

**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**

SIEBENUNDFÜNFZIGSTER BAND

MIT 178 ABBILDUNGEN



**BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1939**

ISBN-13:978-3-642-88831-1 e-ISBN-13:978-3-642-90686-2
DOI: 10.1007/978-3-642-90686-2

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

COPYRIGHT 1939 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1939

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. SCHUNTERMANN, Regierungs-Medizinalrat Dr. E. Kreislaufstörungen der Lunge. Mit 30 Abbildungen	1
II. ZU JEDDELOH, Dozent Dr. B. Haffkrankheit. Mit 2 Abbildungen .	138
III. ROSEGGER, Dr. med. habil. H. Das WESTMANNsche Hitzekoagulationsband. Mit 2 Abbildungen	183
IV. SCHMITT, Dr. FRIDA. Die Stellung der Erythrocyten im Mineralhaushalt	241
V. DIRR, Dr. K. Einiges über die Serumeiweißkörper und deren Bedeutung	260
VI. SCHWAB, Dr. med. habil. R. und Dr. K. GÖPFERT. Über die Entstehung des Herzinfarkts	297
VII. WIDENBAUER, Dr. F. Über den Vitamin B ₁ -Haushalt des Menschen. Mit 11 Abbildungen	351
VIII. FANCONI, Professor Dr. G. Die abakteriellen Meningitiden. Mit 25 Abbildungen	399
IX. STRIECK, Professor Dr. F. Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer Insuline. Mit 1 Abbildung	546
X. BERNING, Dr. med. habil. HCH. Die Bauchsymptomatologie des diabetischen Komas. Mit 24 Abbildungen	582
XI. GUTZEIT, Professor Dr. K. und Professor Dr. G. W. PARADE. Fokalinfektion. Mit 20 Abbildungen	613
XII. MOESCHLIN, Dr. S. und Privatdozent Dr. K. ROHR. Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. Mit 37 Abbildungen	723
XIII. ROHOLM, Dozent Dr. K. Fluorvergiftung. Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie. Mit 26 Abbildungen	822
Namenverzeichnis	916
Sachverzeichnis	949
Inhalt der Bände 51—57	965

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

I. Kreislaufstörungen der Lunge¹.

Von

C. E. SCHUNTERMANN - Hamburg².

Mit 30 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		1
Einleitung		26
I. Anatomische und physiologische Bemerkungen zum Brustsitus und Lungenkreislauf		27
A. Situs und Gefäßsystem		27
B. Die Durchblutung der Lungen		32
II. Allgemeine Pathologie der Atmung und des Kreislaufs		41
A. Durchblutungsstörungen der Lungen, die vom Respirationssystem ausgehen		42
B. Durchblutungsstörungen der Lungen auf Grund kardiovaskulärer Veränderungen		46
1. Angeborene Herzanomalien		46
2. Erworbene Herzanomalien		50
3. Gefäßanomalien		53
4. Die anatomischen Veränderungen primärer Behinderung der Lungen- durchblutung		53
III. Allgemeine klinische Erscheinungen bei Durchblutungsstörungen der Lungen		59
A. Die Dyspnoe		59
B. Die Cyanose		63
C. Die Lungenvolumina		65
IV. Spezielle Pathologie und Klinik der Durchblutungsstörungen der Lunge		68
A. Anämie, Hyperämie, Ödem		68
1. Die Stauungslunge		69
2. Das Lungenödem		71
B. Infarkt und Emphysem		75
C. Die degenerativen Veränderungen in der Lungenstrombahn		83
1. Die primäre senile Pulmonalsklerose		85
2. Die primäre juvenile Arteriolosclerosis pulmonalis		85
3. Die sekundäre Pulmonalsklerose		95
D. Die entzündlichen Veränderungen in der pulmonalen Strombahn		96
1. Bakterielle Einflüsse		96
2. Unspezifische Gefäßwandreaktionen		99
E. Thrombose und Embolie		112
1. Ursache und Entstehung		112
2. Thrombosierung der Lungenschlagader		116
3. Die Lungenembolie		119
V. Die sozialmedizinische Beurteilung der Erkrankungen im Bereiche des Lungenkreislaufs		125
A. Allgemeines über die Aufgaben des ärztlichen Gutachters in der Reichs- versorgung und Sozialversicherung		125
B. Die ärztliche Begutachtung der Krankheiten des Lungenkreislaufs		134

¹ Aus der Kreislauf- und Röntgenabteilung der Versorgungsärztlichen Untersuchungsstelle Hamburg. ² Meinem Lehrer, ERNST EDENS, in Verehrung zugeeignet.

Literatur.

I. Anatomie und Physiologie des Lungenkreislaufs.

ABBEG: Diss. Breslau 1848. — ACHELIS: Dtsch. Arch. klin. Med. **104**, 419 (1911). — ALPER: Siehe THOMPSON u. ALPER. — ALWENS: Siehe FRANK u. ALWENS. — ANDERS u. CLOETTA: Arch. f. exper. Path. **79** (1915). — ANSELMINO u. HOFFMANN: Zbl. Gynäk. **1934**, 2363. — ANTHONY: Dtsch. Arch. klin. Med. **167**, 161. — ASCHOFF: Pathologische Anatomie, 6. Aufl. Jena 1923. — ATZLER: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII, Teil 2, S. 934. 1927.

BACHMANN: Die Veränderungen der inneren Organe bei hochgradigen Skoliosen und Kyphoskoliosen. Stuttgart 1899. — Dtsch. Arch. klin. Med. **94**, 409 (1908). — BAEHR u. PICK: Arch. f. exper. Path. **74**, 65 (1914). — BARCROFT: The respiratory function of blood. Cambridge 1914 and 1925. — BARCROFT, ROUGHTON and SHOGI: J. of Physiol. **55**, 371 (1921). — BARR: Siehe WEARN, ERNSTENE, BRFMER und BARR. — BARTHELS: Dtsch. Arch. klin. Med. **4**, 265 (1868). — BAYER, R.: Z. Biol. **95**, 341 (1934). — BAYET, A.: La circulation pulmonaire. Bruxelles 1892. — BAYLISS: Amer. J. Physiol. **26**, 173 (1901). — Erg. Physiol. **5**, 319 (1906). — J. of Physiol. **16**, 10 (1923). — BECK: Siehe HIRSCH u. BECK. — BENNINGHOFF, A.: 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — BERGGLAS: Zit. nach TANNEBERG u. FISCHER-WASELS Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII, Teil 2, S. 1501. — BEUTNER, A.: Z. ration. Med., N. F. **2**, 97 (1852). — BILLINGHEIMER: Dtsch. Arch. klin. Med. **136**, Nr 32. — BILLINGSLEY: Siehe RANSON u. BILLINGSLEY. — BLANC, LE: Beitr. Klin. Tbk. **50**. — BLAUDEL: Siehe MÜLLER u. BLAUDEL. — BOHR: Blutgase und respiratorischer Stoffwechsel. NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. 1. Braunschweig 1905. — Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, 385 (1907). — BOHR et HENRIQUEZ: Arch. Physiol. norm. et path. (5) **9**, 459—474. — BOYCOTT: Siehe HALDANE u. BOYCOTT. — BRADFORD, I. R. and H. P. DEAN: J. of Physiol. **16**, 40 (1894). — BRODIE and DIXON: J. of Physiol. **29** (1903); **30** (1904). — BROMER: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER u. BARR. — BROWN-SÉQUARD: On the production of haemorrhagia, anaemia, oedema and emphysema by injuries of the base of the brain. Lancet 1871. — BRUNS, O.: Z. exper. Path. u. Ther. **7** (1909). — Beitr. Klin. Tbk. **1909**, 12. — Münch. med. Wschr. **1910 II**, 2169. — Med. Klin. **1910 II**. — Berl. klin. Wschr. **1910 I**. — Dtsch. med. Wschr. **1911 II**, 2214. — Münch. med. Wschr. **1911 II**. — BRUSTEIN: Neur. Jb. **1901**, 121. — BUDE: Siehe FREUDENBERG u. BUDE. — BÜRGER, M.: Z. exper. Med. **52**, 321 (1926). — Klin. Wschr. **1926 I**. — BURGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 79 (1928). — BURTON-OPITZ: Pflügers Arch. **69**, 208 (1877); **112**, 189 (1906); **135**, 245 (1910). — Amer. J. Physiol. **36**, 203 (1915).

CARLSTROEM: Beitr. Klin. Tbk. **22** (1912). — CARVALHO, DE: Siehe COELHO, DE CARVALHO u. RICHETA. — CASSIRER: Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. Berlin: S. Karger 1912. — CASTRO, DE: Zit. nach L. R. MÜLLER. — CELEN, W.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III, Teil 3. 1931. — CHURCHILL: Siehe DRINKER, CHURCHILL u. FERY. — CLAUDE BERNARD: Le sang sur la physiol. et la pathol. du système nerveux. Paris 1858. — CLERC, A. et P. NOËL: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **48**, 1565 (1932). — CLOËTTA, A.: Arch. f. exper. Path. **70**, 407 (1912). — Pflügers Arch. **152**, 339 (1913). — COELHO, E., H. DE CARVALHO et J. RICHETA: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 800 (1930). — COHNHEIM: Virchows Arch. **147**. — COHNHEIM u. LITTEN: Virchows Arch. **65**. — Tigerstedts Erg. Physiol. **2**, Teil 2 (1903). — Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **14**. — CORTEN, M. H.: Zbl. Path. **44**, 144 (1928). — CUSHING, H.: Bull. Hopkins Hosp. **50**, 137 (1932). — Arch. int. Med. **51**, 487 (1933). — Amer. J. Path. **9**, 339 (1933); **10**, 145 (1934). — CYON: Siehe LUDWIG u. CYON.

DAIBER: Siehe TIEMANN u. DAIBER. — DALE: Kongreß inn. Med. 1932. — DE AHNA: Siehe LATSCHEBERGER u. DE AHNA. — DEAN: Siehe BRADFORD u. DEAN. — DELEZENÉ: J. of Physiol. **23**, Suppl., 42 (1898). — DEWIS and MINOT: J. of biol. Chem. **44**, 357 (1920). — DIETLEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, H. 1/3 (1900). — Herz und Gefäße im Röntgenbilde. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1923. — Münch. med. Wschr. **1908 II**, 1770. — Dtsch. med. Wschr. **1917 II**, 1153. — Münch. med. Wschr. **1919 I**. — DIETRICH, ELSE: Fortschr. Röntgenstr. **36**, 990 (1927). — DIETRICH, KURT: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1931**, 121; **1932**, 158. — Vortr. med. Ges. Magdeburg, 14. Dez. 1933. — Münch. med. Wschr. **1934 I**, 541. — DITTMAR: Sächs. Ber. **1870**, 28. — DIXON: Siehe BRODIE u. DIXON. — DIXON u. HELLER: Arch. f. exper. Path. **166** (1932). — DIXON and HOYLE: J. of Physiol. **65** (1928);

67 (1929). — DOGIEL: Arch. mikrosk. Anat. **52**, 44 (1898). — DONEGAN: J. of Physiol. **55**, 226 (1921). — DRESEL: Z. exper. Med. **37**, 373 (1923). — Die Neurosen des vegetativen Nervensystems. Erg. Med. **2**. — DRINKER, CHURCHILL and FERY: Amer. J. Physiol. **77**, 590 (1920). — DUBROW: J. amer. med. Assoc. **90**, 1364 (1928). — DUFOUR, HENRI: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **48**, 1931 (1932).

EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929. — EHLERS, W. E.: Virchows Arch. **178**, 437 (1904). — EINHORN: Klin. Jb. **24**, 1 (1910). — Über die Hypertrophie der rechten Herzkammer bei chronischen Lungenerkrankungen, besonders beim Emphysem. Inaug.-Diss. Jena 1910. — EMBDEN: Kongreß inn. Med. 1932. — EPPINGER, H.: Pathologie der Gefäßarbeit. Tagg dtsh. Ges. Pharmakol. 1928. — Pathologie und pathologische Anatomie der Lungen und Bronchien. Erg. Path. **3**, 137 (1895). — Krankheiten der Lungen: 1. angeboren; 2. erworben. Erg. Path. **3**, 2. Hälfte, 32 (1896). — EPPINGER u. WAGNER: Wien. Arch. inn. Med. **1**, 83 (1920). — ERNSTENE: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER u. BARR. — ESSER: Arch. f. exper. Path. **49**.

FELIX: Siehe SAUERBRUCH: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13**, H. 3 (1904). — FERY: Siehe DRINKER, CHURCHILL u. FERY. — FRANK, FRANÇOIS: Arch. Physiol. norm. et path. Paris, V. s. **7** (1885). — Bull. Acad. Méd. **1896**. — FRANK, O.: Z. Biol. **50**, 303. — FRANK u. ALWENS: Münch. med. Wschr. **1910 I**, 950. — FREUDENBERG u. BUDE: Z. exper. Med. **42**, 284 (1924). — FREUND, W. A.: Beiträge zur Histologie des Rippenknorpels in normalem und pathologischem Zustande. Breslau 1858. — Zusammenhang gewisser Lungenerkrankungen mit primären Knorpelanomalien. Erlangen 1859. — Verh. physik.-med. Ges. Wien **9**, 223 (1859). — Über primäre Thoraxanomalien, speziell über die starre Dilatation des Thorax als Ursache des Lungenemphysems. Berlin 1906. — Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 479 (1906). — Berl. klin. Wschr. **1912 II**. — Dtsch. med. Wschr. **1913 I**, 603. — FREY, v.: Die pathologischen Lungenveränderungen nach Lähmung der Nervi vagi. Leipzig 1877. — FRÖHLICH, W.: Z. Physiol. **9**, 1 (1909).

GASKELL: Arch. Physiol. norm. et path. **1** (1888). — GERHARDT, D.: Z. ärztl. Fortbildg **19**, 7. — Arch. f. exper. Path. **44**; **45**. — Z. klin. Med. **55**, 195 (1904). — GERMAN: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN u. ZSCHIESCHÉ. — GLASS: Arch. f. exper. Path. **136** (1928). — GOLLWITZER-MEIER, KL.: Z. exper. Med. **40**, 70 (1924). — Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 980. — Pflügers Arch. **220**, 434 (1928). — Klin. Wschr. **1931 I**, 817. — Siehe auch STRAUB u. GOLLWITZER-MEIER. — GOLTZ: Du Bois-Reymonds Arch. **1892**, 409. — GROEDEL: Münch. med. Wschr. **1911 I**. — Röntgendiagnostik der inneren Medizin. München: J. F. Lehmann 1924. — GUINARD et TESSIER: J. Physiol. et Path. gén. **3** (1901).

HAGEMANN: Siehe ZUNTZ, HAGEMANN u. LEHMANN. — HALDANE, I. B. S.: J. of Physiol. **55**, 265 (1921). — Respiration. New Haven 1922. — HALDANE, I. B. S. and BOYCOTT: J. of Physiol. **37**, 355 (1908). — HASSELBACH: Dtsch. Arch. klin. Med. **1908**, 93. — Biochem. Z. **46**, 403 (1912). — HEGER: Beitr. Physiol. **1897**, 193. — HELLER: Siehe DIXON u. HELLER. — HENRIQUEZ: Siehe BOHR u. HENRIQUEZ. — HERBST, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 129 (1928). — Verh. Kongreß inn. Med. **43**, 102 (1931). — Das Lungenemphysem. Erg. Med. **17**, 1 (1932). — 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — HERING: Münch. med. Wschr. **1926 II**. — Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 353. — HERTZ: ZIEMSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Teil 5, S. 334. — HERTZ, EDITH: Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 646 (1932). — HERZ: Arch. physiol. Med. u. Kinderheilk. **23**, 1 (1923). — HESS: Dtsch. Arch. klin. Med. **94**, 504 (1908). — 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — HEYMANN, R.: Über Insuffizienz der Aortenklappen, verursacht durch ein Aneurysma am Sinus Valsalvae. Inaug.-Diss. Berlin 1874. — HIRSCH: Arch. klin. Chir. **130**, 78, 281. — HIRSCH u. BECK: Dtsch. Arch. klin. Med. **69**, 519 (1901). — HIRSCHBRUCH, A.: Med. Klin. **1929 II**, 1200. — Klin. Wschr. **1929 II**, 2002. — HOCHREIN, M.: 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — Pflügers Arch. **219**, 753. — HOCHREIN u. KELLER: Arch. f. exper. Path. **164**, 529, 553 (1932); **166**, 229 (1932). — HOCHREIN u. MEIER: Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1995. — HÖLSCHER: Siehe O. MÜLLER u. HÖLSCHER. — HOFFMANN: Siehe ANSELMINO u. HOFFMANN. — HOFFMANN, F. A.: Atlas der Anatomie des Mediastinums. Leipzig: W. Klinkhardt 1919. — HOFMANN: NOTHNAGELS Handbuch der Physiologie, Bd. 1, Teil 1. — HOYLE: Siehe DIXON u. HOYLE. — HÜRTHLE: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII.

JAGER, DE: Pflügers Arch. **30** (1883). — JELM: Z. med. Wiss. **1874**. — JORES, L.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1924.

KANI: Virchows Arch. **201**, 45 (1910). — KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1922. — KEITH: London Hosp. Gaz. **1903**. — Proc. anat. Soc. Gr. Brit. a. Irland, Mai **1903**. — Lancet **1904 I**, 555. — J. Anat. a. Physiol. **39** (1905). — KELLER: Siehe HOCHREIN u. KELLER. — KIRCH, E.: 47. Tagg dtsch. Ges. inn. Med. 1935. — KISCH, B.: Klin. Wschr. **1925 I**, 107. — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, Teil 2. 1927. — Biochem. Z. **253**, 373 (1932). — Z. Kreislaufforsch. **1933**, 5. — KISCH, F. u. H. SCHWARZ: Erg. inn. Med. **27**, 169 (1925). — KLINK, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 135 (1932). — KLINKE, K.: Biochem. Z. **213**, 177 (1929). — KLOPSTOCK: Siehe WOLF u. KLOPSTOCK. — KNIPPING, LEWIS u. MONCRIEFF: Über die Dyspnoe. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 1. — KOCH: Dtsch. Arch. klin. Med. **140**, 39 (1922). — KOCH u. SIMON: Klin. Wschr. **1928 II**, 2104. — KOLM u. PICK: Pflügers Arch. **184**, 79 (1920). — KRAUS, FR.: Die spezielle Pathologie und Therapie. Handbuch von KRAUS-BRUGSCH, 1923. — Klin. Wschr. **1924 I**, 707. — KROGH, A.: Brit. med. J. **19**, 1342 (1910). — Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **23**, 248 (1910); **25**, 123 (1911); **27**, 126 (1912). — ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 8, S. 550. 1915. — Pflügers Arch. **161**, 249 (1915). — J. of Physiol. **49**, 271 (1915). — Vid. Selsk. Biol. Med. **1**, Nr 6 (1918). — J. of Physiol. **52**, 391, 409 (1919); **53**, 399 (1920); **55**, 412 (1921). — Anatomie und Physiologie der Capillaren. Dtsch. von EBEBECKE, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924. — KROGH u. LINDHARD: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **27**, 100 (1912). — Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **161**, 223 (1915). — J. of Physiol. **51**, 59 (1917). — KÜLBS u. BRUSTMANN: Z. klin. Med. **77** (1913).

LAFONTEINE: Siehe LÉRICHE u. LAFONTEINE. — LANGLEY: J. of Physiol. **25**, 377. — LATSCHENBERGER u. DE AHNA: Pflügers Arch. **12**, 157 (1876). — LEHMANN: Siehe ZUNTZ, HAGEMANN u. LEHMANN. — LEICHTENSTERN: Dtsch. Arch. klin. Med. **25** (1880). — LÉRICHE et LAFONTEINE: Arch. Mal. Coeur **21**, 778 (1928). — LESCHKE, E.: Münch. med. Wschr. **1931 II**, 2117. — LEWIS: Siehe KNIPPING u. MONCRIEFF. — LICHTHEIM: Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluß auf den Blutdruck. Berlin 1876. — LINDHARDT: Siehe KROGH u. LINDHARDT. — LJUNGDAHL, MATE: Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 1. — Untersuchungen über Arteriosklerose im kleinen Kreislauf. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1913. — LÖHR: 8. Tagg dtsch. Ges. Kreislaufforsch. — LOESCHKE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3, Teil 1. 1931. — LÖWI: Arch. f. exper. Path. **82** (1917); **83** (1918). — LOEWY, A.: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 5, Teil 4, Teil 1. — Die Gase des Körpers und der Gaswechsel. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Bd. 6, S. 1. Jena 1924. — LÖWY u. SCHRÖTTER: Z. exper. Path. u. Ther. **1**, 197 (1905). — LUDWIG et CYON: C. r. Soc. Biol. Paris **1869**. — LUMSDEN, J.: J. of Physiol. **57**, 153, 354; **58**, 1181, (1923).

MALL: Virchows Arch., Suppl. **57** (1890). — Med. Jb. **1892**, 414. — MARSHALL: Siehe NEUHAUSEN u. MARSHALL. — MATTHES: Siehe HOCHREIN u. MATTHES. — MATTHES u. HOCHREIN: Arch. f. exper. Path. **167**, 687 (1932). — MAUTNER u. PICK: Münch. med. Wschr. **1915 II**. — MEESSEN: Beitr. path. Anat. **95**, 39 (1935). — MEIER: Siehe HOCHREIN u. MEIER. — MENICANTI: Zit. nach STRUBELL-HARKORT. — MIES: Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 353, bei HERING. — MIESCHER: Arch. f. Physiol. **1885**, 335. — MINKOWSKI: Pathologie der Atmung. In KREHL-MARCHAND, Bd. 2/1. 1912. — MINOT: Siehe DEWIS u. MINOT. — MORITZ u. TABORA: Dtsch. Arch. klin. Med. **98**, 477 (1910). — Die allgemeine Pathologie des Herzens und der Gefäße. In KREHL-MARCHAND, Bd. 2/1. 1912. — MÜLLER, C.: Tidskr. Norske laefgef. **1917**. — MÜLLER, HEINRICH: Beitr. path. Anat. **87**, 365 (1931). — MÜLLER, FR. v.: Münch. med. Wschr. **1923 I**, 70. — MÜLLER, L. R.: Die Lebensnerven und Lebenstrieb. Berlin: Julius Springer 1931. — MÜLLER, O.: Erg. inn. Med. **2**, 367 (1908). — Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **1932**, 9. — MÜLLER, O. u. BLAUDEL: Kongreß inn. Med. 1907. — MÜLLER, O. u. HÖLSCHER: Klin. Wschr. **1929 I**, 252.

NEERGAARD, K. v.: Verh. Kongreß inn. Med. **41**, 249 (1929). — Z. exper. Med. **66**, 373 (1929). — NEUDA: Z. klin. Med. **106**, 28 (1927). — NEUHAUSEN u. MARSHALL: J. of biol. Chem. **53**, 365 (1922). — NOEL: Siehe CLERC u. NOËL. — NOTHNAGEL: Lungenhämorrhagien und Hirnverletzungen. Zbl. med. Wiss. **1874**.

ODERNATT: Bruns' Beitr. **127**, 1. — OPENCHOWSKI: Berl. klin. Wschr. **1895 I**. — OPITZ: Siehe BURTON u. OPITZ. — ORTH: Zur Kenntnis der braunen Induration der Lunge. Virchows Arch. **58** (1873). — Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1922. — OWEN: Siehe THOMPSON u. OWEN.

PAGANO: Zit. nach KAUFMANN. — PAL: Med. Jb. **1888**, 67. — Tonuskrankheiten des Herzens. Berlin: Julius Springer 1934. — Münch. med. Wschr. **1935 I**. — PEARCE:

Z. klin. Med. **73** (1911). — PICK: Siehe KOLM u. PICK. — PICK u. BAEHR: Arch. f. exper. Path. **74**, 65 (1914). — PLUMIER: Arch. internat. Physiol. **1**, 188 (1904). — POLLACK: Siehe HESS u. POLLACK.

QUIATKOWSKI: Siehe WAGNER u. QUIATKOWSKI. — QUINCKE: Berl. klin. Wschr. **1898 I**, 515.

RANKE: Beitr. path. Anat. **73** (1925); **75** (1926). — RANSON and BILLINGSLEY: Amer. J. Physiol. **40**, 471 (1916); **42**, 9 (1916). — RECKLINGHAUSEN, v.: Arch. f. exper. Path. **46**, 78 (1901). — REHFISCH: Z. exper. Med. **50**, H. 3/4. — REICHE: Med. Klin. **1926**, 1148. — REIN: Physiologie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1936. — REINHARDT, E.: 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — RICHETA: Siehe COELHO, DE CARVALHO u. RICHETA. — ROMBERG, v.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße, 1922. — ROSENBAACH: Die Erkrankungen des Bauchfells. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 14, Teil 1. 1894. — ROYHLIN: Biochem. Z. **111** (1920). — ROUGHTON: Siehe BARCROFT u. ROUGHTON. — RUBANOW, N.: Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 408 (1931).

SAALFELD, v.: Internat. Physiologenkongreß Rom 1922. — Z. Kreislaufforsch. **1932**, 619. — SAUERBRUCH, F.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13**, H. 3 (1904). — SCHEEL: Virchows Arch. **191**, 135 (1908). — SCHENK: Die Innervation der Atmung. Erg. Physiol. **7**, 65. — SCHLAEFFER: Dtsch. Arch. klin. Chir. **164**, 240 (1931). — SCHMIDT, M. B.: Die Verkalkungen. KREHL-MARCHANDS Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 3, Teil 2. 1921. — SCHOEN: Münch. med. Wschr. **1930 I**, 45. — SCHRAMM: Z. Kreislaufforsch. **19**, 22 (1927). — SCHRÖTTER: Siehe LUDWIG u. SCHRÖTTER. — SCHUNTERMANN, C. E.: Z. exper. Med. **96**, 520, 526 (1935); **84**, 824 (1932); **97**, 497, 502, 839 (1936). — Klin. Wschr. **1936 I**, 413. — SCHWARZ: Siehe KISCH u. SCHWARZ. — SCHWIEGK, H.: Kongreß inn. Med. 1935. — SCRIBA: Vortr. im ärztl. Ver. Hamburg, Biol. Abt., 25. Juni 1935. Ärztl. Hamburg-Schleswig-Holstein **1935**, 385. — Virchows Arch. **297**, 321 (1936). — SEEMANN: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, SEEMANN u. ZSCHIESCHÉ. — SHOGI: Siehe BARCROFT u. SHOGI. — SIMON: Siehe KOCH u. SIMON. — SKRAMLIK, E. v.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1932**. — SPALTEHOLZ: Anatomische Atlanten. — SPEHL: Zit. nach STRUBELL-HARKORT. — STAEHELIN: BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2, Teil 1/1. Berlin: Julius Springer 1930. — STEME: Siehe PARIS u. STEME. — STERNBERG u. TAMARI: Arch. f. exper. Path. **136**, H. 1/2. — STICKER: NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 14, Teil 2, Abt. 4. 1900. — STÖHR, jun.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 4, Teil 1. Berlin 1925. — STÖVESAND: Klin. Wschr. **1928 I**, 988. — STRASBURGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 378, 418 (1907). — STRAUB, H.: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 5, Teil 4/1. — Arch. ges. Physiol. **143**, 69 (1911). — Dtsch. Arch. klin. Med. **121** (1917). — Erg. inn. Med. **25**, 1 (1924). — Tagg dtsh. pharmakol. Ges. 1928. — STRAUB u. GOLLWITZER-MEIER: Klin. Wschr. **1924 I**, 3, 5. — STRICKER: Sitzgsber. akad. Wiss. Wien **1876**, 173. — STRUBELL-HARKORT, A.: 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — SUDSUKI: Virchows Arch. **147**. — SUTER: Arch. f. exper. Path. **39**, 289 (1897).

TABORA: Siehe MORITZ u. TABORA. — TAMARI: Siehe STERNBERG u. TAMARI. — TENDELOO, N. PH.: Studien über die Ursachen der Lungenerkrankungen. Wiesbaden 1902. — Verh. Ges. dtsh. Naturforsch., 79. Tagg **1907**. — Med. Klin. **1909 II**, 1300. — Erg. inn. Med. **6**, 1 (1910). — THOMA: Untersuchungen über die Größe und das Gewicht der anatomischen Bestandteile des menschlichen Körpers im gesunden und kranken Zustande. Leipzig 1882. — Virchows Arch. **106** (1886). — Beitr. Anat. u. allg. Path. **10** (1891). — Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefäßsystems. Stuttgart 1893. — Virchows Arch. **201**, 1 (1911); **230** (1921). — Verh. Ges. dtsh. Naturforsch., Teil 1, S. 205, 70. Tagg in Düsseldorf. — TESSIER: Siehe GUINARD u. TESSIER. — THOMPSON: Arch. f. Anat. **102** (1893). — THOMPSON, OWEN u. ALPER, I. C. — THOREL: Pathologie der Kreislauforgane. Erg. Path. **9**, 14, 17. — TIEGEL, M.: Bruns' Beitr. **76**, 160 (1911). — TIEMANN u. DAIBER: Z. exper. Med. **86**, 464 (1933). — TIGERSTEDT, R.: Skand. Arch. Physiol. (Berlin u. Leipzig) **3** 145 (1891); **19**, 1 (1906); **38**, 11 (1918). — Die Physiologie des Blutkreislaufs, 2. Aufl., Bd. 4. Berlin: de Gruyter 1923. — TORHORST, H.: Beitr. path. Anat. **36**, H. 2. — TOYAMA: Tigerstedts Erg. Physiol. **2** (1903). — TRAUBE: Die Symptome der Krankheiten des Respirations- und Circulationsapparates. Berlin 1867. — TROUSSEAU: Clin. méd. Paris **1868**. — TSCHERMAK: Pflügers Arch. **93**, 24 (1903).

VELICH, A.: Wien. med. Wschr. **1898 I**, 125. — VULPIAN: Zit. nach CASSIRER.

WAGNER u. QUIATKOWSKI: Virchows Arch. **171**, 369. — WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN and ZSCHIESCHÉ: Amer. J. Physiol. **109**, 236 (1934). — WEBER: 8. Tagg

dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — WENCKEBACH, K. F.: 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — Über die pathologischen Beziehungen zwischen Atmung und Kreislauf. Slg klin. Vortr. Leipzig 1907, Nr 465/466. — WIGGERS: Amer. J. Physiol. **30**, 233; **33**, 1, 13, 384 (1914); **35**, 124 (1914). — WINTERSTEIN: Pflügers Arch. **138**, 167 (1911). — Biochem. Z. **70**, 45 (1915). — WOLF: Pflügers Arch. **105**. — WOLFF u. KLOPSTOCK: Klin. Wschr. **1933 II**. — WOOD jun., H. C.: Amer. J. Physiol. **6**, 284 (1902).

ZIFF: Kongreß inn. Med. 1932. — ZSCHIESCHÉ: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, SEEMANN u. ZSCHIESCHÉ. — ZUNTZ, HAGEMANN u. LEHMANN: Landw. Jb. **28**, Erg.-Bd. 3 (Berlin 1898).

II. Allgemeine Pathologie der Atmung und des Kreislaufs.

A. Durchblutungsstörungen der Lungen, die vom Respirationssystem ausgehen.

ACHELIS: Dtsch. Arch. klin. Med. **104**, 419 (1911).

BARTHEL'S: Dtsch. Arch. klin. Med. **4**, 265 (1868). — BAYER, R.: Z. Biol. **95**, 341 (1934). — BECKER: Diss. Marburg 1911. — Beitr. Klin. Tbk. **29**. — BRAUER, L.: Die respiratorische Insuffizienz. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1932**, 120. — BRUNS, O.: Beitr. Klin. Tbk. **12**, H. 1 (1909). — Z. exper. Path. u. Ther. **1909**, Nr 7. — Med. Klin. **1910 II**. — Münch. med. Wschr. **1910 II**, 2168. — Berl. klin. Wschr. **1910 I**. — Dtsch. med. Wschr. **1911 II**, 2214. — Münch. med. Wschr. **1911 II**. — Dtsch. Arch. klin. Med. **107** (1912); **108** (1912). — Med. Klin. **1913 II**. — BÜRGER, M.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1933**, 51.

DRETLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, H. 1/3 (1900).

EPPINGER, H.: Das Emphysem der Lunge. Prag. Z. prakt. Heilk. **132** (1876). — Allgemeine und spezielle Pathologie des Zwerchfells. NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Suppl.-Bd. 1. Wien 1911. — Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Lungen und der Bronchien. Erg. Path. **3**, 137 (1895). — Krankheiten der Lungen und der Bronchien. Erg. Path. **3** (1896).

FISCHER: Münch. med. Wschr. **1902 I**. — FORLANINI: Sull etiologia e la patogenesi dell'enfisema pulmonare. Policlinico **8**, H. VI, 890.

GERHARDT, D.: Z. ärztl. Fortbildg **19**, 7. — GROEDEL: Münch. med. Wschr. **1911 I**.

HERTZ: ZIEMSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Teil 5, S. 334. 1874. — HESS: Dtsch. Arch. klin. Med. **94**, 504 (1908). — Erg. inn. Med. **23**, 1 (1923). — HOCHREIN, M.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1933**, 51. — HÜRTER: Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 1.

JAGIC u. SPENGLER: Emphysem und Emphysemherz, Klinik und Therapie. Wien 1924.

KNIPPING, H. W.: Die Untersuchung der Ökonomie von Muskelarbeit bei Gesunden und Kranken. Z. exper. Med. **66**, H. 3/4. — KNIPPING, LEWIS u. MONCRIEFF: Über die Dyspnoe. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 1. — KNIPPING, STROMBERGER u. JANSEN: Klinische Untersuchungen über Atmung und Blutgase. Beitr. Klin. Tbk. **80**, 3 (1932).

LEIBKIND: Siehe PRETTIN u. LEIBKIND. — LEICHTENSTERN: Dtsch. Arch. klin. Med. **25** (1880). — LOESCHKE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3, Teil 1. 1931. — LOMMEL: Verh. Kongreß inn. Med. **1910**. — LUMBSDEN: J. of Physiol. **57**, 153, 354; **58**, 81, 111 (1923). — Die Gase des Körpers und des Gaswechsels. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Bd. 6, S. 1. Jena 1924.

MEAKINS: J. of Path. **24**, 79 (1921).

NEERGAARD, K. v.: Verh. Kongreß inn. Med. **1929**, 249. — Z. exper. Med. **66**, 373 (1929).

POLLACK: Siehe HESS u. POLLACK. — PRETTIN u. LEIBKIND: Münch. med. Wschr. **1904 I**.

RAITHER: Beitr. Klin. Tbk. **22**, 137. — ROEMHELD: Der gastrokardiale Symptomkomplex, eine besondere Form der Herzneurose. Z. physik. u. diät. Ther. **1912**. — ROSEN-BACH: Die Erkrankungen des Bauchfells. NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 14, Teil 1. 1894.

SPENGLER: Siehe JAGIC u. SPENGLER. — STRAUB, H.: ABDERHALDEN'S Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 5, Teil 4, S. 1. — Arch. ges. Physiol. **143**, 69 (1911). — Dtsch. Arch. klin. Med. **121** (1917). — Erg. inn. Med. **25**, 1 (1924). — Verh. dtsh. pharmak. Ges. **1928**.

TENDELOO, N. PH.: Studien über die Ursachen der Lungenerkrankungen. Wiesbaden 1902. — Verh. Ges. dtsh. Naturforsch., 79. Tagg. **1907**. — Physikalische Faktoren in der Pathologie. Med. Klin. **1909 II**, 1300. — Lungendehnung und Emphysem. Erg. inn. Med. **6**,

I (1910). — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, 1925. — TRAUBE: Die Symptome der Krankheiten des Respirations- und Circulationsapparates. Berlin 1867. — TROUSSEAU: Clin. méd. Paris 1868.

WENCKEBACH, K. F.: 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — Über die pathologischen Beziehungen zwischen Atmung und Kreislauf. Slg klin. Vortr., Leipzig 1907, Nr 465/466.

B. Kreislaufstörungen der Lungen auf Grund kardiovascularer Veränderungen.

1.—3. Angeborene und erworbene Herz- und Gefäßanomalien.

ABBEG: Diss. Breslau 1848. — ARNOLD: Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Entwicklungsgeschichte der Vorhofscheidewand des Herzens. Virchows Arch. 50. — ASCHOFF: Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystemen des Herzens. Verh. dtsh. path. Ges. 14, 3 (1910). — Pathologische Anatomie, 6. Aufl. Jena 1923.

BARBIERI: Siehe SPOLVERINI u. BARBIERI. — BARR: Siehe PETERS u. BARR u. WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN u. ZSCHIESCHÉ. — BASCH, v.: Berl. klin. Wschr. 1887 I. — Wien. med. Presse 1893, Nr 20 u. 30. — Ther. Gegenw. 1924. — BAUER, KONRAD: Ein Fall von Verdoppelung der oberen Hohlvene und ein Fall von Einmündung des Sinus coronarius in den linken Vorhof. Morph. Arb. 6, 221 (1896). — BÄUMLER, CH.: Ein Fall von offen gebliebenem Ductus arteriosus Botalli. Zbl. Herzkrkh. 11, 109 (1909). — BECHER: Beiträge zur Kenntnis der accidentellen diastolischen Herzgeräusche. Dtsch. Arch. klin. Med. 121, H. 1/2 (1916). — Beobachtungen an einem Fall von persistierendem Ductus Botalli. Med. Klin. 1918 II. — BENEKE, R.: Diskussionsbemerkungen zum STERNBERGSchen Vortrag. Verh. dtsh. path. Ges. 13, 105 (1909). — Über Herzbildung und Herzmißbildung als Funktionen primärer Blutstromformen. Beitr. path. Anat. 67, 1 (1920). — BITTORF u. FORSCHBACH: Münch. med. Wschr. 1910 I. — BLANC, LE: Beitr. Klin. Tbk. 50. — BOCK, ANTON: Beiträge zur Kenntnis der angeborenen Herzfehler. Inaug.-Diss. Gießen 1910. — BORN, G.: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Säugetierherzens. Arch. mikrosk. Anat. 33, 284 (1889). — BORST: Ein Cor triatriatum. Verh. dtsh. path. Ges. 9, 178 (1905). — BROMER: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN u. ZSCHIESCHÉ.

CAMPBELL and POULTON: Quart. J. Med. 1926, 20, 27, 49, 78. — CHIARI, H.: Über ein Cor triloculare (univentriculare biatriatum) bei einem 4 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben. Jb. Kinderheilk. 14, 219 (1879). — Einmündung der rechtsseitigen Pulmonalvenen in den rechten Vorhof. Defekt im Septum atriorum. Jb. Kinderheilk. 15, 319 (1880). — Über eine seltene, nämlich durch tiefe Intertrabekularlücken vermittelte Kommunikation der beiden Ventrikel bei einem 1 Jahre alten Mädchen. Jb. Kinderheilk. 16, 448 (1881). — CHRISTIANSEN, DOUGLAS and HALDANE: J. of Physiol. 48, 244 (1914). — CHURCHILL: Siehe DRINKER u. CHURCHILL. — COBET: Dtsch. Arch. klin. Med. 144, 126 (1924).

DOUGLAS: Siehe CHRISTIANSEN, DOUGLAS u. HALDANE. — DRINKER, CHURCHILL and FERY: Amer. J. Physiol. 77, 590 (1920). — DUBROW: J. amer. med. Assoc. 90, 1364 (1928). — DURIG: Zbl. Physiol. 1903. — Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1923.

EBSTEIN: Über einen seltenen Fall von Insuffizienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Mißbildung derselben. Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med. 1866. — EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929. — EISENMENGER: Zit. nach v. MÖNCKEBERG: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — EPPINGER, H.: Das Emphysem der Lunge. Prag. Z. prakt. Heilk. 132 (1876). — Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Lungen und der Bronchien. Erg. Path. 3, 137 (1895). — Krankheiten der Lungen und der Bronchien. Erg. Path. 3 II, 32 (1896). — Allgemeine und spezielle Pathologie des Zwerchfells. NOTHNAGEL's spezielle Pathologie und Therapie, Suppl.-Bd. 1. Wien 1911. — EPPINGER, KISCH u. SCHWARZ: Klin. Wschr. 1926 II, 1316. — Das Versagen des Kreislaufs. Berlin 1927. — EPPINGER, v. PAPP u. SCHWARZ: Asthma cardiale. Berlin 1924. — EPSTEIN: Beitrag zu den Bildungsfehlern des Herzens. Z. Kinderheilk. 1886. — ERNSTENE: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN u. ZSCHIESCHÉ.

FERY: Siehe DRINKER, CHURCHILL u. FERY. — FORSCHBACH: Siehe BITTORF u. FORSCHBACH. — FORSCHBACH u. KOLOCZEK: Symptomatologie des offenen Ductus Botalli. Münch. med. Wschr. 1916 II, 1617. — FRAENKEL: Zit. nach v. MÖNCKEBERG: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II.

GEIPEL, P.: Ein Beitrag zur Lehre des Situs transversus. Festschr. zum 50jährigen Bestehen des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt 1899, S. 373. — Weitere Beiträge zum Situs transversus und zur Lehre von den Transpositionen der großen Gefäße des Herzens. Arch. Kinderheilk. **35**, 190. — GELLERT, PH.: Der Defekt im Septum primum atriorum des Herzens. Frankf. Z. Path. **23**, 287 (1918). — GEPPERT: Siehe ZUNTZ u. GEPPERT. — GERHARDT: Arch. f. exper. Path. **44/45**. — Z. klin. Med. **55** (1904). — GERHARDT, D.: Z. ärztl. Fortbildg **19**, 7. — GERMAN: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN u. ZSCHIESCHÉ. — GROEDEL: Münch. med. Wschr. **1911 I**. — Röntgendiagnostik der inneren Medizin. München: J. F. Lehmann 1924. — GROEDEL, TH. u. J. G. MÖNCKEBERG: Ein Fall von kongenitaler Pulmonalstenose usw. Zbl. Herzkrkh. **45**, 1 (1913). — GROSSE, KARL: Einige seltene Mißbildungen am Herzen. Inaug.-Diss. Jena 1919. — GRUBER, W.: Ein Fall von Einmündung der Vena pulmonalis dextra superior in die Vena Cava superior. Virchows Arch. **68**, 284 (1876). — Duplicität der Vena Cava superior usw. Virchows Arch. **81**, 462 (1880). — Duplizität der Vena Cava superior bei Verschuß der Mündung usw. Virchows Arch. **99**, 460 (1885).

HALDANE: Siehe CHRISTIANSEN, DOUGLAS u. HALDANE. — HART, C.: Über die Defekte im oberen Teile der Kammerscheidewand des Herzens mit Berücksichtigung der Perforation des häutigen Septums. Virchows Arch. **181**, 51 (1905). — Über die totale Obliteration des Aortenisthmus. Med. Klin. **1920 II**. — HECHT: Zit. nach v. MÖNCKEBERG: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — HERXHEIMER, G.: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. ERNST SCHWALBES Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Bd. III, Teil 2, Kap. 4. Jena 1910. — HERZOG: Zit. nach v. MÖNCKEBERG: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — HICKMANN: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — HIRSCH: Siehe STADLER u. HIRSCH. — HIS, jun.: Die Tätigkeit des embryonalen Herzens und dessen Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arb. med. Klin. Leipzig 1893. — HIS: Anatomie menschlicher Embryonen, Bd. I—III. Leipzig 1880—1895. — HOFFMANN: Emphysem und Atelektase. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 14, 2. Hälfte. 1900. — HOFFMANN, AUGUST: Funktionelle Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. Wiesbaden 1910. — HUEBSCHMANN, P.: Zwei Fälle von seltener Herzmißbildung (sog. Tricuspidalverschuß). Verh. dtsh. path. Ges. **18**, 174 (1921). — HÜLSE, W.: Beitrag zur Kenntnis der totalen Persistenz des Truncus arteriosus communis. Virchows Arch. **225**, 16 (1918).

JAFFÉ: Ein Fall von kongenitalem Defekt der Vorhofscheidewand und Rechtslage der Aorta. Inaug.-Diss. Leipzig 1911. — Fall von Mißbildung des Herzens und der Gefäße. Z. Anat. **60**, 1 (1921). — JANZEN: Über Morbus coeruleus. Zbl. Herzkrkh. **10**, 5 (1918). — JENSEN, HANS: Ein Cor biloculare. Inaug.-Diss. Gießen 1912. — JORES, L.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — JOST, JOHANNES: Zur Kasuistik der angeborenen Fehler des linken Herzens. Inaug.-Diss. Gießen 1896.

