W. Mohr, Hamburg)	58	73—152
— und der Kreislauf bei den Hyperthyreotikern (H. Gotta, Buenos Aires)	58	153—200
Herzfunktionsprüfungen am gesunden und kranken Menschen (G. Lepel, Wilhelmshaven)	54	76—115
Herzinfarkts , Über die Entstehung des — (R. Schwab und K. Göpfert, Würzburg)	57	297—350
Herzpulsation , Moderne Methoden zur Untersuchung der — mittels Röntgenstrahlen (K. Heckmann, Hannover)	52	543—610
Hiatusbrüche , Die — (Herniae diaphragmaticae hiatus oesophagei) (Heinrich Berning, Hamburg)	53	523—585
Hitzekoagulationsband (H. Rosegger, Wien)	57	183—240
Höhenklima , Die Wirkung des — und die Akklimatisierungsprozesse in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis)	54	585—671
Hyperthyreotikern , Das Herz und der Kreislauf bei den — (H. Gotta, Buenos Aires)	58	152—200
Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen (W. Raab, Wien)	51	125—184
Ikterus , Differentialdiagnose des — nach färberischen Merkmalen (H. Horsters, Berlin)	56	575—613
Infektionsresistenz , Endokrine Krankheiten und — (F. O. Höring, München)	52	336—374
Insuline , Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer — (F. Strieck, Augsburg)	57	546—581
Kala-Azar (Mittelmeer-) Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der — (Nach Beobachtungen in Griechenland, besonders auf der Insel Kreta.) (B. Malamos, Hamburg)	52	1—75
Kältehämoglobinurie , paroxysmale und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin)	52	277—335
Ketonkörperbildung aus Aminosäuren (H. A. Heinsen, Gießen)	54	672—701
Kochsalz , Das — und seine Bedeutung in der Klinik (Hans Glatzel, Göttingen)	53	1—168
Kreislauf , Über die Regulation von — und Atmung im Dienste des respiratorischen Gaswechsels (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210

	Band	Seite
Kreislauf , Das Herz und der — bei den Hyperthyreotikern (H. Gotta, Buenos Aires)	58	153—200
Kreislaufstörungen der Lunge (E. Schuntermann, Hamburg)	57	1—137
Leukämien , Vergangene und moderne Forschungen über die — im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme (A. Fieschi, Pavia)	51	336—442
— Die akuten (F. Rietti, Ferrara)	54	397—458
Leukoseforschung , Ergebnisse der — der letzten Jahre (J. Engelbreth-Holm, Kopenhagen)	56	267—304
Lunge , Kreislaufstörungen der — (E. Schuntermann, Hamburg)	57	1—137
Lungentzündungen , Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der — (H. E. Büttner, Görlitz)	58	1—28
Maladie des porchers , Meningitis serosa porcinarum (Schweinehüter-Krankheit) (H. Wehrlin, St. Gallen)	58	392—416
Malariaformen , Die Herz- und Gefäßstörungen bei den verschiedenen —, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde (W. Mohr, Hamburg)	58	73—152
Mangan , Erkrankungen durch — und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungentzündungen (H. E. Büttner, Görlitz)	58	1—28
Meningitiden , Die abakteriellen — (G. Fanconi, Zürich)	57	399—545
Meningitis serosa porcinarum , Maladie des porchers (Schweinehüter-Krankheit) H. Wehrlin, St. Gallen)	58	392—416
Mensch und Chlorophyll (J. Th. Brugsch, Berlin)	56	614—656
Mineralhaushalt , Die Stellung der Erythrocyten im — (Frida Schmitt, Göttingen)	57	241—259
Monocytenleukämie (W. Schultz und E. Krüger, Berlin)	56	56—100
Morphologie des Herzens , Die klinische — und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna)	51	531—622
Myelose , Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der — als Neoplasma (S. Moeschlin und K. Rohr, Zürich)	57	723—821
Myopathien , Die kryptogenen — (H. Günther, Naumburg)	58	331—391
Nebennieren , Erkrankungen der — (S. Thaddea, Berlin)	54	753—882
Neoplasma , Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als — (S. Moeschlin und K. Rohr-Zürich)	57	723—821
Neugeborenen-Anämien (Anaemia neonatorum) (H. Lehndorff-Wien)	52	611—667
Nicotinwirkungen und -schädigungen (L. H. Strauß, Köln)	52	375—438
Nierenpathologie , Filtrations- und Resorptionsleistung in der — (Hans Popper und Emil Mandel, Wien)	53	685—794
Ödementstehung , Die physikalisch-chemischen Grundlagen der — (H. v. Pein, Freiburg i. Br.)	56	461—515
Osteogenesis imperfecta congenita et tarda (S. Kramer, Kitzingen a. M.)	56	516—574
Ovalocytose , Die — (Elliptocytose) und ihre klinische Bedeutung K. Lambrecht, Frankfurt a. M.)	55	295—319
Peptisches Geschwür (Ulcus rotundum ventriculi et duodeni), Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
Porphyringehalt , Fluorescenzphänomen und — der Erythrocyten (K. A. Sessel, Leipzig)	58	582—654
Porphyrinstoffwechsel , sekundäre Störungen (J. Brugsch, Berlin)	51	86—124
Pseudourämie , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen — und der echten Urämie (E. Becher, Frankfurt a. M.)	56	193—266
Respiratorischer Gaswechsel , Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des — (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210
Rheumatisches Fieber , Klinik (G. Edström, Lund)	52	439—503
Rheumatismus nodosus (als Beitrag zur Rheumaforschung). (F. K. Wehsarg, Aachen)	55	270—294
Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter (H. U. Köttgen, Münster)	56	1—55
Röntgenstrahlen , Moderne Methoden zur Untersuchung der Herz pulsation mittels — (K. Heckmann, Hannover)	52	543—610