KEITH and FLACK: The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. J. Anat. a. Physiol. **41** (1907). — KOLOCZEK: Siehe FORSCHBACH u. KOLOCZEK. — KREHL, L. v.: Pathologische Physiologie, Bd. II. — KÜHNE, MARIE: Über zwei Fälle kongenitaler Atresie des Ostium venosum dextrum. Jb. Kinderheilk. **63**, 235 (1906). — KÜLBS: BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. II, Teil 1, S. 411. 1928.

LEBERT: Die Krankheiten der Arterien. VIRCHOWS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 5, Teil 2, S. 1. — LEIMDÖRFER: Siehe PORGES, LEIMDÖRFER u. MARCOVICI. — LESCHKE, ERICH: Münch. med. Wschr. **1931 II**, 2117. — LICHTHEIM: Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluß auf den Blutdruck. Berlin 1876. — LOCHTE: Beitrag zur Kenntnis des Situs transversus partialis und der angeborenen Dextrocardie. Beitr. path. Anat. **16**, 189. — Ein Fall von Situs viscerum irregularis. Beitr. path. Anat. **24**, 187. — LUNDGAARD og SCHIERBECK: Hosp.tid. (dän.) **65**, 529 (1922). — Acta med. scand. (Stockh.) **58**, 541 (1923).

MANN: Cor triloculare biatriatum. Beitr. path. Anat. **6**, 485 (1889). — MARCOVICI: Siehe PORGES, LEIMDÖRFER u. MARCOVICI. — MENICANTI: Zit. nach STRUBELL-HARKORT: 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. — MICHAELSOHN, A.: Einmündung aller Lungenvenen

in die persistierende Vena cava superior sinistra und Cor biloculare. Frankf. Z. Path. **23**, 222 (1920). — MIURA: Ein Fall von angeborenen Herzanomalien. Virchows Arch. **115**, 353 (1889). — MOBITZ: Ermittlung des Herzschlagvolumens des Menschen durch Einatmung von Äthyljodid. Klin. Wschr. **1926 I**. — MÖNCKEBERG, J. G. v.: Demonstration eines Falles von angeborener Stenose des Aortenostiums. Verh. dtsh. path. Ges. **11**, 224 (1907). — Einige Komplikationen bei angeborener Stenose des Isthmus der Aorta. Verh. dtsh. path. Ges. **11**, 267 (1907). — Über die sogenannten abnormen Sehnenfäden im linken Ventrikel des menschlichen Herzens und ihre Beziehungen zum Atrioventrikulärbündel. Verh. dtsh. path. Ges. **12**, 160 (1908). — Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Herzens. Verh. dtsh. path. Ges. **14**, 64 (1910). — Herzmißbildungen. Jena: Gustav Fischer 1912. — Zur Entwicklungsgeschichte des Atrioventrikulärsystems. Verh. dtsh. path. Ges. **16**, 228 (1913). — Über eine seltene Anomalie des Coronararterienabganges. Zbl. Herzkrkh. **6**, 441 (1914). — Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des Atrioventrikulärsystems und zu seinem Verhalten bei schweren Mißbildungen des Herzens. Zbl. Herzkrkh. **7**, 273 (1915). — Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des Atrioventrikulärsystems. Zbl. Herzkrkh. **7**, 191 (1915). — Über das Verhalten des Atrioventrikulärsystems im Cor triloculare triatriatum usw. Stud. Path. Entw. **2**, 448 (1920). — Das Verhalten des Sinusknotens bei Fehlen der Vena cava superior dextra und Persistenz der Vena cava superior sinistra. Beitr. path. Anat. **50**, 537 (1921). — Das spezifische Muskelsystem im menschlichen Herzen. Erg. Path. **19 II**, 328 (1921). — MÜHLBÄCHER: Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1655. — MÜLLER, HERMANN: Zur Klinik und pathologischen Anatomie des unkomplizierten offenen Septum ventriculorum. Dtsch. Arch. klin. Med. **133**, 316 (1920). — MÜLLER, OTFRIED: Arteriosklerose. Dtsch. Klin. **12**. — MÜNTZE, v.: Zit. nach v. MÖNCKEBERG: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II.

NEUDA, P.: Z. klin. Med. **106**, 28 (1927).

ORTH, J.: Drei menschliche Mißgeburten. Virchows Arch. **54**, 492 (1872). — Zwei Fälle von Defekt im Septum ventriculorum nebst Verengerung der Lungenarterienbahn. Virchows Arch. **82** (1880). — OTT, M.: Ein Fall von Einmündung des Sinus coronarius in den linken Vorhof. Arch. Entw.mechan. **29** (1909).

PALTAUF: Dextrocardie und Dextroversio cordis. Wien. klin. Wschr. **1901 II**, 1032. — Über einen seltenen Defekt in der Vorhofscheidewand. Verh. dtsh. path. Ges. **16**, 249 (1913). — PAPP, v.: Siehe EPPINGER, v. PAPP u. SCHWARZ. — PETERS and BARR: Studies of the respiratory mechanism in cardiac dyspnea. Amer. J. Physiol. **54**, Nr 2 (1920). — PIETZSCH, JOH.: Über zwei Fälle von Atresia ostii aortae congenita. Inaug.-Diss. Freiburg. Zit. nach MÖNCKEBERG. — PORGES, LEIMDÖRFER u. MARCOVICI: Über die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. Z. klin. Med. **73**, 389. — POULTON: Siehe CAMPBELL u. POULTON. — PRATT: Amer. J. med. Sci. **164**, Nr 2 (1922). — Trans. Assoc. amer. Physicians **37**, 182 (1922). — PREISZ: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzanomalien. Beitr. path. Anat. **7**, 245 (1889).

RECKLINGHAUSEN, v.: Arch. f. exper. Path. **46**, 78 (1901). — ROKITANSKY: Über Defekte der Scheidewand der Vorhöfe. Med. Jb. (STRICKER) **1871**, 108. — Die Defekte der Scheidewände des Herzens. Wien 1875. — ROMBERG, v.: Die Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße, 1925. — ROMINGER: Ein Beitrag zur Diagnostik angeborener Herzanomalien. Mschr. Kinderheilk. **18**, Nr 5 (1920). — RUBOW: Die kardiale Dyspnoe. Erg. inn. Med. **3** (1909). — RUGE, HANS: Über Defekte der Vorhofscheidewand des Herzens. Virchows Arch. **126**, 323 (1891).

SATO, SHIRO: Über die Entwicklung der Atrioventrikularklappen und der Pars membranacea unter Berücksichtigung zugehöriger Herzmißbildungen. Anat. H. **50**, 145 (1914). — SCHELENZ, C.: Ein neuer Beitrag zur Kenntnis des Situs viscerum inversus partialis. Berl. klin. Wschr. **1909 I**, 788. — SCHIERBECK: Siehe LUNDGAARD u. SCHIERBECK. — SCHLAEPFER: Dtsch. Arch. klin. Chir. **164**, 240 (1931). — SCHMINCKE, ALEXANDER: Kongenitale Herzhypertrophie, bedingt durch diffuse Rhabdomyombildung. Beitr. path. Anat. **70**, 515 (1922). — SCHOEN: Münch. med. Wschr. **1930 I**, 45. — SCHWALBE, E.: Die Morphologie der Mißbildungen. Jena: Gustav Fischer 1906. — SCHWARZ: Siehe EPPINGER, v. PAPP u. SCHWARZ u. EPPINGER, KISCH u. SCHWARZ. — SEEMANN: Beitr. path. Anat. **78**, 526 (1927). — SIEBECK, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **100**, 204 (1910). — SIMMONDS, M.: Über kongenitale primäre Herzhypertrophien. Münch. med. Wschr. **1899 I**, 108. — Verh. dtsh. path. Ges. **11**, 274 (1907). — SPEHL: Zit. nach STRUBELL-HARKORT: 8. Tagg dtsh. Ges. Kreislaufforsch. SPOLVERINI u. BARBIERI: Über die angeborenen Herzfehler. Jb. Kinderheilk. **56**, 473

(1902). — STADLER: Die Mechanik der Herzklappenfehler. *Erg. inn. Med.* **5** (1910). — STADLER u. HIRSCH: Meteorismus und Kreislauf. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **15**, 448. — STEPP: *Med. Klin.* **1934 I**, 109. — STEPP u. A. WEBER: Zur Klinik des persistierenden Ductus Botalli. *Dtsch. med. Wschr.* **1917 II**. — STERNBERG, CARL: Beiträge zur Kenntnis der angeborenen Herzfehler. *Verh. dtsch. path. Ges.* **13**, 118 (1909). — Über selbständige Persistenz des Ductus Botalli. *Verh. dtsch. path. Ges.* **14**, 357 (1910). — Cor triatriatum biventriculosum. *Verh. dtsch. path. Ges.* **16**, 256 (1913). — STOEBER, HANS: Ein weiterer Fall von Cor triatriatum mit eigenartig gekreuzter Mündung der Lungenvenen. *Virchows Arch.* **193**, 252 (1908). — STÖLKER: Über die angeborene Stenose der Arteria pulmonalis. *Inaug.-Diss.* Bern 1864. — STRAUB, H.: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. V, Teil 4, S. 1. — *Arch. ges. Physiol.* **143**, 69 (1911). — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **121** (1917). — *Erg. inn. Med.* **25**, 1 (1924). — Pathologie der Herzarbeit. *Verh. dtsch. pharm. Ges.* **1928**. — STRUBELL-HARKORT: 8. Tagg dtsch. Ges. Kreislaufforsch. — SUDHOFF, TH.: Zur Kasuistik der kongenitalen Atresie des Conus arteriosus dexter und des Pulmonalarterienostiums. *Inaug.-Diss.* Gießen 1911.

TIGERSTEDT, ROBERT: Die Physiologie des Blutkreislaufs, 2. Aufl., Bd. 1. 1921. — Die Physiologie des Blutkreislaufs, 2. Aufl., Bd. 4. Berlin: Otto de Gruyter 1923. — TOYAMA: Tigerstedts *Erg. Physiol.* **2** (1903). — TRAUBE: Die Symptome der Krankheiten des Respirations- und Zirkulationsapparates, 1867. — *Ges. Beitr. Path. u. Physiol.* **3**, 81 (1878).

VIRCHOW, R.: Hypertrophie des Herzens (Bukardie). *Berl. klin. Wschr.* **1896 I**, 179.

WAGNER, K.: Eine sehr seltene Gefäßanomalie. *Arch. f. Anat., Suppl.-Bd.* **1915**, 155. — WAGNER, L.: Ein Fall von kongenitaler Atresie der Arteria pulmonalis kombiniert mit Tricuspidalstenose bei geschlossener Kammerwand. *Inaug.-Diss.* Gießen 1899. — WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN and ZSCHIESCHÉ: *Amer. J. Physiol.* **109**, 236 (1934). — WEBER, A.: Siehe STEPP u. WEBER. — WICHMANN: *Zit. nach v. MÖNCKEBERG: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2.* — WIELAND, EMIL: Zur Klinik und Morphologie der angeborenen Tricuspidalstenose. *Jb. Kinderheilk.* **79**, 320 (1914). — WINTERSTEIN: *Pflügers Arch.* **138**, 167 (1911). — *Biochem. Z.* **70**, 45 (1915). — WIRTH, AMANDUS: Ein Fall von totaler Persistenz des Truncus arteriosus communis. *Inaug.-Diss.* Gießen 1912.

ZEIDLER: Drei Fälle von kongenitalem Defekt der Vorhofscheidewand. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **131**, 85 (1919). — ZSCHIESCHÉ: Siehe WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN u. ZSCHIESCHÉ. — ZUNTZ u. GEPPERT: Über die Regulation der Atmung. *Pflügers Arch.* **42**, 189.

4. Die anatomischen Veränderungen primärer Behinderung der Lungendurchblutung.

ASCHOFF: *Pathologische Anatomie*, 6. Aufl. Jena 1923.

BACHMANN: Die Veränderungen der inneren Organe bei hochgradigen Skoliosen und Kyphoskoliosen. Stuttgart 1899. — BARTHELIS: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **4**, 265 (1868). — BRUNS, O.: *Z. f. exper. Path. u. Ther.* **7** (1909). — *Beitr. Klin. Tbk.* **1909**, 12. — *Münch. med. Wschr.* **1910 II**, 2169. — *Med. Klin.* **1910 II**. — *Berl. klin. Wschr.* **1910 I**. — *Dtsch. med. Wschr.* **1911 II**, 2214. — *Münch. med. Wschr.* **1911 II**. — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **107** (1912); **108** (1912).

CARLSTROEM: *Beitr. Klin. Tbk.* **22** (1912).

DIETRICH, KURT: *Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **1931**, 121; **1932**, 158. — *Votr. med. Ges. Magdeburg*, 14. Dez. 1933. — *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 541. — DUBROW: *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1364 (1928).

EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929.

GERHARDT, D.: *Z. ärztl. Fortbildg* **19**, 7. — *Arch. f. exper. Path.* **44**; **45**. — *Z. klin. Med.* **55**, 195 (1904).

KIRCH, E.: 47. Tagg dtsch. Ges. inn. Med. **1935**.

LEICHTENSTERN: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **25** (1880). — LICHTHEIM: Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluß auf den Blutdruck. Berlin 1876.

ROHRER: *Schweiz. med. Wschr.* **1921 I**, 765. — Physiologie der Atembewegung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2. Berlin 1925. — ROSENBACH: Die Erkrankungen des Bauchfells. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 14, 1. 1894.

SCHIEFFERDECKER: Untersuchungen des menschlichen Herzens in verschiedenen Lebensaltern in bezug auf die Größenverhältnisse der Fasern und Kerne. Pflügers Arch. **165** (1916). SCHLAEPFER: Dtsch. Arch. klin. Chir. **164**, 240 (1931). — STAEHELIN: BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2, Teil 1, 1. Berlin: Julius Springer 1930. — STAEMMLER, M.: Die Thromboendarteritis obliterans der Lungenarterien. Klin. Wschr. **1937 II**, 1669. — Gibt es eine primäre Hypertonie im kleinen Kreislauf? Arch. Kreislaufforsch. **3**, 125 (1938).

TROUSSEAU: Clin. méd. Paris **1868**.

VOLHARD, F.: Verh. Kongreß inn. Med. **1908**, 530.

III. Allgemeine klinische Erscheinungen bei Durchblutungsstörungen der Lungen.

ANTHONY: Beitr. Klin. Tbk. **67**, 711 (1927). — Untersuchungen über Lungenvolumina und Lungenventilation. Dtsch. Arch. klin. Med. **167**.

BARACH, A. L. and M. N. WOODWELL: Studies in oxygen therapy with determinations of the blood gases. Mitt. 1—3. Arch. int. Med. **28**, 367, 394, 421 (1921). — BARR: Siehe PETERS u. BARR. — BASCH, v.: Physiologie und Pathologie des Kreislaufs. Wien 1892. — BEANES: Siehe CHRISTIE u. BEANES. — BENEDICT: Basal metabolism: The modern measure of the vital activity. Sci. Monthly **27** (1928). — BOHR: Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, 385 (1907). — BOOTHBY and SANDIFORD: Boston med. J. **185**, 337 (1921). — BOYCOTT, A. E. and HALDANE: J. of Physiol. **37**, 355 (1908). — BRAUER, L.: Beitr. Klin. Tbk. **46** (1921). — Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **44**, 124 (1932). — BREUER: Siehe HERING u. BREUER. — BRUNS, O.: Die Bedeutung der spirometrischen Untersuchung von Emphysematikern und Herzkranken. Med. Klin. **1910 II**. — Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel bei Erkrankungen der Lungen und der luftzuführenden Wege. Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 468 (1912). — Über die Blutzirkulation in der atelektatischen Lunge. Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 469 (1912).

CAMPELL, HUNT and POULTON: An examination of the blood gases and respiration in disease, with reference to the causes of breathlessness and cyanosis. J. of Path. **26**, 234 (1923). — CAMPELL and POULTON: Arterial CO₂-tensions. J. of Physiol. **54**, 69 (1920). — The relation of oxyhaemoglobin to the CO₂ of the blood. J. of Physiol. **54**, 152 (1920). — CHRISTIE and BEANES: Arch. int. Med. **25**, 306 (1920).

DAVIES: Siehe MEAKINS u. DAVIES. — DREYER: Lancet **1919 II**, 227. — DU BOIS, E. and D.: Arch. int. Med. **15**, 868 (1915); **17**, 863 (1916).

EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929. — EMERSON and GREEN: Vitalcapacity of children. Zit. bei ANTHONY. — EPPINGER u. SCHILLER: Wien. Arch. klin. Med. **2**, 581 (1921).

FILEHNE: Das CHEYNE-STOKESSsche Atmungsphänomen. Berl. klin. Wschr. **1874 I**.

GREEN: Siehe EMERSON u. GREEN.

HALDANE, I. B. S.: J. of Physiol. **55**, 265 (1921). — Respiration. New Haven 1922. — HARROP, G. A.: The oxygen and carbon dioxide content of arterial and venous blood in normal individuals and in patients with anemia and heart disease. J. of exper. Med. **30**, 241 (1919). — HÜRTER: Untersuchungen am arteriellen menschlichen Blute. Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 1 (1912). — HUNT: Siehe CAMPPELL, HUNT u. POULTON.

JANSEN: Siehe KNIPPING, STROMBERGER u. JANSEN. — JARLÖV, E.: Sur l'équilibre acido-basique du sang humain, étudié dans les rapports avec diverses affections. C. r. Soc. Biol. Paris **84**, 156 (1921).

KNIPPING, H. W.: Die Untersuchung der Ökonomie der Muskelarbeit bei Gesunden und Kranken. Z. exper. Med. **66**, H. 3/4. — KNIPPING, LEWIS u. MONCRIEFF: Über die Dyspnoe. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 1. — KNIPPING u. KOWITZ: Klinische Stoffwechseltechnik. Berlin: Julius Springer 1928. — KNIPPING u. RONA: Stoff- und Energiewechsel. Berlin: Julius Springer 1928. — KNIPPING, STROMBERGER u. JANSEN: Klinische Untersuchungen über Atmung und Blutgase. Beitr. Klin. Tbk. **80**, 3 (1932). — KOWITZ: Siehe KNIPPING u. KOWITZ. — KROETZ, CHR.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1929**; **1931**; **1933**. — KROGH, A.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **20**, 279 (1908); **23**, 179, 193, 200, 217, 224, 236, 248 (1910). — ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 4, Teil 10, S. 179. 1920. — Wien. klin. Wschr. **1922 II**, 290. — KROGH u. LINDHARD: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **27**, 100 (1912). — J. of Physiol. **47**, 431 (1913). — KROGH and LILJESTRAND: Biochem. Z. **104**, 300 (1920).

LE BLANC: Beitr. Klin. Tbk. **50**, 21 (1921). — LEWIS: Siehe KNIPPING, LEWIS u. MONCRIEFF. — LILJESTRAND: Siehe KROGH u. LILJESTRAND. — LINDHARD: Proc. phys. Soc. Juni 1914. — J. of Physiol. **48**. — Siehe KROGH u. LINDHARD. — LOEWY: Arch. ges. Physiol. **58**, 416 (1894). — LUNDGAARD, CHR.: Die Reaktion des Blutes. Biochem. Z. **41**, 247 (1912). — Studies of oxygen in the venous blood. Mitt. 2, 3, 4, 5. J. of exper. Med. **27**, 179, 199, 219 (1918); **30**, 147 (1919). — Studies of cyanosis. Mitt. 1—3. J. of exper. Med. **30**, 259, 271, 295 (1919). — LUNDGAARD u. SCHIERBECK: Acta med. scand. (Stockh.) **58**, 470 (1923). — LUNDGAARD and VAN SLYKE: J. of exper. Med. **27**, 87 (1918). — Cyanosis. Medicine Monographs. Baltimore: Williams and Wilkins 1923.

MEAKINS, J. and H. W. DAVIES: Observations on the gases in human arterial and venous blood. J. of Path. **23**, 451 (1920). — Observations on the gases in human arterial blood in certain pathological pulmonary conditions and their treatment with oxygen. J. of Path. **24**, 79 (1921). — Respiratory function in disease. Edinbourg and London 1925. — MEEH: Z. Biol. **15**, 425, 448 (1879). — MOBITZ: Klin. Wschr. **1926 I**. — Z. Kreislaufforsch. **19** (1927). — MONCRIEFF: Siehe KNIPPING, LEWIS u. MONCRIEFF. — MÜLLER, O.: Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche. Stuttgart 1922. — MYERS: Vital capacity of the lung. Baltimore 1925. — Amer. Rev. Tbc. **9**, 49, 57, 35, 184; **11**, 64.

PEMBREY and ALLEN: Observation upon CHEYNE-STOKES' respiration. J. of Physiol. **32**, 18 (1905). — PETERS, J. P. and BARR: Studies of the respiratory mechanism in cardiac dyspnoea. Mitt. 1—3. Amer. J. Physiol. **54**, 307, 335, 345 (1920). — POULTON: Siehe CAMPBELL u. POULTON u. CAMPBELL, HUNT u. POULTON.

REIN, H.: Physiologie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1938. — ROHRER: BETHE, BERGMANN u. ELLINGERS Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. II; Atmung. — RONA: Siehe KNIPPING u. RONA. — RUBNER: Z. Biol. **17**, 217 (1881); **19**, 320 (1883). — RUBOW: Erg. inn. Med. **3** (1909).

SANDIFORD: Siehe BOOTHBY u. SANDIFORD. — SCHIERBECK. — Siehe LUNDGAARD u. SCHIERBECK. — SCHILLER: Siehe EPPINGER u. SCHILLER. — SCHOEN: Münch. med. Wschr. **1930 II**. — SIEBECK, R.: Die Dyspnoe durch Stenose der Atmungswege, II. Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 219 (1909). — Über den Gasaustausch zwischen der Außenluft und den Alveolen. Z. Biol. **55**, 267 (1910). — Über die Bedeutung und Bestimmung des schädlichen Raumes bei der Atmung. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **25**, 81 (1911). — Die Lungenventilation beim Emphysem. Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 309 (1911). — Die funktionelle Bedeutung der Atemmechanik und die Lungenventilation bei kardialer Dyspnoe. Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 252 (1912). — SLYKE, VAN: Siehe LINDHARD u. VAN SLYKE. — SONNE, C.: Über die Sauerstoffmangelpolympnoe und deren Bedeutung für den Organismus. Z. klin. Med. **72**, 320 (1911). — Über die Bestimmung des Unterschiedes zwischen arterieller und venöser Kohlensäurespannung unter normalen und pathologischen Verhältnissen, sowie über die Anwendung dieses Unterschiedes zur Messung von Veränderungen in der Größe des Minutenvolumens. Dtsch. Arch. klin. Med. **124**, 358 (1918). — Klinische Funktionsuntersuchung der Lungen. BRUGSCH-SCHITTENHELMs Klinische Laboratoriumstechnik, Bd. III. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928. — SONNE u. JARLÖV: Untersuchungen über die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere solchen, die mit Dyspnoe oder anderen Zeichen kardialer oder renaler Insuffizienz verbunden sind. Dtsch. Arch. klin. Med. **124**, 379 (1918). — STRAUB, H.: Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. Erg. inn. Med. **25**, 1 (1924). — STRAUB u. MEIER: Die Alkalireserve der Nierenkranken. Biochem. Z. **124**, 159 (1921). — Zur Pathogenese des periodischen Atmens. Dtsch. med. Wschr. **1922 I**. — Blutreaktion und Dyspnoe bei Nierenkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 208 (1922). — Blutgasanalysen, XI. Biochem. Z. **134**, 606 (1923). — Blutgasanalysen, XII. Biochem. Z. **135**, 224 (1923). — Blutgasanalysen, XIV. Biochem. Z. **139**, 302 (1923). — STROMBERGER: Siehe KNIPPING, STROMBERGER u. JANSEN.

WALTER, F.: Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. **7**, 148 (1877). — WEST: Arch. int. Med. **25**, 306 (1920). — WINTERSTEIN: Die automatische Tätigkeit der Atemzentren. Pflügers Arch. **138**, 159 (1911). — Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Pflügers Arch. **138**, 167 (1911). — Neue Untersuchung über die physikalisch-chemische Regulierung der Atmung. Biochem. Z. **70**, 45 (1915). — Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Pflügers Arch. **187**, 293 (1921). — WOODWELL: Siehe BARACH u. WOODWELL.

ZUNTZ, N.: Über die Bedeutung des Sauerstoffmangels und der Kohlensäure für die Innervation der Atmung. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1897**, 379.

IV. Spezielle Pathologie und Klinik der Durchblutungsstörungen der Lunge.

A. Anämie, Hyperämie, Ödem.

ASSMANN: Erfahrungen über Röntgenuntersuchungen der Lungen. Jena 1914. — AUER u. GATES: J. of exper. Med. **26**, 201 (1917).

BARBONNAIX: Siehe MÉRY u. BARBONNAIX. — BASCH, v.: Die Physiologie und Pathologie des Kreislaufs. Wien 1892. — BESANÇON u. DE JOUG: Literatur bei AUSTROGESILO: Z. klin. Med. **76**, 423; CARRIÈRE: Rev. Méd. **1898**, 765, 951; ferner **1899**, 54; HARRIES: Congestions pulmonaires. ROGERS-WIDAL-TEISSIERS Nouv. Traité de Méd., Tome 11, p. 414. 1923; HOCHHAUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 589 (1911); MÉRY u. BARBONNAIX: Congestion pulmonaire et Spléno-pneumonie. BROUARDEL-GILBERT-THOINOTS Nouv. Traité de Méd., Tome 29, p. 715, 763. 1910. BLANC, LE: Beitr. Klin. Tbk. **50**, 21 (1921).

CAMESCASSE: Monde méd. **544**, 198 (1918). — CARRIÈRE: Rev. Méd. **1898**, 765, 951; **1899**, 54. — CEELLEN, W.: Die Kreislaufstörungen der Lungen. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie, Bd. 3, Teil 1. 1931. — COHNHEIM: Vorlesungen über allgemeine Pathologie, 2. Aufl., Bd. 2, S. 161. Berlin 1882. — CORNIL u. RANVIER: Manuel d'histologie pathologique. Paris 1884.

DAVIES: Siehe MEAKINS u. DAVIES. — DIETRICH, ELSE: Fortschr. Röntgenstr. **36**, 990 (1927). — DUPRÉ: Literatur bei AUSTROGESILO: Z. klin. Med. **76**, 423 u. CARRIÈRE, HARRIES, HOCHHAUS u. MÉRY u. BARBONNAIX, siehe dort.

EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929. — EINBRODT, I. C. — ESSER: Arch. f. exper. Path. **49**.

FREY, v.: Die pathologischen Lungenveränderungen nach Lähmung der Nervi vagi. Leipzig 1877.

GALDI: Dtsch. Arch. klin. Med. **75**, 256. — GATES: Siehe AUER u. GATES. — GERHARD, D.: Arch. f. exper. Path. **44**; **45**. — Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Lungenkreislauf und von der mechanischen Wirkung pleuritischer Ergüsse. Z. klin. Med. **55** (1904). — GLASS: Arch. f. exper. Path. **136** (1928). — GRANCHER: Literatur bei AUSTROGESILO: Z. klin. Med. **76**, 423 und CARRIÈRE, HARRIES, HOCHHAUS u. MÉRY u. BARBONNAIX. — GUINARD et TEISSIER: J. Physiol. et Path. gén. **3** (1901).

HARRIES: Congestions pulmonaires. ROGER-WIDAL-TEISSIER: Nouv. Traité de Méd., Tome 11, p. 401. 1923. — HERING: Akad. Sitzgsber. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **64** (1871). — HESS: Wien. klin. Wschr. **1918 I**. — HOCHHAUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 589 (1911).

JORES: Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1903. — Arterien. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie, Bd. 2. 1924. — JOUG, DE: Siehe BESANÇON u. DE JOUG. — JÜRGENS: Z. exper. Med. **25**, 123 (1921).

KOTOWSCHTSCHIK: Z. exper. Path. u. Ther. **13**, 411 (1913). — KRAUS, F.: Die spezielle Pathologie und Therapie. KRAUS-BRUGSCH' Handbuch der inneren Medizin, 1923. — KRAUS u. ZONDEK: Klin. Wschr. **1924 I**, 707. — KRAUS, WOLLHEIM u. ZONDEK: Klin. Wschr. **1924 I**, 735.

LAQUEUR: Siehe MAGNUS u. LAQUEUR. — LLOPART: Vergiftungen durch nitrose Gase. Inaug.-Diss. Zürich 1912. — LOEWI, O.: Arch. f. exper. Path. **82**, 131 (1918). — Pflügers Arch. **188**, 87 (1921).

MAGNUS u. LAQUEUR: Z. exper. Med. **13**, 200 (1921). — MEAKINS and DAVIES: Observations on the gases in human arterial and venous blood. J. of Path., **23**, 451 (1920). — Observations on the gases in human arterial blood in certain pathological pulmonary conditions and their treatment with oxygen. J. of Path. **24**, 79 (1921). — Respiratory Function in Disease. Edinburgh and London 1925. — MÉRY et BARBONNAIX: Congestion pulmonaire et Spléno-pneumonie. BROUARDEL-GILBERT-THOINOTS Nouv. Traité de Méd., Tome 29, p. 715, 763. 1910. — MODRAKOWSKI: Pflügers Arch. **158**, 527 (1914). — MUNTSCHE: Kampfgasvergiftungen.

POSSELT: Münch. med. Wschr. **1908 II**, 1625. — Die Erkrankungen der Lungenschlagader. Erg. Path. **13**, 298 (1909). — Wien. Arch. inn. Med. **11**, 356 (1925). — POTAIN: Literatur bei AUSTROGESILO: Z. klin. Med. **76**, 423 u. CARRIÈRE, HARRIES, HOCHHAUS u. MÉRY u. BARBONNAIX.

RANVIER: Siehe CORNIL u. RANVIER. — REHFISCH: Z. exper. Med. **50**, H. 3/4. — RIEDER: I. c.

SAHLI: Arch. f. exper. Path. **19**, 433. — Z. klin. Med. **13**, 482. — SCHJERNING: Beitr. Klin. Tbk. **50**, 96 (1922). — SCHUNTERMANN, C. E.: Die Lungenentzündung. Z. Immun., Allergie u. Inf.krkh., Sonderheft **4**, H. 1/3 (1933). — Experimentelle Untersuchungen über den Synergismus zwischen Calcium und Digitalis am intakten Warmblüter. IV. Mitt. Z. exper. Med. **96**, 520 (1935). — STAEHELIN: Jkurse ärztl. Fortbildg **1920**, Februar-H. — Die Erkrankungen der Trachea, der Bronchien, der Lungen und der Pleuren. BERGMANN-STAEHELINs Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2, 2. Berlin: Julius Springer 1930. — STAEMMLER, M.: Gibt es eine primäre Hypertonie im kleinen Kreislauf? Arch. Kreislaufforsch. **3**, 125 (1938). — STEINBERG: Beitr. path. Anat. **82**, 307, 444 (1929). — Ströhr, jun.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 4, 1. Berlin 1925.

TEISSIER: Siehe GUINARD u. TEISSIER. — TYSON: Lancet **1922 I**, 859.

WELCH: Zur Pathologie des Lungenödems. Virchows Arch. **72** (1878). — WOLLEZ: Literatur bei AUSTROGESILO: Z. klin. Med. **76**, 423 u. CARRIÈRE, HARRIES, HOCHHAUS u. MÉRY u. BARBONNAIX. — WOLF: Pflügers Arch. **105**. — WOLLHEIM: Siehe KRAUS, WOLLHEIM u. ZONDEK.

ZONDEK: Dtsch. med. Wschr. **1921 I**, 855. — Siehe KRAUS u. ZONDEK u. KRAUS, WOLLHEIM u. ZONDEK.

B. Infarkt und Emphysem.

AMEUILLE: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 485 (1920).

BARACH and WOODWELL: Arch. int. Med. **28**, 394 (1921). — BECKER: Inaug.-Diss. Marburg 1911. — Beitr. Klin. Tbk. **29**. — BEITZKE: Respirationsorgane. L. ASCHOFFs Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2. Jena: Gustav Fischer 1919. — Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 91 (1925). — BITTORF u. FORSCHBACH: Münch. med. Wschr. **1910 I**. — BRUNS, O.: Z. exper. Path. u. Ther. **7** (1909). — Beitr. Klin. Tbk. **1909**, 12. — Münch. med. Wschr. **1910 II**, 2169. — Med. Klin. **1910 I**. — Berl. klin. Wschr. **1910 I**. — Dtsch. med. Wschr. **1911 II**, 2214. — Münch. med. Wschr. **1911 II**. — Dtsch. Arch. klin. Med. **107** (1912); **108** (1912).

CAMPBELL, HUNT and POULTON: J. of Path. **26**, 234 (1923). — CAMPBELL and POULTON: Quart. J. Med. **20**, 27, 49, 78 (1926). — COBET: Dtsch. Arch. klin. Med. **144**, 126 (1924).

DREESSEN: Z. exper. Med. **26**, 223 (1922).

ENGELHARD, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **144**, 271 (1924); **145**, 59 (1924); **156**, H. 1/2 (1927).

FISCHER: Münch. med. Wschr. **1902 I**. — FORLANINI: Sull etiologia e la patogenesi dell'enfisema pulmonare. Policlinico **8**, VI, 890. — FORSCHBACH: Siehe BITTORF u. FORSCHBACH. — FREUND, W. A.: Beiträge zur Histologie der Rippenknorpel in normalem und pathologischem Zustande. Breslau 1858. — Zusammenhang gewisser Lungenkrankheiten mit primären Knorpelanomalien. Erlangen 1859. — Der Einfluß der primären Erkrankung des knorpeligen Thorax auf die Entstehung gewisser Lungenkrankheiten. Verh. physik.-med. Ges. Wien **9**, 223 (1859). — Über primäre Thoraxanomalien, speziell über die starre Dilatation des Thorax als Ursache des Lungenemphysems. Berlin 1906. — Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 479 (1906). — Der heutige Zustand der Frage von dem Zusammenhange primärer Thoraxanomalien mit gewissen Lungenerkrankungen. Berl. klin. Wschr. **1912 II**. — Über Lungenemphysem. Dtsch. med. Wschr. **1913 I**, 603.

GEPPERT: Charité-Ann. **9**. — GRÉHANT: Gaz. Hôp. **1880**.

HANSEMANN, v.: Untersuchungen über das Entstehen des Lungenemphysems. Berl. med. Ges. 1899. — Zbl. Path. **1900**, 971. — Allgemeine ätiologische Betrachtungen mit besonderer Berücksichtigung des Lungenemphysems. Virchows Arch. **221**, 94 (1916). — HERBST, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 129 (1928). — Verh. Kongreß inn. Med. **43**, 102 (1931). — Das Lungenemphysem. Erg. Med. **17**, 1 (1932). — 8. Tagg dtsch. Ges. Kreislauforsch. — HERTZ: ZIEMSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Teil V, S. 334. Leipzig 1874. — HOFBAUER, L.: Wien. Arch. inn. Med. **15**, 271 (1928). — Zur Pathogenese des vesikulären Lungenemphysems. Mitt. Labor. radiol. Diagn. u. Ther. k. k. Krkhaus. Wien **1907**, 71. — Entstehung und Behandlung des Lungenemphysems. Reichsmed. Anz. **1910**, 392. — Moderne Emphysembehandlung. Wien. klin. Wschr. **1912 I**. — HÜRTER: Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 1. — HUNT: Siehe CAMPBELL, HUNT u. POULTON.

JAGIC u. SPENGLER: Emphysem und Emphysemherz, Klinik und Therapie. Wien 1924. — JONES, R.: J. of Path. **23**, 371 (1920).

KIRCH, F.: Ärztl. Fortbildungskurs Bad Kissingen **4**, 62 (1928). — Verh. Kongreß inn. Med. **47**, 73 (1935).

LEIBKIND: Siehe PRETTIN u. LEIBKIND. — LOESCHKE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3, Teil 1. 1931. — LOMMEL: Verh. Kongreß inn. Med. 1910. — LUNDSGAARD og SCHIERBECK: Hosp.tid. (dän.) 65, 529 (1922).

MEAKINS: J. of Path. 24, 79 (1921). — MÖLLER: Z. Biol. 14.

NEERGAARD, K. v.: Verh. Kongreß inn. Med. 41, 249 (1929). — Z. exper. Med. 66, 373 (1929). — NEERGAARD, v. u. WIRTZ: Z. klin. Med. 105, 35, 51.

ORSÓS: Beitr. path. Anat. 41 (1907).

PODKAMINSKI: Arb.physiol. 1, 577 (1929). — POULTON: Siehe CAMPBELL u. POULTON u. CAMPBELL, HUNT u. POULTON. — PRETTIN u. LEIBKIND: Münch. med. Wschr. 1904 I.

RAITHER: Beitr. Klin. Tbk. 22, 137. — RANKE: Beitr. path. Anat. 73 (1925); 75 (1926). — REINHARDT, E.: 8. Tagg dtsch. Ges. Kreislaufforsch.

SCHIERBECK: Siehe LUNDSGAARD u. SCHIERBECK. — SCHLOMKA, G.: Zbl. inn. Med. 1936, Nr 13. — SCHÜTZE: Siehe STAEHELIN u. SCHÜTZE. — SCHWENKENBECHER: Z. physik. Ther. 37, 181 (1910). — SIEBECK: Dtsch. Arch. klin. Med. 100, 204 (1910). — SPENGLER: Siehe JAGIC u. SPENGLER. — STADIE: J. of exper. Med. 30, 215 (1919). — STAEHELIN: Erg. inn. Med. 14, 516 (1915). — Klin. Wschr. 1922 II, 1721. — BERGMANN-STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 2, S. 1690. Berlin: Julius Springer 1930. — STAEHELIN u. SCHÜTZE: Z. klin. Med. 75, 15 (1912). — STERNBERG: Virchows Arch. 245 (1925). — SUDSUKI: Virchows Arch. 147.

TENDELOO, N. PH.: Studien über die Ursachen der Lungenerkrankungen. Wiesbaden 1902. — Verh. Ges. dtsch. Naturforsch., 79. Tagg 1907. — Physikalische Faktoren in der Pathologie. Med. Klin. 1909 II, 1300. — Lungendehnung und Emphysem. Erg. inn. Med. 6, 1 (1910). — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, 1925.

VIRCHOW, R.: Emphysema pulmonum. Berl. klin. Wschr. 1888 I, 1. — VOLHARD, F.: Verh. Kongreß inn. Med. 1908, 530.

WALDENBURG: Berl. klin. Wschr. 1871 II. — Die pneumatische Behandlung der Respirations- und Zirkulationskrankheiten. Berlin 1875. — WEITZ: Dtsch. Arch. klin. Med. 143, 193 (1923). — WINTRICH: Virchows Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 5, Teil 1. 1854. — WIRTZ: Siehe v. NEERGAARD u. WIRTZ. — WOODWELL: Siehe BARACH u. WOODWELL.

C. Die degenerativen Veränderungen in der Lungenstrombahn.

ALBANUS: Bruns' Beitr. 40 (1903). — ALBRECHT, EUGEN: Ein Fall von hochgradiger Pulmonalsklerose. Ann. städt. Krkhaus. München a. d. Isar 1907. — D'AMATO, L.: Weitere Untersuchungen über die von Nebennierenextrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und anderer Organe. Berl. klin. Wschr. 1906 II, 1100, 1131. — Neuere Untersuchungen über die experimentelle Pathologie der Blutgefäße. Virchows Arch. 192, 86 (1908). — ANITSCHKOW, N.: Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Beitr. path. Anat. 56, 379 (1913). — ANITSCHKOW u. CHALATOW: Die experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zbl. Path. 24, 1 (1913). — ANTENUCCI, A. J.: Über Pulmonalsklerose. Wien. Arch. inn. Med. 26, H. 3. — ARNOLD: Virchows Arch. 137. — ARRILLAGA, F. C.: Esclerosis secundaria de la arteria pulmonar y su cuadro clinico. Buenos Aires 1912. — Sclérose de l'artère pulmonaire. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1924, 292. — La arteriitis pulmonar y su cuadro clinico (Cardiacos negros). Buenos Aires 1925. — Aneurismes de l'artère pulmonaire chez les cardiaques noirs. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1925. — Esclerosis de la arteria pulmonar. Rev. méd. lat.-amer. Buenos Aires 1925, 1097. — ARRILLAGA, F. C., F. W. TOBIAS et R. G. CABRED: Sclérose de l'artère pulmonaire. Présentation de malades et de pièces anatomiques. Séssion de l'Association Medica Argentina en honor de Prof. VAQUEZ. Buenos Aires. — ASCHOFF: Über Arteriosklerose und andere Sklerosen des Gefäßsystems. Beih. z. Med. Klin. 1908 I; 1914 I. — ASSMANN, H.: Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen, 4. Aufl. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929. — AUST, C.: Kasuistischer Beitrag zur Sklerose der Lungenarterie. Münch. med. Wschr. 1892 I, 689.

BÄUMLER: Über Arteriosklerose und Arteriitis. Münch. med. Wschr. 1898 I. — Behandlung der Blutgefäßkrankheiten. PENZOLDT-STINTZING'S Handbuch der gesamten Therapie (4), Bd. 3, S. 397. Jena 1910. — BASCH, v.: Wien. med. Presse 1893, Nr 20 u. 30. — Die Herzkrankheiten bei Arteriosklerose. Berlin 1901. — BOVERI, PIETRO: Ateroma aortico sperimentale. Clin. med. ital. 1905, No 6. — BRAUER, L.: Verh. Kongreß inn. Med. 1932. — BROGSITTER: Münch. med. Wschr. 1924 I, 31. — BROOKS, H.: A case of Arteriosclerosis of

the pulmonary vessels. Zit. nach Zbl. Path. **1908**. — BRÜCKNER: Zur Frage der Pulmonalsklerose. Inaug.-Diss. München 1925. — BRÜNING, H.: Untersuchungen über das Vorkommen der Angiosklerose im Lungenkreislauf. Beitr. path. Anat. **30**, 454 (1901).

CABRED, R. G.: Siehe ARRILAGA, CABRED u. TOBIAS. — CHALATOW: Siehe ANITSCHKOW u. CHALATOW. — COSTA, A.: Clin. med. ital. **49**, No 3 (1928).

DIETRICH, E.: Beitrag zur Diagnostik der Pulmonalsklerose. Fortschr. Röntgenstr. **36**, 990 (1927). — DUCACH, J.: Z. klin. Med. **108**, 313. — DURANTE: Zit. nach JORES.

EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929. — ERGREN: Die Arteriosklerose. Leipzig 1898. — ELIASCHEWITZ: Virchows Arch. **279**. — ERB, W.: Experimentelle und histologische Untersuchungen über Arterienerkrankungen nach Adrenalininjektionen. Arch. f. exper. Path. **53** (1905). — ESCUDERO, P.: Un caso de Erithrosis con esclerosis de la arteria pulmonar. Soc. Méd. int. Buenos Aires.

FABER, A.: Die Arteriosklerose. Jena: Gustav Fischer 1912. — FISCHER, W.: Dtsch. med. Wschr. **1909 I**. — Über die Sklerose der Pulmonalarterie und ihre Entstehung. Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 230 (1909).

GAMNA: Sull'arteriosclerosi pulmonare. Pathologica (Genova) **13**, 20 (1921). — GEISBÖCK: Dtsch. Arch. klin. Med. **83**, 363 (1905). — GIROUX: Siehe RIBBINE u. GIROUX u. VAQUEZ u. GIROUX. — GOEDEL, A.: Zur Kenntnis der Hypertrophie des rechten Herzens und schwerer Kreislaufstörungen infolge Verödung der Lungenschlagaderperipherie. Virchows Arch. **277**, H. 2. — GOLDZIEHER: Die Nebennieren. Wiesbaden 1911. — GULL u. SUTTON: Med.-chir. Trans. **55**, 273 (1872).

HART, K.: Über die Embolie der Lungenarterie. Dtsch. Arch. klin. Med. **84**, 449 (1905). — Über die isolierte Sklerose der Pulmonalarterie. Berl. klin. Wschr. **1916 I**. — HERXHEIMER: Berl. klin. Wschr. **1917 I**, 4. — Zbl. Path. **33**, 11 (1923). — HOCHHAUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **51**. — HORNOWSKI, J.: Untersuchungen über Arteriosklerose. Virchows Arch. **215** (1914). — HUCHARD: Allgemeine Betrachtungen über Arteriosklerose. Med. Klin. **1909 II**. — HUECK, W.: Anatomisches zur Frage nach dem Wesen und der Ursache der Arteriosklerose. Münch. med. Wschr. **1920 I**, 535, 573, 606.

IGNATOWSKI: Influence de la Nourritine animale. Arch. Méd. expér. **20**, 1 (1900). — Zur Frage des Einflusses tierischer Nahrung aus dem Organismus des Kaninchens. Mitt. mil.ärztl. Akad. Petersburg, Febr. **1908**. — Über die Wirkung des tierischen Eiweißes aus der Aorta und der parenchymatösen Organe des Kaninchens. Virchows Arch. **198** (1908).

JAFFÉ, H. R.: Ein Fall von Arteriosklerose bei einem Neugeborenen. Frankf. Z. Path. **15** (1914). — JORES, L.: Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1903. — HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. 1924. — JOSUÉ, O.: Athérome aortique expérimental. Presse méd. **1903**.

KIRCH, E.: Verh. Kongreß inn. Med. **47**, 73 (1935). — KISCH, B.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII/2. 1927. — Biochem. Z. **253**, 347, 373 (1932). — Z. Kreislaufforsch. **1933**, 5. — KITAMURA, S.: Über die Sklerose der Pulmonalarterie bei fortgesetztem übermäßigem Biergenuß. Z. klin. Med. **65**, H. 1/2. — KLOTZ, O.: J. of exper. Med. **7** (1905). — KÜLBS: BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2, Teil 1, S. 411. Berlin: Julius Springer 1928. — KURTZSCH: Über rechtsseitige Herzhypertrophie der Einengung des Gesamtquerschnittes der kleinen und kleinsten Lungenarterien. Frankf. Z. Path. **23**, 247 (1920).

LAACHE, S.: Norsk. Anh. Laegevidensk. M. S. **1901**, 97. — LANCISI: De motu cordis et aneurysmatibus. Rom 1728. — LEBERT: Die Krankheiten der Arterien. VIRCHOWS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 5/2, Teil 1. — LJUNGDAHL, M.: Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 1. — Untersuchungen über Arteriosklerose im kleinen Kreislauf. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1913. — LUBARSCH: Allgemeine Pathologie, Bd. 1. Wiesbaden 1905. — Münch. med. Wschr. **1909 II**; **1910 II**. — Jkurse ärztl. Fortbildg **1916**, 1. — Berl. klin. Wschr. **1918 I**. — Arch. ital. Ematol. e Serolog. **5** (1924).

MACKENZIE: Siehe PHEDRAN u. MACKENZIE. — MARCHAND: Über Arteriosklerose. Verh. Kongreß inn. Med. **1904**, 23. — MARTIN, B.: Zbl. Chir. **1929**, Nr 26/27. — Arch. klin. Chir. **155**, H. 4. — MARTIN and MEDENHALL: Amer. J. Physiol. **38**, 99 (1915). — MATTHES, M.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1929. — MEDENHALL: Siehe MARTIN u. MEDENHALL. — MOBITZ, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 115 (1923). — MÖNCKEBERG: Über die genuine Arteriosklerose der Lungenarterie. Dtsch. med. Wschr.

1907 II, 1243. — MOSCHCOWITZ, E.: Virchows Arch. **283**, 282 (1932). — MÜLLER, F. v.: Münch. med. Wschr. **1923 I**, 70. — MÜLLER, O.: Arteriosklerose. Deutsche Klinik, Bd. 12. — MÜNZER: Münch. med. Wschr. **1907 I**, 37. — Z. exper. Path. u. Ther. **1907**, 4. — Zbl. Herzkrkh. **1924**, Nr 8, 9, 10, 11.

OBERNDORFER: Herzhypertrophien im frühesten Kindesalter. Verh. 23. Tagg Ges. Kinderheilk. **1906**, 181. — OSLER: Principles and practices of Medicine, Vol. 3, p. 773. — Certains forms of Cyanosis with Polycythaemia. Bull. Hopkins Hosp. **1903**.

PANKOW: Häufigkeit und Bewertung der Herzfehler in graviditate. 15. Verh. dtsch. Ges. Gynäk. Halle **1913**. — PHEDRAN, MC and MACKENZIE: A case of massiv hemorrhagia infarction of the lung to pulmonary and thrombosis. Zit. nach Zbl. Path. **1904**, 777. — POSSELT: Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose. Münch. med. Wschr. **1908 II**, 1625. — Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose. Slg klin. Vortr. **1908**, Nr 504—507. — Erg. Path. **13** (1909). — Die Erkrankungen der Lungenschlagader. Erg. Path. **13**, 298 (1909). Zur Pathologie und Klinik der primären Arteriosklerosis pulmonalis. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 356 (1925).

QUIATKOWSKI: Siehe WAGNER u. QUIATKOWSKI. — QUINCKE: Krankheiten der Gefäße. ZIEMSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 6 (2), S. 348. 1879.

REMLINGER: Zur Statistik der Arteriosklerose. Inaug.-Diss. Marburg **1905**. — RIBBERT, H.: Über die Genese der arteriosklerotischen Veränderungen der Intima. Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, 777. — RIBBIENE et GIROUX: Sclérose de l'artère pulmonaire secondaire à des processus bronchopulmonaires. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1921**, 1465. — RIVALTA: Zit. nach KÜLBS: BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. II/1, S. 411. Berlin: Julius Springer **1928**. — RÖSSLE: Über Hypertrophie und Organkorrelation. Münch. med. Wschr. **1908 I**, 377. — ROGERS, L.: Extensive atheroma and dilatation of the pulmonary arteries, without marked valvular lesions, as a not very rare case of fatal cardiac disease in Bengal. Quart. J. Med. **2**, Nr 5 (Okt. 1908). — Die Sklerose der Lungenarterie. Dtsch. Arch. klin. Med. **48**, 197. — Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße, 3. Aufl. Stuttgart **1921**. — ROMBERG, v.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße, **1922**. — Über Arteriosklerose. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1904**, 23. — RÜHL: Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, H. 3/4 (1927).

SALTIKOW: Ätiologie der Arteriosklerose. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1911**, Nr 26. — SANDERS, W. E.: Primary pulmonary arteriosklerosis without hypertrophie of the right ventricle. Arch. int. Med. **3**, 257 (1909). — SAUME: L'athérome de l'artère pulmonaire. Thèse de Paris **1877**. — SCHARPFF: Über das Verhalten der Gefäße bei akuten Infektionskrankheiten. Frankf. Z. Path. **2**, 391 (1909). — SCHEIDEMANDEL: Die luetischen Erkrankungen der Aorta. Zbl. Herzkrkh. **12**, Nr 23. — Über die durch Adrenalininjektion zu erzeugende Aortenverkalkung am Kaninchen. Virchows Arch. **181** (1905). — SCHRÖTTER, v.: Erkrankungen der Gefäße. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 17, Teil 3, S. 49. Wien **1901**. — SCHÜTTE, H.: Rechtssitige Herzhypertrophie hervorgerufen durch eine entzündliche Veränderung der kleinsten Lungenarterien. Zbl. Path. **25**, 483 (1914). SCHUHMACHER: Zur Frage der Pulmonalsklerose. Inaug.-Diss. **1912**. — SOMA, M.: Über die Histologie der Ovarialgefäße in den verschiedenen Lebensaltern, mit besonderer Berücksichtigung der Menstruations- und Ovulationssklerose. Arch. Gynäk. **84**, H. 2. — Der kleine Kreislauf. Erg. Physiol. **2**, 528 (1903). — STEINBERG: Beitr. path. Anat. **82**, 307, 444 (1929). — STEPP: Zur Diagnose der Pulmonalsklerose. Med. Klin. **1934 I**, 109. — SURBECK, K.: Über einen Fall von kongenitaler Verkalkung mit vorwiegender Beteiligung der Arterien. Zbl. Path. **28**, 25 (1917). — SUTTON: Siehe GULL u. SUTTON.

THOREL: Pathologie der Kreislauforgane. Erg. Path. **9**, 14, 17. — TOBIAS, F. W.: Siehe ARRILAGA, TOBIAS u. CABRED.

VAQUEZ: Siehe VAQUEZ u. GIROUX. — VAQUEZ et GIROUX: Sclérose généralisée de l'artère pulmonaire. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1908**. — VEROYAY, JOSÉ: Arterienverkalkung bei angeborener Lues. Frankf. Z. Path. **24**, 109 (1920). — VOLHARD, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1908**, 530.

WACKER u. HUECK: Über experimentelle Arteriosklerose und Cholesterinämie. Münch. med. Wschr. **1913 II**, 2097. — WÄTJEN: Isolierte Sklerose der Pulmonalarterie im jüngsten Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 713. — WAGNER, K. E. u. G. J. QUIATKOWSKI: Über einen Fall von Syphilis des Herzens mit bedeutender Erweiterung der Arteria pulmonalis. Virchows Arch. **171**, 369 (1903). — WANDEL: Über nervöse Störungen der oberen Extremitäten bei Arteriosklerose. Münch. med. Wschr. **1908 II**. — WEINBERGER: Atlas der Radio-

graphie der Brustorgane. Wien u. Leipzig: Engel 1901. — Erweiterung der Pulmonalarterie im Röntgenbilde. Fortschr. Röntgenstr. **6**. — WENCKEBACH, K. F.: 8. Tagg dtsh. Ges. v. Kreislaufforsch. — Über die pathologischen Beziehungen zwischen Atmung und Kreislauf. Slg klin. Vortr. **1907**, Nr 465/466. — WIESEL, J.: Die Erkrankungen der arteriellen Gefäße im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten. Z. Heilk., Abt. path. Anat. **27**, 269 (1906); **28** (1907).

ZADEK: Pulmonalinsuffizienz und -stenose. Fortschr. Röntgenstr. **23**. — ZEIDLER: Drei Fälle von kongenitalem Defekt der Vorhofscheidewand. Dtsch. Arch. klin. Med. **131**. — ZIEGLER, KURT: Über die Wirkungen intravenöser Adrenalininjektionen auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Beitr. path. Anat. **38** (1905).

D. Die entzündlichen Veränderungen in der Lungenstrombahn.

ALLEN and SMITHWICK: J. amer. med. Assoc. **91**, 1161 (1928). — ALVAREZ, A. C.: Archives Cardiol. **7**, No 12 (1926). — ARGUN: Siehe WASSILJEFF u. ARGUN. — ARRILAGA, F. C.: Esclerosis secundaria de la arteria pulmonar y su cuadro clinico. Buenos Aires 1912. — Sclérose de l'artère pulmonaire. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1924**, 292. — La arteritis pulmonar y su cuadro clinico (Cardiacos negros). Buenos Aires 1925. — Ancurismes de l'artère pulmonaire chez les cardiaques noirs. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1925**. — Esclerosis de la arteria pulmonar. Rev. méd. lat.-amer. Buenos Aires **1925**, 1097. — ARRILAGA, F. C. y ELIZALDE: Caracteres histopatologicos en la enfermedad de AYERZA. Bull. Soc. Biol. **4**, 12 (1920). — Rev. Assoc. méd. argent. **1920**, 131, 193, 194. — C. r. Soc. Biol. Paris **22**, 1 (1921). — ARRILAGA, F. C., F. W. TOBIAS et R. G. CABRED: Sclérose de l'artère pulmonaire. Présentation de malades et de pièces anatomiques. Séssion de la Assoc. Médica Argentina en honor de Prof. VAQUEZ, Buenos Aires. — ASCHOFF: Zur Myocarditisfrage. Verh. dtsh. path. Ges. Breslau **1904**, 46. — Über Entwicklungs-, Wachstums- und Alterungsvorgänge an den Gefäßen vom elastischen und muskulösen Typus. Jena 1909. — Med. Klin. **1935 I**, 1. — ASSMANN: Über periphere Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Alter. Klin. Wschr. **1929 II**, 1342.

BALO: Virchows Arch. **259**, 773 (1926). — BARTH, H.: Ein Fall von Mesarteriitis luica der Arteria pulmonalis mit Aneurysmabildung. Frankf. Z. Path. **5**, 139 (1910). — BECKMANN, H.: Med. J. a. Rec. **130**, 9 (1929). — BENDA: Kasuistische Mitteilung über Endangitis tuberculosa mit Demonstrationen. Verh. dtsh. path. Ges. **2** (1899). — Über akute Milartuberkulose. II. Teil: Über Bau und Entstehung tuberkulöser Gefäßherde. Berl. klin. Wschr. **1899 I**, 27. — ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 5. Aufl. Jena 1921. — BERBLINGER: Verh. dtsh. path. Ges. **1929**. — BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1932. — BIELING, R.: Ann. Tomarkin-Foundation **2**, 26 (1932). — Med. u. Chem. **2**, 76 (1934). — BIENSTOCK: Münch. med. Wschr. **1929 I**, 665. — BIER, A.: Arch. klin. Chir. **173**, 86 (1932). — BINDER, A.: Zur Kasuistik der sogenannten Spontanruptur der Aorta ascendens. Med. Klin. **1919 II**, 1091. — BLAMOUTIER: Siehe PASTEUR, VALLERY-RADOT u. BLAMOUTIER. — BLOCH, BR.: Klin. Wschr. **1928 II**, 1065, 1113. — 8. internat. Dermat.-Kongreß Kopenhagen 1930. — BÖGER u. SCHROEDER: Klin. Wschr. **1934 I**, 842. — BRAUER: Über das Fleckfieber. Verh. Kongreß inn. Med. Warschau **1916**. — BUD, G. v.: Arch. Gynäk. **162**, 497 (1936). — BUERGER, LEO: The circulatory disturbances of the Extremities. Philadelphia and London 1924. — BUHL: Mitt. path. Inst. München **1878**, 28, 29.

CABRED: Siehe ARRILAGA, TOBIAS u. CABRED. — CEELLEN, W.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3, Teil 3. 1931. — Arch. klin. Chir. **173**, 742 (1932). — CHIARI, H.: Der Rheumatismus. Sammlung von Einzeldarstellungen aus dem gesamten Gebiete der Rheumaerkrankungen, Bd. 5. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — CHVOSTEK u. WEICHELBAUM: Zit. nach JORES: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 656. — CORTEN, M. H.: Virchows Arch. **280**, 463 (1931).

DIETRICH, A.: Münch. med. Wschr. **1929 I**, 272. — Verh. dtsh. path. Ges. **32**, 142 (1937). — DOEHLE, P.: Ein Fall von eigentümlicher Aortenerkrankung bei einem Syphilitischen. Inaug.-Diss. Kiel 1885. — DOERR, R.: Arch. f. Dermat. **151**, 7 (1926). — Allergische Phänomene. BETHE-BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 650. — Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 1/2, S. 759. 1929. — DOMAGK, G.: Verh. dtsh. path. Ges. **20**, 280 (1925). — Klin. Wschr. **1925 II**, 1011. — DUERCK: Beitr. path. Anat. **93** (1903). — 25. Tagg dtsh. path. Ges. **1930**.

ELIZALDE: Siehe ARRILLAGA u. ELIZALDE. — EPPINGER, H.: Pathologie der Gefäßarbeit. Verh. dtsh. pharmakol. Ges. 1928. — EPSTEIN: Siehe STOERCK u. EPSTEIN. — ERLANDSON: Kongreßzbl. inn. Med. **60**, 448 (1931). — ESCUDERO, P.: Les cardiaques noirs et la maladie de AYERZA. Coulommiers Imp. E. Dessaint. — Rev. Soc. Méd. int. Buenos Aires **1**, 15 (1926). — Un caso de Erithrosis con esclerosis de la arteria pulmonar. Soc. Méd. int. Buenos Aires. — ESSER, J.: Ruptur des Ductus arteriosus Botalli. Arch. Kinderheilk. **33**.

FEIT: Siehe SULZBERGER u. FEIT. — FERRARI, E.: Über Polyarteriitis acuta nodosa und ihre Beziehungen zur Polymyositis und Polyneuritis acuta. Beitr. path. Anat. **34**, 350 (1903). — FITTJE: Verblutung aus der durch zerfallenes Gumma eröffneten Pulmonalarterie. Inaug.-Diss. Kiel 1904. — FLETSCHER, M.: Über die sogenannte Periarteriitis nodosa. Beitr. path. Anat. **11**, 323 (1892). — FOSSEL: Frankf. Z. Path. **57**, 181 (1934). — FRAENKEL: Anatomische Untersuchungen bei Flecktyphus. Dtsch. med. Wschr. **1915** **II**, 1082. — FREUND, G.: Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa. Dtsch. Arch. klin. Med. **66** (1899). — FREY: Klin. Wschr. **1923** **I**. — FRIEDLÄNDER, C.: Über Arteriitis obliterans. Z. med. Wiss. **1876**, Nr 4, 65. — FRIEDRICH: Siehe HARRIS u. FRIEDRICH.

GERLACH: Über Periarteriitis nodosa. Klin. Wschr. **1922** **I**. — GERSTEL, G.: Über die Veränderungen der Lungenblutgefäße bei Staublungenkranken. Jena: Gustav Fischer 1933. — GLAHN, v. and PAPPENHEIM: Amer. J. Path. **2** (1926). — GOECKE: Zur Entstehung der Endarteriitis obliterans. Virchows Arch. **266**, 3. — GOYEMA, J. R.: Semaine méd. **1926**, No 27. — GRAF, E.: Über einen Fall von Periarteriitis nodosa mit multipler Aneurysmabildung. Beitr. path. Anat. **19** (1896). — GRUBER, G. B.: Über die Pathologie der Periarteriitis nodosa. Zbl. Herzkrkh. **9**, H. 5/9 (1917). — Beitr. path. Anat. **94**, 157. — Zur pathologischen Anatomie der Periarteriitis nodosa. 19. Verh. dtsh. path. Ges. Göttingen **1923**. — Zur pathologischen Anatomie der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. **245**, 133 (1923). — Periarteriitis nodosa. Klin. Wschr. **1925** **II**. — Virchows Arch. **258**, 441 (1925). — Kasuistik und Kritik der Periarteriitis nodosa. Zbl. Herzkrkh. **18**, Nr 8 (1926). — Verh. dtsh. path. Ges. **1929**, 290. — Zbl. Path. **50**, 390 (1930). — Z. Kreislaufforsch. **22**, 540 (1931). — GUDZENT: Dtsch. med. Wschr. **1936** **II**. — GUILLERY, H.: Zbl. Path., Sonderbd. zu **58**, 74 (1933).

HANOT, V.: Tuberkule de l'aorte. Semaine méd. **1895**, 281. — HANOT et LEVY: Cas de tuberculose de la membrane interne de l'aorte. Arch. Méd. expér. **1896**. — HARBITZ: Kongreßzbl. inn. Med. **78**, 415 (1935). — HARKAVY, HEBALD u. SILBERT; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 104 (1932). — HARRIS and FRIEDRICH: J. med. Res. **43**, 285 (1923). — HART, K.: Beiträge zur Pathologie des Gefäßsystems. Virchows Arch. **177**, 205 (1904). — Berl. klin. Wschr. **1916** **I**, 12. — HAUN, F. v.: Pathohistologische und experimentelle Untersuchungen über Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. **227**, 90 (1920). — HEBALD: Siehe HARKAVY, HEBALD u. SILBERT. — HEIBERG: Zit. nach JORES: HENKE-LUBARSCHE' Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 663. — HELLY: Verh. dtsh. path. Ges. **1929**. — HENSCHEN, S. E.: Erfahrungen über die Diagnostik und Klinik der Herzklappenfehler. Berlin: Julius Springer 1916. — Das Aneurysma der Arteria pulmonalis. Slg. klin. Vortr. **1926**, Nr 422/423. — HOCHHAUS: Beiträge zur Pathologie des Herzens. Dtsch. Arch. klin. Med. **51**. — HOCHWALD: Zit. nach LOTZE. — HÖDLMOSE: Über akute mykotische Endarteriitis der Aorta und Pulmonalarterie mit konsekutiver Bildung eines mykotischen Aneurysmas zwischen beiden Gefäßen. Z. klin. Med. **54** (1904). — HUBER: Zit. nach JORES: HENKE-LUBARSCHE' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 661.

JAEGER: Virchows Arch. **284**, 526. — Vergleichende pathologische Untersuchungen über die Periarteriitis nodosa. 13. Verh. dtsh. path. Ges. **1909**. — Virchows Arch. **288** (1933). — JAFFÉ, H. R.: Ein Fall von Arteriosklerose bei einem Neugeborenen. Frankf. Z. Path. **5** (1914). — JANSO: Siehe VESZPREMI u. JANSO. — JORES, L.: HENKE-LUBARSCHE' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2.

KÄMMERER, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. München: J. F. Bergmann 1926. — KAHLDEN, C. v.: Über Periarteriitis nodosa. Beitr. path. Anat. u. Histol. **15** (1894). — KAIRIES: Zbl. Bakter. **137**, 9 (1936). — KAUFFMANN: Krkh.forsch. **2**, 372, 448; **3**, 263 (1926). — Klin. Wschr. **1928** **II**, 1309. — KELLER: Siehe MORO u. KELLER. — KETTLER, L. H.: Eine eigenartige, durch Streptotrichen bedingte Erkrankung der Pulmonalarterie. Z. Kreislaufforsch. **30**, 680 (1938). — KLINGE: Der Rheumatismus. Berlin: Julius Springer 1933. — Erg. Path. **27** (1933). — KNEPPER, R.: Klin. Wschr. **1934** **II**, 1751. — Virchows Arch. **296**, 364 (1936). — KNEPPER u. WAALER: Virchows Arch. **294**, 586 (1935). — KONSCHEGG, Th.: Virchows Arch. **260**, 140. — KRZYSZKOWSKI, J.: Aneurysma des Stammes

der Pulmonalarterie und multiple Aneurysmen ihrer Verästelungen bei persistierendem Ductus arteriosus. Wien. klin. Wschr. 1902 I, 92. — KÜLBS: BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2, Teil 1, S. 411. 1928. — KUSSMAUL u. MAIER: Über eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Dtsch. Arch. klin. Med. 1 (1866).

LAVERAN: Zit. nach JORES: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der allgemeinen Pathologie und Histologie, Bd. 2. — LEHMKE: Siehe EPPINGER u. LEHMKE. — LEVY: Siehe HANOT u. LEVY. — LEMKE: Ein Beitrag zur Frage der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. 240, H. 1/2 (1922). — Arterienveränderungen bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. 243, H. 1 (1923). — Ein weiterer Fall von Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. 245, 322 (1923). — LICHTHEIM: Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluß auf den Blutdruck. Berlin 1876. — LOTZE, H.: Z. ärztl. Fortbildg 1938, 429. — LOTZE u. TADDEA: Klin. Wschr. 1936 II, 1512. — Virchows Arch. 300, 685 (1937). — LUBARSCH: Die Puerperaleklampsie. Erg. Path. 1, 113 (1896). — Berl. klin. Wschr. 1918 I, 10. — Verh. dtsch. path. Ges. 1929.

MAGER u. MONCORPS: Münch. med. Wschr. 1925 I, 683. — MAIER: Siehe KUSSMAUL u. MAIER. — MANDL: Med. Klin. 1934 I. — MASUGI u. SATO: Virchows Arch. 293, 615 (1924). — MATTHES, M.: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1929. — MEHLIN, H.: Über akute mykotische Arteriitis der Pulmonalarterie. Dtsch. Arch. klin. Med. 152, 257 (1926). — METZ: Beitr. path. Anat. 88, 17 (1931). — MEYENBURG, H. v.: Zur Kenntnis der Lymphangitis carcinomatosa in den Lungen und Pleuren. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 44 (1919). — MÖNCKEBERG: Über Periarteriitis nodosa. Beitr. path. Anat. 38, 101 (1905). — MONCORPS: Siehe MAGER u. MONCORPS. — MORAWITZ: Verh. dtsch. Ges. Chir. 1929. — MORO u. KELLER: Klin. Wschr. 1935 I, 1. — MÜLLER, L.: Z. Kreislaufforsch. 1927, 561. — MÜLLER, P.: Über Periarteriitis nodosa. Festschr. z. Feier d. 50jährigen Bestehens d. Stadt-Krk.haus. Dresden-Friedrichstadt, Teil 2. 1899. — MÜLLER, W.: Über syphilitische Veränderungen der Lungenschlagader. Inaug.-Diss. Erlangen 1930. — MUNTSCH, O.: Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfgaserkrankungen. Leipzig: Georg Thieme 1935.

NATHAN: Presse méd. 35, 773 (1927). — NEALE and WITHFIELD: Brit. med. J. 1934, Nr 3837, 104. — NIEBERLE, K.: Tierärztl. Rdsch. 73, 683 (1931). — NOBEL: Thromboendarteriitis obliterans in Siam. Lancet 1931 I, 288.

OBERNDORFER: Über die pathologische Anatomie der influenzaartigen Epidemie im Juli 1918. Münch. med. Wschr. 1918 II. — ORGAZ, J.: Archives Cardiol. 8, No 9 (1927).

PAPPENHEIM: Siehe v. GLAHN u. PAPPENHEIM. — PASTEUR VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 46, 1666 (1930). — PAUL u. ROTH: Z. Immun.forsch. 74, 270 (1932). — PAUL, PH. A.: Über Veränderung von Arterien bei Phthisis pulmonum. Virchows Arch. 77, 69 (1879). — PRAUSNITZ u. KÜSTNER: Zbl. Bakter. I Orig. 86, 160 (1921). — PELS-LEUSDEN: Virchows Arch. 142, 1 (1895). — PLENGE, K.: Virchows Arch. 275, 572 (1929). — POSSELT, A.: Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose. Münch. med. Wschr. 1908 II, 1625. — Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose. Slg klin. Vortr. 1908, Nr 504/507. — Die Erkrankungen der Lungenschlagader. Erg. Path. 13, 1, 298 (1909). — Die Pathologie und Klinik der primären Arteriosklerosis pulmonalis. Wien. Arch. inn. Med. 11, 356 (1925). — PUPPE, G.: Untersuchungen über das Aneurysma der Brustaaorta. Dtsch. med. Wschr. 1894 I, 854.

QUIATKOWSKI: Siehe WAGNER u. QUIATKOWSKI.

RATSCHOW: Klin. Wschr. 1935 I, 860. — RECKE, TH.: Zbl. Path. 41, 100 (1928). — REICHE, F.: Jb. Kinderheilk. III. 1891/92. — RITTER, A.: Die Bedeutung des Endothels für die Entstehung der Venenthromben. Jena 1926. — ROEDER, H.: Die Ruptur des Ductus arteriosus Botalli. Arch. Kinderheilk. 30. — Zwei Fälle von Ruptur des Ductus arteriosus Botalli. Berl. klin. Wschr. 1901 I. — ROESSLE, R.: Münch. med. Wschr. 1908 I, 377. — Wien. klin. Wschr. 1932 I, 1, 609. — Klin. Wschr. 1933 I, 574. — ROKITANSKI: Über Aneurysmabildung sämtlicher Arterien mit Ausnahme der Aorta und der meisten ansehnlichen primitiven Äste derselben, ferner mit Ausnahme der Gehirnarterien. Denkschr. Wien. Akad. 1852. — ROMBERG, v.: Dtsch. Arch. klin. Med. 48 (1891). — ROSENBLATH, W.: Ein seltener Fall von Erkrankung der kleinen Arterien, der Muskeln und Nerven, der klinisch als Dermatomyositis imponierte. Z. klin. Med. 33 (1897). — ROST: Münch. med. Wschr. 1933 I, 287. — ROTH: Siehe PAUL u. ROTH.

SALZER: Zbl. Path. **41**, 100 (1927). — SATO: Siehe MASUGI u. SATO. — SCHARPFF: Über das Verhalten der Gefäße bei akuten Infektionskrankheiten. Frankf. Z. Path. **2**, 391 (1909). — SCHMORL: 6. Verh. dtsh. path. Ges. **1903**, 203. — SCHROEDER: Siehe BÖGER u. SCHROEDER. — SCHROETTER, v.: Erkrankungen der Gefäße. NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 17, Teil 3, S. 49. — SCHUCHARD: Zit. nach JORES: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. — SCHWALBE: Virchows Arch. **119**, 282 (1890). — SIEGMUND: Verh. dtsh. path. Ges., 19. u. 20. Tagg **1923** u. **1925**. — Zbl. Path. **35** (1924). — Virchows Arch. **290** (1933). — SCHMORL, G.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie. Leipzig 1893. — Arch. Gynäk. **65**, 517 (1902). — SILBERT: Siehe HARKAVY, HEBALD und SILBERT. — SMITHWICK: Siehe ALLEN u. SMITHWICK. — STERNBERG: Ein Fall von Spontangangrän auf Grund einer Gefäßerkrankung. Wien. klin. Wschr. **1904 I**. — STOERCK u. EBSTEIN: Gefäßveränderungen bei Grippe. Wien. klin. Wschr. **1919 II**, 1086. — Frankf. Z. Path. **23**, 163 (1920). — STORM VAN LEEUWEN: Arch. f. exper. Path. **157**, 55 (1930). — STUMPF, R.: Über die akute Entzündung der Aorta. Beitr. path. Anat. **56**, 417 (1913). — SULZBERGER u. FEIT: J. Immun. **24**, 425 (1933).

TADDEA: Siehe LOTZE u. TADDEA. — THINNES: Periarteriitis nodosa bei einem Säugling. Frankf. Z. Path. **30**, 104 (1924). — TOBIAS: Siehe ARRILLAGA, TOBIAS u. CABRED.

URBACH, E.: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien: Wilhelm Maudrich 1935.

VALLERY-RADOT: Siehe PASTEUR VALLERY-RADOT u. BLAMOUTIER. — VAUBEL, E.: Der akute Gelenkrheumatismus (das rheumatische Fieber). Der Gelenkrheumatismus, Bd. 11. Dresden: Theodor Steinkopff 1938. — VEIL, W. H.: Klin. Wschr. **1933 II**, 1753. — VERSÉ: Münch. med. Wschr. **1905 II**. — Beitr. path. Anat. **40**, 409. — VEZSPREMI u. JANSKO: Über einen Fall von Periarteriitis nodosa. Beitr. path. Anat. **34**, 1 (1903). — Über Periarteriitis nodosa. Beitr. path. Anat. **52** (1912). — VOLHARD, F.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1908**, 530.

WAALER: Siehe KNEPPER u. WAALER. — WÄTJEN: Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 50. — Virchows Arch. **253**. — WAGNER, E.: Arch. Kinderheilk. **1866**, 518. — WAGNER u. QUIATKOWSKI: Virchows Arch. **171**, 369 (1903). — WALLGREN: Z. Kinderheilk. **43**, 543 (1927). — Jb. Kinderheilk. **67**, 313 (1927). — Dermat. Wschr. **1934 I**, 636. — WARTIN SCOTT: A case of AYERZA disease. Dedicated to Sir William Osler 1919, contribution to medical and biological Res., p. 1042. — WASSILJEFF: Siehe ARGUN u. WASSILJEFF. — WEBER, O.: Allg. med. Zztg **1863**, 822. — WEICHSELBAUM: Siehe CHVOSTEK u. WEICHSELBAUM. — WEIGERT, C.: Ausgedehnte umschriebene Miliartuberkulose in großen offenen Lungenarterienästen. Virchows Arch. **104** (1886). — WEPLER, W.: Hyperergische Thromboendarteriitis in der kindlichen Lunge bei Eklampsie der Mutter. Arch. Kreislaufforsch. **2**, 210 (1938). — WIESE, F.: Über Thrombarteriitis obliterans der Lungenarterien, ein Beitrag zur Pathogenese autochthoner Lungenarterienthromben. Frankf. Z. Path. **49**, 155 (1936). — WIESEL, J.: Die Erkrankungen der arteriellen Gefäße im Verlaufe von Infektionskrankheiten, 2. Teil. — Z. Kinderheilk., Abt. path. Anat. **27**, 269 (1906); **28** (1907). — WINIWARTER, v.: Über eine eigentümliche Form von Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangrän des Fußes. Arch. klin. Chir. **23**, 202 (1879). — WOLF u. GREUL: Z. Neur. **149** (1934).

YATER, W. M.: Thrombangiitis obliterans in negros. Amer. Heart J. **13**, 511 (1937).

ZEMAN, F. D.: Syphilitic atheromatosis of the pulmonary artery presenting clinically. The symptoms of AYERZA'S disease. Proc. N. Y. path. Soc. **23**, 58 (1923).

E. Thrombose und Embolie.

ALBANUS: Bruns' Beitr. **40** (1903). — ASCHOFF, L.: Über den Aufbau der menschlichen Thromben usw. Virchows Arch. **130** (1892). — Über kapilläre Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. Virchows Arch. **134** (1893). — Thrombose und Embolie. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Karlsruhe **1911 I**. — Thrombose und Sandbankbildung. Beitr. path. Anat. **52** (1912). — Aufbau des Thrombus. Dtsch. med. Wschr. **1912 II**. — Thrombose und Embolie. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 11 (1934). — ASCHOFF, L., v. BECK, DE LA CAMP u. KRÖNIG: Beiträge zur Thrombosefrage. Leipzig 1912. — ASKANAZY: Zur Lehre von der Trichinose. Virchows Arch. **141** (1895). — Beiträge zu den Beziehungen zwischen Miß- und Geschwulstbildung anlässlich einer Beobachtung einer eigenartigen Schädelhernie mit Lungenanomalien. Festschr. f. v. BAUMGARTEN. Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **6**, 433 (1908).

BANKOW: Veranlagung zur Thrombose und ihre Prophylaxe. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 502. — BAUMGARTEN, v.: Zur Lehre des roten Thrombus. *Zbl. med. Wiss.* **1877**. — *Virchows Arch.* **78** (1879). — *Berl. klin. Wschr.* **1886**, Nr 24. — Über die Schicksale des Blutes in doppelt unterbundenen Gefäßstrecken. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1902**. — BECK, v.: Siehe ASCHOFF, v. BECK, DE LA CAMP u. KRÖNIG. — BENDA, C.: Venen. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 804. — BENEKE: *Beitr. path. Anat.* **9**. — *Zbl. Path.* **6** (1895). — Die Fettresorption bei natürlicher und künstlicher Fettembolie und verwandten Zuständen. *Beitr. path. Anat.* **28** (1897). — *Arch. Entw.mechan.* **33** (1910). — Über Luftembolie im großen Kreislauf. *Verh. dtsh. path. Ges. Marburg* **1913**, 263. — Die Embolie. KREHL-MARCHANDS Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 2/2. **1913**. — *Verh. dtsh. path. Ges.*, 16. Tagg **1913**. — BERGMANN, v.: *Habil.schr. Dorpat* **1863**. — BERT: *La pression barométrique. Paris* **1878**. — BICHAT: *Recherches physiologiques sur la vie et la mort. Paris* **1908**. — BIRCHER: *Schweiz. med. Wschr.* **1925 I**. — BIZOZERO: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung. *Virchows Arch.* **90**, 261 (1882). — BORNSTEIN: *Berl. klin. Wschr.* **1910 II**, 1272; **1914 I**, 922; **1918 II**, 1198. — BORST: Pathologisch-anatomische Erfahrungen über Kriegsverletzungen. *Slg klin. Vortr.* **1917**, Nr 735. — BOYLE, R.: *Philosophical transactions*, Vol. 7, p. 1672. — BRÜCKE, E.: Über die Ursachen der Gerinnung des Blutes. *Virchows Arch.* **17** (1857). — BUSCH: Über Fettembolie. *Virchows Arch.* **35**, 321 (1866). — Lungenembolie durch Echinokokkenblasen. *Inaug.-Diss. Greifswald* **1903**.

CAMP, DE LA: Siehe ASCHOFF, v. BECK, DE LA CAMP u. KRÖNIG. — CARTNEY, MC: *Arch. Path. a. Labor. Med.* **3** (1927). — CEELLEN, W.: Die Kreislaufstörungen der Lunge. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3/1. Berlin: Julius Springer **1931**. — CHIARI, H.: *Verh. dtsh. path. Ges.*, 9. Tagg **1906**. — *Zbl. Path.* **52**, 241 (1931). — COHNHEIM, J.: *Vorlesungen über allgemeine Pathologie*, Bd. I. Berlin **1882**. — CORNIL: *Zit. nach BENDA: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 2. — CZERNY: *Berl. klin. Wschr.* **1875 II**.

DETERDING: *Zit. nach KÜLBS: Erkrankungen der Zirkulationsorgane. BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin*, Bd. II/1, S. 496. **1928**. — DIETRICH, A.: *Kriegserfahrungen über Thrombose. Münch. med. Wschr.* **1920 I**, 931. — DIETRICH u. SCHROEDER: Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombosebildung. *Virchows Arch.* **274**, 425 (1929). — DOMINICUS: Über Herzschüsse mit besonderer Berücksichtigung der Verschleppung der Geschosse. *Inaug.-Diss. München* **1917**. — DRASCHE: *Zur Erkenntnis der Embolie in der Pulmonalarterie. Wien. klin. Wschr.* **1900 I**.

EBERTH u. SCHIMMELBUSCH: *Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden. Stuttgart* **1888**. — EDENS, E.: *Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer* **1929**. — EICHHORST, H.: Über den Brand an Armen und Beinen bei Scharlach und anderen Infektionskrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **70** (1901). — Über multiple Arterienthrombose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **80** (1904). — ENTZIAN: Siehe STAHL und ENTZIAN. — EWALD u. KOBERT: Ist die Lunge luftdicht? *Pflügers Arch.* **31** (1883).

FAHR: *Zit. nach KÜLBS: Erkrankungen der Zirkulationsorgane. BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 2/1. **1928**. — FELLNER: *Münch. med. Wschr.* **1912 II**, 537. — Thrombose und Embolie. *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**. — FERGE: Über den Aufbau und die Entstehung des autochthonen Thrombus. *Med.-naturwiss. Arch.* **2**, H. 2 (1909). — FIBIGER: *Nord. med. Ark. (schwed.)* **2**, 1 (1901). — FISCHER: Über die Wunden des Herzens und des Herzbeutels. *Arch. klin. Chir.* **9** (1868). — FOÀ: *I. ital. Kongreß gerichtl. Med. Turin*. — *Verh. dtsh. path. Ges.* **1898**. — Beitrag zum Studium des Knochenmarks. *Beitr. path. Anat.* **25**. — *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **24**. — FÖRSTER: *Zit. nach BENDA: Venen. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 2. — FRANCKEN: Ein Beitrag zu der Lehre von der Blutgerinnung im lebenden Organismus. *Inaug.-Diss. Dorpat* **1870**. — FREY: *Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer* **1937**. — FUJINAMI: *Mitt. med. Ges. Kioto* **4** (1907). — FUKS: Luftembolie im großen Kreislauf. *Inaug.-Diss. Halle* **1913**.

GERHARDT, C.: Der hämorrhagische Infarkt. *Slg klin. Vortr.* **91** (1875). — GOEDEL, A.: Zur Kenntnis der Hypertrophie des rechten Herzens und schwerer Kreislaufstörungen infolge Verödung der Lungenschlagaderperipherie. *Virchows Arch.* **277**, H. 2. — GRAWITZ: *Dtsch. med. Wschr.* **1902 I**. — GRÖNDAHL: *Dtsch. Z. Chir.* **111**, 57 (1911). — GUNDERMANN: Über Luftembolie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **3**, H. 3 (1921).

HÄMIG: Beitr. klin. Chir. **27**, 33 (1900). — HEGLER: Ärztl. Fortbildkurs Karlsbad **10**, 235 (1929). — HEGLER, MAGER u. SCHRÖTTER: Zur Kenntnis der Todesursache bei Preßluftarbeitern. Dtsch. med. Wschr. **1897 I**. — HENES: Schußverletzungen der Vena cava inferior und Geschoßembolie. Münch. med. Wschr. **1919 I**. — HIRSCH: Ein Fall von embolischer Projektilverschleppung in den rechten Vorhof mit Einbohrung in die rechte Herzwand. Münch. med. Wschr. **1918 II**. — HÖRNICKE: Über das sogenannte Mühlengeräusch. Zit. nach KÜLBS: Erkrankungen der Zirkulationsorgane. BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2/1, S. 496. — HOPPE-SEYLER: Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med. **1857**. — Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1877. — HUBER: Siehe RANZI u. HUBER.

ITTAMEIER: Über einen Fall von Thrombose der rechten Arteria pulmonalis und Bildung eines Kollateralkreislaufs in den Lungen. Inaug.-Diss. Erlangen 1907.

JÄGER: Experimentelles zur Lokalisation der Venenthrombose. Z. Kreislaufforsch. **27**, 316 (1935). — JAFFÉ: Embolische Verschleppung eines Infanteriegeschosses in die rechte Herzkammer nach Beckenschuß. Münch. med. Wschr. **1917 II**. — JAHN u. NÄGELI: Experimentelle Untersuchungen über Luftembolie. Z. exper. Med. **6**, H. 1 (1918). — JELM: Siehe SCHUMACHER u. JELM. — JOLLY: Arch. f. Psychiatr. **11** (1881). — JÜRGENS: Tagebl. 59. Verslg dtsh. Naturforsch Berlin **1886**. — Berl. klin. Wschr. **1886 I**.

KASSJANOW: Zit. nach CEELLEN, s. d. — KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1922. — KIDERLIN: Über embolische Projektilverschleppung. Inaug.-Diss. München 1916. — KIRSCHNER: Arch. klin. Chir. **133** (1924). — KIRSCHNER u. STEGEMANN: Die Physiologie der Blutgefäßchirurgie. Klin. Wschr. **1925 I**. — KLEBS: Beitr. path. Anat. **2**. — Handbuch der allgemeinen Pathologie, 1889. — KLEINSCHMIDT: Arch. klin. Chir. **106** (1915). — KLEMENSIEWICZ: Zit. nach BENDA: HENKE-LUBARSCHE Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. — KOBERT: Siehe EWALD u. KOBERT. — KOCH, H.: Fettembolie durch Humanolinjektion. Dtsch. Z. Chir. **186** (1924). — KÖHLER: Die Ursachen der postoperativen Thromboembolie, ihre Vermeidung durch Sympatol und Kohlensäure. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1183. — KÖHLER, A.: Über Thrombose und Transfusion, Eiter- und septische Infektion und deren Beziehungen zum Fibrin ferment. Inaug.-Diss. Dorpat 1877. — KRETZ: Zit. nach BENDA. Venen: HENKE-LUBARSCHE Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. — KUCZYNSKI: Virchows Arch. **239** (1922). — KYLIN: Die Hypertoniekrankheiten. Berlin: Julius Springer 1926.

LAENNEC: Traité de l'auscultation médiate etc. Paris 1834. — LAMPERT: Kolloidchemie. Handbuch von LICHTWITZ, Bd. 2, S. 60. — Neue Anschauungen über das Thrombose-Embolieproblem. Klin. Wschr. **1932 I**, 539. — LANDOIS: Erg. Chir. **16**, 99 (1923). — LENGEMANN: Über die Schicksale verlagelter oder embolisierter Gewebsteile im tierischen Körper. Inaug.-Diss. Rostock 1897. — Über die Schicksale verlagelter und embolischer Gewebsteile im tierischen Körper. LUBARSCHE Zur Lehre von den Geschwülsten, 1899. — LEYDEN, E.: Über einen Fall von Thrombose der Arteria poplitea sinistra. Berl. klin. Wschr. **1890 I**. — LIEBERMEISTER, G.: Über Thrombose der Arteria pulmonalis. Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1131. — LIONET, J. de Chir. **1845**. — LITTEN: Gefäßgeräusche bei Lungenembolie. Charité-Ann. **3** (1878). — Demonstration eines Präparates von totaler Embolie der linken Lungenarterie. Dtsch. med. Wschr. **1901 I**. — Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarkt. Z. klin. Med. **1**, 148. — LJUNGDAHL, M.: Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 1. — LUBARSCHE, O.: Korresp. bl. Schweiz. Ärzte **1891**. — Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Halle **1891**. — Fortschr. Med. **11** (1893). — Über Knochenmarkgewebsembolie. Virchows Arch. **151** (1898). — Zur Lehre von den Geschwülsten, 1899. — Die allgemeine Pathologie. Handbuch, Bd. 1/1, Kap. 9, S. 141. Wiesbaden 1905. — Thrombose und Embolie. Berl. klin. Wschr. **1918 I**; **1918 II**. — Thrombose und Infektion. Verh. Berl. med. Ges. **2**, 18 (1918). — Beitr. path. Anat. **29**.

MAGER: Siehe HELLER, MAGER u. SCHRÖTTER. — MANDL: Ein Fall von Gangrän der beiden unteren Extremitäten im Wochenbett. Wien. klin. Wschr. **1901 II**. — MARCHAND: Luftembolie. Vjschr. prakt. Heilk. **33** (1876). — Zur Kenntnis der Embolie und Thrombose der Hirnarterien. Berl. klin. Wschr. **1894 I**. — MARTIN, B.: Über experimentell erzeugte Lungenembolie bei Hunden, durch kinematographische Aufnahmen festgehalten. Z. Chir. **1929**, H. 26/27. — Arch. klin. Chir. **155**, H. 4. — MEEH: Beitr. klin. Chir. **8**, 420 (1892). — MERKEL: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **7** (1926). — SCHJERNINGS Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, Bd. 5. — MEYER, A. W.: 51. Tagg dtsh. Ges. Chir. 1927. — MÖLLER: Studier over embolisk og autochthon i. A. pulm. Kopenhagen 1920. — MORAWITZ:

Thrombose und Embolie. *dtsh. Ges. Kreislaufforsch. Verh.* **7**, 80 (1934). — MORGAGNI: *De sedibus et causis morborum*, V, art. 21. — MÜLLER, K. L.: *Münch. med. Wschr.* **1938 II**. — MUSCHENBROECK, v.: *Traductions des mémoires de l'académie de Cimento, Collect. Acad. partie étrange, Tome I.* 1885.