	Band	Seite
Sacklung , Die Waben- und Sacklung beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn)	52	236—276
Saftströmung in der Niere, Blut- und — (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums) (F. Fuchs und H. Popper, Wien)	54	1—75
Salzmangelzustände und chloroprive Azotämie (E. Kerpel-Fronius, Budapest)	51	623—701
Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes (H. Eppinger, Wien)	51	185—217
Scharlach , Die Symptombilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren (H. Manes, Hamburg)	51	40—85
Schweinehüter-Krankheit , Die — (Meningitis serosa porcinarum, Maladie des porchers) (H. Wehrlin, St. Gallen)	58	392—416
Sichelzellenanämie (E. Vaubel, Leipzig)	52	504—542
Speicherkrankheiten , Die — (Thesaurismosen) (Richard Wagner, Wien)	53	586—684
Spontanhypoglykämien , Über — (F. Meythaler und M. Ehrmann, Rostock)	54	116—143
Sprue , Die einheimische. (Auf Grund von 22 eigenen Fällen.) (H. W. Hotz und K. Rohr, Zürich)	54	174—268
Stercobilin , Über — und Urobilin IX α (H. Halbach, München)	55	1—28
Sternalpunktion , Die Ergebnisse der — (N. Henning und H. Keilhack, Fürth)	56	372—460
Stillperiode , Die Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der — und ihre Behandlung (E. Preisseecker, Wien)	54	702—752
Symptomenkomplex (Cushing) (Malaguzzi-Valeri, Bari/Italien)	58	29—72
Syndrom von Cushing , Das —, seine Analyse und Synthese (E. Kehler, Marburg a. d. L.)	55	178—211
Thrombopathien , Die erblichen — (R. Jürgens, Berlin)	53	795—826
Thyreotoxische Krise , Die —, das thyreotoxische Coma (H. W. Bansi, Berlin)	56	305—371
Transmineralisation und vegetarische Kost (H. Kaunitz, Wien)	51	218—322
Tryptisches Geschwür (Ulcus rotundum ventriculi et duodeni), Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
Tuberkulin , Die klinische Bedeutung des — (A. Sylla, Halle a. S.)	54	527—584
Tuberkulose , Arthritis und — (Wilhelm Berger, Graz)	53	253—522
Ulcus rotundum ventriculi et duodeni . Peptisches und tryptisches Geschwür. Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
Urämie , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten — (E. Becher, Frankfurt a. M.)	56	194—266
Urobilin IXα , Über Stercobilin und — (H. Halbach, München)	55	1—28
Vegetarische Kost , Transmineralisation und (H. Kaunitz, Wien)	51	218—322
Vektorkardiographie des Herzens , Grundzüge einer klinischen — — (F. Schellong, Heidelberg) (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin)	56	657—743
Vitamin B₁-Haushalt , Über den — des Menschen (F. Widenbauer, Danzig)	57	351—398
Vitamin C , Über die Bedeutung des — — für die klinische Medizin (L. L. Kirchmann, Wassenaar, Holland)	56	101—153
Vitamine , Über den Stoffwechsel der — (W. v. Drigalski, Halle a. S.)	55	29—65
Wabenlung , Die Waben- und Sacklung beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn)	52	236—276
Weltmannsche Hitzekoagulationsband (H. Rosegger, Wien)	57	183—240
Zuckerkrankheit , Die Behandlung der kindlichen — bei frei gewählter Kost (K. Stolte und J. Wolff, Breslau)	56	154—193
— Probleme der experimentellen und klinischen Pathologie und Therapie der —. Kritische Übersicht für Theorie und Praxis (L. Horvai, Budapest)	58	417—581
Zwergwuchs , Der hypophysäre — im Kindesalter (K. Schwartzler, Göttingen)	58	285—391