NAEGELI: Siehe JAHN u. NAEGELI. — NEDDERSEN: Über einen Fall von umfangreicher Thrombose der Pulmonalarterie. *Inaug.-Diss. Gießen* 1908. — NEPOROJNY u. JAKIMOFF: *Zbl. Bakter. Ref.* **35**, 467. — NEUDA: Thromboembolie, ihre Pathologie und Behandlung. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1417. — NEUMEISTER: Ein Fall von Chlorose mit tödlichem Ausgange infolge Thrombose der Pulmonalarterie. *Inaug.-Diss. München* 1903.

OBERNDORFER, S.: *Zit. nach KÜLBS: Erkrankungen der Zirkulationsorgane.* BERGMANN-STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2/1, S. 496. 1928. — OLSHAUSEN: *Mshr. Geburtsh.* **24**.

PAYR, E.: Über tödliche Fettembolie nach Streckung von Kontrakturen. *Münch. med. Wschr.* **1898 II**. — *Z. orthop. Chir.* **7** (1900). — PELS-LEUSDEN: *Virchows Arch.* **142**. — PILLET: *Gaz. Sci. méd. Bordeaux* **1890**. — PINNER: *Berl. klin. Wschr.* **1883 I**, 185. — PONFIC: Zur Kasuistik der Embolie der Art. med. sup. *Virchows Arch.* **50**, 623 (1870). — POSSELT, A.: Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose. *Münch. med. Wschr.* **1908 II**, 1625. — Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose. *Slg klin. Vortr.* **1908**, Nr. 504/507. — Die Erkrankungen der Lungenschlagader. *Erg. Path.* **13**, 298 (1909). — Zur Pathologie und Klinik der primären Arteriosklerosis pulmonalis. *Wien. Arch. inn. Med.* **11**, 356 (1925).

QUÉNU: *Bull. Soc. Anatomistes* **1879**, 137.

RANZI: Über postoperative Lungenkomplikationen embolischer Natur. *Arch. klin. Chir.* **87**, 2 (1908). — RANZI u. HUBER: Postoperative Thrombose und Embolie. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**. — RECKLINGHAUSEN, v.: *Allgemeine Pathologie des Blutkreislaufs. Deutsche Chirurgie*, Bd. 2/3. Stuttgart 1883. — Über die venöse Embolie und den retrograden Transport in den Venen und Lymphgefäßen. *Virchows Arch.* **100** (1885). — REYNIER: *Recherches cliniques et expérimentales sur le bruit de moulin, symptome de l'épanchement intra- et extrapericardique dans les traumatismes de la poitrine.* *Arch. gén. Méd.* **5**, 441 (1880). — RIBBERT, H.: Über den retrograden Transport im Venensystem. *Zbl. Path.* **8** (1887). — Über Embolien und Thrombosen. *RINDFLEISCH-Festschrift*, S. 168. Leipzig 1904. — Über Thrombose. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**. — Über den Aufbau der Thromben. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**. — Kreislaufstudien. *Virchows Arch.* **213** (1913). — Weitere Beiträge zur Thrombose. *Dtsch. med. Wschr.* **1918 II**. — Artikel Thrombose in EULENBERG'S Realenzyklopädie. — RICHTER: Über Luftembolie bei krimineller Abtreibung. *Mshr. Gynäk.* **39**, H. 5. — RUBÉSCH: Ein Beitrag zur embolischen Verschleppung von Projektilen. *Brun's Beitr.* **80** (1912). — RÜCKERT, W.: Die Entstehung des Fiebers bei traumatischer Fettembolie. *Dtsch. Z. Chir.* **245**, 36 (1935).

SAUERBRUCH, F.: *Die Chirurgie der Brustorgane.* Berlin 1920—1925. — SCHERF u. SCHÖNBRUNNER: Über Herzbefunde bei Lungenembolien. *Z. klin. Med.* **128**, 455 (1935). — SCHIMMELBUSCH: Siehe EBERTH u. SCHIMMELBUSCH. — SCHLOFFER: Über embolische Verschleppung von Projektilen nebst Bemerkungen über die Schußverletzungen des Herzens und der großen Gefäße. *Beitr. klin. Chir.* **37** (1903). — SCHMIDT, A.: *Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen*, 1877. — SCHMIDT, M. B.: *Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Braunschweig* **1897**. — Die Verbreitungswege der Karzinome. *Jena* 1903. — SCHMORL: *Verh. dtsh. Ges. Gynäk.* **1891**. — *Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Halle* **1891**. — *Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie*, 1893. — *Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie.* Leipzig: F. C. W. Vogel 1893. — *Verh. dtsh. Ges. Gynäk. Leipzig* **1901**. — *Verh. dtsh. path. Ges. Breslau* **1904**. — *Verh. dtsh. path. Ges. Dresden* **1907**. — *Münch. med. Wschr.* **1912 II**. — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **42**, 499. — *Arch. Gynäk.* **65**. — *Zbl. Path.* **2**. — SCHÖNBRUNNER: Siehe SCHERF u. SCHÖNBRUNNER. — SCHRÖTTER: Siehe HELLER, MAGER u. SCHRÖTTER. — SCHUMACHER u. JELM: *Z. exper. Med.* **3**, H. 4/5. — SCHUNTERMANN, C. E.: Die Lungenentzündung. *Z. Immun., Allergie u. Inf.krkh.* **4**, H. 1/3 (Sonderh.) (1933). — SCOTT and THATCHER: *Arch. Path. Med. Labor. Med.* **2** (1926). — SCRIBA: *Dtsch. Z. Chir.* **12**, 118 (1880). — SÉGALAS: *Mühlengräusche.* *Zit. nach PIORRY: Diagnostik und Semiotik*, Bd. I, S. 91. 1846. — SIEGMUND: *Verh. dtsh. path. Ges.* **20** (1915). — *Münch. med. Wschr.* **1918 II**. — *Klin. Wschr.* **1922 II**, 2566. — *Verh. dtsh. path. Ges.* **19**, 114 (1923). — *Z. exper. Med.* **50** (1926). — *Med. Klin.* **1927 I**,

I (Beih.). — SPECHT: Münch. med. Wschr. **1917 II**. — STADELMANN: Dtsch. med. Wschr. **1909 II**, 1089. — STAHL u. ENTZIAN: Z. klin. Med. **100**, H. 1—4 (1924). — STEGEMANN: Siehe KIRSCHNER u. STEGEMANN. — STORZ: Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1183. — Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 172 (1934). — STRUEFF: Virchows Arch. **198**, 2 (1909). — STUBER u. LANG: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Leipzig 1930. — Dtsch. med. Wschr. **1932**, 885.

TALKE, L.: Bruns' Beitr. **36** (1902). — THATCHER: Siehe SCOTT u. THATCHER. — THOREL, C. H.: Erg. Path. **9**, 936 (1903); **11**, 458 (1907); **14**, 471 (1910); **18**, 28 (1915). — TRENDELENBURG: Zur Operation der Embolie der Lungenarterien. Zbl. Chir. **1908**, Nr 4.

VAQUEZ: De la thrombose cachectique. Thèse de Paris **1890**. — Phlébite des extrémités, 1894. — VEIT: Z. Geburtsh. **44**. — Die Verschleppung von Chorionzotten. Wiesbaden 1905. — VIOLA: Cuore **13**, No 1 (1929). — VIRCHOW, R.: Allgemeine Störungen der Ernährung und des Blutes. Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 1. 1854. — Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin, 1856. — Zellulärpathologie, 1871. — Berl. klin. Wschr. **1886 II**. — VOLHARD, F.: Verh. Kongreß inn. Med. **1908**, 530.

WAGNER: Arch. Heilk. **3**, 241 (1862); **6** (1865). — WESTPHAL: Über anämische apurtride Nekrose großer Lungenpartien nach Verstopfung von Lungenarterien. Inaug.-Diss. München 1907. — WIDAL: Etude sur l'infection puerpérale. Thèse de Paris **1889**. — WINWARTER: Siehe Abschn. IV. — WINTER, R.: Virchows Arch. **282**, 99 (1931).

ZAHN, FR. H.: Virchows Arch. **62** (1875). — Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. Straßburg **1885**. — VIRCHOWS Festschr. intern. Beitr., Bd. II. 1891. — Virchows Arch. **117**, 1 (1889). — ZENKER: Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Lunge. Dresden 1862. — Dtsch. Arch. klin. Med. **42**. — ZUNTZ: Fortschr. Med. **15**.

V. Die sozialmedizinische Beurteilung der Erkrankungen im Bereiche des Lungenkreislaufs.

BRAUER, L.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1932**. — BROOKS, H.: Zbl. Path. **1908**.
DELIUS, L.: Kreislaufkrankheiten und Nierenkrankheiten bei Kriegsbeschädigten. Arb. u. Gesdh. **1936**, H. 28.

EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929.
FISCHER, W.: Dtsch. med. Wschr. **1909 I**. — Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 230 (1909).
JORES, L.: HENKE-LUBARSCHE' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2.

KNIPPING, H. W.: Zur Technik der langdauernden experimentellen und der klinischen Gasstoffwechseluntersuchung. Z. exper. Med. **57**, 433 (1927). — WILLIAM LEWIS u. ALLAN MONCRIEF: Über die Dyspnoe. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 1 (1931). — KYLIN: Die Hypertoniekrankheiten. Berlin: Julius Springer 1926.

MACKENZIE: Siehe MCPHEDRAN u. MACKENZIE. — MARTINECK u. KÜHNE: Einführung in die deutsche Sozialversicherung und Kriegsbeschädigtenversorgung. Schriftenreihe aus dem Reichsarbeitsministerium; Arb. u. Gesdh. **1932**, H. 20. — MATTHES, M.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1929. — MENTZEL, PAUL: Die Neufestsetzung der Versorgungsgebühnisse nach § 57 des Reichsversorgungsgesetzes vom 12. Mai 1920.

NEHRKORN: Siehe WEICKER u. NEHRKORN.

PHEDRAN, MC and MACKENZIE: A case of massiv hemorrhagic infarction of the lung to pulmonary and thrombosis. Zit. nach Zbl. Path. **1904**, 777. — POSSELT, A.: Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriosklerose. Münch. med. Wschr. **1908 II**, 1625. — Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriosklerose. Slg klin. Vortr. **1908**, Nr 504—507. — Die Erkrankungen der Lungenschlagader. Erg. Path. **13**, 298 (1909). — Zur Pathologie und Klinik der primären Arteriosclerosis pulmonalis. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 356 (1925).

QUIATKOWSKI: Siehe WAGNER u. QUIATKOWSKI.

RÖSSLE: Beitr. Erg. Kriegspath. Jkurse ärztl. Fortbildg **1919**, H. 15. — ROGERS, L.: Extensive atheroma and dilatation of the pulmonary arteries, without marked valvular lesions, as a not very rare cause of fatal cardiac disease in Bengal. Quart. J. Med. **2**, Nr V (Okt. 1908). — Sklerose der Lungenarterie. Dtsch. Arch. klin. Med. **48**, 197. — Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße, 3. Aufl. Stuttgart 1921. — ROMBERG, v.: Die Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße, 1922.

SCHLOMKA, G. u. L. SCHULZE: *Klin. Wschr.* 1934 II. — SCHOLTZE: Ärztliche Gutachter-tätigkeit für Reichsversorgung und Reichsversicherung, Teil I u. II. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — SCHULZE: Siehe SCHLOMKA u. SCHULZE. — STEINBERG: *Beitr. path. Anat.* 82, 307 (1929); 82, 444 (1929). — STÖLKER: Über angeborene Stenose der Arteria pulmonalis. *Inaug.-Diss.* Bern 1864.

VOLHARD: Kongreß inn. Med. 1923. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 1923, 134.

WAGNER u. QUIATKOWSKI: Über einen Fall von Syphilis des Herzens mit bedeutender Erweiterung der Arteria pulmonalis. *Virchows Arch.* 171, 369 (1903). — WEIKER u. NEHRKORN: Myocard und Tonsillitis. *Z. Kreislaufforsch.* 1936, 633.

Einleitung.

Die Klinik ist trotz aller Verbesserungen der Untersuchungstechnik noch nicht imstande, den Funktionszustand der Kreislauforgane genau festzustellen. Die verwickelten Zusammenhänge klinischer Bilder müssen meist erst über den Modellversuch am Tier erforscht werden. Die darauf begründeten Schlußfolgerungen schlagen dann die Brücke zum Menschen, wobei angenommen wird, daß die am Tier gefundenen Veränderungen auch am Menschen wenigstens einigermaßen ähnlich oder regelmäßig auftreten. Das kann sehr häufig der Fall sein. Die Übereinstimmung wird umso größer, je weniger komplex der Vorgang ist, aus dem die Analogieschlüsse abgeleitet werden. Vielfach aber lassen sich die Ergebnisse des Tierversuchs nicht auf den Menschen übertragen, sei es, daß sich menschliche Krankheitsbilder am Tier nicht wiedergeben lassen, oder daß am Menschen die im Tierversuch gefundenen Reaktionen anders ablaufen. So ist es z. B. mit dem von LÖWI gefundenen Synergismus zwischen Calcium und Digitalis. Am isolierten Froschherzen ist er unbestritten und jederzeit nachweisbar. Am Menschen liegen die Dinge viel komplizierter. Hier läßt sich der Kalkgehalt der Durchströmungsflüssigkeit des Herzens durch Zusatz von Calcium infolge ihres besonderen Pufferungssystems (KLINKE, NEUHAUSEN und MARSHALL, FREUDENBERG und BUDDE, CORTEN u. a.) nicht beeinflussen (MINOT und DEWIS, SCHUNTERMANN).

Wenn sich nun schon für die Beurteilung der Vorgänge im großen Kreislauf erhebliche Schwierigkeiten ergeben, an dem wichtige Größen wie der Blutdruck wenigstens vergleichsweise gemessen werden können, so ist die Beurteilung der Vorgänge am kleinen Kreislauf noch viel schwieriger. Jede direkte Messung sonst leicht bestimmbarer Kreislaufgrößen ist schon infolge seiner Lage nicht durchzuführen. Dazu kommt, daß das Organ, das auf Störungen im kleinen Kreislauf vorzugsweise ansprechen muß, die Lunge, Einflüssen der Nachbarschaft ausgesetzt ist und schon von sich aus Reaktionen liefert, die mit dem Gefäßsystem nicht unmittelbar gekoppelt zu sein brauchen. Auch sind zum Teil die Testmethoden, wie die Vitalkapazität, in ihrem Ausfall in hohem Grade von der zu untersuchenden Person und ihrem guten Willen abhängig.

Unter solchen Umständen zu der Frage des Lungenkreislaufs und seiner Klinik Stellung zu nehmen, heißt, sich auf ein Gebiet begeben, das zu Kritik und Diskussion herausfordern muß. Es muß daher von vornherein betont werden, daß es nicht beabsichtigt war, eine pathologisch-anatomische Studie oder eine pathologische Physiologie des Lungenkreislaufs zu schreiben. Dem Kliniker sollte lediglich eine Übersicht über die in der Literatur verstreut liegenden Befunde gegeben werden. Daß dabei eigene Beobachtungen mit verwertet wurden, ist verständlich.

Die Schwierigkeiten einer einheitlich-systematischen Darstellung der Kreislaufstörungen in der pulmonalen Strombahn sind fast unüberbrückbar. Jeder Versuch einer Einteilung des Stoffes wird unbefriedigend bleiben. Das liegt zum Teil an den innigen Verknüpfungen von Kreislauf und Atmung und den sich daraus ergebenden Regulationsmechanismen, die nicht allein ineinander übergreifen, sondern sich auch gegenseitig beeinflussen. Zum Teil wird aber auch der Gesichtswinkel maßgebend sein, unter dem die pulmonalen Kreislaufreaktionen betrachtet werden. Da aber nicht allein der Lungenkreislauf physiologische und pathologische Reaktionen liefert, diese vielmehr nur im Rahmen des gesamten Organismus zustande kommen können, werden bei dem folgenden Einteilungsversuch der pulmonalen Kreislaufstörungen die auch mir bekannten Mängel entstehen. Einfacher wäre es, in Form von „Vorlesungen“ oder „Studien“ zu schreiben, dabei brauchte man sich um Gesamtzusammenhänge nicht zu kümmern.

Ganz allgemein wird die pathologische Physiologie mit verschiedensten Störungen zu rechnen haben. Sie können organisch oder funktionell, allgemein oder partiell, akut oder chronisch sein. Man kann weiter unterscheiden zwischen Isch- bzw. Anämien und Hyperämien. Legt man diese Einteilung zugrunde, dann würde sich folgendes Bild ergeben:

I. Durchblutungsänderungen in der Lungenstrombahn, die ihren Ausgang vom Gesamtorganismus nehmen:

A. Anämien: 1. *primärer Art* durch primäre Blutveränderungen, z. B. bei Perniciosa, Leukämie pp., 2. *sekundärer Art* durch Blutverluste oder toxische Blutveränderungen.

B. Hyperämien: 1. *primärer Art* durch Vermehrung der Gesamtblutmenge, z. B. Plethora, 2. *sekundärer Art* durch Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge, durch mechanische, thermische, chemische usw. Einflüsse.

II. Durchblutungsänderungen in der Lungenstrombahn lokaler Art:

A. Anämien: 1. *meist vorübergehender Form* durch Husten, Pressen und Aufblähung, 2. *bleibender Form* durch a) Druck von außen, z. B. Ergüsse, Tumoren, Pneumothorax, Überdruck, b) *Druck von innen*, z. B. Entzündungen, chronisches Ödem, Kyphoskoliose, abnormer Zwerchfellstand, primäre Gefäßveränderungen, c) nervöse, hormonale usw. Einflüsse.

B. Hyperämien: 1. *aktiver Art*, durch a) nervöse, chemische, thermische, mechanische Einflüsse, b) endopulmonale Reflexvorgänge, c) infektiöse oder infektiös-toxische Reaktionen, 2. *passiver Art*, a) als chronische Stauung durch Venenabknickung bei Tumoren, Kyphose usw., b) als 1. Herzanomalien, 2. Hypostase und Atektase, c) durch Unterdruck.

Der Betrachtung dieser Reaktionen und Störungen müssen einige anatomische und physiologische Bemerkungen vorausgeschickt werden.

I. Anatomische und physiologische Bemerkungen zum Brustsitus und Lungenkreislauf.

A. Situs und Gefäßsystem.

Das Herz ist grob anatomisch vorn vom Brustbein und hinten von der Wirbelsäule begrenzt. Die sich zum Teil dazwischenschiebende Lunge füllt zwar die durch die Form des Herzens entstehenden Hohlräume aus, kommt aber nicht ernstlich als Begrenzung in Betracht, weil sie dem Druck des Herzens bei Verlagerungen, Vergrößerungen u. a. ausweicht. Brustbein und Wirbelsäule aber bieten dem Herzen Widerstand, zwingen es in einen präformierten Raum und werden besonders bei Veränderungen der Herzform und -größe, bei Verlagerungen durch Druck und Zug von der Nachbarschaft aus Ursache für Veränderungen der Herzdynamik.



Abb. 1. Die Lage der Herzgefäße nach SPALTEHOLZ. Einsicht von vorn. Die großen Gefäße sind aufgeschnitten und hochgeklappt, damit die Lungenvenen frei werden.

Abb. 1 zeigt einen normalen Brustsitus von vorn. Die großen Gefäße sind aufgeschnitten und hochgeklappt, damit der Einblick auf die vier Lungenvenen nicht gestört wird. Es wird deutlich, daß die Arteria pulmonalis zwischen dem linken Vorhof mit seinen Anhängen und der Kammermuskulatur liegt, nach hinten abgeschlossen durch die Wirbelsäule, nach vorn durch das Brustbein. In Abb. 2 ist ein normaler Brustsitus von hinten dargestellt.

Vergleicht man die beiden Bilder, so wird klar, daß sich der linke Vorhof mit seinen Anhängen bei krankhafter Vergrößerung nur nach rechts und links neben die Wirbelsäule hin ausdehnen kann. Nach vorn

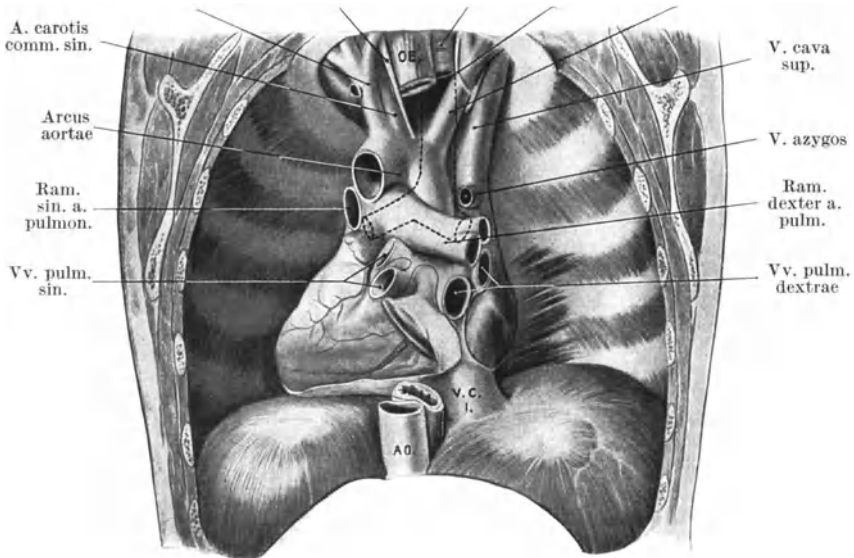


Abb. 2. Herz und große Gefäßstämme in situ von hinten gesehen. Trachea und große Bronchien punktiert. Der Oesophagus und die Aorta descendens sind entfernt. OE. Oesophagus; AO. Aorta; V.C.I. Vena cava inferior. (Aus CORNING.)

und hinten wird er durch Brustbein und Wirbelsäule daran gehindert. Wenn dabei gleichzeitig ein erhöhter Druck im Vorhof besteht, muß dieser sich nach hydraulischen Gesetzen gleichmäßig nach allen Richtungen fortpflanzen. Er

wird sich daher nicht nur direkt auf die Lungenvenen, sondern auch als Kompressionsdruck auf die Lungenarterie auswirken. Mit anderen Worten, es wird eine Pulmonalisstenose hinter dem Klappenapparat entstehen (Kompressionsstenose). Auf diese Verhältnisse hat EDENS zuerst und wiederholt hingewiesen. Einschlägige Beobachtungen aus der Klinik haben REICHE und SCHRAMM mitgeteilt.

Die Abb. 3 zeigt einen Längsschnitt durch den Körper und läßt die enorme Verlagerung des Herzens bei hochgedrängtem



Abb. 3. Starke tuberkulöse Kyphose mit hinaufgedrängtem, dem Zwerchfell breit aufliegendem Herzen. (Verh. dtseh. path. Ges. 1913, 445, Abb. 8b. Nach LOESCHKE.)



Abb. 4. Normale Lage der Brusteingeweide, von der Seite gesehen, nach LOESCHKE. Erläuterung im Text.

Zwerchfell erkennen. Ein Vergleich mit einem normalen Situs, von der Seite gesehen in Abb. 4, läßt ahnen, welche Zugkräfte hier wirksam werden.

Die Lunge erhält, ähnlich wie die Leber, ihr Blut aus zwei verschiedenen Systemen. Durch die Lungenarterien (Vasa publica der Alten) gelangt venöses Blut über den Lungenhilus in das Gewebe. Die Verzweigungen der Arteriae pulmonales umspinnen jede Alveole derart mit einem feinen Netz von Capillaren, daß jedes einzelne Lungenbläschen von mehreren Arteriolenästen gespeist wird (TIEMANN und DAIBER). Dieser Gefäßabschnitt, von HOCHREIN als das Staubecken oder Rieselfeld bezeichnet, dient in erster Linie respiratorischen Zwecken.

Das zweite Gefäßsystem, das sich anatomisch und funktionell von dem respiratorischen unterscheidet, umgeht dieses Staubecken. Es dringt von den Arteriae bronchiales (Vasa privata der Alten) aus in das Lungenparenchym ein und dient vorwiegend Ernährungszwecken. Dieser Kreislauf führt als rein arterieller seinem Zweck entsprechend auch arterielles Blut.

Völlig voneinander getrennt sind diese beiden Gefäßsysteme allerdings nicht. Durch Injektion von der Arteria bronchialis aus füllen sich auch stets Alveolarcapillaren mit (FELIX). Weitere Anastomosen fanden KÜTTNER und LITTEN mit den Arteriae tracheo-oesophageae, oesophageae, pericardio-phrenicae und mediastinales.

Schon makroskopisch unterscheidet sich die Arteria pulmonalis im Bau von der Aorta. Sie ist ein kurzes Gefäß von etwa 3 cm Durchmesser. In ihrem Anfangsteil ist sie im jüngeren Alter meist etwas weiter als jene. Die Unterschiede sind aber nicht konstant. Die Differenzen sind meist gering. Im späteren Alter ist es umgekehrt. Für den Mann beginnt die Erweiterung der Aorta meist um das 40. Lebensjahr, für die Frau um das 50. (SCHEEL, KANI u. a.). Die Pulmonalis entspringt aus der rechten Herzkammer und teilt sich etwa in Höhe des 4. Brustwirbels in einen rechten und linken Ast. Der rechte Ast ist etwas länger und kräftiger und verläuft hinter der Aorta ascendens und Vena cava superior zum rechten Lungenhilus. Dabei liegt er in der Regel vor dem Stammbronchus und teilt sich entweder in 2 größere oder entsprechend der Anzahl der Lungenlappen in 3 mittlere Äste auf. Sind nur 2 Hauptgefäße vorhanden, dann gibt der untere später noch den erforderlichen dritten Ast ab. Der linke Hauptstamm zieht horizontal vor der Aorta thoracica und dem linken Bronchus nach dem Lungenhilus und gibt 2 Äste, nach dem Ober- und Unterlappen, ab. Innerhalb der Lungen verlaufen die Verzweigungen mit den Bronchien und Bronchiolen und endigen in den Alveolen, die sie korbgeflechtartig umspinnen. Aus den Capillaren sammeln sich die Lungenvenen, die getrennt von den Bronchialverzweigungen verlaufen. Erst hiluswärts nähern sie sich ihnen. Am Hilus treten sie auf beiden Seiten paarig unter und vor den Lungenarterien aus. Die beiden rechten liegen in ihrem Verlauf nach dem linken Vorhof hinter der Vena cava superior, dem rechten Vorhof und der Aorta ascendens; die beiden linken münden auf ziemlich geradem Wege getrennt oder als einheitlicher Stamm in den linken Vorhof (CEELEN). Die Lungenvenen bilden mit der Cavabahn ein „Venenkreuz“ (BENNINGHOFF), das an den Kreuzungsstellen in die Vorhöfe übergeht. Die Ebene der venösen Ostien steht fast parallel zum Venenkreuz. Auch die Herzmuskeln sind teilweise auf das Venenkreuz bezogen, indem sie z. B. rechts vom Verbindungsstück der Hohlvenen zur Ventilebene, von hier zur Herzspitze verlaufen und so eine Verschiebung der Ventilebene zwischen dem Venenkreuz und der Herzspitze, die keine Ortsbewegungen ausführt, bewirken können.

Die Bronchialarterien entspringen unmittelbar aus der Aorta oder aus den Intercostalarterien. Sie dringen in wechselnder Anzahl in den Hilus ein und verästeln sich in der Wand des Bronchialbaums und der größeren Blutgefäße, in den interalveolären Septen und unter der Pleura. Darüber hinaus versorgen sie die bronchialen Lymphknoten. Die rechte Bronchialarterie kann auch anstatt aus der 3. Intercostalarterie aus der Arteria mamaria interna oder der Arteria thyroidea hervorgehen.

Auch histologisch bestehen Unterschiede im Bau der Pulmonalarterie und ihren Ästen und den Gefäßen des großen Kreislaufs (EHLERS, TORHORST, LJUNGDAHL u. a.). Hier imponiert die Media als ein einheitliches Gebilde. In der Pulmonalis hingegen folgt im Anschluß an die Endothelschicht mit ihren längs-

ovalen Kernen und an die *Elastica interna*, die sich dem Alter entsprechend verschieden verhält, die *Media*, die hier aus 2 Schichten besteht. Die innerste, die direkt unter der *Elastica interna* liegt, ist der *Pulmonalis* eigentümlich. Die elastischen Fasern verlaufen hier longitudinal, parallel zueinander und zur Längsachse des Gefäßes. Die zwischen ihnen liegenden ovalen Kerne sind nach EHLERS als Muskelkerne anzusprechen. Diese „longitudinale“ Schicht zeigt in den verschiedenen Altersstufen ein verschiedenes Verhalten. Im kindlichen Alter ist sie sehr schmal und nicht sehr deutlich ausgeprägt. Mit zunehmenden Jahren ändert sich das. Die Fasern nehmen an Stärke und Zahl zu, die ganze Schicht wird breiter. In manchen Fällen des höheren Alters entwickelt sich die letzte Faser der longitudinalen Schicht zu einer besonderen Dicke, sodaß sie die übrigen Fasern an Stärke übertrifft und manchmal die Mächtigkeit der *Elastica interna* erreicht. In diesen Fällen kann man dann von einer besonderen Grenzlamellesprechen. Oft geht diese Schicht nach außen aber ohne scharfe Grenze in die zweite Schicht der *Media* über. Hier sind die elastischen Fasern zu einem dichten Maschenwerk untereinander verflochten. Die Form der Kerne wechselt zwischen rund, länglich und oval. Nach EHLERS hat man es auch hier mit Muskelkernen zu tun, die in verschiedenen Ebenen getroffen sind. EHLERS nennt daher diese Schicht die Ringmuskelschicht.

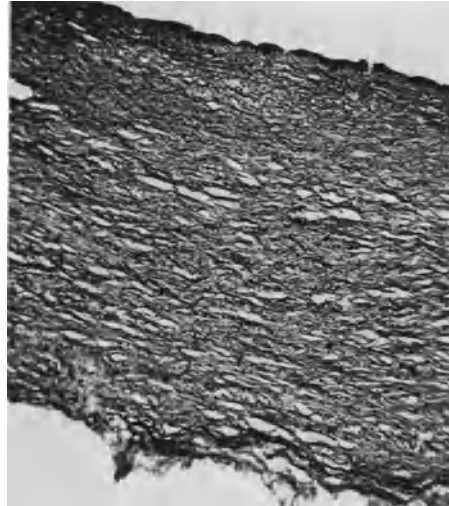


Abb. 5. Arteria pulmonalis. Querschnitt. Elastinfärbung. Erläuterung im Text.

An diese Schicht schließt sich eine Lage von Muskel- und Bindegewebe an, die vereinzelt elastische Fasern enthalten kann. Sie entspricht der *Adventitia*.

Die Befunde von EHLERS sind in neuerer Zeit von BENNINGHOFF bestätigt worden. Bei einigen Tierarten und beim Menschen enthalten die Lungenarterien glatte Muskeln, die am elastischen Gerüst inserieren und hauptsächlich schräg zur Rohrachse verlaufen. BENNINGHOFF nennt sie Spannmuskeln. Die Lungenarterien haben daher weniger das Vermögen, aktiv den Querschnitt zu variieren, als aktiv den Widerstand gegen Dehnung zu verändern. Dieser Wandbau geht bis in die kleinsten Gefäße, sodaß die muskulöse Arterie, die den peripherischen Arterien des großen Kreislaufs entspricht, im kleinen Kreislauf fehlt.

In Abb. 5 ist ein Querschnitt aus der Arteria pulmonalis nach WEIGERTScher Elastinfärbung wiedergegeben.

Auch hier erkennt man im Anschluß an die Endothelschicht bzw. *Elastica interna* die aus zwei Schichten bestehende *Media*. Die longitudinale Schicht, im Bilde oben, geht ohne scharfe Grenze in das Maschenwerk der zweiten Schicht über. Im Bilde nach unten schließt sich die aufgelockerte *Adventitia* an.

Die Unterscheidung zwischen Lungen- und Bronchialarterien ist an den kleinsten Arteriolen nicht mehr mit hinreichender Sicherheit möglich. An

zahlreichen Lungenschnitten, die ich teils nach WEIGERT auf Elastin, teils mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt habe, konnte ich diese Erfahrung immer wieder bestätigen.

B. Die Durchblutung der Lungen.

Der Blutgehalt der Lungen beträgt nach ABBEG, SPEHL und MENICANTI etwa 7% des Körpergewichtes, nach STRUBELL-HARKORT bis zu 40% der gesamten Blutmenge. Er ist ohne Vermehrung der Widerstände größeren Schwankungen gewachsen (TIGERSTEDT, LICHTHEIM, GERHARDT, TOYAMA, SCHOEN u. a.). Der Ausgleich erfolgt anatomisch durch die große Anzahl von Reservecapillaren (TOYAMA, DRINKER, CHURCHILL, FERY, SCHOEN, SEEMANN, WEARN, ERNSTENE, BROMER, BARR, GERMAN und ZSCHIESCHÉ u. a.), die sich nur im Bedarfsfalle öffnen. Dadurch erklärt sich auch die Beobachtung, daß einzelne Lungenabschnitte von ungleichen Blutmengen durchflossen werden (COHNHEIM und LITTEN, KLOPSTOCK und WOLF). Eine normale Zirkulation kann aber nur gewährleistet werden, wenn die Zeitvolumina in der pulmonalen Strombahn und im Körperkreislauf gleich sind. Abgesehen von den funktionellen Möglichkeiten hierzu (EPPINGER und WAGNER, HOCHREIN, NEUDA, REINHARDT, K. DIETRICH, BAYER, v. SAALFELD) und den Einflüssen von Azidität, Ionenkonzentration, Hormonen, peripherischen Stoffwechselprodukten und Stoffwechselgasen auf Weite und Durchblutung der Gefäße (HÜRTHLE, BARCROFT, EPPINGER, DALE, HESS, BOCK und ROBERTSON, BAYLISS und GASKELL, ANREP, SEVERINI, TOMITA, WINTERSTEIN, HASSELBACH u. a.) kommt die größere Weite der präcapillären Arteriolen im Lungenkreislauf hierbei in Betracht. Das Verhältnis beträgt 80 : 15 μ oder 5 : 1 bis 6 : 1 (HÜRTHLE). Das bedeutet unter Berücksichtigung der gesamten Strömungsverhältnisse, daß der Widerstand in der pulmonalen Strombahn 5—6mal geringer ist als im Körperkreislauf. Sichtbaren Ausdruck findet diese Tatsache darin, daß der rechte Ventrikel erheblich muskelschwächer ist als der linke.

Das venöse Blutangebot an das rechte Herz bestimmt sein Schlagvolumen. Die Auswurfmenge richtet sich nach dem Füllungszustande, der aufgewandten Kraft und den peripherischen Widerständen. Die Arbeit des rechten Herzens ist danach aus der ausgeworfenen Blutmenge, dem entwickelten Druck und der Beschleunigung zu ermitteln.

Der Druck in der Pulmonalarterie ist am lebenden Menschen nicht meßbar; er wird auf Grund von Tierversuchen unter normalen Bedingungen und entsprechend der Verringerung der Widerstände im Lungenkreislauf auf $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{6}$ in gleicher Weise mit etwa $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{6}$ des Aortendruckes angenommen (BEUTNER, LICHTHEIM, v. OPENCHOWSKI, BRADFORD und DEAN, BAYET, VELICH, WOOD, TIEGEL, PLUMIER, WIGGERS, LOEWY, MATTHES und HOCHREIN u. a.). Die Hubarbeit des rechten Ventrikels ist das Produkt aus Schlagvolumen und Druck. Beträgt das Schlagvolumen 60 cm³ und der mittlere Pulmonalisdruk $\frac{1}{5}$ des mittleren Aortendruckes (150 mm Hg) = 30 mm Hg oder 40 g/cm², dann wäre die Arbeit des rechten Ventrikels

$$\left. \begin{aligned} V_r &= \frac{60 \text{ cm}^3 \cdot 40 \text{ g}}{1 \text{ cm}^2} = 2400 \text{ gcm} \\ &= 0,024 \text{ mkg.} \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

Zu dieser vom rechten Ventrikel geleisteten systolischen Hub- oder Volumarbeit ist die Beschleunigungsarbeit zu addieren. Die mittlere Blutgeschwindigkeit von etwa 40 cm/sec in der Aorta ist gleich der im Anfangsteil der Pulmonalis (HÜRTHLE). Da sich die Beschleunigung aus der bewegten Masse m und ihrer Geschwindigkeit v als $\frac{1}{2} m v^2$ errechnen läßt, würde die Beschleunigungsarbeit

$$V_s = \frac{1}{2} 60 \text{ g (Masse)} \times \frac{1600 \text{ cm}^2}{\text{sec}^2} \left. \vphantom{\frac{1}{2} 60 \text{ g (Masse)}} \right\} \quad (2)$$

$$= 48000 \text{ Erg} = 0,00048 \text{ mkg} \left. \vphantom{48000 \text{ Erg}} \right\}$$

sein. Oder der rechte Ventrikel würde mit jeder Systole eine Gesamtarbeit von $0,024 \times 0,00048 = 0,02448$ mkg leisten. Unter Zugrundelegung der gleichen Werte läßt sich auch die Gesamtarbeit des linken Herzens errechnen (REIN).

Die Durchblutung der Lunge ist aber nicht nur von dem Zustande und der damit verbundenen Arbeitsleistung des Herzens abhängig. Die Zeitvolumina im großen und kleinen Kreislauf müssen aufeinander abgestimmt sein. Jede Verlangsamung des Blutstromes in dem Sinne, daß zu wenig Blut in der Zeiteinheit die Lungen durchläuft, hat, wenn das Leben überhaupt noch möglich sein soll, auch eine Verlangsamung des Blutstroms im Körperkreislauf zur Voraussetzung. Um diesen Ausgleich zu ermöglichen, müssen Regulationen vorhanden sein, die bei der engen Verknüpfung von Kreislauf und Atmung beide Systeme betreffen. Sie müssen auch, um die Harmonie im Gesamtorganismus herzustellen, zentraler Steuerung unterliegen.

Die Atmung dient zunächst dem äußeren Gaswechsel. Die Gasspannung der atmosphärischen Luft setzt sich in den Alveolen mit der Spannung der Blutgase in das Gleichgewicht. Die atmosphärische Luft besteht zwar zum größten Teil aus Stickstoff. Da aber der Stickstoff im Körper nur physikalisch gelöst ist und durch den Stoffwechsel nicht verändert wird, findet keine Diffusion von Stickstoff statt außer den durch die Änderungen des Blutdrucks bedingten Veränderungen (STAEHELIN). Anders verhält es sich mit den an der Atmung direkt beteiligten Gasen Sauerstoff und Kohlensäure.

Die mittlere Zusammensetzung der Alveolarluft ist nicht für alle Menschen gleich, für das Einzelwesen allerdings relativ konstant. Sie weicht von der Zusammensetzung der atmosphärischen Luft beträchtlich ab. Während im Durchschnitt in der atmosphärischen Luft etwa 21% O_2 und 0,03% CO_2 enthalten sind, betragen diese Werte für die Alveolarluft etwa 13—16% O_2 und 5—7% CO_2 . Die Spannung der Gase läßt sich aus dem Partiardruck errechnen. So beträgt die O_2 -Spannung der Frischluft bei 760 mm Hg rund 160 mm, die der Alveolarluft unter Berücksichtigung einer Wasserdampfspannung von 47 mm etwa 93—114 mm. Die Spannung der Kohlensäure in der Frischluft liegt mit rund 0,25 mm erheblich unter der der Alveolarluft mit 35—50 mm.

Die Sauerstoffkapazität des venösen Blutes, das über die Lungenarterien zu den Alveolen gelangt, beträgt durchschnittlich 12 bis 14 Vol.-%, der CO_2 -Gehalt 48 bis 52 Vol.-%. LOEWY fand bei 12 Vol.-% O_2 und 45 Vol.-% CO_2 im venösen

Tabelle 1.

	(CO_2) -Spannung Hg	O_2 -Spannung Hg
Frischluft.	0,25	160
Alveolarluft.	37,0	107
Venöses Blut	42,5	37

Blut eine Spannung von 42,5 mm für CO_2 und 37 mm für O_2 . In der Alveolarluft betrug die CO_2 -Menge 5 Vol.-%, die O_2 -Menge 15 Vol.-%, die CO_2 -Spannung 37 mm und die O_2 -Spannung 107 mm. Aus diesen Zahlen ergibt sich vorstehendes Bild (Tabelle 1).

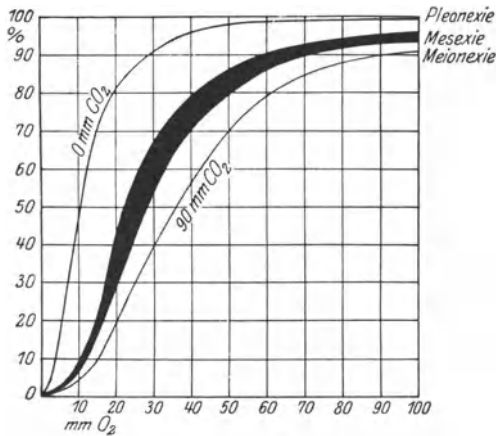


Abb. 6. Sauerstoffdissoziationskurven bei verschiedenem Kohlendruck. (Nach BARCROFT.) Die Kurven normalen Blutes verlaufen bei der im Arterienblute herrschenden Kohlendruckspannung in dem schwarzen Bezirk der Mesexie des Blutes anzeigt. Ordinaten: Prozentuale Sättigung mit O_2 . Abszissen: O_2 -Spannung in mm Hg. [Nach H. STRAUB: Erg. Med. 25 (1924).]

Die hier wirkenden Diffusionskräfte genügen vollkommen zum Ausgleich der Spannungen, der stets vom Orte höheren zum Orte geringeren Drucks erfolgt. Die Annahme aktiver Gassekretion durch die Lunge (CH. BOHR) ist widerlegt (KROGH, BARCROFT u. a.).

Der Sauerstoff ist im Blut an Hämoglobin gebunden. Die Dissoziation des Oxyhämoglobins in vitro ist abhängig vom Druck des im Plasma gelösten Hämoglobins, der Reaktion und der CO_2 -Spannung. Aus der folgenden Kurve (Abb. 6) nach BARCROFT ist ersichtlich, daß bei den Druckverhältnissen der Alveolarluft das Blut mit O_2 fast völlig, bis zu 60 mm O_2 -Spannung noch zu 90% gesättigt ist. Erst dann sinkt sie rasch ab. Ferner zeigt die Kurve, daß die O_2 -Aufnahmefähigkeit des Hämoglobins bei niedriger CO_2 -Spannung größer ist als bei hoher. Da die CO_2 -Spannung in der Alveolarluft klein ist, kann leicht O_2 aufgenommen werden. In den Geweben steigt die CO_2 -Spannung an. Dadurch wird die O_2 -Abgabe erleichtert.

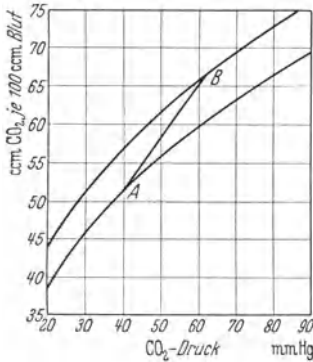


Abb. 7. Dissoziation der Kohlensäure. (Nach CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE.) Obere Kurve: Absorption von Kohlensäure durch das Blut von J. S. H. bei Gegenwart von Wasserstoff und Kohlensäure. Untere Kurve: Absorption bei Gegenwart von Luft und Kohlensäure. Linie A—B: Absorption von Kohlensäure durch das Blut von J. S. H. im Körper.

Die CO_2 -Bindungskurve zeigt, daß schon bei geringer Spannung das Blut viel CO_2 binden kann. Die Bindungsfähigkeit des reduzierten Hämoglobins ist bei gleicher CO_2 -Spannung höher als für Oxyhämoglobin. Wenn in der nächsten Kurve (Abb. 7) bei einer normalen CO_2 -Spannung in den Alveolen von 40 mm 53 Vol.-% CO_2 aufgenommen werden (A), so vermag das Blut bei einer CO_2 -Gewebsspannung von 62 mm nicht nur als Oxyhämoglobin 60 Vol.-%, sondern als reduziertes Hämoglobin 67 Vol.-% (B) zu binden.

Trotz der relativ hohen CO_2 -Werte ändert sich die aktuelle Reaktion des Blutes wenig. Sie bleibt zwischen $p_{\text{H}} = 7,3-7,5$. Das ist die Folge einer komplizierten Pufferung des Blutes, vor allem durch Natriumphosphat, Natriumbicarbonat und das ampholytisch wirkende Eiweiß. HASSELBACH zeigte, daß die aktuelle Reaktion des Blutes im wesentlichen durch das Verhältnis von $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{NaHCO}_3$ gegeben ist. Die Formel ist zwar ungenau, denn Eiweißkörper und Ionen (GOLLWITZER-MEIER)

spielen dabei ebenfalls eine Rolle, kennzeichnet aber an sich das Wesen des Säure-Basengleichgewichts, das die folgende Tabelle von STRAUB näher erläutert (Abb. 8).

Die Blutbeschaffenheit steht in direkter Beziehung zur nervösen Atmungsregulation durch das Atemzentrum. O_2 -Mangel erreicht erst in stärkeren Graden Einfluß. Große Empfindlichkeit liegt aber gegen CO_2 -Vermehrung vor. HALDANE zeigte, daß die Atmung schon auf geringe Unterschiede in der CO_2 -Spannung der Alveolarluft reagiert. Zweifellos liegt in dem ständigen Wechsel der Tiefe der Atmungsphase ein Teil der Selbststeuerung der Atmung, wengleich er

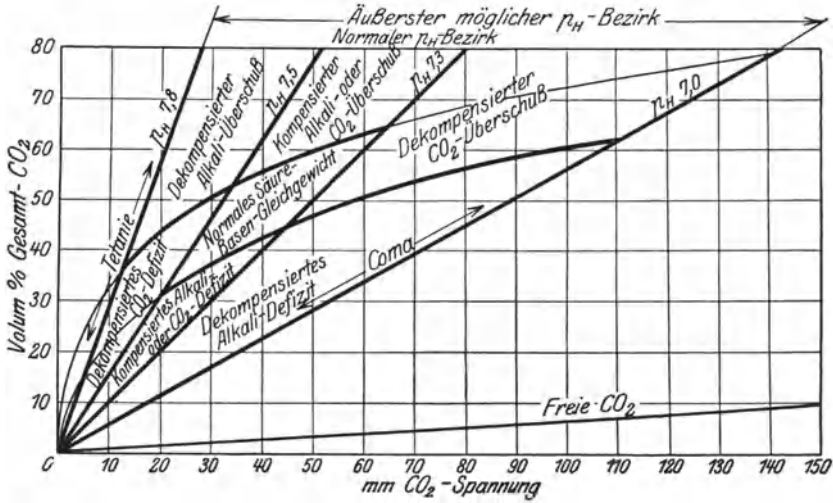


Abb. 8. Darstellung des Säurebasengleichgewichtes im Arterienblute auf Grund des Kohlensäurediagramms nach VAN SLYKE. [Aus STRAUB: Erg. Med. 25 (1924).]

und die Reaktion des Blutes auch nicht den gesamten Mechanismus darstellen. HERING und BREUER sehen auch in dem ständigen Wechsel von In- und Expiration eine Selbststeuerung der Atmung, die nach MIESCHER, FRÖHLICH, SCHENK, LOEWY, LUMSDEN u. a. durch verschiedene Erregung des Vagus zustande kommt.

Die Atmung wird im wesentlichen selbst gesteuert. In den Bronchien liegen Gruppen von sympathischen Ganglienzellen, die den Plexus pulmonalis bilden. In ihm sind sympathische und parasympathische Fasern verknüpft. Reflektorische Einflüsse auf die Atmung gehen weiter vom Glossopharyngeus, Laryngeus superior und Trigemini aus. Endlich sei an die reflektorische Beeinflussung der Atmung durch den Schluckakt erinnert.

Zentrale Angriffspunkte für die Regulation der Atmung beschrieb schon FLOURENS. Er verlegte den „Lebensknoten“ an den Boden der Rautengrube, etwas oberhalb vom Calamus scriptorius. Der obere Thalamus war frei.

LUMSDEN unterscheidet folgende Zentren: 1. Das „pneumotaxische“ Zentrum in der vorderen Brückenhälfte. Es hemmt periodisch die tieferen Zentren. 2. Das „apneustische“ Zentrum („Atemholzentrum“). Es liegt in Höhe der Striae acusticae und sendet inspiratorische Reize aus. Normalerweise wird es vom pneumotaxischen Zentrum gehemmt. Erst nach Lösung von ihm unterhält es eine Atmung, die durch tiefe, langanhaltende Inspirationen gekennzeichnet ist.

3. Das Expirationszentrum unmittelbar caudal von der Höhe der Striae acusticae. Es tritt nur bei gesteigerter Atmung oder nach Lähmung der Inspirationszentren in Funktion. 4. Das „Keuchzentrum“ nahe an der Spitze des Calamus scriptorius, also an der Stelle, wohin auch FLOURENS seinen „Noeud vital“ verlegt. Es wird angenommen, daß es nur ein Überbleibsel eines niedrigen Regulationszentrums darstellt und nur in Tätigkeit tritt, wenn die höheren Zentren ausfallen. Es kommt eine keuchende mit raschen Zügen erfolgende Atmung zustande, wobei expiratorische Pausen auftreten. Nach HESS und POLLACK liegt ein dem bulbären Zentrum übergeordnetes Regulationsgebiet im Locus coeruleus. Bisher unveröffentlichte eigene Untersuchungen an Katzen haben im Groß- und Kleinhirn bei elektrischer Reizung keine weiteren Zentren erkennen lassen. Auch spinale Zentren spielen bei der menschlichen Atmung anscheinend keine Rolle.

Afferente Impulse erhält das Atemzentrum aus dem Vagus. Ausgang ist der schon erwähnte Plexus pulmonalis, ferner das Fasergeflecht aus der Lunge selbst. Efferente Fasern enthält der Vagus und Sympathicus.

Nach HEYMANS, KOCH, MULINOS, BEYNÉ, GEMELLI, CAMUS, DANIELOPOLU und SCHMIDT liegen weitere Ausgangspunkte für Atmungsreize im Zirkulationssystem selbst. Herz, Aorta und Sinus caroticus besitzen Receptoren, die nicht nur auf Reizung (TSCHERMAK, HEYMANS und KOCH), sondern auch auf Sauerstoffarmut und Kohlensäurestauung reagieren. Die Atmung ändert sich in Frequenz, Tiefe und Menge des geförderterten Luftvolumens, wenn das in seinem Sauerstoff- oder Kohlensäuregehalt venös veränderte Blut durch das isolierte Herz-Aorten-gebiet oder den Sinus caroticus fließt. Die Einatmung eines Gasgemisches mit relativem Sauerstoffmangel oder Kohlensäureüberschuß aktiviert die Atemtätigkeit nach Entnervung der vasolabilen Zonen nicht mehr (HEYMANS und MULINOS). Hunde verlieren nach Entnervung des Sinus caroticus ihre Anpassungsfähigkeit an Sauerstoffmangel in der Unterdruckkammer und in sauerstoffarmer Luft (BEYNÉ, GEMELLI). Demgegenüber sahen ältere Forscher, wie FRANCOIS-FRANK, KUSSMAUL, TENNER u. a., gesteigerte Respiration nach Verschuß der Carotiden und erklären sie durch die dadurch entstehende Hirnanämie.

Die Deutungen von HEYMANS und Mitarbeitern sind allerdings nicht unbestritten. GOLLWITZ-MEIER und SCHULTE sprechen der Theorie von HEYMANS nur geringe Bedeutung zu, v. HERING und MIES lehnen sie ab.

Die innigen Regulationsbeziehungen zwischen Kreislauf und Atmung kommen bei körperlicher Arbeit besonders zum Ausdruck. Hier konnte HESS zeigen, daß die zugeführte Blutmenge in einer quantitativen Korrespondenz zu dem respiratorischen Stoffwechsel steht. Unter anderen Verhältnissen kommt es aber zu einer ausgesprochenen Diskrepanz, die aus regulatorischen Umstellungen im Kreislaufsystem im Sinne einer Maßnahme zugunsten hochwertiger Gewebe zu erklären ist. In diesem Zusammenhange wird auch die dyspnoische Blutdrucksteigerung verständlicher, die sich dann als Kompensationsvorgang für die gleichfalls auftretende Verminderung des Minutenvolumens darstellt (BOCK und ROBERTSON, GASKELL, HESS). Bei vermehrtem Luftbedarf kommt es im allgemeinen zu einer größeren Lungenentfaltung. Parallel damit geht eine Blutdrucksteigerung, die aber nicht konstant ist. Das ist nach KEITH durchaus verständlich, weil sich die Lunge nicht in allen Teilen gleichmäßig entfaltet, sondern „wie ein Damenfächer“ sich allmählich und in zunehmendem

Maße ausbreitet. Unsere Kenntnisse über den *Einfluß der Atembewegungen* auf den Kreislauf beruhen im allgemeinen auf den Ergebnissen des Tierversuchs. Am Menschen liegen nur plethysmographische oder sphygmographische Untersuchungen vor. Sie gestatten jedoch für die beobachteten Veränderungen keine eindeutige Erklärung. HERBST fand, daß im Beginne der Inspiration das Schlagvolumen etwas absinkt, um im weiteren Verlauf der Inspiration anzusteigen. Das steht in Einklang mit den Beobachtungen von TENDELOO, BOHR und CLOETTA, die allerdings nicht unbestritten sind (WEBER, LÖHR), daß im Beginne der Inspiration die Alveolen gedehnt und damit die Capillaren gestreckt werden. Dadurch tritt eine Erleichterung des Blutstroms ein. Die bei jeder normalen Respiration zu verzeichnenden Schwankungen des Pulmonalendrucks führen zu keiner Steigerung über die Normalwerte (MATTHES und HOCHREIN). Erst mit zunehmender, d. h. tiefer Inspiration steigt er mit dem DONDESSchen und venösen Druck (REHFISCH). Normalerweise erreicht er kurz nach Beginn der Expiration sein Maximum (HERBST). Mit zunehmender Inspiration vermehren sich also die Widerstände. Diese Beobachtungen werden durch Untersuchungen von v. NEERGAARD erweitert. Mit zunehmender Inspiration wird der Krümmungsradius der Alveolen größer. Dadurch werden die Capillaren gestreckt. Ihr Lumen wird enger und damit der Blutstrom behindert. Da gleichzeitig Blut aus den Körpervenen angesaugt (EPPINGER) und das Strombett vergrößert wird, indem sich Reservecapillaren öffnen, erfolgt unter physiologischen Bedingungen ein gewisser Ausgleich. In der Regel werden nur bei vermehrtem Blutangebot Reservecapillaren geöffnet (TOYAMA, SCHOEN), wie VERZÁR gezeigt hat, daß bei körperlicher Arbeit die in Ruhe atelektatischen Reservealveolen geöffnet werden und mit Ursache des erhöhten Lungenvolumens sind. In der Ausatmung wird das Blut in die großen Körperven zurückgestaut, das Strombett wird verkleinert. In diesem Sinne ist der kleine Kreislauf vom großen abhängig. Der Blutgehalt des rechten Herzens richtet sich nach dem Zufluß aus den Hohlvenen (STRAUB). Der Atemmechanismus, den WENCKEBACH mit „Ventilationskammer“ bezeichnet, wirkt als Druck- und Saugpumpe nur in förderndem Sinne auf Luftwechsel und Kreislauf ein.

Neben der Atemgröße kommt dem Atemtypus Bedeutung auf die Weite der Pulmonalgefäße zu. LEWIS fand, daß bei rein costaler Atmung der Blutdruck sank, bei abdomineller hingegen stieg. Nach KROGH und LINDHARD ist das Minutenvolumen bei costaler Atmung vergrößert, bei abdomineller aber herabgesetzt.

Für die Strömungsverhältnisse in den großen Körperven spielen außer der Atemmechanik und dem Atemtypus die Druckverhältnisse in der Lufttröhre oder in den Bronchien und „die Stärke der pleuralen Ansaugung“, der DONDESSche Druck, eine Rolle (BAYER).

Die Verminderung des pulmonalen Innendrucks bewirkt eine bessere Parenchymdurchblutung; durch seine Steigerung tritt eine Verminderung der Durchblutung ein (TENDELOO, BÜRGER u. a.). Auf der Außenwand des Thorax ruht der Atmosphärendruck. Im Inneren der Lungen ist der Druck geringer, da die Lunge das Bestreben hat, sich zu retrahieren und so der eindringenden atmosphärischen Luft Widerstand entgegensetzt. Dieses Retraktionsvermögen wurde bisher den elastischen Fasern der Lunge zugeschrieben. TENDELOO,

SPALTEHOLZ, SUDSUKI, LOESCHKE u. a. zeigten aber, daß das elastische Fasergut in geblähten Alveolen so regellose Unterschiede aufweist, daß man keine sicheren Schlüsse mehr daraus ziehen kann. „Es wären also, wie auch schon HERTZ annimmt, Veränderungen der Elastizität möglich, ohne daß mit den heutigen Hilfsmitteln eine morphologische Änderung der elastischen Elemente nachzuweisen ist.“ STERNBERG und RANKE überlassen den elastischen Fasern nur noch eine Stütz- und Sperrfunktion. Unter diesen Umständen kann die Retraktionsfähigkeit des Lungengewebes nicht allein an das elastische Fasernetz gebunden sein. v. NEERGAARD hat nachgewiesen, daß die Retraktionskraft der Lungen nur zum kleinen Teile auf der Gewebselastizität beruht. Der größere Anteil ist der Wirkung der Oberflächenspannung zuzuschreiben. Je nach der Dehnungslage überwiegt der Einfluß der Oberflächenspannung 2—3mal den der echten Gewebselastizität. Ihrer Größe nach ist die Oberflächenspannung von dem Krümmungsradius der Alveolen abhängig. Je kleiner dieser ist, desto größer sind die Spannkraften, die sich an der Oberfläche der Alveolen entwickeln. Im Inspirium stülpt sich die Alveole halbkugelförmig über ihre Basis, den von elastischen Fasern gebildeten Schnürring. Bei gleichzeitiger Volumenvergrößerung vermindert sie so ihren Krümmungsradius, wodurch die Oberflächenspannung größer wird. Im Expirium liegen die Dinge umgekehrt. Durch Zunahme des Krümmungsradius tritt eine Entspannung ein. Nach den Untersuchungen von v. NEERGAARD würde der durch die Trachea und die Bronchien eindringenden atmosphärischen Luft als zweite Kraft die Oberflächenspannung entgegenwirken. Nach REHFISCH bewirkt die Differenz dieser beiden Drucke einen Spannungszustand der intrathorakalen Organe und führt zu einem negativen Druck im Thoraxraum, der von DONDERS erstmalig dadurch dargestellt wurde, daß er in die Trachea einer Leiche ein nicht zu weites Quecksilbermanometer einband und beide Thoraxhälften eröffnete. Die frei werdende Spannkraft der Lungen trieb die Luft in das Manometer, das dabei einen Druck von etwa 6 mm Hg anzeigte.

TENDELOO, EINBRODT, QUINCKE und JAGER u. a. bauten die Lehre von dem DONDERSschen Drucke aus. Es ergab sich, daß die Inspiration den negativen Druck steigert und hauptsächlich in ihrer Endphase diese Steigerung herbeiführt. Der arterielle Druck stieg gleichzeitig dabei an. Die Expiration wirkte umgekehrt. Hier schließt sich der Kreis zu den Beobachtungen von TENDELOO, CLOETTA und HERBST über das Verhalten der Capillaren und des Minutenvolumens bei der Atmung.

Streng genommen ist der negative Druck DONDERS in der Regel kein negativer Druck. Er ist positiv, weil er eine Differenz zweier positiver Werte darstellt, die beide vom atmosphärischen Druck abhängig sind.

Werden die Lungen künstlich aufgeblasen oder aufgebläht, wie etwa im VALSALVASchen Versuch, dann werden ganz andere Bedingungen als bei einer tiefen Inspiration geschaffen. Die Wirkungen auf das pulmonale System sind infolgedessen auch verschieden. Es steigt hier nur der venöse Druck, während DONDERSscher und arterieller absinken (REHFISCH). Nach BÜRGER verändern sich allerdings die Strömungsverhältnisse in der Arteria pulmonalis nicht.

Im großen Kreislauf ist erwiesen, daß Reflexe vom Gefäßsystem selbst ausgehen (v. HERING, HIRSCHBRUCH, KLINK, SCHWIEGK, LÉRICHE und LAFONTEINE, v. SAALFELD, STÖWSAND, KOCH und SIMON, STRUBELL-HARKORT, HERTZ

u. a.). Es sind sowohl rezeptive Organe als Gefäßnervenzentren vorhanden, von denen die Erregung auf dem Wege der vasomotorischen Nerven dem Muskel der Blutgefäße zugeleitet wird, als auch sensorische Nervenendigungen in der Adventitia (DOGIEL, HIRSCH, ODERMATT). Die proximalen Teile der Extremitäten erhalten direkte Fasern aus den Grenzstrangganglien oder aus dem die Aorta umspinnenden Nervengeflecht. Die Arteria subclavia und der proximale Teil der Arteria axillaris erhalten die Fasern aus den mittleren und unteren Halsganglien. Nach BERGGLAS setzen sich die Fasern des Aortenplexus bis auf die Iliaca communis fort. Nach BAYLISS stammen die Vasodilatoren für die vordere Extremität aus den hinteren Rückenmarkswurzeln des 6. Hals- bis 1. Brustnerven, nach LANGLEY aus dem 5.—8. Brustnerven. Nach DITTMAR verlaufen die Bahnen der Vasomotoren im vorderen Teil des Seitenstranges. Während nach RANSON und BILLINGSLEY die afferenten Fasern, die einen Pressorreflex vermitteln, durch die Hinterwurzeln eintreten und im LISSAUERSchen Strang zum Teil gekreuzt nach aufwärts verlaufen, liegen die depressorischen zentripetalen Fasern in den Seitensträngen und zwar in der Gegend des Tractus spinothalamicus. CASSIRER nimmt mit Wahrscheinlichkeit in der Medulla oblongata ein Zentrum für die Vasodilatoren an. Nach BRUSTEIN befindet sich dieses unmittelbar über dem vasokonstriktorischen. DRESEL beschreibt ein Zentrum im Subthalamicum, ein zweites im Paläostriatum. Vom Neostriatum soll eine hemmende Wirkung auf das paläostriäre Blutdruckzentrum ausgehen. Nach BURTON-OPITZ scheinen die vasokonstriktorischen und vasodilatorischen Zentren im Kopfmark in enger Beziehung zueinander zu stehen.

Während der Mechanismus der Gefäßverengung unter dem Einfluß sympathisch innervierter Nerven klargestellt ist, bleibt es bei der Dilatation noch nicht gewiß, ob es sich hier um aktive Hemmung der Vasokonstriktoren oder um eine aktive Erweiterung durch die dem Vagus untergeordneten Gefäß-erweiterer handelt (STRICKER, PEARCE, BAYLISS, BILLINGHEIMER, KOLM und PICK). ATZLER vermutet, daß die Vasodilatoren nicht die Ring- sondern die Längsmuskulatur versorgen. Dann würde ein Antagonismus zwischen den beiden Gefäßmuskeln bestehen, und die Gefäß-erweiterung käme durch Erregung des Längs- und Hemmung der Ringmuskeln zustande.

Die vom Nerven her ausgelösten Reflexe depressorischer Art betreffen mit Ausnahme des Depressorreflexes von LUDWIG und CYON nur bestimmte Gefäßabschnitte. Auch beim HERINGSchen Carotisdrukversuch wird ein echter Reflex ausgelöst. Durch Reizung der in der Aortenwand gelegenen Endigungen des Nervus depressor wird Pulsverlangsamung und Gefäß-erweiterung hervorgerufen. Beim HERINGSchen Reflex werden die Sinusreflexe durch Nervenfasern vermittelt, die vom Sinus zum Ganglion cervicale superius des Sympathicus ziehen. Angriffspunkte sind die Nervenendigungen der Sinusnerven im Sinus caroticus, von DE CASTRO zentripetales receptorisches System genannt. Während TIGERSTEDT die Ansicht vertritt, daß die Reizung jedes anderen Nerven als die des Depressors, der nach TSCHERMAK der eigentliche Reflexnerv der Aorta ist, Blutdrucksteigerung hervorruft, sind HEGER, DELEZENÉ und PAGANO der Meinung, daß auch von anderen Gefäßen als der Aorta auf mechanischem Wege depressorische Reflexe auslösbar sind. LATSCHENBERGER und DEAHNA nehmen an, daß „wie vom Depressor, so von allen übrigen Gefäßgebieten eigene depressorische von den Gefäßen selbst ausgehende Fasern zentripetal verlaufen“.

Auch von den Wandungen der Venen können Reflexe ausgehen (ATZLER). Nach L. R. MÜLLER verhält sich die Innervation der Venenwand prinzipiell wie die der Arterienwand. „Man trifft in der Wand der Venen ebenso häufig Nervenverzweigungen, in ihrer Adventitia zum Teil markhaltige Fasern und schließlich auch Nervenendigungen.“ „Die kleinsten Arterien und Venen werden ganz ähnlich wie die Capillaren von Nerven begleitet. Diese Nerven zeigen in nicht ganz gleichmäßigem Abstände voneinander kleine knopfartige Verdickungen. Daß diese Nervenfasern mit der Venenwand nicht nur in zufälliger räumlicher, sondern auch in funktioneller Beziehung stehen, läßt sich kaum bezweifeln.“ Venomotoren wiesen PAL, MALL, BURTON-OPITZ, THOMPSON, DONEGAN, VULPIAN und GOLTZ, GOLLWITZ-MEIER u. a. nach, und zwar für die Pfortader, die Vena mesenterica inferior sowie die oberflächlichen Venen der vorderen und hinteren Extremität am Tier.

So gesichert die nervöse Gefäßregulation im großen Kreislauf ist, so umstritten ist sie in der pulmonalen Strombahn. Während MORITZ, gestützt auf die Untersuchungen von LICHTHEIM und GERHARDT, nur untergeordnete Beziehungen zum Nervensystem annimmt, halten MINKOWSKI, BRODIE und DIXON, DIXON und HOYLE sowie BAEHR und PICK nervöse Gefäßregulationen für nicht einwandfrei bewiesen. Ihnen gegenüber stehen CELEN, HOFMANN, BRADFORD und DEAN, FRANK, STICKER, O. MÜLLER und HÖLSCHER, LE BLANC und ANTHONY auf einem beharrlichen Standpunkt. Nach O. MÜLLER und HÖLSCHER ist die Innervation den Hautgefäßen gleichgerichtet, entgegen dem splanchno-peripherischen System der Bauchgefäße. Nach ANTHONY und LE BLANC kommen die Vasokonstriktoren aus dem Splanchnicus über das Ganglion stellatum, die Vasodilatatoren aus dem Vagus. Die Befunde wurden von LÖHR, DIXON und HOYLE bestätigt, sind aber schon alt, denn bereits CLAUDE BERNARD fand nach Vagusdurchschneidung Hyperämie und Ödem der Lunge. Nach ORTH wird Hyperämie der Lungen bei manchen Hirnerkrankungen, besonders der Basis cerebri, angetroffen, wobei die Hyperämie bei einseitigem Sitz der Schädigung auf derselben Seite auftritt. Gleiche Beobachtungen hat BROWN-SÉQUARD bei Affektionen der Brücke in der Nähe der Hirnschenkel gemacht. KAUFMANN fand bis kirschgroße Blutherde in den Lungen bei Hirnschüssen. Blutungen nach experimenteller Verletzung des Kaninchenhirns oder nach Hirnoperation sind bekannt (NOTHNAGEL). Die Lungenblutungen bei motorisch unruhigen Geisteskranken und Epileptikern (JELM, STICKER u. a.) lassen sich auch anders deuten. Aus allen diesen Einzelbeobachtungen, wobei die Feststellung eines einwandfreien angioneurotischen Lungenödems bei einem 14 Monate alten Kinde durch WASON nicht vergessen werden soll, ist die nervöse Versorgung der Lungengefäße sichergestellt (JORES, v. FREY, ESSER, WOLF, GUINARD und TESSIER, F. KRAUS, GLASS u. a.). STÖHR jun. hat zahlreiche Nerven in der Gefäßwand der Lungengefäße nachgewiesen, und REINHARD bezeichnet die Lunge direkt als neuro-muskuläres und neuro-vasculäres Organ.

Die Sonderstellung der Lungengefäße zeigt sich auch in ihrer Reaktion auf pharmakologische Reize. Pepton und Histamin rufen bekanntlich eine starke Gefäßerweiterung hervor. BAEHR und PICK sowie MAUTNER und PICK fanden aber an den Lungengefäßen eine Verengerung. Oft blieb die Wirkung, wie bei Urethan in 1-, 5- und 25%iger Lösung, überhaupt aus (TIEMANN und DAIBER). Gleichfalls wirkungslos blieb Amylnitrit. Wenn auch ROTHLIN,

TIEMANN und DAIBER der Konzentration der angewandten Lösung eine entscheidende Bedeutung beimessen und die Unterschiede im Ausfall der Gefäßreaktion bei Histamin damit erklären, so spielen hier zweifellos auch noch andere Gründe eine Rolle. Gerade die Lungengefäße können als Schulbeispiel dafür gelten, wie wenig Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen zu übertragen sind. So fand KROGH nur an der Froschzunge Gefäßerweiterung auf Urethan. Nur an der Katze bewirkte die intravenöse Injektion vom Pferdeserum eine Kontraktion der Lungengefäße.

Bei Strophantinvergiftung steigt der Druck in der Pulmonalis, während neben dem Druck im linken Vorhof auch das Lungenvolumen sinkt, wenn der Vago-sympathicus faradisch gereizt wird.

CLOETTA und ANDERS sahen nach β -Imidazoläthylamin Kontraktion der Lungengefäße, sodaß die Sauerstoffresorption schnell abnahm. Adrenalin machte das nicht. Weit geringeren Druckanstieg im kleinen Kreislauf als in der Körperstrombahn fanden TIEMANN und DAIBER beim Warmblüter nach Adrenalininjektion. Der Unterschied wird mehr durch die vermehrte Herztätigkeit als durch direkte Gefäßwirkung erklärt. Die Wirkung der Pituglandols ist unterschiedlich und hängt sicher mit von der Konzentration der Lösung ab (ROTHLIN, TIEMANN und DAIBER). Die Rolle der Hypophyse und ihre Wirkung auf den kleinen Kreislauf ist noch völlig offen. Die von CUSHING, MEESSEN, ANSELMINO und HOFFMANN für die Drucksteigerung im großen Kreislauf verantwortlich gemachte Einwanderung basophiler Zellen in den Hinterlappen der Hypophyse wird nach eingehenden Untersuchungen von SCRIBA aus dem Institut von FAHR als Grund einer Blutdrucksteigerung abgelehnt. Sie findet sich ziemlich wahllos nicht allein bei den verschiedensten Krankheitszuständen, sondern auch bei Menschen, die durch irgendeinen Unfall oder ähnliche plötzliche Ursachen gestorben sind. Die Bedeutung dieser basophilen Zellinvasion ist noch unklar. Untersuchungen auf ganz breiter Grundlage in engem Zusammenarbeiten mit der inneren Klinik werden zum weiteren Aufschluß angeregt.

Örtlich entstehende peripherische Stoffwechselprodukte der Histaminreihe (DALE und Mitarbeiter) dürften auf die Lungengefäße ähnlich wirken wie injizierte Körper. Über die Adenosinphosphorsäure und Adenylsäure (FREUND, ZIFF, EMBDEN u. a.) liegen keine eingehenden Untersuchungen vor.

II. Allgemeine Pathologie der Atmung und des Kreislaufs.

Der Lungenkreislauf im engeren Sinne dient dem Gaswechsel. Er ist schon von der normalen Mechanik und Dynamik der Atmung abhängig; um so mehr werden ihn Erkrankungen der Luftwege und der Lungen beeinflussen. Aber nicht nur Affektionen der Atmungswerkzeuge wirken sich auf die Durchblutung der Lungen aus, auch der Zustand von Herz und Gefäßsystem ist von weittragender Bedeutung. Dazu kommen gewisse Reflex- und Abwehrvorrichtungen, die normalerweise die Funktion regeln und Schädigungen abwenden. Im Gesamtgeschehen greifen die Funktionsstörungen meist ineinander über, sodaß die Analyse des Einzelfalles nicht immer leicht ist. Das ist besonders bei den Erkrankungen der Lungenschlagader und ihrer Verzweigungen der Fall. Aber auch die Veränderungen der „Ventilationskammer“ (WENCKEBACH) können so

vielseitig sein, daß in der Erklärung mancher Einzelvorgänge auch heute noch keine völlige Einigkeit besteht.

A. Durchblutungsstörungen der Lungen, die vom Respirationssystem ausgehen.

Unsere Kenntnisse über die Pathologie der Atmung sind durch die Arbeiten von HÜRTER, BRAUER, KNIPPING, WENCKEBACH, STRAUB, EPPINGER u. a. beträchtlich gefördert worden. Jede Abweichung von der normalen Form des Brustkorbs und jede Behinderung der Volumschwankung der Lungen bei der Atmung muß die Durchblutung des Organs verändern oder die Strömungsverhältnisse in ihm beeinflussen. In welchem Grade das geschieht, hängt von der Art und dem Umfang der Veränderung und den anatomischen und funktionellen Ausgleichsmöglichkeiten ab. Auch die Angriffspunkte der einzelnen Störungen können verschieden sein. So behindern Flüssigkeiten meist weniger durch Einengung der peripherischen Strombahn (TRAUBE) als durch Druck auf die großen Gefäße (D. GERHARDT, TROUSSEAU, BARTHELS, LEICHTENSTERN, ROSEN-BACH u. a.). Ähnlich können die Verhältnisse bei Tumoren, Verwachsungen, Luftansammlungen im Pleuraraum, Hernien und Prolapsen liegen. Mitunter kombinieren sich auch beide Auswirkungen.

Veränderungen in der Form des Brustkorbs können durch Erkrankungen der Wirbelsäule, der Rippen, des Sternums, der Lungen und Pleuren zustandekommen. An erster Stelle steht die Kyphoskoliose. Durch die stärkere Krümmung der Wirbelsäule wird der Längendurchmesser des Brustkorbs verkürzt. Da gleichzeitig meist die untere Brust- oder die Lendenwirbelsäule den statischen Ausgleich schaffen muß, werden neben den Brust- auch die Baucheingeweide betroffen. Es kommt zum abnormen Zwerchfellstand mit seinen Folgen und zur Verlagerung des Herzens. Bei erheblicheren Kyphoskoliosen ist es oft stärker in die eine oder die andere Brustseite hineingezogen. Die Lunge wird ungleichmäßig belastet. Mehr oder weniger große Teile werden komprimiert, andere ausgedehnt. Lungenschrumpfungen beherrschen neben kompensatorischen Emphysemen das Bild. Bei Kyphosen wird besonders der sternovertebrale Durchmesser vergrößert (LOESCHKE; s. Abb. 3, S. 29). Das Herz wird vom Brustbein abgedrängt. Es schiebt sich Lunge dazwischen. Da aber das Herz caudal durch das Centrum tendineum und kranial durch die Fixation der großen Gefäße festgehalten wird, ist mit der Lageveränderung auch eine Drehung um diese Längsachse verbunden. Betrachtet man ein Situsbild nach Entfernung der hinteren Rippen und der Wirbelsäule, wie in Abb. 2, S. 28, so wird verständlich, daß mit jeder Drehung des Herzens auch ein Zug an den Pulmonalvenen und -arterien ausgeübt wird. Dadurch werden die Gefäße häufig unter Drehung gestreckt, vielleicht auch geknickt, auf alle Fälle aber im Kaliber enger. An der Pulmonalarterie löst diese Stenose die bekannten Rückwirkungen auf das rechte Herz aus. Die Bilder von LOESCHKE (Abb. 3 und 4, S. 29) zeigen diese Verhältnisse bei seitlicher Betrachtung ebenfalls.

Zu diesen zentralen Stromhindernissen treten peripherische hinzu. Die Lunge muß bei Kyphosen einen größeren Raum ausfüllen. Das kann sie nur, wenn sich die Alveole von der Kugelform entfernt und in ihrer Oberfläche größer wird. Damit wird aber auch ihr Krümmungsradius größer; die Capillaren werden gestreckt; ihr Lumen wird enger (v. NEERGAARD). Jede Verengerung des Gefäßdurchschnitts aber erhöht die Widerstände. Und damit schließt sich ein unheil-

voller Kreis, der funktionell nicht ohne Folgen bleiben kann, wenn die auslösende Ursache fortbesteht. Je hochgradiger die Thoraxanomalie ist, desto hochgradiger werden auch die Folgen sein. So fand BACHMANN bei der Hälfte solcher Kranker Rechtshypertrophie und bei $\frac{1}{6}$ Linkshypertrophie, bei $\frac{1}{4}$ beide Ventrikel an der Hypertrophie beteiligt.

Bei der Trichterbrust wird das Herz je nach dem Grade der Veränderung überhaupt nicht beteiligt oder flacher und breiter werden und nach links, seltener nach rechts ausweichen (GROEDEL, DIETLEN). Auch eine nur an sich flache Brust kann diese Erscheinungen hervorrufen (ACHELIS). Solche Herzen sind nach HERZ in der Systole und Diastole gehemmt, weil sie zu wenig Platz haben.

Die Wirkungen des *regelwidrigen Zwerchfellstandes* hat WENCKEBACH eingehend untersucht. Außer der Diastole beeinflußt die Atmung das Abströmen des venösen Blutes in das Herz, jedoch macht sich der Einfluß bei der Ein- und Ausatmung in verschiedener Weise geltend, immer aber so, daß ähnlich wie bei einer Druck- und Saugpumpe ein gleichmäßiges Abströmen stattfindet. Die Einatmung bewirkt ein erhöhtes Zuströmen des venösen Blutes aus der oberen Hohlader. Das Blut wird aber zugleich auch in das Gebiet des peripherischen Abschnittes und zwar in dem hypophrenischen Teil der Vena cava inferior sowie in das Gebiet der Pfortader zurückgestaut. Bei der Ausatmung nimmt der Zustrom ab, das Blut staut sich rückwärts im Gebiete der oberen Hohlvene; aus der unteren Hohlvene und dem Pfortadergebiet strömt aber jetzt das Blut vermehrt zu. Das Maß des Zustromes richtet sich in den verschiedenen Gebieten nach der Art der Atmung und ist bei Brust-, Bauch- und gemischter Atmung verschieden. Bei reiner Brustatmung überwiegt der Zufluß und die Stauung im Gebiet der oberen Hohlvene, während bei reiner Bauchatmung der Zufluß und die Stauung im Gebiete der unteren Hohlvene und der Lebergefäße vorherrscht.

Das Zwerchfell kann abnorm hoch und abnorm tief stehen. Als Ursache für den *Zwerchfellohochstand* kommen zunächst flüssige, feste und gasförmige Körper im Abdomen in Frage, also Ascites, Geschwülste, Schwangerschaften, abnorme Gasansammlungen im Magendarmkanal, Meteorismus bei gesteigerten Gärungsvorgängen, bei Fettleibigkeit und bei Menschen mit vorwiegend sitzender Lebensweise. Die hierbei auftretenden Störungen des Blutkreislaufes ergeben sich zum Teil aus der Zwerchfellfunktion. Bei normalem Stande umgreift es die Leber und preßt sie bei der Expiration aus. Steht aber das Zwerchfell schon mehr oder weniger in Expiration, dann muß diese Wirkung geringer werden. Gleichzeitig wird der Weg von der Einmündung der Vena hepatica in die untere Hohlvene zum rechten Vorhof verkürzt. Das würde an sich eine Erleichterung für den Zustrom zum rechten Vorhof bedeuten. Es fällt aber die für die Blutbewegung sehr wichtige rhythmische Veränderung der Wegstrecke mehr oder weniger fort. Ferner wird durch erhöhten Zwerchfellstand auch die Lunge der Expirationsstellung genähert. Damit wird sie mehr oder weniger entspannt. Die für das rechte Herz wichtige Saugwirkung wird herabgesetzt, die respiratorische Oberfläche kleiner. Bei gleichem Gasstoffwechsel muß die Herzarbeit ansteigen. Eine weitere Belastung erfolgt durch den Anstieg des intraabdominellen Drucks, wodurch der regelnde Einfluß des Splanchnicusgebietes auf die Blutverteilung erheblich leidet. Letzten Endes wird das Herz durch das hochgedrängte Zwerchfell quergestellt. Es dreht sich dabei

auch hier wie eine Wetterfahne um eine Achse, die durch die Fixationspunkte am Zwerchfell und an den großen Gefäßen gegeben ist. Die Folge davon ist, daß Torsions- und Zugwirkungen an den Gefäßen zustandekommen, die zusammenwirken mit der Stauchung durch den hohen Zwerchfellstand. In gleicher Richtung wirkt der veränderte Zwerchfellstand durch Erkrankungen des Zwerchfells selbst, Entwicklungsanomalien und Erkrankungen der Nachbarschaft, besonders der Pleuren und des Herzbeutels, bei Eventratio diaphragmatica, echten Brüchen des Zwerchfells und ausgedehnten Verschwartungen der Pleura.

Der abnorm *tiefe Zwerchfellstand* ist, abgesehen von Erkrankungen der Lungen, meist Teilerscheinung der Asthenie. Er findet sich bei langen, hochaufgeschossenen Menschen mit und ohne andere Anomalien im Bauchraum, wie Enteroptosen. Es fehlt hier den Organen des Bauchraumes der Widerstand, den das Zwerchfell hervorruft. Die untere Thoraxapertur dehnt sich bei der Atmung schlecht oder gar nicht aus. Es besteht vorwiegend Brustatmung, die meist zu einer Erweiterung des oberen Brustkorbs führt. So entsteht eine Thoraxform, die WENCKEBACH als Thorax piriformis beschrieben hat. Meist kommen bei solchen Menschen auch noch Abweichungen in der Größe des Herzens hinzu, die dann die Beschwerden noch verstärken können.

Daß vom Abdomen aus die Herztätigkeit auch reflektorisch beeinflusst wird, beweisen der GOLTZsche Klopfversuch und die klinisch bei Abdominalerkrankungen nicht selten zu findende Extrasystolie, paroxysmale Tachykardie, Flimmerarrhythmie u. a. (ROEMHELD u. a.).

Erkrankung der Atmungsmuskulatur sowie der sie versorgenden Nerven führen neben respiratorischen zu Zirkulationsstörungen, die sich aus der jeweils bedingten Einstellung der Ventilationslage ergeben. Die Expiration erfolgt in der Regel passiv. Aktiv wird sie nur beim Husten, Niesen und Räuspern betätigt. Auch das Pressen gelingt nur bei intakter Expirationsmuskulatur. Die Lähmung der thorakalen Inspirationsmuskulatur ist erheblich schwerwiegender, weil die Einatmung aktiv erfolgt. Bleibt das Zwerchfell funktionstüchtig, dann kann in Ruhe seine Tätigkeit für die Atmung ausreichen. Aber jede körperliche Anstrengung führt zu unangenehmen Zuständen. Tritt eine einseitige oder doppelseitige Zwerchfelllähmung hinzu, dann ist das Leben unmittelbar bedroht (EPPINGER).

Hierher gehören auch die „Atmungshindernisse“. Schon seit LAENNEC wird ihnen die größte Beachtung geschenkt, wobei dem Einteilungs- und Klassifizierungsbedürfnis weiter Spielraum blieb. Von „primären“ Atmungshindernissen zu sprechen, ist an sich wohl verfehlt. Primär ist die Entzündung, die Narbe, die Kompression, die Obturation usw., also das Grundleiden. Ebenso scheint die Einteilung in rein inspiratorische, rein expiratorische und gemischte Formen der Atmungshindernisse mehr theoretischen als praktischen Wert zu besitzen. Bei der aufeinander angewiesenen Folge von In- und Expiration wird praktisch das Atemhindernis der „gemischten Form“ zuzurechnen sein.

Rein in- und expiratorisch können Hindernisse nur bei Ventilverschlüssen sein, bei denen die Einatmung frei, die Ausatmung aber behindert ist oder umgekehrt. So glauben TENDELOO und LOESCHKE je einen Fall von reiner inspiratorischer Atmungsbedingung gesehen zu haben. Die Lunge wird dabei in forcierte Inspirationsstellung gebracht und solange in ihr gehalten, wie das Hindernis wirkt. Das Organ wird über seine Gleichgewichtslage hinaus gedehnt.

Es läuft nun der schon beschriebene Störungsvorgang im Zirkulationssystem ab: die Capillaren werden gestreckt; ihr Lumen wird enger und kann sogar völlig verschwinden. Anämie, Ischämie und Gewebsuntergang sind die Folgen. Die Verringerung des Gefäßquerschnitts steigert die Widerstände in der Lungenstrombahn; also Emphyse mit Rechtshypertrophie des Herzens.

In die Reihe der reinen Expirationsstenosen gehört das Heer der Glas- und Instrumentenbläser. Die Lunge wird hier aufgebläht. Es wurde früher angenommen, daß dadurch auch ein echtes Lungenemphysem entstehen könne. FORLANINI, FISCHER, PRETTIN und LEIBKIND, LOMMEL, BRUNS und BECKER, JAGIC und SPENGLER fanden aber, daß unter Glasbläsern und Militärmusikern das Lungenemphysem durchaus nicht besonders häufig auftritt. Auf Veranlassung von BRUNS und SCHALL durch KUHN ausgeführte Versuche zeigten, daß Tiere, die monatelang durch die KUHNsche Maske geatmet hatten, wohl ein Volumen pulmonum auctum, also eine Lungenblähung aufwiesen, nicht aber ein echtes Emphysem. Durch die behinderte Expiration wird die Lunge zwar in der Inspirationslage festgehalten. Es drohen somit die Gefahren der Capillardehnung und der damit verbundenen Einengung des Querschnitts. Dem entgegen wirkt der Einfluß des unvollkommenen VALSALVASchen Versuches durch die Preßatmung. Untersucht man dabei den Blutdruck, so findet man zunächst leichtes Absinken, das sich aber rasch ausgleicht und überschießen kann (HOCHREIN). Die Verkleinerung des Herzens als Zeichen der Verminderung des Schlagvolumens tritt vor dem Röntgenschirm auch erst gegen Ende der Prüfung ein. Bei Expirationsstenosen kommt es niemals zu einem vollständigen *Valsalva*. Es kann sich demnach auch nicht ein wesentlich vermindertes Blutangebot zu einer eventuellen Querschnittsveränderung der Lungencapillaren hinzugesellen. Die initiale Blutdruckerhöhung, die man für das gesamte Herz, also auch für die Lungenarterie, annehmen muß, sorgt sogar für eine mindestens ausreichende Durchblutung der Lungen. Emphysematische Lungen sehen infolge ihrer Blutarmut blaß aus; geblähte Lungen bei unkompliziertem Volumen pulmonum auctum sind dagegen bläulich, also normal durchblutet oder sogar blutreich. Solche Bilder sieht man immer wieder bei Menschen, die nach akuten Überanstrengungen, im anaphylaktischen Schock oder im asthmatischen Anfall gestorben sind. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit der Feststellung von BÜRGER, daß sich durch den Valsalvaeffekt die Strömungsverhältnisse in der Lungenstrombahn nicht wesentlich ändern. Die gesamten intrathorakalen Organe stehen unter gleichem Druck, und das Gefälle vom rechten Ventrikel zum linken Vorhof bleibt im ganzen unverändert.

Wenn trotzdem bei Menschen mit Lungenblähung nicht nur die Residualluft erhöht gefunden wurde (LOMMEL), sondern echte Emphyseme nachgewiesen worden sind, so ist das noch nicht im Sinne einer ätiologischen Bedeutung der Expirationsbehinderung zu werten. Gerade solche Menschen neigen auch zu rezidivierenden Bronchitiden. Dadurch gesellt sich zu der Expirationsstörung eine solche der Inspiration. Das beweisen auch die Kurven von RAITHER. Bei den „gemischten Formen“ der Atmungshindernisse entscheidet aber über Art und Schwere der Durchblutungsstörung der Lungen der Umfang der Inspirationsstörung. Hochsitzende Stenosen (KÖHLER) führen grundsätzlich — abgesehen von graduellen Unterschieden — zu gleichen Veränderungen. Dabei ist es gleichgültig, ob sie extra- oder intratracheal liegen.