Die Elektrokardiographie und andere graphische Methoden in der Kreislaufdiagnostik. Von Professor Dr. **Arthur Weber**, Direktor des Balneologischen Universitäts-Instituts Bad Nauheim. Dritte Auflage. Mit 137 Abbildungen. XVII, 202 Seiten. 1937. RM 15.60, gebunden RM 16.50

Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens. Von Professor Dr. **F. Schellong**, Vorstand des Krankenhauses Speyerershof in Heidelberg. Mit einem Beitrag „Der Siemens-Vektordiagraph“ von Dr. A. Buckel, Berlin. (Sonderdruck des gleichnamigen Beitrages in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Band 56.) Mit 68 Abbildungen. II, 88 Seiten. 1939. RM 12.—

Röntgendiagnostik des Herzens und der großen Gefäße. Von Dr. **Erich Zdansky**, Primararzt und Vorstand der Röntgenabteilung am Krankenhaus Wieden in Wien. Mit 384 Abbildungen im Text. VIII, 407 Seiten. 1939. RM 63.—, gebunden RM 66.—
(Verlag von Julius Springer/Wien)

Die Herz- und Gefäßkrankheiten. Von Professor Dr. **Walter Frey**, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Bern. Mit 67 Abbildungen. V, 342 Seiten. 1936. RM 29.—, gebunden RM 32.60

Das Beriberi-Herz. Morphologie. Klinik. Pathogenese. Von Professor Dr. **K. F. Wenckebach**, em. Vorstand der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien. („Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen“, 6. Band.) Mit 38 Abbildungen. VII, 106 Seiten. 1934. RM 12.—, gebunden RM 13.50

Handbuch der Virusforschung. Herausgegeben von Professor Dr. **R. Doerr**, Basel, und Professor Dr. **C. Hallauer**, Bern. In zwei Hälften. Das Werk ist nur vollständig käuflich.
Erste Hälfte: **Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. Morphologie der Virusarten. Die Züchtung der Virusarten außerhalb ihrer Wirte. Biochemistry and Biophysics of Viruses.** Mit 71 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XII, 547 Seiten. 1938. RM 66.—, gebunden RM 69.—
Zweite Hälfte: **Die Virusarten als infektiöse Agenzien. Die Immunität gegen Virusinfektionen. Die Technik der experimentellen Erforschung phytopathogener Virusarten.** Mit 19 Abbildungen im Text. XVI, 838 Seiten. 1939. RM 96.—, gebunden RM 99.—
(Verlag von Julius Springer/Wien)

Lehrbuch der Mikrobiologie und Immunbiologie. Von Dr. Dr. **Max Gundel**, Professor an der Medizinischen Akademie Düsseldorf, Direktor des Hygienischen Instituts des Ruhrgebiets zu Gelsenkirchen, und Dr. **Walter Schürmann**, Honorarprofessor an der Universität Münster, Ärztlicher Direktor der Reichsknappschaft zu Berlin. Zugleich zweite Auflage des Leitfadens der Mikroparasitologie und Serologie von E. Gotschlich und W. Schürmann. Mit 85 zum größten Teil farbigen Abbildungen. VIII, 456 Seiten. 1939. RM 22.50, gebunden RM 24.60

Klinische Infektionslehre. Einführung in die Pathogenese der Infektionskrankheiten. Von Dr. med. habil. **Felix O. Höring**, Oberarzt der II. Medizinischen Klinik und Dozent an der Universität München. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. A. Schittenhelm. VIII, 184 Seiten. 1938. RM 9.60, gebunden RM 10.50

Die Leberkrankheiten. Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie der Leber. Von Professor Dr. **Hans Eppinger**, Vorstand der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien. Mit 111 zum Teil farbigen Abbildungen. XIV, 801 Seiten. 1937. RM 66.—, gebunden RM 69.—

(Verlag von Julius Springer/Wien)

Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung.