Die Durchblutungsstörungen der Lungen durch *Konsistenzveränderung* des Lungengewebes selbst durch Tumoren, postinfektiöse Geschehnisse, Karnifikation, Induration u. ä. gehören zum Teil in das Gebiet der Kompressionswirkungen. Zum Teil sind sie Begleiterscheinungen der Mitbeteiligung von Gefäßen an den entzündlichen Prozessen.

Außer durch Erkrankung von Brustkorb, Zwerchfell, Atemmuskulatur, Luftwegen und Lungen kann die Atmung *nervös gestört sein*. STRAUB nimmt eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf an. Die Kohlen säurespannung der Alveolarluft ist im Schlaf herabgesetzt. BAYER glaubt, daß lediglich im Schlaf die Impulse fehlen, die dem Atemzentrum sonst von der Großhirnrinde zugehen. Auch LUMSDEN teilt diese Ansicht.

Die zentral ausgelösten Veränderungen der Atmung durch intrakranielle Prozesse führen zu den verschiedensten Störungen, die abhängig von dem Sitz der Erkrankung und der Mitbeteiligung von Zentren der Atmungsregulation sind. Dabei können nacheinander Erscheinungen auftreten, die durch die vier Zentren von LUMSDEN (s. S. 35) bestimmt werden. Auch die große Atmung von KUSSMAUL fanden so HESS und POLLACK experimentell.

Veränderungen in der Erregbarkeit des Atemzentrums kommen ferner durch Änderung der aktuellen Reaktion des Blutes zustande. Säuerung vermindert die Erregbarkeit, Alkalisierung erhöht sie. Hierher gehören die Atmungsstörungen bei fieberhaften Erkrankungen, Spätfolgen von Kampfgasvergiftungen (MEESKINS), Stoffwechsel- und Nierenerkrankungen (Coma diabeticum, Coma uraemicum).

Peripherisch-nervöse Störung der Atmung erfolgt über den Vagus entweder im Sinne der Reizung als Asthma bronchiale oder im Sinne der Lähmung, z. B. bei Kampfgasvergiftungen.

Durch die nervösen Störungen der Atmung werden im wesentlichen Atemgröße und Atemtyp geändert. Die daraus entstehenden Kreislaufstörungen in der Lungenstrombahn ergeben sich aus der Besprechung der „Atmungs hindernisse“.

B. Durchblutungsstörungen der Lungen auf Grund kardiovasculärer Veränderungen.

Bei *Herzanomalien* werden die Auswirkungen auf den kleinen Kreislauf in erster Linie von Sitz, Art und Umfang der Anomalie abhängen. Das gilt für angeborene und erworbene Veränderungen sinngemäß in gleicher Weise.

1. Angeborene Herzanomalien.

Entwicklungsgeschichtlich vollzieht sich die Trennung der ursprünglich einheitlichen Herzanlage in ein rechtes und linkes Herz nach drei Seiten (HIS). In dem gemeinsamen Truncus arteriosus bildet sich das Septum aorticum, wodurch die Aorta von der Pulmonalis geschieden wird. Von der Herzspitze wächst dem Septum aorticum das Ventrikelseptum entgegen. Die freien Ränder des Aortenseptums, das die Arterienursprünge nach unten zu überragt (pars membranacea), und des Kammerseptums verwachsen miteinander. Die Trennung beider Kammern wird in dem hinteren, zwischen Mitral- und Tricuspidalostium liegenden Teile dadurch vollständig, daß der obere Rand des Ventrikelseptums mit einem dritten, von der Vorhofwand nach unten wachsenden Septum, der Vorhofscheidewand, zusammenwächst. Während des fetalen Lebens bleibt in der

Vorhofscheidewand ein Loch, das Foramen ovale, das die Verbindung zwischen rechtem und linkem Herzen herstellt. Die Trennung ist am Ende des zweiten Monats beendet. Nach der Geburt schließt sich das Foramen ovale durch den veränderten Druck in den Vorhöfen. Die Verwachsung erfolgt häufig nicht vollständig. Kleinere Öffnungen bleiben nicht selten bestehen.

MÖNCKEBERG faßt die Mißbildungen des Herzens in drei große Gruppen zusammen und ordnet sie nach der gestörten Entwicklungsphase.

Er unterscheidet:

A. Störungen der ersten Phase.

1. Arkadie.
2. Dextrokardie.
3. Ektopie a) durch Fissura partialis (Ectopia totalis), b) durch Zwerchfellanomalien (Ectopia subthoracalis sive abdominalis), c) durch Verlagerung nach oben (Ectopia supra-thoracalis sive cervicalis), d) durch Herzbeuteldefekte.
4. Makrokardie (abnorm groß angelegte Herzen).
5. Duplicitas et multiplicitas cordis.

B. Störungen der zweiten Phase.

1. Fehlen aller, mehrerer oder eines Septums: a) Cor biloculare mit Truncuspersistenz, b) Cor biloculare, c) Cor triloculare, d) Truncus arteriosus persistens.
2. Septumdefekte: a) Defekte des Vorhofseptums, b) offenes Foramen ovale (secundum), c) Kammerseptumdefekte, 1. Defekte der Pars membranacea, 2. fehlende oder mangelhafte Anlage.

3. Fehlbildungen der Septen: a) Fehlbildungen des Vorhofseptums, 1. Abweichungen von der Wachstumsrichtung (Atresie des Ostium atrioventriculare, nichtentzündliche Verschlüsse des Tricuspidalostiums, Atresie des Mitralostiums), 2. Deviation eines Teiles des Vorhofseptums (Atrium triloculare), b) Fehlbildungen des Ventrikelseptums, c) Fehlbildungen des Septum aorticum, d) Transposition der großen Gefäße, e) Pulmonalstenose und -atresie, f) Aortenstenose und -atresie, g) Stenose des Conus pulmonalis mit subaortalem Defekt und normaler Stellung der Gefäße, h) Stenose und Atresie der Pulmonalis und Aorta ohne subaortalem Defekt.

C. Störungen der dritten Phase.

1. Störungen am Übergangsteil von Sinus und Vorhof: a) Persistenz der linken oberen Hohlvene, b) Fehlbildungen im Bereiche der unteren Hohlvene, c) Fehlbildungen im Bereiche des Sinus coronarius.
2. Störungen am Übergangsteil zwischen Vorhöfen und Kammern: a) Variationen in der Zahl der Tricuspidalklappen, b) Variationen in der Zahl der Mitralklappen.
3. Störungen an der Grenze von Ventrikelabschnitt und Truncus: a) Variationen in der Zahl der Aortenklappen, b) Variationen in der Zahl der Pulmonalisklappen.
4. Störungen des Ductus arteriosus und der Aorta in der Gegend des Ductus: a) Persistenz des Ductus arteriosus, b) Aneurysma des Ductus arteriosus, c) Isthmusstenose der Aorta, und zwar 1. typische Form, 2. obere Isthmusstenose, 3. untere Isthmusstenose.

Die *Störungen in der ersten Entwicklungsphase* schließen die Lebensfähigkeit entweder völlig aus (Akardien, mehrfache Herzanlagen und Spaltbildungen) oder haben in der Regel keinen Einfluß auf Herzfunktion und Kreislauf (kleinere Fissuren im Sternum, Dextrokardien, Makrokardien [VIRCHOW, SCHMINCKE, SIMMONDS]).

In der *zweiten Phase* herrschen die Septumdefekte vor. Fehlen sämtliche Septen, dann ist ein extrauterines Leben nicht möglich (MÖNCKEBERG). Bei dem Cor biloculare münden beide Vorhöfe in den gemeinsamen Ventrikel (JENSEN, MICHAELSON); bei Atresie der Pulmonalis wird die Lunge durch den Ductus arteriosus oder den 6. Aortenbogen mit Aortenblut versorgt. MANN, HOFFMANN und v. MÜNTZE, MÖNCKEBERG berichteten über eine 22jährige Frau mit einem Cor triloculare. WIRTH, MÖNCKEBERG, HÜLSE, PREISS,

WRIGHT, BÜCHMANN, DRAKE und WRIGHT und WERNER beschrieben die Persistenz des Truncus arteriosus, HECHT, MÖNCKEBERG, ROKITANSKY, RUGE und JAFFÉ Defekte des Vorhofseptums. In der Beobachtung von HECHT und MÖNCKEBERG handelte es sich um ein 6jähriges Mädchen. Der Defekt war für zwei Finger durchgängig. Daneben bestand eine ältere Thromboendokarditis der Tricuspidalis, Mitralis und Pulmonalis mit Insuffizienz der betreffenden Klappen und beiderseitiger exzentrischer Herzhypertrophie. Auch das Herz in der Beobachtung von JAFFÉ, MOHR und HERZOG zeigte eine starke Rechtshypertrophie. Im Vorhofseptum bestand in der unteren Hälfte ein fünfmarkstückgroßer Defekt. Das von GELLERT beschriebene Herz eines „frontdiensttauglichen“ Soldaten wies einen Defekt im vorderen Anteil des Vorhofseptums auf mit zweigespaltenem Aortenzipfel der Mitralis, abnormer Enge der Aorta und abnormer Weite der Lungenschlagader.

Das Foramen ovale wird etwa in 30% aller Obduktionen offen gefunden (HERXHEIMER). Als Ursache wird angegeben das Ausbleiben der Verwachsung seines hinteren Randes mit der linken Fläche des Limbus Vieussenii (Septum secundum) und das Ausbleiben der Deckung des hinteren Randes mit dem vorderen Schenkel des Septum secundum, weil das Foramen ovale zu groß ist, das Septum primum, das zur Valvula foraminis ovalis wird, mangelhaft ausgebildet ist oder das Septum secundum ein zu geringes Wachstum hatte. Bei den Beobachtungen von ZEIDLER handelte es sich um einen 31jährigen Mann mit einem Defekt von 5,5 : 5 cm und eine 48jährige Frau mit einem Defekt von 5,5 : 4 cm. In beiden Fällen war die Aorta enger als die Lungenschlagader.

Die frühere Einteilung der Kammerseptumdefekte von ROTKIANSKY ist durch HIS, BORN und SATO verbessert worden. Sie unterscheiden:

1. Defektbildungen bei normaler Anlage des Foramen interventriculare, und zwar a) Defekte, bei denen der Verschluss des Foramen interventriculare durch die rechtsseitigen medialen Endothelkissen ausbleibt, 1. durch falsche Stellung des Ohrkanals, 2. durch mangelhafte Anlage der medialen Endothelkissen, b) Defekte, bei denen infolge Verschiebung des Bulbusseptums nach vorn die Verschmelzung der Bulbuschenkel mit den vorderen medialen Epithelkissen unterbleibt und die dadurch bedingte Förderung des Verschlusses des Ostium interventriculare fortfällt.

2. Defektbildungen bei zu weiter Anlage des Foramen interventriculare.

Die Defektbildungen bei normaler Anlage des Foramen interventriculare betreffen die Pars membranacea; bei zu weiter Anlage des Foramen interventriculare ist das Ventrikelseptum mangelhaft oder gar nicht angelegt. Verlagert sich bei Defektbildungen durch zu weite Anlage des Foramen interventriculare die Erweiterung mehr nach hinten, dann findet sich meist eine Verlagerung des Bulbusseptums nach vorn. Diese führt zur Stenosierung der Pulmonalis.

Der leichteste Grad der Entwicklungshemmung des Septum bulbi (aorticum) ist der im Septum membranaceum liegende subaortale Defekt. Die Vereinigung des Septums mit der Spina vestibuli bleibt an umschriebener Stelle aus. Die Begrenzung besteht allseitig aus Bindegewebe. HART fand den subaortalen Defekt bei einem 1jährigen Mädchen. Es bestand eine geringe Dilatation nach links. Bei FRAENKEL-MÖNCKEBERG handelte es sich um einen 37jährigen, bei MÖNCKEBERG um einen 25- und 33jährigen Mann. Es lag meist eine Rechtshypertrophie vor.

Schon ROKITANSKY unterschied subaortale Defekte mit und ohne abnorme Stellung der großen Gefäße. Unter seinen 22 Beobachtungen befindet sich nur

eine mit normaler Stellung, ein 1 Monat altes Kind. Reine Formen der Defektbildungen sind von PREISS, ARNOLD, EISENMENGER u. a. beschrieben worden. HERMANN MÜLLER berichtete über 9 Beobachtungen von „Maladie de ROGER“ (unkomplizierte Fehlbildungen in Gestalt von offenem Septum ventriculorum). Das atrioventrikuläre Reizleitungssystem verläuft meist am hinteren Rande des Defektes (MÖNCKEBERG), es kann aber auch als Brücke den Defekt teilen, oder der linke Schenkel zieht vor dem Defekt herunter (SATO, ASCHOFF). Meist funktioniert die Überleitung normal, nur ASCHOFF beschrieb dabei einen Herzblock.

Fehlbildungen des Vorhofseptums sind selten. Sie haben ihre Ursache in Abweichungen von der Wachstumsrichtung. Erfolgt diese nach rechts, so führt sie zu einer Atresie des Ostium atrioventriculare, d. h. es entsteht eine Tricuspidalstenose mit großem rechtem Vorhof und rudimentärem rechtem Ventrikel (MÖNCKEBERG, SCHREIBER, KÜHNE, KEITH, WIELAND, HUEBSCHMANN u. a.). In diese Gruppe gehören auch die nichtentzündlichen Verschlüsse der Tricuspidalis, die zwar noch seltener sind (JOST, SPOLVERINI-BARBIERI). Das Cor triatriatum entsteht durch Abweichung nur eines Teiles des Vorhofseptums. BORST beschrieb eine Beobachtung bei einer 38jährigen Frau. BARBIERI und PREISS teilten zusammen 3 Beobachtungen mit.

Fehlbildungen des Ventrikelseptums scheint die Transposition der Atrioventricularklappen oder der Ventrikel verständlich zu machen (LOCHTE). Die häufigste Fehlbildung ist die des Septum (Trunci) aorticum (ROKITANSKY).

Die normale Drehung des Truncusseptums geschieht um 225° . Bei Normalstellung der Gefäße liegt die Aorta links hinten, die Pulmonalis rechts vorn (*Situs solitus, Grundform I*), oder die Aorta liegt rechts hinten und die Pulmonalis links vorn (*Situs transversus, Grundform I*). Bei der echten, reinen *Transposition der Gefäße* liegt entweder die Aorta rechts vorn und die Pulmonalis links hinten (*Situs solitus, Grundform II*), oder die Aorta liegt links vorn und die Pulmonalis rechts hinten (*Situs transversus, Grundform II*).

Ist die Trennung der beiden Ventrikel, der Vorhöfe und ihrer Gefäße vollkommen, so ist ein extrauterines Leben nicht möglich. Entspringt aber die Pulmonalis mit einem Teil doch noch aus der rechten Kammer und bestehen auch andere Anomalien wie Scheidewanddefekte, offener Ductus arteriosus u. a., so kann das Leben erhalten sein.

Stenosen oder Atresien des Pulmonalisostiums gehören zu den häufigsten kongenitalen Veränderungen. Nach v. ROMBERG machen sie bei Kindern $\frac{3}{5}$ aller Beobachtungen über angeborene Anomalien aus, bei Menschen über 12 Jahren über $\frac{4}{5}$. Hierbei spielt die erhebliche Sterblichkeit der übrigen Formen eine große Rolle. Die Conusstenose kann mit und ohne Stenose der Pulmonalis, mit und ohne subaortalen Defekt auftreten. BOCK-MÖNCKEBERG berichteten über ein $6\frac{1}{2}$ Monate altes Mädchen, BOCK über einen 2jährigen Knaben und MÖNCKEBERG über ein 4 Monate altes Mädchen mit Conusstenose, Rechtsstellung der Aorta und subaortalem Defekt. KEITH, SUDHOFF und MÖNCKEBERG sahen Säuglinge von wenigen Tagen bis 5 Monaten mit Stenose und Atresie des oberen Conusabschnittes und des Pulmonalisostiums mit Rechtsstellung der Aorta und subaortalem Defekt. GROEDEL und MÖNCKEBERG berichteten über einen 13jährigen Knaben mit Ostiumstenose der Lungenarterie bei Rechtsstellung der Aorta.

Stenosen und Atresien des Aortenostiums kommen ebenfalls mit und ohne Septumdefekte, mit und ohne Anomalien der Gefäßeinpflanzung vor. Die Hypoplasie des linken Herzens ist um so ausgesprochener, je stärker die Stenose ist. Es finden sich alle Übergänge bis zum Cor pseudotriloculare (PIETZSCH). Ist der Verschuß der Aorta vollkommen, so entwickelt sich die linke Kammer nicht weiter. Der Kreislauf wird vom rechten Ventrikel über den offenen Ductus arteriosus aufrecht erhalten.

In der *dritten Phase* kann zunächst die linke obere Hohlvene persistieren. Der Sinus reuniens wird dann in den rechten Vorhof einbezogen. Das linke Sinushorn bildet sich nicht zurück. Fehlbildungen im Bereiche der Lungenvenen sind von SCHELENZ, MÖNCKEBERG, GEIPEL, MICHAELSOHN, ROKITANSKY, GRUBER, EPSTEIN, JENSEN, GROSSE, STOEBER, BORST, MIURA, CHIARI u. a. beschrieben worden. Einmündung des rechten Sinus venosus in den linken Vorhof ist selten (BENECKE, BAUER). Immerhin ist der von BENECKE-OTT beobachtete Kranke 22 Jahre alt geworden. Fehlen des Sinus coronarius ist noch seltener (JENSEN, MÖNCKEBERG). Die Entwicklungsstörungen am Übergangsabschnitt zwischen Vorhöfen und Kammern hängen eng mit den Septumstörungen zusammen. Variationen in der Zahl der Tricuspidalklappen, Abweichungen in der Zahl der Mitralklappen, der Aorten- und Pulmonalisklappen, Offenbleiben des Ductus arteriosus mit und ohne Störungen der Aorta im Bereiche des Ductus gehören hierher. Bei der Isthmusstenose der Aorta ragt ein Septum mit zentraler Öffnung in das Gefäßlumen, hinein oder die Aorta ist an dieser Stelle auffallend eng. Die erste Störung wird durch Stehenbleiben auf einer früheren Entwicklungsstufe, die zweite durch vorzeitigen Verschuß des Ductus arteriosus erklärt. Die anatomischen Verhältnisse sind von HERXHEIMER und GRUBER klargelegt worden. Infolge des erschwerten Blutabflusses erweitert sich der Aortenbogen. Auch die vom Arcus abgehenden Gefäße werden weiter und erreichen bis das $1\frac{1}{2}$ fache ihres normalen Durchmessers. Durch die erweiterten Intercostalarterien, die im Röntgenbild als erweiterte Gefäßfurchen an den Rippen meist einer Seite sichtbar werden, und die Arteria mamaria interna oder durch Arterien der Rückenhaut und Rückenmuskulatur entwickelt sich ein Kollateralkreislauf, der mitunter sicht- und fühlbar ist (v. ROMBERG).

2. Erworbene Herzanomalien.

Erworbene Insuffizienzen und Stenosen des Aortenostiums betreffen, solange der Herzmuskel suffizient ist, nur das linke Herz, und hier in erster Linie die linke Kammer. Bei Schlußunfähigkeit der Aortenklappen strömt in der Diastole rückläufig aus der Aorta Blut in den Ventrikel zurück. Andererseits erhält die Kammer das normale Schlagvolumen des linken Vorhofs. Es entsteht dadurch eine stärkere Füllung, die in der Systole in annähernd derselben Zeit und annähernd so vollständig ausgetrieben wird wie der normale Inhalt. Das ist aber nur durch erhöhte Arbeitsleistung möglich, d. h. der linke Ventrikel hypertrophiert (Abb. 9, S. 51). Die Anfangsspannung des Ventrikels kann infolge der veränderten Herzarbeit zunehmen, sie braucht es allerdings nicht; denn für einen durch Arbeit hypertrophischen Muskel bedeutet die Bewältigung einer größeren Arbeit notwendigerweise noch nicht eine erhöhte Kraftentfaltung. Dementsprechend fand H. STRAUB auch den Druck im linken Vorhof annähernd normal. Fehlt aber die Rückwirkung auf den linken Vorhof, dann bleibt auch

der kleine Kreislauf unbeeinflusst. Die übrigen Herzabschnitte sind daher bei der Aortenklappeninsuffizienz bei völliger Kompensation unverändert. Das Bild ändert sich aber sofort, wenn eine muskuläre Mitralinsuffizienz hinzutritt.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Aortenklappenstenose. Auch hier steigt durch den erhöhten Widerstand am Aortenostium die Herzarbeit an. Der systolische Rückstand wird größer. Hinzu tritt das normale Schlagvolumen des linken Vorhofs. Die linke Kammer hypertrophiert. Das weitere läuft wie bei der Aortenklappeninsuffizienz ab. Die Anfangsspannung kann ansteigen,

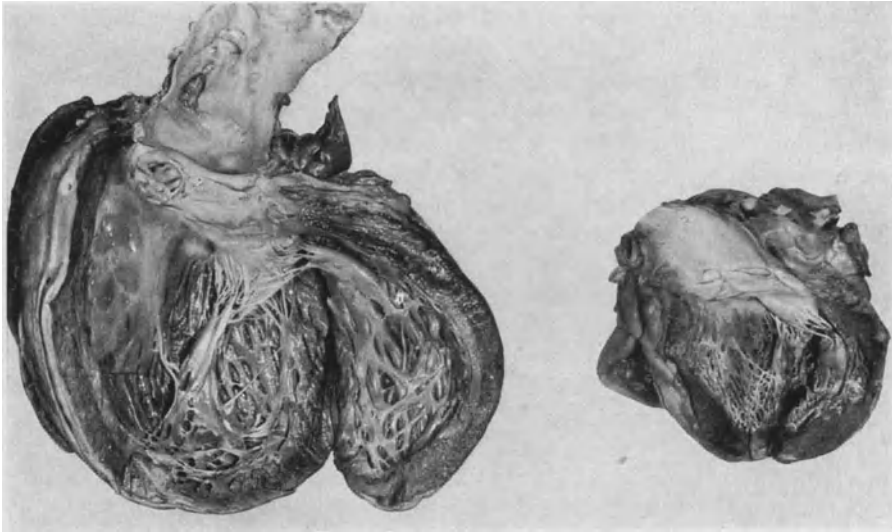


Abb. 9. Aorteninsuffizienz. Das auf gleicher Platte mitphotographierte Herz zeigt die sehr starke Vergrößerung des linken Ventrikels besonders deutlich.

braucht es aber nicht zu tun. Da auch hier Rückwirkungen bei völliger Kompensation auf den linken Vorhof ausbleiben, fehlt der Einfluß auf den kleinen Kreislauf und die übrigen Herzabschnitte.

Völlig anders liegen die Verhältnisse bei den Fehlern des atrioventrikulären Ostiums des linken Herzens. Bei der Mitralklappenstenose ist die Entleerung des Schlagvolumens vom linken Vorhof nach der linken Kammer erschwert. Der Druck muß daher im linken Vorhof ansteigen. Die Arbeitsleistung wächst, Hypertrophie ist die Folge. Da nun der Vorhof wesentlich muskelschwächer ist als die Kammer, kommt es bald zur Dilatation. Der linke Vorhof liegt, wie das Situsbild S. 28, Abb. 2, zeigt, zwischen der hinteren Thoraxwand und den muskelstarken Kammern, von hinten gesehen vor der Pulmonalis. Eine Drucksteigerung im Vorhof muß sich daher unmittelbar der Pulmonalis mitteilen. Andererseits übt die Vergrößerung des linken Vorhofs einen unmittelbaren Druck auf die Lungenschlagader aus (EDENS). Ist die Vergrößerung stark genug, dann kommt es zu einer Kompression, d. h. zu einer Stenosierung des Pulmonalisstammes mit ihren Folgen auf das rechte Herz. Der rechte Ventrikel muß mehr Arbeit leisten, er hypertrophiert. Der linke Ventrikel erhält ein geringeres Schlagvolumen als normal. Er hat also keine Mehrarbeit zu leisten, im Gegenteil, seine Arbeitsleistung nimmt ab.

Bei der Insuffizienz des Mitralostiums fließt je nach der Größe des Defektes ein größerer oder kleinerer Teil des Ventrikelschlagvolumens mit jeder Systole in den linken Vorhof zurück. Dieser füllt sich, da er annähernd denselben Zufluss aus den Lungenvenen erhält, stärker als normal. Um sein normales Schlagvolumen in der Diastole aufnehmen zu können, muß er unter vermehrter Arbeitsleistung das größere Schlagvolumen in derselben Zeit wie ein normales in den linken Ventrikel entleeren. Die Folge ist Zunahme des Druckes im linken Vorhof und Hypertrophie bei mäßiger Dilatation. Der Druck steigt ferner durch unmittelbare Übertragung eines Teiles des Druckes der linken Kammer durch die insuffiziente Klappe. Druckerhöhung im linken Vorhof und Dilatation haben nunmehr denselben Einfluß auf die Pulmonalis und das rechte Herz wie bei der Stenose des Mitralostiums. Da aber der linke Ventrikel in der Diastole von dem linken Vorhof ein größeres Schlagvolumen erhält und dieses aufnehmen und auch in der Ventrikelsystole wieder abgeben muß, steigt auch hier die Arbeitsleistung an. Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels sind die Folge.

Die Insuffizienz der Tricuspidalklappe zeigt demgegenüber wieder wenig Einfluß auf den Lungenkreislauf. Bei jeder Systole fließt Blut aus dem rechten Ventrikel in den rechten Vorhof zurück. Dieser wird dadurch und durch den Zufluß aus den Hohlvenen stärker gefüllt, der Druck steigt an; Dilatation folgt. Das vermehrte Schlagvolumen wird unter größerer Arbeitsleistung in den rechten Ventrikel entleert. Folge ist Hypertrophie. Da der rechte Vorhof keinen Druck auf die Lungenschlagader ausüben kann und sich der Ventrikeldruck durch die insuffiziente Klappe auch nicht der Pulmonalis mitteilt, wie dieses bei der Mitralinsuffizienz geschieht, so kann auch keine Druckerhöhung in der Lungenschlagader auftreten. Dazu kommen die Beobachtungen von STADLER. Die Vermehrung der Anfangsfüllung reicht nur bei geringfügiger Klappeninsuffizienz zum vollständigen Ersatz des durch die Tricuspidalis abfließenden Ventrikelblutes aus. Bei stärkeren Veränderungen fehlt dem rechten Vorhof die Kraft, erhöhte Schlagvolumina auszuwerfen. Dadurch fließen geringere Blutmengen aus den Hohlvenen ab. Die Folge ist eine venöse Stauung und ein verminderter Zufluß zur Lungenarterie.

Die Stenose des Tricuspidalostiums ist bisher als isolierter Klappenfehler noch nicht beobachtet worden. Der kleine Kreislauf muß theoretisch dabei noch weniger beteiligt sein, weil die venöse Stauung das Bild beherrscht und der Abfluß in die Lungenschlagader noch geringer ist als bei der Insuffizienz.

Stenosen der Pulmonalisklappen sind als erworbene Klappenfehler selten. Sie kommen meist angeboren vor. RINDFLEISCH und OBERNIER, COLBERG und EBSTEIN haben Stenosen durch Druck eines Aortenaneurysmas beschrieben. SCHWALBE teilte eine Stenose des Conus arteriosus durch narbige Umwandlung luischer Prozesse mit. Aus gleichen Bedingungen wie die des Aortenostiums am linken Ventrikel führt die Pulmonalistenose zu einer starken Hypertrophie der rechten Kammer. Solange der Klappenfehler kompensiert ist, kann eine erheblichere Dilatation fehlen. Da der Zufluß zur Lungenarterie klein ist, wie auch der Zufluß zur Aorta bei der Stenose des Aortenostiums gering ist, bleibt eine Steigerung des Druckes in der Pulmonalis aus. Wird die Kammer insuffizient, dann treten die Erscheinungen der Tricuspidalisklappen-Insuffizienz mit venöser Stauung auf. Auch hierbei bleibt der kleine Kreislauf unmittelbar unbeeinflusst.

Insuffizienzen der Pulmonalisklappen sind als Klappenfehler außerordentlich selten. Die relativen Insuffizienzen, die bei stärkerer Drucksteigerung in der Lungenschlagader auftreten können, gehören nicht hierher. Sie haben andere Ursachen und sind durch das jeweilige Grundleiden in ihrem Einfluß auf den kleinen Kreislauf gekennzeichnet. Theoretisch muß die Arbeit des rechten Ventrikels zunehmen und der Druck in der Lungenschlagader ansteigen.

Herzmuskelerkrankungen mit und ohne Rhythmusstörungen treten in der Regel in erster Linie durch ihre Insuffizienzerscheinungen oder durch ihre Grundleiden in Beziehung zum kleinen Kreislauf. Bei Insuffizienzen des Herzmuskels treten meist durch Vergrößerungen des Herzens muskuläre Klappeninsuffizienzen auf. Diese unterscheiden sich in ihren Auswirkungen auf den kleinen Kreislauf von denen durch endokarditische Prozesse hervorgerufenen nicht.

Bei Ergüssen im Herzbeutel teilt sich der Druck der Flüssigkeit gleichmäßig allen Herzabschnitten mit. Die muskelstarken Kammern werden weniger betroffen als die muskelschwachen Vorhöfe und der Ansatz der großen Gefäße. Es wird von der Größe des Ergusses und der Spannung, unter der er steht, abhängen, ob der Druck in den Vorhöfen und der Lungenschlagader steigt. Bei völligen Obliterationen des Perikards wird das Herz wie von einem Panzer umschnürt. Systole und Diastole sind behindert. Vorhöfe und Ansatz der großen Gefäße werden in den Narbenzug mit einbegriffen. Meistens beherrschen Insuffizienzerscheinungen das klinische Bild. Lockere Verwachsungen oder partielle Obliterationen entziehen sich meist der physikalischen Diagnose.

Erworbene Verlagerungen des Herzens sind viel häufiger als angeborene. Sie kommen bei angeborener oder in früher Jugend erworbener Defektbildung der linken Lunge (v. ROMBERG), hochgradiger Trichterbrust (GROEDEL), Schrumpfungszuständen nach Lungenerkrankungen, Perikarditiden, Relaxatio diaphragmatica, Hernien usw. vor. Ihre klinischen Erscheinungen sind durch das Grundleiden gegeben (s. S. 42, 46).

3. Gefäßanomalien.

Die *Erkrankungen der Lungengefäße* rufen meist wohlumschriebene Krankheitsbilder hervor, sodaß ihre Besprechung im speziellen Teile gerechtfertigt ist.

Bei essentieller Hypertonie und sekundärer Blutdrucksteigerung (roter und blasser Hochdruck nach VOLHARD) steigt der Druck in der Lungendarterie. Das ist aus der konzentrischen Herzhypertrophie, die bei Drucksteigerung im großen Kreislauf bei Obduktionen gefunden wird, zu schließen.

4. Die anatomischen Veränderungen primärer Behinderung der Lungendurchblutung.

Ein Muskel, der fortgesetzt Arbeit leistet, zeigt zwei besonders auffallende Eigenschaften: er wird straffer und bei entsprechender Dauer und Schwere der zu leistenden Arbeit auch umfangreicher. Erst wächst die Spannungsfähigkeit, dann das Volumen. Auch das Herz ist ein Muskel und unterliegt den gleichen Gesetzen. Mit körperlicher Arbeit belastet der Mensch auch sein Herz. Dieses antwortet ebenfalls zunächst mit einer Tonuszunahme. Erst bei fortgesetzter schwerer körperlicher Arbeit wird es auch größer (E. KIRCH).

Die Tonuszunahme eines Muskels ist an die contractile Substanz gebunden. Besonders aus den Untersuchungen von SCHIEFFERDECKER ist bekannt, daß

die Volumenzunahme durch Vermehrung des Sarkoplasmas, des Nährspeichers der Muskulatur erfolgt. Die contractile Substanz nimmt nur gering zu; die Kernsubstanz im Verhältnis sogar ab. SCHIEFFERDECKER nimmt daher selbst an, daß die gegenseitige Verschiebung von Kern- und Fasermasse möglicherweise mit wesentlichen Qualitätsänderungen einhergeht, sodaß aus der Masse nicht ohne weiteres auf die Funktion geschlossen werden kann. Der hypertrophische Muskel ist zu erhöhter Arbeitsleistung befähigt, besonders dann, wenn es sich



Abb. 10. 2 m-Aufnahme bei Hypertonie von 200/100 Hg.

um eine Dauerleistung gewisser Stärke handelt. Anforderungen über die zur Zeit bestehende Durchschnittsleistung deckt der Muskel aus seiner Reservekraft. Diese aber ist für den hypertrophischen Muskel geringer als für den normalen (EDENS). Zur Arbeitshypertrophie gehört eine Dauerleistung von einer über die Durchschnittsbelastung hinausgehenden Größe.

Es gibt auch Herzhypertrophien, die bald die eine und bald die andere Seite mehr betreffen (E. KIRCH). Sie werden bei intaktem Klappenapparat durch Erhöhung der peripherischen Widerstände im großen oder kleinen Kreislauf erklärt. Die jeweils beteiligte Herzkammer hat gegen einen erhöhten Druck zu arbeiten. Dieser kann im großen

Kreislauf auf einfache Art gemessen werden. Wir sehen hier das gleiche Bild: Zunächst leistet der linke Ventrikel die erhöhte Arbeit durch Spannungszunahme, oder, wenn man so will, aus der Reservekraft. Die klinisch nachweisbare Hypertrophie kann sehr viel später erfolgen, wie nachstehende Beobachtung zeigt:

Eck., Hermann, 40 Jahre alt; Bote, früher Fischer. Dieser Beruf konnte wegen Atemnot bei schwererer Arbeit nicht mehr ausgeübt werden. Seit 1935 dauernd wegen eines Herzleidens in ärztlicher Behandlung. Am 27. 10. 38 Klagen über Bewegungsdyspnoe, Kopfschweh, Schwindelanfälle und Angina pectoris.

Befund. 40 Jahre alt, 179 cm groß, 72 kg ohne Kleidung schwer. Guter KZ. Kopf, Pupillen, Rachenorgane, Schilddrüse, Thorax und Lungen o. B. Herzgegend unauffällig, keine abnormen Pulsationen, keine abnormen Venenschwellungen am Halse. Herzstoß im 6. IKR. eben in der MCL. fühlbar. Herzgröße siehe Röntgenbild. Herztöne rein, 1. MT. paukend. Im Liegen kurzes systolisches Geräusch an der Spitze RR. 200/100. Puls 104. Leib Gelenke, Nervensystem o. B. Keine Ödeme. Varicen. Wa.R. negativ. Senkung nach WESTERGREN: 5 : 9 : 54 mm. Hgl. 86%, Erythrocyten 4560000, Leukocyten 6000, Ausstrich: Bas. 1%, Eos. 1%, Stabk. 2%, Segm. 63%, Lymph. 28%, Monoc. 5%. Vitalkapazität 2900 ccm (Sollwert 4800—5550). Rest-N 40 mg, Harnsäure 4,6 mg. Indican negativ. VOLHARDScher Wasserversuch normal. Ekg.: Sinustachykardie bei Steillage, Myokardschaden. Röntgenaufnahme 2 m (Abb. 10, S. 54).

Die rechtsseitigen Hypertrophien werden auf eine vermehrte Beanspruchung des Atmungsorgans bezogen. Bei Langstreckenläufern und Boxern ist sie von E. KIRCH beschrieben worden. Sie kann hier als Arbeitshypertrophie aufgefaßt werden. Meist tritt sie jedoch bei Erhöhung der Widerstände in der Lungenstrombahn auf. Chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Kyphoskoliose, chronische Pneumonie, Bronchiektasen, Pleuraergüsse und -verschwartungen, Dauerpneumothorax und Erkrankungen der Lungengefäße werden als Ursache bei unversehrtem Klappenapparat angeführt. Wenn man Gelegenheit hat, öfter bei Obduktionen zugegen zu sein, ist man erstaunt, wie wechselvoll die Grade der Rechtshypertrophie bei den genannten Krankheiten sind. BACHMANN teilt z. B. mit, daß er bei Kyphoskoliosen 50% Rechtshypertrophien, 25% Linkshypertrophien und 17% Hypertrophien beider Ventrikel gefunden hat. Bei künstlichem Pneumothorax ist das Auftreten von Rechtshypertrophien umstritten (CARLSTRÖM, BRUNS u. a.). Es ist daher wahrscheinlich, daß der gemeinsame Nenner „Querschnittseingung“ in einzelne Positionen aufgelöst werden muß, wenn für sämtliche Befunde und Differenzen eine befriedigende Erklärung gegeben werden soll. Es wurden daher die Erkrankungen, die in erster Linie als Ursache für eine Rechtshypertrophie genannt zu werden pflegen, in folgender Tabelle 2 in drei Gruppen eingeteilt. Die erste umfaßt die Entzündungen des Bronchialbaums. Überleitung zur Gruppe 2 bildet die chronische Pneumonie. Gruppe 2 selbst enthält die Volumenveränderungen der Lunge. In Gruppe 3 sind die reinen Kreislaufferkrankungen genannt.

Tabelle 2.

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Veränderungen im Bronchialbaum	Volumenveränderungen der Lunge	Kreislaufstörungen
Chronische Bronchitis Bronchiektasen	Ergüsse Tumoren Gas Pleuraobliterationen Chronische Pneumonie Emphysem Kyphoskoliosen	Klappenfehler Gefäßerkrankungen der Lungengefäße Hypertonie

Das gemeinsame klinische Zeichen der Gruppe 1 ist der Husten. Tabelle 3 vergleicht die Stärke der durch ROHRER berechneten Luftströmung im Bronchialbaum mit der BEAUFORT-Skala. In Spalte 4 ist die Geschwindigkeit in Stundenkilometern angegeben, um zu zeigen, welch ungeheure Kräfte bei einem Hustenstoß wirksam werden. Sämtliche Zahlen stammen von der Hamburger Seewarte.

Aus der Tabelle 3 geht hervor, wie schwer der Husten das Herz belastet. Man kann sich die Auswirkungen vorstellen, die ein quälender, sich oft zu Paroxysmen steigender, jahre- und jahrzehntelang bestehender Husten haben muß. Es ist aber auch zu verstehen, weshalb die Rechtshypertrophie in Gruppe 1 von leichtesten bis schweren Graden schwankt und vielleicht auch zuweilen völlig fehlt. Häufigkeit und Schwere der Hustenanfälle gesellen sich zu Art, Umfang und Dauer der jeweiligen Erkrankung und schaffen die wechselvollsten Bilder.

Tabelle 3.

Stelle im Bronchialbaum	Luft- strömung Sek./cm	Wind- stärke	BEAUFORT-Skala		Bezeichnung
			= Sek./cm	= km/Std.	
Bronchiolus respir.	0,5—2,5	1—2	1. 0,6— 1,7	1. 2— 6	leiser Zug
			2. 1,8— 3,3	2. 7— 12	leichte Brise
Bronchiolus V. Ordnung	1,2—6,0	2—4	2. 1,8— 3,3	2. 7— 12	leichte Brise
			3. 3,4— 5,2	3. 13— 18	schwache Brise
			4. 5,3— 7,4	4. 19— 26	mäßige Brise
Bronchus von 1 mm Durch- messer	5—25	4—10	4. 5,3— 7,4	4. 19— 26	mäßige Brise
			5. 7,5— 9,8	5. 27— 35	frische Brise
			6. 9,9—12,4	6. 36— 44	starker Wind
			7. 12,5—15,2	7. 45— 54	steifer Wind
			8. 15,3—18,2	8. 55— 65	stürmischer Wind
			9. 18,3—21,5	9. 66— 77	Sturm
			10. 21,6—25,1	10. 78— 90	schwerer Sturm
Bronchus von 2 mm Durch- messer	4—44	4 bis über 12	4. 5,3— 7,4	4. 19— 26	mäßige Brise
			5. 7,5— 9,8	5. 27— 35	frische Brise
			6. 9,9—12,4	6. 36— 44	starker Wind
			7. 12,5—15,2	7. 45— 54	steifer Wind
			8. 15,3—18,2	8. 55— 65	stürmischer Wind
			9. 18,3—21,5	9. 66— 77	Sturm
			10. 21,6—25,1	10. 78— 90	schwerer Sturm
			11. 25,2—29,0	11. 91—104	orkanartiger Sturm
			12. über 29,0	12. über104	Orkan
			Bronchus von 6 mm Durch- messer	24—62	11 bis über 12
12. über 29,0	12. über104	Orkan			
Stammbronchus	13—32	7 bis über 12	7. 12,5—15,2	7. 45— 54	steifer Wind
			8. 15,3—18,2	8. 55— 65	stürmischer Wind
			9. 18,3—21,5	9. 66— 77	Sturm
			10. 21,6—25,1	10. 78— 90	schwerer Sturm
			11. 25,2—29,0	11. 91—104	orkanartiger Sturm
			12. über 29,0	12. über104	Orkan
Trachea	15—35	8 bis über 12	8. 15,3—18,2	8. 55— 65	stürmischer Wind
			9. 18,3—21,5	9. 66— 77	Sturm
			10. 21,6—25,1	10. 78— 90	schwerer Sturm
			11. 25,2—29,0	11. 91—104	orkanartiger Sturm
			12. über 29,0	12. über104	Orkan
Glottis	50—120	über 12	12. über 29,0	12. über104	Orkan

Dazu kommt, daß die Grenzen zwischen den einzelnen Gruppen nicht scharf sind. Überall dort, wo der Mensch in biologischen Fragen Grenzen zieht, tut er meist den Tatsachen Zwang an. Es wurde darauf hingewiesen, daß die chronische Bronchitis die häufigste Emphysemursache ist (S. 45). So überschneiden sich respiratorische, pulmonale und zirkulatorische Einflüsse und formen jeden einzelnen Krankheitsfall.

Für Gruppe 2 und Gruppe 3 gelten im großen dieselben Überlegungen: Einengung der respiratorischen und damit auch der zirkulatorischen Oberfläche. LICHTHEIM zeigte vor 50 Jahren, daß eine Lungenarterie verstopft sein kann, ohne daß wesentliche Druckveränderungen eintreten. Erst wenn der Gesamtquerschnitt der Gefäßbahn auf etwa $\frac{1}{4}$ vermindert wird, machen sich deutlichere

Auswirkungen geltend. ASCHOFF, DUBROW, SCHLAEPFER u. a. haben diese Versuche bestätigt. STAEHELIN weist mit Recht darauf hin, daß die Versuche von LICHTHEIM nicht ohne Einschränkung für den Menschen gelten. Zunächst beziehen sie sich auf Muskelruhe. Wenn das Minutenvolumen durch Arbeitsleistung von 5 auf 30 Liter ansteigt, wird sich das auch an einem nicht so hochgradig eingengten Kreislauf zeigen. Die stärksten Grade von Rechtshypertrophie sieht man daher bei Veränderungen im Kreislauf selbst, mögen sie nun



Abb. 11. Herz bei Pulmonalsklerose. Rechter Ventrikel und Pulmonalis sind eröffnet. Es fällt die starke Hypertrophie der Kammermuskulatur auf. Anfangsteil der Arteria pulmonalis ist erweitert.

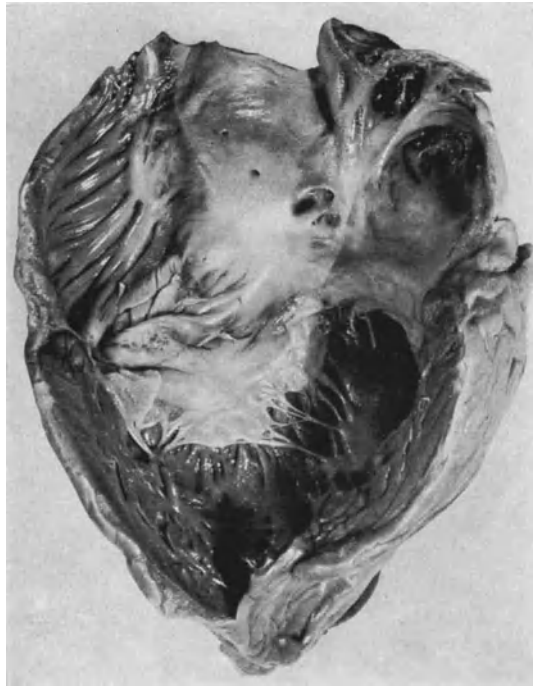


Abb. 12. Herz bei Pulmonalsklerose. Linker Ventrikel und Aorta sind eröffnet. Der Einblick in die Herzhöhlen ist frei. Es besteht auch hier Hypertrophie der Muskulatur.

am Klappenapparat oder in der peripherischen Strombahn liegen. Dabei ist es verständlich, daß Erkrankungen besonders der Arteriolen stärker auf das rechte Herz wirken als Verödung von Capillaren (S. 46). Die wechselnden Befunde bei Pleuraobliterationen, Emphysem, Kyphoskoliosen usw. sind auf diese Art erklärbar. Schon D. GERHARDT, TROUSSEAU, BARTHELS, LEICHTENSTERN und ROSENBAACH betonten, daß bei Ergüssen, Tumoren und Gasansammlungen weniger die Verkleinerung der respirierenden Oberfläche als der Druck auf die großen Gefäße die entscheidende Rolle spielt. Ähnlich können die Verhältnisse bei Tumoren, Verwachsungen, Kyphoskoliosen u. a. liegen. In Abb. 11 und 12 ist das Herz der auf S. 57 beschriebenen Pulmonalsklerose dargestellt. Die erhebliche Hypertrophie des rechten Ventrikels ist deutlich zu erkennen.

In diese Gruppe gehören auch die scheinbar idiopathischen Rechtshypertrophien, die bisweilen bei Jugendlichen gefunden werden, ohne daß Erkrankungen aus einer der erwähnten drei Gruppen bekannt waren. Untersucht

man in solchen Fällen die Arteriolen, dann findet man Veränderungen in der Media. KURT DIETRICH sprach zuerst von einer Hypertonie im kleinen Kreislauf.

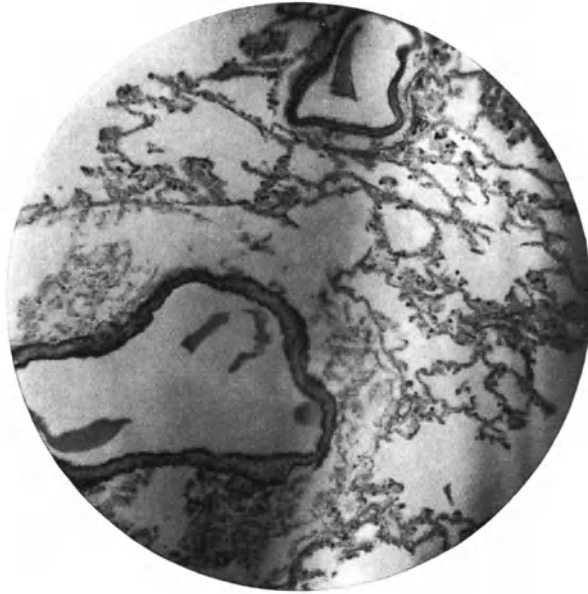


Abb. 13. Mediahypertrophie bei Drucksteigerung im kleinen Kreislauf. Hämatoxylin-Eosinfärbung.
Man erkennt deutlich die relativ breite Media.



Abb. 14. Dasselbe Bild bei stärkerer Vergrößerung und Elasticafärbung.

Auch ich habe die Mediahypertrophie wiederholt gefunden und 1936 in der Zeitschrift für experimentelle Medizin darüber berichtet. In jüngster Zeit hat

STAEMLER seine in gleicher Richtung laufenden Beobachtungen zusammengestellt. Die Intima ist unverändert, die Media ist oft hochgradig verdickt. Abb. 13, 14, 15, 16 geben Beispiele dafür. STAEMLER hebt auch die häufig vorhandene Vermehrung der elastischen Fasern hervor. Die Analogie mit den Befunden bei rotem Hochdruck ist weitgehend. Hier ist die Hypertonie zu Lebzeiten feststellbar. Im Lungenkreislauf kann zunächst nur aus der Ähnlichkeit der anatomischen Befunde darauf geschlossen werden. Es kann aber kaum



Abb. 15.

Abb. 15. Mediahyperplasie bei Drucksteigerung an der Lungenstrombahn. Starke Verbreiterung der Media bei sonst intakten Gefäßwänden.

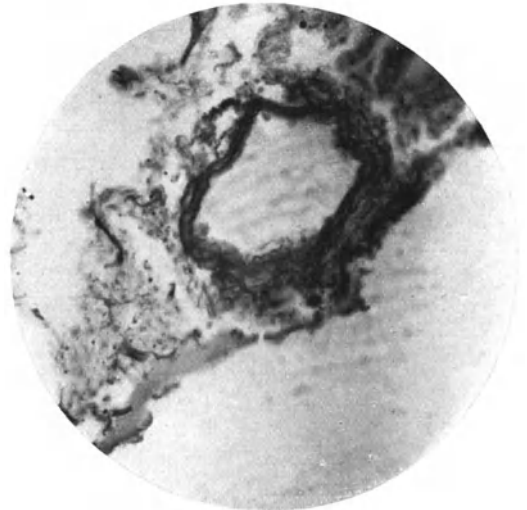


Abb. 16.

Abb. 16. Dasselbe Bild bei stärkerer Vergrößerung und Elasticafärbung.

einem Zweifel unterliegen, daß auch der Gefäßmuskel nur dann hypertrophiert, wenn er dauernd eine über seine Durchschnitsleistung hinausgehende Arbeit zu leisten hat.

Bei reinen Pulmonalstenosen findet man nicht so selten eine Erweiterung des Anfangsteiles der Pulmonalis. VOLHARD erklärt sie als Wirkung des durch das enge Ostium austretenden Preßstrahls.

III. Allgemeine klinische Erscheinungen bei Durchblutungsstörungen der Lunge.

A. Die Dyspnoe.

Seit LAVOISIER ist bekannt, daß bei der Atmung Sauerstoff zugeführt und Kohlensäure abgegeben wird. Der Sauerstoff stammt aus der atmosphärischen Luft und wird im Gewebe verbraucht. Dort entsteht die Kohlensäure; sie gilt als Stoffwechselschlacke, die abgeführt werden muß. Der Mittler zwischen äußerer und innerer Atmung ist das Blut. Die Kreislauforgane sorgen für die den jeweiligen Lebensbedürfnissen angepaßte Transportgeschwindigkeit der Atmungsgase. So werden Atmung und Kreislauf zu einer untrennbaren Funktionseinheit, die von den Regulationseinrichtungen der gesamten Lebenserscheinungen abhängt. Diese gehen nicht allein von nervösen Einflüssen aus. Auch die Atmung

ist ein Stoffwechselfvorgang, der seine Beziehungen zum Gesamtstoffwechsel, zur Ernährung, zum intermediären Geschehen und zu exkretorischen Aufgaben anderer Organe haben muß. So gibt es eigentlich nichts, was auf die Atmung des lebenden Körpers keinen Einfluß haben könnte. Freude und Leid, körperlicher Schmerz, Schlaf, Lebensalter, Jahreszeit, Klima, Barometerstand, Muskelarbeit, Nahrung und das große Heer der Krankheiten verändern Atemtyp, -frequenz und -amplitude. Wenn wir mit der griechischen Vorsilbe $\delta\nu\sigma$ alles das bezeichnen, was gegen die Regel ist, dann wären sämtliche von Normaltyp, -frequenz und -amplitude abweichende Atmungsvorgänge dyspnoische. Wird aber der Begriff der Dyspnoe von $\delta\acute{\upsilon}\sigma\pi\nu\omicron\upsilon\varsigma$ abgeleitet, so begrenzt er sich selbst und umfaßt nur „das keuchende Atmen“, die Schweratmigkeit, die Atemnot, den Lufthunger. Und das ist das, was der Arzt am Krankenbett unter Dyspnoe versteht.

Die Atemnot kann von subjektiven Empfindungen begleitet sein, kann aber auch nur dem Beobachter auffallen. Man hat daher von einer subjektiven und objektiven Dyspnoe gesprochen. Merkt der Kranke seine Atemnot selbst, dann wird sie auch dem Beobachter nicht verborgen bleiben. Lediglich Bewußtlosigkeit und Agone heben die Empfindung für den Lufthunger auf. Überall, wo sich Funktionen allmählich ändern, hat der Körper wiederum Zeit, sich umzustellen und Regulations- und Kompensationseinrichtungen in Gang zu setzen. So kann bei manchem Kranken unter gewissen Umständen auch schon in Körperruhe Schweratmigkeit bestehen, die ihm nicht unmittelbar bewußt wird. Das ändert sich aber bei körperlicher Betätigung sofort. Dann empfindet auch dieser Kranke die Luftknappheit. Ähnlich liegen die Dinge für die Unterscheidung zwischen inspiratorischer und expiratorischer Dyspnoe. Bei Besprechung der Atmungshindernisse wurde schon darauf hingewiesen (S. 44). Praktisch handelt es sich um Mischformen.

Für das therapeutische Handeln kann es erforderlich sein, die Art der im Einzelfalle vorliegenden dyspnoischen Atmungsstörung genauer zu kennen. Das „Atemzentrum“ im verlängerten Mark besitzt zwar Automatie, denn auch nach Lösung von sämtlichen sensiblen Verbindungen sendet es rhythmische Reize aus. Es wird von corticalen Zentren gesteuert. Die willkürliche Beeinflussung der Atmung ist der deutlichste Beweis dafür. Es ist aber auch zentripetalen nervösen Einflüssen unterworfen, die zum Teil über sensible Bahnen und visceroviscerale Reflexe laufen. Zum Teil bestehen sie in Veränderung der von HERING und BREUER gefundenen Selbststeuerung der Atmung, die gleichfalls über Vagusbahnen geht. Das Wichtigste bleibt aber die Zusammensetzung des Blutes.

Die Reaktion einer Lösung ist von der Zahl der in ihr enthaltenen Wasserstoff- und Hydroxylionen abhängig. Überwiegen die Wasserstoffionen (H^+), so reagiert die Lösung sauer, im umgekehrten Falle (OH^-) basisch. Im Blut überwiegen die basischen Anteile, sodaß die p_H -Zahl etwas über 7,0 liegt. Sie bewegt sich unter lebensmöglichen Bedingungen zwischen 7,0 und 7,8 und beträgt unter normalen Verhältnissen 7,3—7,5 (s. S. 34). Wird Säure in das Blut eingespritzt (WALTER), dann entsteht Dyspnoe. Schon unter normalen Verhältnissen beherbergt der Körper Säuren, wie die Magensalzsäure, oder bildet sie bei Muskelarbeit und im Stoffwechsel. Es müssen daher Einrichtungen vorhanden sein, die gröbere Schwankungen der aktuellen Reaktion des Blutes verhindern. Chemisch kann dieses durch Pufferungsgemische erfolgen, die einer Lösung zugesetzt

werden. Die Pufferung ist um so vollkommener, je geringer die Verschiebung der aktuellen Reaktion bei Zusatz von Säuren oder Laugen ist. Das Blut verdankt seine Pufferung der gleichzeitigen Anwesenheit von schwachen Säuren und ihren Salzen mit starken Basen, im Plasma vor allem dem Bicarbonat und der freien Kohlensäure, in den Blutkörperchen dem Hämoglobin. Die Atmung kann in der Regulation des Säure-Basengleichgewichtes nur an einer einzigen Stelle angreifen, nämlich an der Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes. Diese erhält sie bei gegebenem Gehalt an Hämoglobin und Bicarbonat, d. h. bei gegebener Alkalireserve konstant.

Die Kohlensäurespannung des Arterienblutes steht mit der in der Alveolarluft im Gleichgewicht (KROGH u. a.). Besteht hier eine Austauschstörung, so muß die Kohlensäurespannung im Arterienblut ansteigen. In den Alveolen ist sie mitunter sogar unter die Norm herabgesetzt (STRAUB). Die aktuelle Reaktion des Blutes bleibt normal, wenn durch Überventilation ein stärkeres Ansteigen der Kohlensäurespannung im Arterienblut verhindert werden kann. Gelingt dieses nicht mehr und steigt die arterielle Kohlensäurespannung abnorm hoch an, dann verschiebt sich die Blutreaktion nach der sauren Seite. Diese Art der *pulmonalen Dyspnoe* setzt eine Störung in der Durchlässigkeit der Alveolarepithelien voraus, wie sie von BRAUER als Pneumonose gelehrt und für chronische Stauungszustände in der Lunge wahrscheinlich gemacht worden ist (SCHOEN, KROETZ u. a.). Wird die Atmung mechanisch behindert, so tritt gleichfalls pulmonale Dyspnoe ein. Die normale Zusammensetzung der Alveolarluft muß durch erhöhte Tätigkeit der Atmungsmuskulatur gewährleistet werden. Inwieweit das möglich ist, wird von der Art und dem Sitz des Hindernisses, der Dauer des Bestehens und den Möglichkeiten zum Ausgleich abhängen. Auch Änderung in der Zusammensetzung der eingeatmeten Luft führt zur Dyspnoe. Schon PFLÜGER erkannte, daß sowohl Kohlensäurezufuhr wie Sauerstoffmangel die Atmung vertieft. Bei Zumischung mäßiger Kohlensäuremengen werden die Atembewegungen soweit verändert, daß die Zusammensetzung der Alveolarluft normal bleibt. Erheblicherer Sauerstoffmangel wirkt zunächst auf das Atemzentrum. PFLÜGER sprach schon die Vermutung aus, daß es durch Sauerstoffmangel zu unvollständigen Oxydationen kommt, wodurch saure Produkte entstehen (ZUNTZ u. a.), die ihrerseits den Reiz für das Atemzentrum bilden können. BOYCOTT und HALDANE bezogen daher die bei Sauerstoffmangel herabgesetzte alveolare Kohlensäurespannung auf eine Verschiebung der aktuellen Reaktion des Blutes nach der sauren Seite.

Veränderung im Bicarbonat-Kohlensäurepuffer muß daher zur Schweratmigkeit führen. WINTERSTEIN bezeichnete sie als *hämatogene Dyspnoe*. Sie ist gekennzeichnet durch Verminderung der Alkalireserve des Blutes. Soll die aktuelle Reaktion normal bleiben, so muß die Kohlensäurespannung in Alveolarluft und arteriellem Blut herabgesetzt werden. Die Störung ist am besten aus der Kohlensäurebindungskurve zu erkennen, die hier abnorm tief, im hypokapnischen Bezirk, liegt (STRAUB). Die Alkalireserve kann durch Eindringen nichtflüchtiger Säuren in das Blut vermindert werden. Das diabetische Koma bildet ein Beispiel dafür. Sie kann aber auch durch Ausscheidung basischer Valenzen auf dem Wege der Exkretion oder Ablagerung in das Gewebe herabgesetzt werden. Auch die Arbeitsdyspnoe gehört in dieses Gebiet, weil neben der reichlicheren Kohlensäurebildung hierbei saure Valenzen, vor allem Phosphor-

und Milchsäure, entstehen und in das Blut eindringen. Der Gasaustausch zwischen Gewebe und Blut kann auch an umschriebener Stelle gestört sein. Es entstehen dann örtliche Verschiebungen der Gewebsreaktion nach der sauren Seite. Liegt der Sitz der Störung in der das Atemzentrum umspülenden Flüssigkeit, dann tritt eine Schweratmigkeit auf, die WINTERSTEIN von der hämatogenen als *centrogene Dyspnoe* abgetrennt hat. Kennzeichen ist Herabsetzung der Kohlensäurespannung in Blut und Alveolarluft bei normaler Blutbeschaffenheit, Eukapnie. Sie findet sich mitunter bei cerebralen Sklerosen und Hypertonien.

Bei kardialer Insuffizienz ist die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes verlangsamt. Es gibt im Gewebe reichlicher Sauerstoff ab und nimmt größere Mengen Kohlensäure auf. Da die Strömung auch in der Lungenstrombahn herabgesetzt ist, hätte das Blut die Möglichkeit, sich besser zu arterialisieren und den erhöhten Kohlensäuregehalt wieder auszugleichen. Das setzt ein normales Atmungsorgan voraus. Spirometrische Untersuchungen von RUBNER, BITTORF, FORSCHBACH u. a. haben aber ergeben, daß der Herzkranke von einer erhöhten Mittellage aus atmet. Die Atembewegungen haben daher einen geringeren Nutzeffekt. Außerdem wird die Inspirationsluft nicht gleichmäßig verteilt (SIEBECK, BRUNS), sodaß eine schlechtere Durchmischung die Folge ist. Die Stauung im kleinen Kreislauf führt zu einer Volumenvergrößerung der Lungen, vielleicht auch zu einer gewissen Starre (v. BASCH). Die schlechte Durchmischung der Atemluft und die Verminderung des Expirationsvolumens ist daher auch mit die Ursache für die widersprechenden Ergebnisse der Alveolarluftanalysen. Die Untersuchung des Blutes hat in ätiologischer Hinsicht weiter geführt. Die Kohlensäurebindungskurve zeigt nur geringe Abweichungen von der Norm. Meist liegt sie im eukapnischen, selten im hypokapnischen Bezirk (STRAUB und MEIER, SONNE und JARLÖV u. a.). Die Kohlensäurespannung im Arterienblut ist erhöht (CAMPBELL und POULTON, STRAUB u. a.). Sie ist oft höher als in den Alveolen (CAMPBELL, HUNT und POULTON, PETERS und BARR u. a.). Als Teilfaktor an der kardialen Dyspnoe muß daher eine Störung des Gasaustausches in der Lunge im Sinne der Pneumonose angenommen werden. Gleichzeitig ist auch die Sauerstoffsättigung ungenügend (HÜRTER, HARROP, BARACH und WOODWELL). Diese kann unmittelbar Einfluß auf das Atemzentrum gewinnen und macht damit einen zentrogenen Anteil an der Schweratmigkeit Herzkranker wahrscheinlich. Sie führt aber auch allgemein zu unvollkommener Oxydation und zum Auftreten saurer Valenzen (PFLÜGER, ZUNTZ). Dadurch wird auch auf hämatogenem Wege die Atmung verändert. Im Säure-Basengleichgewicht besteht nach STRAUB keine Störung. Pulmonale, hämatogene und centrogene Faktoren bilden demnach die Ursache der *kardialen* Dyspnoe, die durch reflektorische, sensible und psychische Einflüsse schließlich ihr wechselvolles Bild erhält.

Die Störung in der Blutversorgung des Atemzentrums führt nicht nur zur Dyspnoe, sondern unter bestimmten Bedingungen auch zum Auftreten periodischer Atmungsschwankungen (CHEYNE-STOKESSches Atmen). Nach einer Atempause von verschieden langer Dauer setzt die Atmung zunächst mit kleinen, oberflächlichen Bewegungen wieder ein. Frequenz und Tiefe der einzelnen Atemzüge steigern sich rasch bis zu tiefsten, angestrengten In- und Expirationen. Allmählich flaut die Atmung wieder ab. Eine neue Pause entsteht; nach dieser beginnt der gleichen Rhythmus von neuem. Das Bewußtsein kann erhalten

und mit dem Gefühl der Atemnot verbunden sein, es kann aber auch völlig fehlen. Mitunter werden die Kranken „durch den Lufthunger geweckt“.

Das periodische Atmen tritt physiologisch bei manchen gesunden Menschen im Schlaf auf, es ist experimentell zu erzeugen durch Luftverdünnung und Narkotica (z. B. Morphium) und wird als pathologischer Zustand bei Erkrankungen des Gehirns, schweren Zirkulations-, Atmungs- und Nierenstörungen beobachtet. In seinem Wesen ist das CHEYNE-STOKESSche Atmen noch nicht völlig aufgeklärt. Sicher ist aber, daß dem Sauerstoffmangel die führende Rolle zukommt. Der Kohlensäurereiz wird ihm gegenüber und den dadurch entstehenden sauren Stoffwechselprodukten unterschwellig. Die Atmung kommt in Gang. Mit der besseren Durchlüftung und der erhöhten Sauerstoffaufnahme laufen die Oxydationsprozesse vollkommener ab. Die sauren Zwischenprodukte werden abgebaut, damit wird aber der Reiz auf das Atemzentrum geringer. Die Atmung flacht ab und setzt schließlich so lange aus, bis sich wieder genügend Reizmaterial gebildet hat. PEMBREY und ALLEN wiesen die herabgesetzte Kohlensäurespannung in der Alveolarluft im Stadium der Apnoe und der Dyspnoe nach. HARROP fand den herabgesetzten Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes. STRAUB und MEIER stellten die Alkalose des Blutes fest. Die Erregbarkeit des Atemzentrums kann dabei herabgesetzt (KORNFELD, GOLLWITZER-MEIER) oder normal sein. In diesem Falle handelt es sich dann um einen lokalen Sauerstoffmangel in Bereiche des Atemzentrums infolge gestörter Sauerstoffdiffusion durch anatomische oder funktionelle Gefäßveränderungen (STRAUB und MEIER). EDENS fand zu Beginn der Atempause einen systolischen Blutdruck von 40 mm Hg nach RIVA-ROCCI, der während der Atempause auf 180 mm anstieg und bis zum Einsetzen der Atmung wieder auf 40 mm sank. Er sieht darin eine Stütze der Ansicht von FILEHNE, wonach eine Gefäßkontraktion im Gebiete des Atemzentrums zu dem allgemeinen oder begrenzten Sauerstoffmangel hinzukommt.

Therapeutisch wird das CHEYNE-STOKESSche Atmen durch Sauerstoffzufuhr beseitigt (MEAKINS und DAVIES, PEMBREY und ALLEN u. a.). Aber auch Kohlensäurebeimischung von über 1% zur Inspirationsluft bringt denselben Erfolg. Am besten wirkt ein passendes Gemisch von Sauerstoff und Kohlensäure, wie es etwa im Carbogen bezogen werden kann.

B. Die Cyanose.

Legt man um einen Oberarm eine Staubinde, so verändert sich nach kurzer Zeit distal von der Umschnürung das Aussehen der Haut. Es tritt eine zunehmende Cyanose ein, die unter gewissen Voraussetzungen von feinen Blutungen begleitet sein kann (RUMPEL-LEEDESches Phänomen). Örtlich begrenzte Cyanose durch Stauung ist bei jedem gesunden Menschen auszulösen. Auch bei Kreislaufstörungen tritt die Cyanose örtlich begrenzt auf. Sie betrifft hauptsächlich die peripherischen Körperteile, Finger, Zehen, Wangen, Ohren, Nase und Lippen. COBET fand dabei eine Erweiterung des subpapillären Plexus der Haut und Venenerweiterung an den Capillarschlingen, wie es nach O. MÜLLER für allgemeine Stauung Kennzeichen ist. Neben der Blutschicht sind Zahl, Länge und Weite der Capillarschlingen (LE BLANC) und individuelle Hautpigmentierungen maßgebend. Aus Infrarotphotographien hat KROETZ den Beweis für die Bedeutung der Hautbeschaffenheit über den gestauten Teilen erbracht.

Die Cyanose kann aber auch flächenhaft auftreten oder die gesamte Körperoberfläche betreffen. Dann ist sie Ausdruck einer veränderten prozentualen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (HÜRTER, HARROP, BARACH und WOODWELL, STRAUB und MEIER u. a.). LUNDSGAARD fand auch den Sauerstoffbestand des venösen Blutes stark erniedrigt. Durch die Strömungsverlangsamung bei Herzinsuffizienz wird das Blut in den Capillaren stärker ausgenutzt. Das tut auch der gesunde Organismus. Unter Arbeitsleistung steigt der Sauerstoffverbrauch auf das 10—15fache des Ruhestoffwechsels an. Zwei Wege stehen nur offen, um dieses Sauerstoffbedürfnis abzudecken: Erhöhung der Schlagfrequenz und Erhöhung des Schlagvolumens des Herzens. Beiden sind Grenzen gezogen und beides reicht allein hierzu nicht aus. Nach MOBITZ ist eine Steigerung des Schlagvolumens nur um etwa das Doppelte möglich. Die Pulszahl kann vielleicht auf das Zweieinhalbfache ansteigen. Selbst beides zusammen kann den erforderlichen Sauerstoffbedarf nicht garantieren. Es bleibt dem Körper nichts anderes übrig, als sein Sauerstoffbedürfnis zunächst einmal mit aus dem Kapital zu decken, d. h. Schulden aufzunehmen, die nach getaner Arbeit zurückgezahlt werden. Das Kapital ist die Möglichkeit verstärkter Sauerstoffausnutzung in der Peripherie (Utilisation). Sie ist der Quotient aus arteriovenöser Sauerstoffdifferenz mal 100 und gesamtem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes. Enthält 1 Liter gesättigtes arterielles Blut 180 ccm Sauerstoff und 1 Liter venöses Blut 120 ccm, dann beträgt die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz 60. Die Utilisation errechnet sich aus $\frac{60 \cdot 100}{180}$ mit 33%. Steigt die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz auf 100 an, so erhöht sich die Utilisation auf 55%. In Vol.-% wird normalerweise nach VAN SLYKE etwa 5% Sauerstoff abgegeben. ROBINSON fand nach Arbeit folgende Werte:

Tabelle 4.

O ₂ -Verbrauch pro Min./ccm	O ₂ -Utilisation in Vol.-%	Minutenvolumen in ccm	Schlagzahl	Schlagvolumen ccm
von 230 auf 960	von 5,91 auf 9,40	von 3940 auf 10200	von 66 auf 108	von 60 auf 94

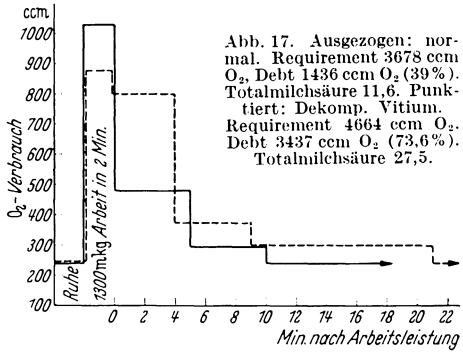
Schon bei 4fach erhöhtem Sauerstoffbedürfnis steigt neben Erhöhung der Schlagfrequenz und des Schlagvolumens auf rund 60% die Utilisation um 3,49 Vol.-%, d. h. um 60% vom Ausgangswert. Eine Tabelle von A. V. HILL zeigt den gesamten Sauerstoffverbrauch vom Beginn der Arbeit bis zur Rückkehr zum Ausgangswert, das Requirement, und die Größe der Sauerstoffschuld vom Ende der Arbeit bis zum Ruhewert, das Debt, auch in ihren zeitlichen Beziehungen vom Ende der Arbeit.

Der gesunde Mensch nimmt wenig Sauerstoffschulden auf und deckt diese rasch ab. Die Erholungszeit ist kurz. Der Kreislaufkranke muß höhere Schulden eingehen. Es dauert auch länger, bis er sie abgetragen hat. Er erholt sich langsamer. Praktisch zeigt das jede Belastungsprüfung am Krankenbett. Verminderte prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und erhöhte Sauerstoffausnutzung in der Peripherie sind für das Zustandekommen der Cyanose wichtige Geschehnisse. KROETZ hat zusammen mit GOLLWITZER-MEIER nach-

gewiesen, daß neben der Güte der arteriellen Sauerstoffzufuhr zur Capillare die aktuelle Reaktion des Blutes die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz stark beeinflußt. Sie sehen die Verschlechterung des peripherischen capillaren Sauerstoffaustauschs bei Azidose und Anoxie als ein Endothelsymptom an und stellen es mit der Pneumonose von BRAUER in Parallele, sodaß für gewisse Formen der capillaren Cyanose auch direkte Gasaustauschstörungen anzunehmen sind.

Eine gesonderte Betrachtung verdient die Cyanose bei angeborener Kommunikation zwischen arteriellem und venösem Kreislauf. Wird dem von der Lunge kommenden arteriellen Blut venöses beigemischt, so müssen Sauerstoffsättigung und Sauerstoffspannung absinken. Die erhöhte Kohlensäurespannung des venösen Blutes kann dadurch ausgeglichen werden, daß die Kohlensäurespannung des die Lungen durchströmenden Blutes abnorm herabgesetzt wird, sodaß

die Kohlensäurespannung des durch die Aorta fließenden Mischblutes schließlich normal bleibt (STRAUB). Bei Kommunikation in umgekehrter Richtung wird kaum Cyanose bestehen. Tritt sie dennoch auf, dann ist sie nicht mehr rein mechanisch erklärbar. Der absolute Sauerstoffgehalt des Blutes (EPPINGER und SCHILLER) ist kein Maß für die Sauerstoffsättigung, weil diese vom Hämoglobinwert abhängt. Häufig ist aber dieser bei Herzkrankheiten und bei Gefäßveränderungen in der Lunge abnorm hoch, sodaß normale Werte für den absoluten Sauerstoffgehalt im Arterienblut gefunden werden können. Maßgebend für das Gewebe ist der Druck, unter dem der Sauerstoff angeboten wird, und dieser ist durch die prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bestimmt. Bei fehlendem Sauerstoffdefizit sollte man nicht von Cyanose, sondern mit LUNDGAARD besser von Erythrose sprechen. Das trifft besonders für die unkomplizierte Polycythämie zu.



C. Die Lungenvolumina.

Unter *Totalkapazität* versteht man die gesamte Luftmenge, die nach tiefster Einatmung in den Lungen enthalten ist, unter *Residualluft* das Luftvolumen, das nach tiefster Ausatmung in den Lungen verbleibt. Es setzt sich aus der Minimalluft und der Kollapsluft zusammen. Die Differenz zwischen Totalkapazität und Residualluft heißt *Vitalkapazität*. Sie umfaßt das Luftvolumen, das nach tiefster Einatmung ausgeatmet werden kann. Es richtet sich nach der Größe und Beweglichkeit des Brustraumes, der Stellung des Zwerchfells und dem Zustande der Thoraxorgane. PEABODY und WENTWORTH haben als erste darauf hingewiesen, daß die Vitalkapazität mit zunehmender Dyspnoe abnimmt. Nach SONNE ist sie ganz allgemein ein Maß für die Leistungsfähigkeit der inspiratorischen und expiratorischen Kräfte.

In der Ruhe atmet der Mensch etwa 500 ccm Luft ein und aus. Diese Atemluft gelangt jedoch nicht völlig in die Alveolen, sondern füllt zunächst Mund, Nase und Luftröhre bis zu den Bronchioli respiratorii. Dieser schädliche Raum schwankt in seiner Größe bei Erwachsenen zwischen 120—160 ccm (LOEWY,

SIEBECK). LINDHARD bestimmt ihn aus der Sitzhöhe, mißt bis zum Kinnwinkel und benutzt die Formeln $68 + n$ ccm für Männer und $66 + n$ ccm für Frauen. SIEBECK läßt Wasserstoffgas einatmen und bestimmt ihn nach der Formel:

$$Re\ he = S\ hi + (Re - S)\ ha ,$$

wobei S die Größe des schädlichen Raumes, Re die expirierete Luftmenge und he, hi, ha der prozentuale Wasserstoffgehalt der Expirationsluft, der Inspirationsluft und der Alveolarluft ist. Mit jedem Atemzug gelangen demnach nur 320—380 ccm Frischluft in die Alveolen.

Nach einer normalgroßen Inspiration kann durch maximale Einatmung ein bedeutend größeres Luftvolumen in die Lunge befördert werden. Diese zusätzliche Luftmenge wird als *Komplementärluft* bezeichnet. Gleichfalls kann nach einer normalen Ausatmung maximal weiter ausgeatmet werden. Dieses Luftvolumen heißt *Reserveluft*. Die Vitalkapazität setzt sich demnach aus Reserveluft, Atemvolumen und Komplementärluft zusammen.

Die Atmung erfolgt von einer bestimmten Mittellage aus. Diese ist aus der Summe von Residualluft, Reserveluft und halbem Atemvolumen gegeben (*Mittelkapazität*). BOHR nahm als erster an, daß die Mittelkapazität bei Arbeitsleistung größer wird. RUBOW, BITTORF und FORSCHBACH fanden bei Herzkranken Erhöhung der Mittellage, SIEBECK, PETERS und BARR, LUNDGAARD und VAN SLYKE keine charakteristischen Änderungen. Die Größe der Residualluft hängt von der Bewegungsfähigkeit des Brustkorbs und Zwerchfells und dem Zustande des Atmungsorgans ab.

Atemvolumen, Reserveluft, Komplementärluft und Vitalkapazität lassen sich leicht mit jedem gut ausgeglichenen Spirometer von mindestens 7000 ccm Fassungsvermögen bestimmen. Voraussetzung für brauchbare Werte sind guter Wille der Untersuchungsperson und ein gewisser Grad von Übung. Diesen kann man durch Vorversuche erreichen. Die Bestimmung der Residualluft kann nur in Spezialspiometern etwa nach KROGH oder KNIPPING erfolgen. Es wird dabei ein bekanntes Volumen Wasserstoffgas rückgeatmet. Die Residualluft R errechnet sich nach der Formel:

$$R = V \frac{h - h_1}{h} ,$$

wobei V das Luftvolumen des Spirometers, h und h_1 die Wasserstoffprozentätze vor und nach der Mischung sind. Sämtliche gemessenen Volumina müssen nach der Formel

$$V_{37} = V_t \frac{B - b_t}{B - b_{37}} \times \frac{1 + \alpha_{37}}{1 + \alpha t}$$

auf 37° und Dampfsättigung reduziert werden. Dabei bedeutet t die Spirometer-temperatur, B den Barometerstand, b_t und b_{37} die Wasserdampfspannung bei den angegebenen Temperaturen. Einfacher ist die Umrechnung unter Benutzung entsprechender Tabellen.

Am wertvollsten ist die Bestimmung der Atemvolumina, wenn sie unter denselben Bedingungen bei demselben Menschen öfter vorgenommen wird. Besserungen oder Verschlechterungen im Befinden werden sich dadurch anzeigen. Bei verschiedenen Menschen aber wechseln die einzelnen Kapazitäten auch normalerweise schon außerordentlich. Man hat daher schon früh die Vitalkapazität

zu bestimmten Körpermaßen in Beziehung gesetzt. HUTCHINSON, von dem der Begriff der Vitalkapazität stammt, ging von der Körpergröße aus. DREYER bezog das Gewicht mit ein. EMERSON und GREEN, WEST, WILSON und EDWARDS, CHRISTIE und BEANES, MYERS u. a. wählten die Körperoberfläche. Es ist aber durchaus nicht einfach, die Körperoberfläche zu ermitteln. REIN gibt eine sehr elegante Methode von BOHNENKAMP an. Der isoliert aufgestellte Körper wird mit einer bestimmten elektrischen Spannung aufgeladen. Meist werden aber Annäherungsformeln benutzt. In der von MEEH aufgestellten Formel

$$O = 12,312 \sqrt[3]{P^2}$$

bedeutet O = Oberfläche und P = Körpergewicht in Kilogramm. In der von Du Bois angegebenen „height-weight formula“ ist die Körpergröße H mit berücksichtigt. Sie lautet

$$O = P^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$$

oder

$$\log O = \log P \times 0,425 + \log H \times 0,725 + 1,864.$$

BOOTHBY und SANDIFORD haben zur Erleichterung der Bestimmung Nomo-gramme aufgestellt. Da die Ventilationsgröße eine Funktion des Stoffwechsels ist, kann man die Vitalkapazität auch auf den Grundumsatz beziehen. Auch dieser folgt ungefähr der Körperoberfläche (C. BERGMANN, RUBNER). ZUNTZ rechnet 800—900 Calorien auf 1 qm, BENEDICT bei Frauen 733, bei Männern 780 Calorien. ANTHONY betont mit Recht, daß die Relation zum Grundumsatz am besten wäre, weil durch den Grundumsatz neben Größe und Gewicht auch Alter und Geschlecht erfaßt würden. Nach eigenen Erfahrungen erhält man ein mittleres Maß für die Vitalkapazität durch Multiplikation des Grundumsatzwertes mit 3, wobei Streuungen von — 5 bis + 10% möglich sind. ROHRER fand für gesunde Männer folgende Mittelwerte:

Atemluft	500 ccm
Reserveluft	1600 ccm
Komplementärluft	1600 ccm
Vitalkapazität	3700 ccm
Residualluft	1200 ccm
Totalkapazität	4900 ccm

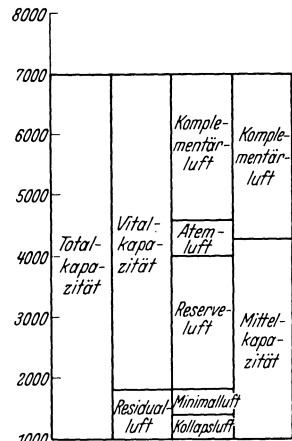


Abb. 18. Atemvolumina.

LUNDSGAARD und SCHIERBECK drücken die Volumina in Prozent der Totalkapazität aus und geben als Mittelwerte an:

Totalkapazität	100,0%	Komplementärluft	38,0%
Residualluft	24,7%	Vitalkapazität	75,3%
Reserveluft	37,3%	Mittelkapazität	62,0%

BRAUER und seine Schule ermitteln die Lungenleistung aus dem Atem-äquivalent. Man versteht darunter das Atemvolumen pro Minute geteilt durch den Sauerstoffverbrauch pro Minute mal 100. Die Normalwerte liegen hierbei zwischen 1,8 und 3,1 Litern. Unter pathologischen Verhältnissen kommt es zu sehr beträchtlichen Verschiebungen.

Der Atemgrenzwert (BRAUER und Mitarbeiter) zeigt an, was ein Mensch maximal an Litern in der Minute atmen kann. Er läßt sich ebenfalls als Atem-

äquivalent ausdrücken, weil er das Produkt aus Atemfrequenz und Vitalkapazität ist. Die Entwicklung der ergographischen Apparatur durch KNIPPING gibt die Möglichkeit, auch am kranken Menschen die Belastungsfähigkeit zu prüfen. Am Gesunden liegen Atemgrenzwert und Dyspnoepunkt nahe aneinander. Am Kranken ist der Dyspnoepunkt oft weit unter den Atemgrenzwert verschoben.

IV. Spezielle Pathologie und Klinik der Durchblutungsstörungen der Lunge.

A. Anämie, Hyperämie, Ödem.

Das Aussehen der Lunge wird von der Zusammensetzung des Blutes und dem Füllungszustande des Gefäßsystems bestimmt. Sinken Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl, wie etwa bei primären und sekundären Anämien oder Leukämien, so tritt auch *Anämie des Lungengewebes* ein. Das Organ wird blasser; die Farbe wechselt nach grau. Das Gewebe selbst kann normal bleiben. Die Anämie ist hier Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung.

Der Füllungszustand des Gefäßsystems unterliegt ständigen Schwankungen und paßt sich den jeweiligen Lebensbedürfnissen an. Er läßt sich durch Pressen und Husten willkürlich beeinflussen. Dabei kommt es zu einer vorübergehenden Anämie des Lungengewebes. Durch Einblasen von Luft in die Luftröhre unter 8—10 mm Quecksilberdruck sinkt der Blutdruck in der Carotis, der Venendruck in der Jugularis steigt (GERHARDT und REHFISCH), teils nervös-reflektorisch (HERING, EINBRODT), teils durch Kontraktion der Capillaren und Venen. In das gleiche Gebiet gehört die Anämie des Lungengewebes durch forcierte Einatmungen. Inspirationsstenosen führen, wie S. 44 beschrieben, zum Emphysem; emphysematische Lungen sehen gleichfalls grau aus. Anämie des Lungengewebes tritt also auch bei *intrapulmonalen Gewebsveränderungen* auf. Gewisse Stadien der Pneumonie (graue Hepatisation) und das chronische Ödem sind weitere Beispiele dafür. Druck von außen durch Flüssigkeit, Tumoren und Luft führt zunächst zu besserer Durchblutung, weil die Lunge entspannt wird. Nimmt der Druck aber zu, dann tritt *extrapulmonale Druckanämie* auf. Die Anämie des Lungengewebes ist auch bei Erkrankungen der Thoraxorgane nur Teilerscheinung und entzieht sich meist dem direkten klinischen Nachweis.

Anders die *Hyperämie*. In der französischen Klinik hat sie früher als „congestion pulmonaire“ eine große Rolle gespielt. Heute sind die einzelnen Krankheitsbilder (WOILLEZsche Krankheit, Maladie de GRANCHER, Fluxion de poitrine DUPRÉ, Maladie de POTAIN) als teils pneumonischen, teils spezifischen Ursprungs geklärt. BEZANÇON und DE JONG trennen sie daher von den reinen Kongestionen durch Vergiftungen, Hitzschlag, Erfrierungen, Eklampsie u. a. ab. Auch die als coup de sang pulmonaire — Lungenschlag — beschriebenen Krankheitsbilder sind nicht einheitlich.

Aktive Lungenhyperämie tritt bei Mehrleistung des Herzens durch Arbeit ein. Sie findet sich bei Kampfgasvergiftungen, thermischen, chemischen und mechanischen Einflüssen, bei Verunreinigungen der Luft durch Pollen usw., bei Luftverdünnung im Hochgebirge, als kollaterale Hyperämie neben umschriebenen Anämien und nach infektiösen oder infektiös-toxischen Einflüssen. Nach CORNIL und RANVIER ist sie hier mikroskopisch oft nicht von einer beginnenden Pneumonie zu trennen. Über die Wirkung nervöser Einflüsse schwanken die

Ansichten je nach der Einstellung des Autors zum Problem der nervösen Versorgung der Lungengefäße. Daran aber, daß sie bestehen muß, kann kaum gezweifelt werden. Auch die Lungengefäße besitzen Nerven (STÖHR jun.) und Muskulatur, und STAEMMLER sagt mit Recht, „es kann ja schließlich nur die Aufgabe der Gefäßmuskulatur sein, sich zu kontrahieren und zu erschlaffen, und nie allein die, gedehnt oder nicht gedehnt zu werden“.

Passiv tritt die Lungenhyperämie bei Behinderung des Blutabflusses auf, also bei Mitralfehlern, nach körperlicher Überanstrengung, Überdehnung der linken Kammer bei unversehrten Atrioventrikularklappen und bei Kyphoskoliosen. Wahrscheinlich spielt hier auch die Abknickung der Lungenvenen eine Rolle. Anatomisch wechselt das Bild mit dem Alter des Prozesses. Bei akuter Stauung ist die Lunge dunkel- bis blaurot, voluminöser, durch das gleichzeitig bestehende Ödem schwerer und flüssigkeitsreicher. Die medialen Ränder sind oft gebläht und dadurch heller. Bei länger bestehender Stauung wird die Konsistenz dichter. Der Luftgehalt sinkt. Die Elastizität nimmt ab: rote Induration. Bei der Öffnung des Brustkorbs sinkt die Lunge nicht mehr ein. Besteht die Stauung sehr lange, dann wechselt das Aussehen nach braunrot: braune Induration. Dabei kann die braune Farbe in allen Tönen schwanken und flächenhaft oder fleckig verteilt sein, sodaß die Unterscheidung von pneumonischen Infiltrationen schwierig werden kann. Beim Betasten des schweren, derben Organs fehlt das normale Knirschen des Gewebes. Die Schnittfläche ist oft auffallend trocken. Ödem ist hier selten. Die Gefäßbezeichnung ist derber. In den Pulmonalisästen sind oft fleckige Verfettungen und Nekrosen sichtbar.

Mikroskopisch sind sämtliche Blutgefäße prall gefüllt und erweitert. Besonders die Capillaren sind überdehnt und geschlängelt und springen oft knopf- und girlandenartig in das Alveolarinnere vor. Dadurch wird die Atmungsfläche eingengt. Bei längerer Stauung treten in das Lumen auch abgestoßene Epithelien über, die oft Kohlestäubchen und Fetttropfchen enthalten. Auch mikroskopisch können Bilder entstehen, die an Pneumonien erinnern (GALDI). Durch die Dehnung der Alveolarwände kommt es zu Diapedesisblutungen in und zwischen die Alveolen. Ein großer Teil der ausgetretenen Erythrocyten wird phagocytirt. Das Eisen wird frei und schlägt sich als Körnchen in den Zellen nieder. Infolge der Kommunikation der Lungenvenen mit den Bronchialvenen überträgt sich die Stauung auch immer auf die Bronchien. Die Lungenarterien sind starr und zeigen die eigenartige weißgelbliche Fleckung, die als Sklerose bezeichnet wird (JORES, POSSELT, STEINBERG u. a., s. 83). Sie hält sich in der Regel in mäßigen Grenzen. Selten kommt es zu beet- und buckelartigen Bildungen wie im großen Kreislauf. Media und Adventitia sind oft verdickt. Bei längerer Stauung treten Quellung, Vermehrung und lipoide Durchtränkung der Endothelien und Intimazellen mit Bindegewebsbildung sowie intra- und extracelluläre Fettablagerungen auf, mitunter auch einmal atheromatöser Zerfall mit Kalk-einlagerung.

1. Die Stauungslunge.

Klinisch muß bei chronischer Stauungslunge Atemnot bestehen. Sie zeigt überwiegend den kardialen Typ. Daneben tritt mindestens bei Arbeitsleistung Cyanose auf. Die Atemreserven sind herabgesetzt; die Vitalkapazität ist verringert. Der Übergang der Stauung auf die Bronchialgefäße führt zur Bronchitis.