Von Professor Dr. **E. Grafe**, Direktor der Medizinischen und Nervenklinik der Universität Würzburg. („Fachbücher für Ärzte“, herausgegeben von der Schriftleitung der „Klinischen Wochenschrift“, 14. Band.) Mit 34 Abbildungen und 56 Tabellen. XI, 519 Seiten. 1931. Gebunden RM 26.64

Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Von Dr. **Hellmut Marx**, Privatdozent an der Universität Berlin, Oberarzt der I. Medizinischen Klinik der Charité Berlin. (Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere, 33. Band.) Mit 52 Abbildungen. VI, 335 Seiten. 1935. RM 27.—, gebunden RM 28.40

Ernährungslehre. Grundlagen und Anwendung. Bearbeitet von B. Bleyer, W. Diemair, O. Flössner, H. Glatzel, J. Kühnau, E. Lehnartz, W. Mollow †, A. Pillat, H. Rudy, A. Schittenhelm, H. Schönfeld, H. Schroeder, W. Schüffner, W. Stepp, P. Vogt-Möller, H. Wendt, F. Wirz. Herausgegeben von Professor Dr. **Wilhelm Stepp**, Direktor der I. Medizinischen Klinik der Universität München. Mit 34 Abbildungen. VIII, 622 Seiten. 1939. Gebunden RM 36.—

Die Grundlagen unserer Ernährung und unseres Stoffwechsels.

Von Geh. Medizinalrat Dr. **Emil Abderhalden**, o. ö. Professor der Physiologie und der physiologischen Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle/S. Vierte, vollständig neu verfaßte Auflage. VI, 193 Seiten. 1939. Steif geheftet RM 6.—

Nahrung und Ernährung. Altbekanntes und Neuerforschtes vom Essen. Von Dr. **Hans Glatzel**, Dozent an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel, Oberarzt der Medizinischen Universitätsklinik. („Verständliche Wissenschaft“, 39. Band.) Mit 25 Abbildungen. VII, 256 Seiten. 1939. Gebunden RM 4.80

Die Diät- und Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit für Studierende und Ärzte. Von Dr. **Franz Depisch**, Wien. Mit einem Vorwort von Professor Dr. N. v. Jagić, Wien. Zweite, verbesserte und vermehrte Auflage. Mit 10 Abbildungen. VIII, 155 Seiten. 1939. RM 4.80

(Verlag von Julius Springer/Wien)

Klinische Endokrinologie. Ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende.

Von Dr. med. habil. **Arthur Jores**, Hamburg. Mit 91 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 356 Seiten. 1939. RM 27.—, gebunden RM 28.80

Carl Flügges Grundriß der Hygiene. Für Studierende und praktische

Ärzte, Medizinal- und Verwaltungsbeamte. Elfte Auflage. Bearbeitet von E. Boecker, B. Bürger, W. Christiansen, H. Dornedden, F. Dubitscher, S. Ehrhardt, H. Engel, H. Ertel, O. Flössner, H. Göllner, E. Haagen, E. Hailer †, H. Haubold, F. Konrich, M. Kresiment, F. Lamprecht, W. Liese, W. Ludorff, E. Meier, E. Merres, R. Meyer, B. Möllers, H. Reiter, G. Rose, F. Rott, E. Schütt, O. Spitta, R. Weldert, T. Wohlfeil. Herausgegeben von Professor Dr. med. **Hans Reiter**, Präsident des Reichsgesundheitsamts, Honorarprofessor, und Professor Dr. med. **Bernhard Möllers**, Oberregierungsrat im Reichsgesundheitsamt, Außerplanmäßiger Professor an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin. Mit 201 Abbildungen. XVI, 889 Seiten. 1940. RM 30.—, gebunden RM 33.—