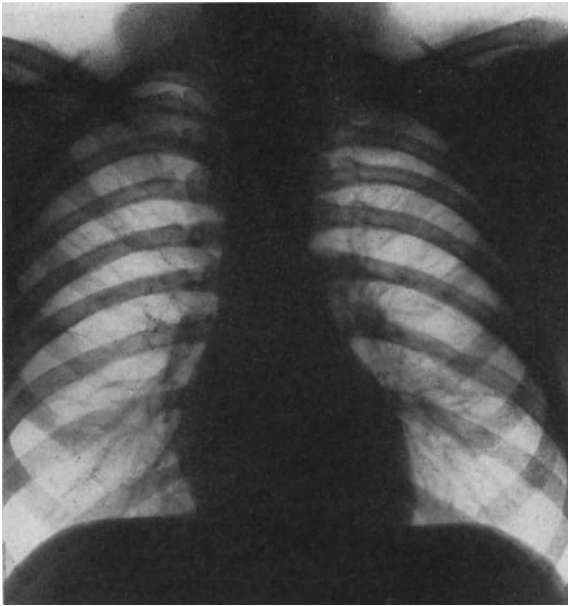


Abb. 19. Normaler Pulmonalisschatten im Hilus.



Abb. 20. Stauungslunge bei kombiniertem Mitralfehler. Stark erweiterte Pulmonalisschatten und diffus vergrößerte Gefäßzeichnung.

Der Auswurf enthält die charakteristischen Herzfehlerzellen. Sie sind nach Form und Größe verschieden und enthalten neben dem Kern bräunliche oder gelbliche Körnchen, welche die Berlinerblaureaktion geben. Sie sind also eisenhaltig und mit den Zellen identisch, die in der Lunge selbst gefunden werden. Gelegentlich mischt sich auch mehr oder weniger reichlich Blut zum Sputum. Häufig sind es nur einzelne Streifen; aber auch größere Hämoptysen sind nicht selten.

Die *Perkussion* ergibt meist einen normalen Lungenschall, nur bei stärkeren oder sehr lange bestehenden Stauungen leichte Dämpfung. Umschriebene Dämpfungen deuten auf Komplikationen durch Ergüsse, pneumonische Herde und Infarkte. Das *Atemgeräusch* ist meist unrein, über den Unterlappen häufig verschärft, mit wechselnden Rasselgeräuschen durchsetzt. Abschwächung ohne Geräusche ist meist ein Zeichen von Pleuraergüssen. Mitunter besteht auch nur Giemen, Schnurren oder Brummen.

Das *Röntgenbild* wechselt mit dem Grade der Stauung. Die normale Lungen- und Hiluszeichnung wird von den Gefäßen gebildet, die in allen möglichen Richtungen von Strahlen getroffen werden und sich auf eine Ebene projizieren. Dadurch entstehen neben streifen- und bandartigen

Bildern mehr oder weniger kreisrunde Schatten, die den weniger Erfahrenen zu übereilten Schlüssen verleiten können. Bei Lungenstauung sind sämtliche

Gefäße erweitert. Das Organ enthält mehr Blut als unter normalen Bedingungen. Reservegefäße sind gefüllt. Die Kreisschatten sind infolgedessen zahlreicher, liegen dichter und nicht nur in Hilusnähe. Sie sind öfter über beide Lungenfelder verteilt. Die Hili sind derb. Verwechslungen mit Tuberkulose und Staubkrankheiten sind daher vorgekommen (s. RIEDER, ASSMANN, STAEHELIN u. a.). Bei weniger hochgradiger Stauung kann nur die Hilusgegend dicht sein. Im Verein mit den axial getroffenen Gefäßen kann auch einmal zu Unrecht eine „Hilusdrüsentuberkulose“ angenommen werden.

ELSE DIETRICH beschreibt den Hilus eingehend. Der absteigende Ast der Arteria pulmonalis erscheint im dorsoventralen Strahlengange im rechten Lungenfeld. Er ist der kommaförmige Schatten, der den „normalen rechten Hilus“ bildet (s. Abb. 10 und 19). Der linke absteigende Ast wird durch den Herzschatten verdeckt. Man sieht nur seinen Anfang dicht über dem zweiten Bogen. Die oberen Äste liegen für eine Längsdarstellung ungünstiger und erscheinen daher unter normalen Bedingungen oft nur als „beserrenartenartige“ Zeichnungen. Bei Stauung (Abbildung 20) schwellen sie aber ebenfalls an; der gesamte Hilus kann ein einziges massives Gebilde werden, von dem diese Streifen wie „Froschfinger“ radiär ausstrahlen.

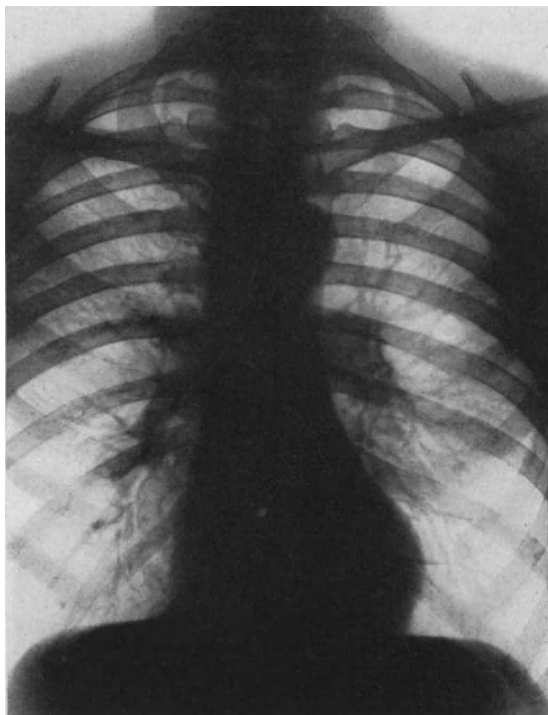


Abb. 21. Tumorartig verdichtete Hili bei klinischem Verdacht auf Pulmonalklerose.

Ein solcher Hilus kann schon einmal den Verdacht auf ein „Bronchialcarcinom“ erwecken (Abb. 21).

Verlauf, Prognose und Therapie der Stauungslunge werden von dem jeweiligen Grundleiden bestimmt (s. auch S. 46, 50).

Komplikationen entstehen durch Pleuraergüsse, hypostatische Pneumonien, Atelektasen, Infarkte (s. S. 76) und Ödem. Dieses bedarf besonderer Besprechung, weil es nicht an die Stauung gebunden ist.

2. Das Lungenödem.

Pathologisch-anatomisch versteht man unter *Lungenödem* das Austreten von Flüssigkeit in die Lungenbläschen und die Spalten des Zwischengewebes. Auch die Lymphräume in den Gefäßen und um die Bronchien sind gefüllt. Die Lunge ist voluminös und schwer, wässrig durchscheinend. Die Konsistenz ist oft schwappend; der Luftgehalt ist herabgesetzt; die Ränder sind abgerundet.

Das Organ sinkt bei der Öffnung des Brustkorbs nur wenig zurück. Auf Fingerdruck bleiben Dellen bestehen. Bei nichtentzündlichen Formen ist die Lunge blaß, glasig, schmutziggrau oder rötlichbraun. Die Schnittfläche ist feucht und tropft bisweilen. Auf Druck entleert sich eine schaumige Flüssigkeit. Bei chronischem Ödem ist der Luftgehalt sehr gering. Die Elastizität ist um so stärker herabgesetzt, je älter der Prozeß ist. Das Gewebe reißt und bricht leicht. Auch die Bronchien enthalten Schaum. Nichtentzündliche Ödeme sind oft ziemlich gleichmäßig ausgebreitet, entzündliche meist örtlich begrenzt. „Makroskopisch wechselt das Aussehen der einzelnen Ödemarten; mikroskopisch besteht viel Ähnlichkeit“ (CEELEN).

„Betrachtet man objektiv das Vorkommen des Lungenödems am Leichenmaterial, so vermißt man es fast immer da, wo man es der geläufigsten Theorie nach am ehesten erwarten sollte, nämlich bei Stauungen im kleinen Kreislauf infolge von Mitralfehlern. Dagegen trifft man es eigentlich immer, wenn ich von beginnenden Lungenentzündungen absehe, in ausgedehntester und vollendetster Weise in den Endstadien der meisten Blutkrankheiten, vor allem der perniziösen Anämie und Leukämie, ferner nach Einatmung bestimmter Giftstoffe und sozusagen regelmäßig bei den an eitriger Bauchfellentzündung Verstorbenen“ (CEELEN).

Fassen wir das *Vorkommen* noch etwas weiter: Lungenödem tritt bei plötzlichem Versagen des linken Herzens auf. WELCH klemmte z. B. die Aorta ab. Seine Kaninchen gingen an Lungenödem zugrunde: mechanische Theorie nach v. BASCH und COHNHEIM. Störungen des Lymphabflusses im Bereiche von Krankheitsherden und Tumoren führt zum Ödem. MAGNUS und LAQUEUR erzeugten es durch Störung der Osmose. JORES, KRAUS, AUER und GATES reizten die Schleimhaut der kleinen Bronchien mechanisch oder Nervenendigungen elektrisch, wobei allmählich beide Vagi durchschnitten wurden, oder kombinierten verschiedene Eingriffe. Einbringen von Giften in das Blut (JÜRGENS, MODRAKOWSKI u. a.) und Einatmen von Giftgasen führt zum Lungenödem (SAHLI, STAEHELIN, LLOPART, MAGNUS und LAQUEUR, MUNTSCH u. a.). Aus dem Weltkrieg sind besonders die Vergiftungen mit nitrosen Gasen, Phosgen und Chlor bekannt. Bakterientoxine lösen Lungenödem aus. Entzündungen beginnen oft mit Lungenödem oder werden von ihm begleitet, z. B. die Pneumonie. Bei alten Frauen sind nächtliche Ödemanfälle beobachtet worden (CAMESCASSE, STAEHELIN u. a.); sie wurden als „idiopathische Lungenödeme“ (TYSON) angesprochen. Endlich tritt sehr häufig agonal Lungenödem auf.

Werden alle diese Beobachtungen zusammengefaßt, so bleibt als Ergebnis, daß mechanische, thermische, chemische und elektrische, nervöse und allgemeinbiologische Reize Lungenödem auslösen können. Das Suchen nach einer einheitlichen Erklärung ist bisher ebenso ergebnislos gewesen wie das Suchen nach einer einheitlichen Ursache der Thrombose. Die Thrombose wurde als Korrelationsstörung zwischen Gefäßwand und Gefäßinhalt angesehen, wobei bald dem einen, bald dem anderen Teile die Führung zufällt (S. 114). Die Wirkung zeigt sich vor allem in einer Veränderung diesseits der Gefäßwand, d. h. im Gefäßinhalt. Die Ödembildung kann gleichfalls als eine Korrelationsstörung zwischen Gefäßwand und Gefäßinhalt angesehen werden, nur machen sich hier die Auswirkungen vorwiegend jenseits der Gefäßwand, d. h. im Gewebe, geltend. Die Eigenart der anatomischen Verhältnisse in den Lungen bringt es mit sich, daß hier nicht

nur von Gefäßinhalt und Gefäßwand Ödembildung eingeleitet werden kann. Capillarwand und Alveolarmembran können als ein einheitliches Funktionsaggregat aufgefaßt werden. Die Gefäßwand besitzt dadurch eine zweite Grenzfläche, die mit der atmosphärischen Luft in direkter Verbindung steht. Ihre Stabilität ändert sich mit dem osmotischen Druck. Daher tritt bei intratrachealer Injektion isotonischer Lösungen kein Lungenödem auf, wohl aber, wenn hypertonische Lösungen eingebracht werden (MAGNUS und LAQUEUR). Giftstoffe führen in gleicher Weise vom Blut wie von den Luftwegen zum Lungenödem. Während die Inhalation wahrscheinlich direkt die kolloidale Zustandsform des Protoplasmas ändert, stören die in die Blutbahn eingebrachten Gifte in erster Linie die „Isochemie“ (EDENS) und führen dadurch zum Lungenödem. Natrium und Kalium steigern die Durchlässigkeit der Gefäßwand durch Lockerung der Kolloide. Kaliumüberschuß führt zur Verschiebung der aktuellen Reaktion nach der basischen, Calciumüberschuß nach der sauren Seite. Calcium wirkt auch dem Einfluß der Hydroxylionen auf Membranen entgegen. Es „dichtet“ sie ab; auf welchem Wege, ist allerdings noch ungeklärt. Klinisch sind jedenfalls Calciuminjektionen bei Lungenödem fast bis zur Zwangsvorstellung geläufig. Die Bedeutung des Ionenmilieus auf die Funktion der vegetativen Nerven ist seit LOEWI, FR. KRAUS, ZONDEK, KOLM und PICK bekannt, ihre Beziehung zu den endokrinen Drüsen und zum Kreislauf geläufig. Als im Kriege durch die Blockade zahllose Menschen hungern mußten, wurde bemerkt, daß die üblichen Herzmittel, wie Digitalis, Atropin, Physostigmin, Coffein, Adrenalin u. a. völlig oder fast völlig wirkungslos waren (HESS) und darauf bezogen. Die toxischen Lungenödeme sind daher mit den neurotischen verwandt. Auf die nervöse Versorgung der Lungengefäße ist wiederholt hingewiesen worden (JORES, v. FREY, ESSER, WOLF, GUINARD und TESSIER, F. KRAUS, GLAS, STAEMMLER u. a.). Auch die Lungenödeme nach Kopftraumen und Operationen lassen sich kaum anders als neurologisch erklären. Die toxischen Lungenödeme leiten aber auch zu den entzündlichen über, deren Prototyp die beginnende Lungenentzündung ist. Einatmung nitroser Gase reizt die Bronchialschleimhaut so stark, daß Spätödeme hier schon pneumonisch sein können. Hierher gehört ferner das gleichfalls bei der Pneumonie auftretende „kollaterale“ Ödem, während das Ödem im Bereiche von Krankheitsherden und Tumoren vorwiegend durch Behinderung des Lymphabflusses erklärt werden kann. Der Theorie des mechanischen Ödems von v. BASCH, COHNHEIM und WELCH standen schon SAHLI, KOTOWSCHTSCHIK und MODRAKOWSKI skeptisch gegenüber. Ihre Tierversuche lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Hier spielen viel stärker komplexe Vorgänge eine Rolle, die an die „innere Struktur“, an den Elektrolythaushalt, an das Säurebasengleichgewicht, an die Funktion der endokrinen Drüsen, an die Ansprechbarkeit der autonomen Nerven und wahrscheinlich auch an den ungestörten Ablauf der biologischen Rhythmen geknüpft sind. Nur dadurch ist es zu erklären, daß das „idiopathische Lungenödem“ nicht in jeder Nacht auftritt oder das Asthma cardiale bei sonst gegebenen Bedingungen oft wochen- und monatelang ausbleibt. Darin liegt auch eine zwanglose Antwort auf die Frage, warum das Lungenödem einmal akut, das andere Mal subakut oder chronisch verläuft.

Die *klinischen Zeichen* sind, je nach Ausdehnung des Ödems, verschieden. Bei größerer Stärke ist das ausgeprägteste Symptom das Trachealrasseln, das

auch dem Unkundigen die drohende Gefahr zeigt und oft im ganzen Zimmer zu hören ist. Daneben besteht Schweratmigkeit und oft blasse Cyanose mit kaltem Schweiß und kühlen Gliedmaßen. Der kurze Husten fördert meist eine große Menge flüssig-schaumigen Auswurfs zutage, der durch Blutbeimischung „pflaumenbrühartig“ aussehen kann. Der Eiweißgehalt schwankt, je nachdem, ob es sich mehr um ein „Transsudat“ oder „Exsudat“ handelt. Mikroskopisch findet man Erythrocyten und spärlich Leukocyten.

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes ist erniedrigt (MEAKINS und DAVIES, LE BLANC, SCHJERNING u. a.). Der Kohlensäuregehalt wechselt. Die Kohlensäureabgabe hängt von der noch intakten Respirationsfläche ab. Durch vermehrte Atmung kann die Kohlensäurespannung normal gehalten werden. Aber auch hier schwanken die gasanalytischen Ergebnisse mit der Ausdehnung des Ödems.

Der Herzbefund hängt vom Grundleiden ab. Der Puls ist meist klein, weich und beschleunigt. Die Dämpfung über den *Lungen* kann ganz gering sein. Nur bei chronischem Ödem ist sie stärker. Das Atemgeräusch ist durchsetzt mit feuchtem feinblasigem Rasseln, das bei chronischem Ödem fehlen kann. *Röntgenologisch* besteht meist eine zarte, oft fleckige Trübung beider Lungenfelder.

Der *Verlauf* kann sehr wechseln. Man hat daher ein perakutes, akutes, subakutes, rezidivierendes und chronisches Lungenödem unterschieden (STAEHELIN), d. h. das Ödem kann in wenigen Minuten auftreten und zum Tode führen oder sich allmählich entwickeln. Im ersten Falle treten meist keine Vorboten auf. Der Anfall kommt häufig nachts und überrascht den Kranken im Schlaf. Bis Hilfe erreichbar ist, kann der Tod schon eingetreten sein. Bei weniger stürmischem Verlauf kündigt sich das Ödem durch Unruhe, Kitzeln im Halse, Husten, Beklemmungen und Angstgefühle an. Ich kannte eine Frau mit einer luischen Aorteninsuffizienz, die ihren Anfall mit Sicherheit voraussagte. „Ich bekomme plötzlich einen schrecklichen Durst, der mich auch aus tiefstem Schlafe weckt. Trinke ich, so habe ich 10 Minuten später den Anfall. Trinke ich nicht, dann werde ich so nervös, daß ich umherlaufen muß. Der Durst wird immer stärker; ich werde trocken im Halse, muß ein paarmal husten und habe dann plötzlich den Mund voll Wasser. Der Anfall kommt langsam und macht keine so furchtbare Angst, daß ich denke, es ist mit mir zu Ende.“ Bewegung löst das Lungenödem bekanntlich aus. Die Kampfgasvergiftungen aus dem Kriege haben das gelehrt (MUNTSCH). JÜRGENS fand es experimentell. Im ersten Stadium des Durstes konnte diese Frau auch oft durch 0,02 g Morphin mit 0,001 g Atropin und 2 ccm Cycliton per os den Anfall verhindern. Dabei dürfte die „Ruhigstellung“ wahrscheinlich mit von wesentlicher Bedeutung gewesen sein.

Diese Mitteilung zeigt, daß das Lungenödem nicht unbedingt zum Tode führen muß, und bestätigt den Ausspruch COHNHEIMS, daß die Menschen nicht sterben, weil sie Lungenödem bekommen, sondern oft Lungenödem bekommen, weil sie sterben. Die erwähnte Frau hat sei 6 Jahren zum Teil sehr schwere Anfälle von Lungenödem überstanden und fühlt sich in der Zwischenzeit trotz ihrer Aortenklappeninsuffizienz ganz wohl. Meist häufen sich die Anfälle gegen das Lebensende. In den Pausen wird der Kranke nicht mehr beschwerdefrei. Es bildet sich ein chronisches Ödem aus, das so symptomarm werden kann, daß es in seiner Ausdehnung bei Obduktionen überrascht.

Differentialdiagnostisch ist Hypostase und Atelektase zu erwägen. Auch an Tumoren und Tuberkulose muß bei blutigem Sputum gedacht werden.

Die *Prognose* ist trotz des Satzes von COHNHEIM ernst. Sie hängt im wesentlichen vom Grundleiden ab.

Therapeutisch ist bei allen Entzündungen, besonders bei Infektionskrankheiten und Pneumonien die Verhütung des Lungenödems durch eine sachgemäße Kreislaufbehandlung (s. S. 110) anzustreben (SCHUNTERMANN, dort Literatur). Unterkühlungen sind zu vermeiden. Häufig entstehen erst dadurch nicht mehr abzuändernde Schädigungen. Bricht das Ödem dennoch aus, so ist der Aderlaß das Mittel der Wahl. Er gelingt stets bei gutem Puls, dagegen selten bei absterbenden Pneumonien, d. h. bei schwerer toxischer peripherischer Kreislaufschädigung. Hier muß gegebenenfalls chirurgisch vorgegangen werden. Selbst die Arteria radialis darf nicht geschont werden. Gleichzeitig helfen oft Senfwickel, Schröpfköpfe und Blutegel. Wichtig ist, daß der Aderlaß groß genug sein muß. Die zu entnehmende Blutmenge schwankt. Der Kranke soll sich unter dem Aderlaß erholen. Das kann man oft sehen. Gesichtsfarbe und Gesichtsausdruck werden besser. Die Cyanose geht zurück, besonders wenn man gleichzeitig Sauerstoff mit 5% Kohlensäure (Carbogen) atmen läßt. Ich habe mit Erfolg bei kräftigen Männern bis zu 1 Liter Blut entnommen. Durch die Aderlaßkanüle kann man, sobald eine Vene punktiert ist, hypertonische Lösungen einspritzen. Am meisten hat sich der Kalk bewährt, den ich als Calciumgluconat bis zu 60 ccm, auch zusammen mit Strophanthin gespritzt habe. Der Synergismus zwischen Calcium und Digitalis ist am Menschen nicht so eindeutig nachweisbar; jedenfalls läßt er sich, wie folgende Kurve zeigt, durch Zusatz von 40 ccm Calciumgluconat zum Blut bei wechselnden Strophanthinmengen nicht nachweisen (SCHUNTERMANN, s. auch S. 26).

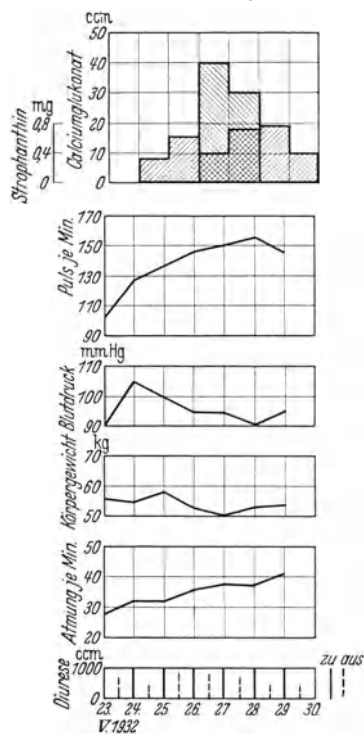


Abb. 22. Strophanthinwirkung bei gleichzeitiger intravenöser Calciuminjektion.

B. Infarkt und Emphysen.

Die normalen Lebensfunktionen des Gewebes hängen von einer ausreichenden Durchblutung ab. Wird die *arterielle Zufuhr plötzlich unterbrochen* und fehlen ausreichende Anastomosen, dann tritt der Zelltod ein. Die Art der Nekrose wird weitgehend von der Gewebseigenart bestimmt. Sie ist daher z. B. in der Niere, im Gehirn und in den Gliedmaßen verschieden. Bei grundsätzlich gleichem Geschehen kommt es so einmal zum Infarkt, das andere Mal zur Erweichung oder zur Gangrän. Das Lungengewebe erhält sein besonderes Gepräge durch die Anwesenheit zweier arterieller Stromkreise, deren Verlegung auch anatomisch verschiedene Veränderungen hervorruft.

Bei normalen Kreislaufverhältnissen und gesundem Lungengewebe wird durch die *Verstopfung eines kleineren Pulmonalisastes* weder Gewebe geschädigt noch der Kreislauf belastet. Die Ernährung ist durch die dazu bestimmten

Bronchialarterien gesichert. Die Widerstände in der Lungenstrombahn sind nur $\frac{1}{7}$ so groß wie im Körperkreislauf. Geringere Druckschwankungen können sich daher nicht auswirken. Selbst der Verschluß mittlerer Äste kann ohne Folgen bleiben. Bei abnormen Kreislaufverhältnissen und besonders in gestauten Lungen führt der plötzliche Verschluß von Pulmonalisästen aber zum Infarkt. Dieser ist hier hämorrhagisch und nicht, wie in der Milz oder Niere, anämisch. Das beruht zum Teil auf der stärkeren Blutfülle des Organs. Es bestehen Stasen und häufig rückläufige Strömungen, sodaß sich auch das Infarktgebiet mit Blut füllen kann. Zum Teil beruht das sicher mit auf der ungehinderten Blutzufuhr über die Bronchialarterien. Diese können auch die Funktion der Pulmonalis in gewissen Grenzen übernehmen, sodaß kleinere Infarkte ohne bleibende Gewebsveränderungen durch Resorption der ausgetretenen Blutmassen vollkommen ausheilen können. Größere Infarkte sterben aber in der Regel ab.

Das klinische Bild wird im Abschnitt über Thrombose und Embolie besprochen (S. 112).

Der plötzliche Verschluß *eines Astes der Bronchialarterie* führt zu einem grundsätzlich anderen anatomischen Bilde. Hier entsteht das *Emphysem*. Es breitet sich mit scharfer Grenze über das Gebiet aus, das von der befallenen Arterie versorgt wird (LOESCHKE). Ihm muß die *Lungenblähung* gegenübergestellt werden, die durch akute Überanstrengungen, Luftembolie, diphtherische Stenosen, im anaphylaktischen Schock oder im asthmatischen Anfall entsteht. In der Klinik gehen die Begriffe Lungenemphysem und Lungenblähung so ineinander über, daß LOESCHKE sagen konnte: Vom Kliniker festgestellte mitunter hochgradige Emphyseme können wir oft nicht finden und von uns festgestellte mitunter hochgradige Emphyseme sind dem Kliniker diagnostisch entgangen. Zwischen Emphysem und Lungenblähung bestehen anatomisch grundlegende Unterschiede, die sich besonders im mikroskopischen Bilde zeigen. Beim Emphysem sind die sonst ziemlich gleichmäßig großen Alveolen durch viel größere, unregelmäßige Räume ersetzt. In diese ragen oft spornartige Gebilde hinein. Es sind die Reste früherer Alveolarsepten. Die Alveolarwände sind verdünnt. Die Porenkanäle sind erweitert. Das Capillargeflecht ist verödet. Auch größere Zweige des Gefäßsystems können das gleiche Schicksal erleiden. Meist ist die glatte Muskulatur des Lungengewebes atrophisch (LÉNART); das Epithel der Alveolen ist häufig fettig degeneriert.

Außer den für den Kliniker diagnostisch nicht zugänglichen Veränderungen am Lungengewebe selbst beeinflussen Emphysem und Lungenblähung auch den Kreislauf unterschiedlich. Das Emphysem führt durch den Untergang von Alveolen und Gefäßen zu einer Einengung der respiratorischen Strombahn. Dadurch steigen die Widerstände und mit ihnen der Druck in der Lungenschlagader. Es bildet sich je nach dem Grade der Strombahneinengung eine mehr oder weniger starke Rechtshypertrophie des Herzens aus. Da bei der Lungenblähung keine dauernde oder sich dauernd steigernde Einengung der respiratorischen Strombahn stattfindet, fehlt auch die dauernde Drucksteigerung in der Pulmonalis und damit oft die Rechtshypertrophie. Die Widerstände im kleinen Kreislauf sind nur während des Stadiums der Blähung erhöht und werden nach ihrem Abklingen wieder normal.

Bei entzündlichen oder sklerotischen Veränderungen *der kleineren Pulmonalisäste* wird die *Blutzufuhr allmählich geringer*. Die Ernährung der Alveole bleibt

aber ungestört, weil diese Erkrankungen selten auf die Bronchialarterien übergehen. Das Strömungshindernis liegt vor der Alveole. Die zahlreichen Anastomosen der Pulmonalis mit Gefäßen aus dem Speiseröhren-, Herzbeutel- und Zwerchfellgebiet (KÜTTNER und LITTEN) können sich bei langsamer Verlegung von Pulmonalisästen kräftiger ausbilden und erhalten so lange Zeit auch die respiratorische Funktion aufrecht. Meist wird der Verlauf der Arteriosclerosis pulmonalis und der entzündlichen Erkrankungen mittlerer und kleinerer Lungenschlagaderäste als kurz angegeben (s. S. 91). Das kann nur insofern gelten, als der Zeitraum von der Diagnose bis zum Tode berechnet wird. Der Zeitraum bis zum Auftreten klinischer Erscheinungen ist unbekannt. Es liegen aber keine zwingenden Gründe vor, für die Lungenstrombahn ungünstigere Verhältnisse als für den Körperkreislauf anzunehmen. Im Gegenteil, nach dem eben Dargelegten und bei dem Gefäßreichtum sind hier die Bedingungen eher günstiger, sodaß bis zum Auftreten beginnender zirkulatorischer oder respiratorischer Insuffizienz sicher viel Zeit vergehen kann. Auf diese Zusammenhänge wird noch einzugehen sein (S. 91). Wesentlich ist, daß durch Arteriosklerose und Entzündungen der Pulmonalarterie kein Emphysem entsteht. Beweisend sind hier nur Obduktionsbefunde an kindlichen Lungen. Am erwachsenen und besonders am älteren Menschen werden die Verhältnisse verwischt. Hier sind im wahrsten Sinne des Wortes mehr oder weniger häufig „Stürme über die Lungen gegangen“ (s. S. 56), sodaß Emphyseme in arteriosklerotischen Lungen Erwachsener für ihre Herkunft durch die Sklerose nichts aussagen.

Entzündungen oder Sklerosen in Verzweigungen der Bronchialarterie gefährden dagegen die Ernährung des Lungengewebes und führen durch langsam fortschreitende Ischämie zum Emphysem.

In dem Alveolargeflecht sind die Capillaren der Pulmonalarterien von denen der Bronchialarterien anatomisch nicht mehr zu trennen. Eine Durchblutungsstörung, die hier angreift, trifft das respiratorische und nutritive System in gleicher Weise. Sie ist durch Veränderung des Lungengewebes selbst, durch Deformation des Brustkorbs und durch Anomalien in der Funktion der Zwerchfelle und Pleuren gegeben.

RANKE und STERNBERG schreiben den elastischen Fasern nur eine Stütz- und Sperrfunktion zu. Diese üben sie nach v. NEERGARD dadurch aus, daß sie die Basis für die Alveolen bilden, den „Schnürring“, über den diese sich bei der Inspiration halbkugelig hervorwölben (s. S. 38). An der Grenzfläche zwischen Alveolarepithel und Alveolarluft entstehen Oberflächenkräfte, die nach v. NEERGAARD den größten Teil der Lunganelastizität ausmachen und je nach dem Dehnungszustande den Einfluß der echten Gewebelastizität um das 2—3fache übertreffen. Die Größe der Oberflächenspannung hängt von dem Krümmungsradius der Alveole oder von dem Verhältnis des Krümmungsradius zum Durchmesser der Alveolarbasis ab. In der Inspiration wird der Krümmungsradius kleiner. Die Alveole nähert sich der Kugelform und verkleinert damit ihre Oberfläche. Die Spannungskräfte wachsen. In der Ausatmung vergrößert sich der Krümmungsradius, damit nimmt auch die Oberflächenspannung ab. Mit jeder Atemphase schwankt der Füllungsstand des Capillarnetzes der Alveole. Dabei muß das Optimum der Capillardurchblutung im Inspirium liegen. Das würde bedeuten, daß bei einem kleinen Krümmungsradius die Capillardurchblutung am besten wäre. Je mehr die Alveole von der Kugelform abweicht,

desto ungünstiger würde sie werden, denn die Gefäße werden mit steigendem Krümmungsradius der Alveole schlechter gefüllt, gestreckt und verengt. Bleibt dieser Zustand irreversibel, dann ist die Ernährung der Alveole gefährdet, weil die gleichen Verhältnisse auch für die Bronchialarterien zutreffen. Es entsteht eine Ischämie, die zu Atrophie und Degeneration führt. Daran ändert auch die Tatsache nichts, daß jede Alveole von verschiedenen Arteriolen gespeist wird. Auch diese erleiden bei allgemeiner Störung dieselben Veränderungen.

Der Krümmungsradius der Alveole kann auch durch Nachlassen der Spannung des Schnürrings an der Alveolarbasis, d. h. durch Vergrößerung seines Durchmessers größer werden. Prototyp des dadurch entstehenden Emphysems ist das *Altersemphysem*. Von der Involution werden sämtliche Gewebe des Körpers betroffen, auch das elastische Fasergut der Lunge. Die Basis der Alveolen verliert dadurch ihre Festigkeit. Sie gibt schon im normalen Inspirium nach und führt dadurch zu einer Vergrößerung des Krümmungsradius mit allen Folgen. Die Oberflächenkräfte verringern sich, die Retraktion nimmt ab. Dabei braucht das Organ nicht einmal größer zu werden, weil mit zunehmendem Alter veränderte Zirkulationsbedingungen und veränderter Gesamtstoffwechsel eher zu einer Verkleinerung führen. Die anscheinend normal großen Lungen der Altersemphysematiker sind eben nur scheinbar normal groß.

Theoretisch würde das zu einer *minderwertigen Anlage* der elastischen Fasern überleiten, wie sie früher von VIRCHOW, TENDELOO, v. HANSEMANN und ORSÓS mit zur Erklärung der Emphysemgenese angegeben worden ist. Allerdings haben später TENDELOO, SPALTEHOLZ, SUDSUKI und LOESCHKE gezeigt, daß das elastische Fasergut der Lunge in den veränderten Alveolen so regellose Unterschiede aufweist, daß man nichts mehr damit anfangen kann. „Es müssen also, wie HERTZ auch schon annimmt, Veränderungen der Elastizität möglich sein, ohne daß mit den heutigen Hilfsmitteln eine morphologische Änderung der elastischen Elemente nachzuweisen ist.“ Nach HERBST fehlen der Theorie, das Emphysem entwickle sich auf dem Boden einer angeborenen oder erworbenen Schwäche des Lungengewebes, noch sämtliche Beweise.

Fallen durch *akute Entzündungen* Lungenteile in der Atmung aus, dann werden je nach dem Grade des Ausfalls asphyktische oder anoxämische Zustände das Bild beherrschen. Zu einem Emphysem kommt es nicht, weil die Zeit zur Entwicklung zu kurz ist, es sei denn, daß eitrig-eitrige Einschmelzungen, Aushusten von elastischen Fasern und andere Begleiterscheinungen mancher pulmonaler Prozesse durch Untergang von Lungengewebe zu solitären Emphysemblasen führen. *Chronische Entzündungen* mit Umbildung des Lungengewebes in narbiges Bindegewebe oder *Zerstörung größerer Lungenteile* im Verlauf einer Tuberkulose, Pneumokoniose, Lungenlues, ferner *Indurationen*, *Karnifikationen*, Schrumpfungsprozesse nach Pneumonien, *Atelektasen* bei Tumoren oder Bronchialstenosen können emphysematische Degeneration auslösen, sei es auf dem Wege direkter Anämisierung durch die Grundleiden, sei es durch Mitbefallensein der Gefäße, durch ihre Einbeziehung in das veränderte Lungengewebe oder durch Dehnung und Kaliberverengung infolge des vergrößerten Krümmungsradius. Auch durch *dauernden Narbenzug* oder *Verschwärtung der Pleuren*, *Kyphosen*, *Skoliosen*, *traumatische und operative Deformationen*, bei „*starrer Dilatation*“ und *abnormem Zwerchfellstand* muß es zu dauernder Deformation von Alveolen kommen. Hierbei wiederholt sich das bereits Gesagte: Der Krümmungsradius der Alveolen wird

größer, die Elastizität des Lungengewebes nimmt ab, die Retraktion wird geringer, die Gefäße werden gestreckt und verengt, die Zirkulation wird schlechter, Ischämie, Atrophie und Degeneration folgen.

Die Atmungshindernisse spielen seit LAENNEC für die Emphysemgenese eine große Rolle (S. 44). Für Inspirationsstenosen sind die auf Veranlassung von BRUNS durch SCHALL und KUHN ausgeführten Versuche nicht widerlegt. Tiere, die monatelang durch die KUHNsche Maske geatmet hatten, wiesen wohl ein Volumen pulmonum auctum, also eine Lungenblähung auf, aber kein Emphysem. Als Beispiele für die Expirationsstenose werden stets die Glas- und Instrumentenbläser angeführt. Durch FORLANINI, FISCHER, PRETTIN und LEIBKIND, LOMMEL, BRUNS und BECKER, JAGIC und SPENGLER u. a. ist aber erwiesen, daß dadurch kein Emphysem entsteht. Unter Glasbläsern und Militärmusikern ist das Emphysem nicht häufiger als bei anderen Menschen. Gelegentlich, aber durchaus nicht regelmäßig, findet sich eine Lungenblähung, also ein Volumen pulmonum auctum. Ebenso liegen nach PODKAMINSKI die Verhältnisse bei Lastträgern.

In dieselbe Reihe gehört auch der *Spasmus der Bronchialmuskulatur*, auf den ENGELHARD, JAGIC und SPENGLER, SCHWENKENBECHER u. a. hinweisen. Aber auch hier kommt es nur zu einem Volumen pulmonum auctum. Der Schluß von STAEHELIN, daß durch längeres Bestehenbleiben einer Lungenblähung auch ein Emphysem entstehen kann, ist nicht erwiesen. Man müßte sonst das Emphysem bei den Sportsleuten besonders häufig antreffen, die den Pulmonalkreislauf stark belasten müssen, sodaß es zu Rechtshypertrophien kommt. Das ist nach E. KIRCH bei Boxern und Langstreckenläufern der Fall. Emphyseme entwickeln sich aber hierdurch nicht.

Demgegenüber ist auf die überragende Bedeutung der *Bronchitis*, besonders in ihrer chronischen und chronisch-rezidivierenden Form, immer hingewiesen worden. Wenn die Bronchiolen durch zähe Schleimmassen oder entzündliche Schwellungen verschlossen sind, können anfangs vielleicht noch forcierte Einatmungen die Hindernisse überwinden. Die mehr passive Ausatmung reicht in der Regel nicht mehr dazu aus. Der Verschuß wird durch Hustenstöße gesprengt. Welche Kräfte hierbei wirksam werden, zeigt die BEAUFORT-Skala S. 56. Zerreißen von Alveolarwänden überraschen daher nicht. Damit geht ein Teil des Gefäßnetzes zugrunde. Häufig greift der entzündliche Schleimhautprozeß auch auf die tieferen Bronchialschichten über, in denen die Gefäße liegen. Lokale Arteriitiden bis zum völligen Verschuß der Lumina sind nicht selten. Das nutritive System wird durch die chronische Bronchitis an den verschiedensten Stellen getroffen, sodaß atrophische und degenerative Folgen am Lungengewebe nicht ausbleiben können. Die Lungenblähung, die solche chronischen Bronchitiker fast regelmäßig zeigen, gehört nicht zum Bilde des Emphysems. Das beweist das Altersemphysem. Sie kommt durch die in- und expiratorische Stenose zustande.

Durch pleuropulmonale und thorakophrenale Veränderungen entstehen in der Regel nur partielle Emphyseme von wechselnder Ausdehnung. Dazu gehören die Basisemphyseme bei Erweiterung der unteren Thoraxapertur durch Drucksteigerungen im Bauchraum, die Emphyseme bei Zwerchfelltieftand durch Enteroptose oder Druckerniedrigung im Bauchraum nach Graviditäten, Entfernung großer Tumoren oder Flüssigkeitsmengen, Hernien und Prolapsen,

ferner „vikariierende“ und „Spitzenemphyseme“ bei Tuberkulose und anderen Krankheiten der Lungen.

Das Lungenemphysem ist die Reaktion des Lungengewebes auf ungenügende Ernährung durch die Bronchialarterien. Sie sind durch die Pulmonalis nicht zu ersetzen, weil das venöse Blut der Lungenschlagader das Lungengewebe nicht ernähren kann. Ischämie und Anämie im nutritiven Anteil des Gefäßsystems der Lunge führt zu Atrophie, Degeneration und Emphysem, nicht aber im respiratorischen Anteil. Das Wort Lungenemphysem sollte daher durch emphysematische Degeneration ersetzt werden, wozu die Ursache im Einzelfalle hinzuzufügen wäre. Das Wort Lungenemphysem erweckt den Anschein, als ob ein fest umrissenes *klinisches Bild* damit gemeint wäre. Das ist aber nicht der Fall. Klinisch handelt es sich um ein vielseitiges Syndrom, das seinen Charakter im Einzelfalle von dem jeweilig vorhandenen Grundleiden erhält. Es ist deshalb auch nicht möglich, ein einheitliches klinisches Bild zu entwerfen. Im folgenden soll daher nur auf einzelne pathologisch-physiologische Tatbestände hingewiesen werden, die für die emphysematische Degeneration charakteristisch sind, während auf klinische Erscheinungsformen bei Besprechung der einzelnen Krankheitsbilder eingegangen wird.

Auf die *dauernde Erhöhung des Druckes* in der Pulmonalis ist bereits hingewiesen worden. Sie trennt die emphysematische Degeneration grundlegend von der Lungenblähung, bei der die Druckerhöhung nur während des Blähungszustandes besteht. Weitere Erscheinungen gehen von der Lunge selbst aus und weisen auf eine Verminderung ihrer Elastizität und Herabsetzung ihrer Funktion als Arterialisierungsstätte des Blutes hin.

Bei der emphysematischen Degeneration ändert sich zunächst die *Luftverteilung in der Lunge*. Nach BITTORF und FORSCHBACH ist die Residualluft erhöht und die Reserverluft vermindert. SIEBECK, LUNDSGAARD und SCHIERBECK fanden, daß die Summe dieser beiden Größen, die als Mittelkapazität bezeichnet wird, höher ist als beim Gesunden. Die Atmung geht also von einer höheren Mittellage aus. Die Folge davon ist eine Verminderung der Komplementärluft. Beides, die Verkleinerung der Reserve- und Komplementärluft, drückt sich in einer Herabsetzung der Vitalkapazität aus. WINTRICH, WALDENBURG und FREUND beobachteten eine Verkleinerung bis auf 60% des Sollwertes. Nach SIEBECK ist auch der tote Raum der Luftwege vergrößert. Die effektive Mittelkapazität, der Raum, auf den die eingeatmete Luft mit einem Atemzuge verteilt wird, ist daher kleiner als beim Gesunden. Die Folge davon ist einerseits eine atmungsdynamische, denn die Lungen werden schlechter ventiliert und die Atemluft wird schlechter durchmischt. Die zweite Folge wirkt sich auf den Kreislauf aus: das Blut wird schlechter arterialisiert.

O. BRUNS hat die schlechte *Durchmischung* der Luft zuerst spirometrisch erfaßt. Als Ursache haben BEITZKE und DREESEN die ungleichmäßige Erweiterung der durch die emphysematische Degeneration befallenen Alveolen- und Bronchiolengruppen und herabgesetzte Wirbelbildungen an den sonst rechtwinkligen, hier aber konischen Übergängen der Bronchiolen in die Alveolen angenommen.

Gleichzeitig müssen die veränderten Spannungszustände der Lungen zu *einem anderen Ablauf der Atembewegungen* führen. Steht das Zwerchfell tief, dann ist die Inspiration erschwert. Liegt eine stärkere Vergrößerung des Organs vor, sodaß der Thorax mehr in Inspirationsstellung kommt, so müssen die

Atmungshilfsmuskeln, vor allem die Rippenheber, vermehrt in Tätigkeit treten. Durch die Erhöhung der Mittellage muß die Atmung von einem höheren Niveau aus erfolgen. Man findet also nicht selten Hypertrophie der Atmungsmuskulatur. Die Inspiration ist verkürzt; die Expiration schwach (WALDENBURG, VOLHARD und RAITHER). Diese schwache Expiration läßt sich sehr einfach durch den von VOLHARD angegebenen „Atemstoß“ prüfen. Fordert man den Kranken auf, nach tiefer Inspiration kurz und energisch in Form eines Stoßes auszuatmen, wobei man dem Kranken die Hand in etwa 10 cm Abstand vor den geöffneten Mund hält, und tut das gleiche bei sich selbst oder einem anderen gesunden Menschen, dann fühlt man deutlich die herabgesetzte Expirationskraft bei emphysematischer Degeneration.

Die *Ausatmung* ist oft unterteilt. Anfangs erfolgt sie rasch, geht aber bald in ein langsames und gedehntes Ausatmen über. Die Expirationszeit ist gegenüber der Inspirationszeit verlängert (RIEDER, HOFBAUER, WEITZ, ENGELHARD u. a.).

Das *Minutenvolumen der Atmung* hängt von dem Grade der emphysematischen Degeneration ab. Es kann völlig normal (GEPPERT, HERBST, CAMPPELL und POULTON), aber auch so gesteigert sein, daß schon in Ruhe Dyspnoe besteht (S. 59). STAHELIN und SCHÜTZE fanden in 44 Beobachtungen ein durchschnittliches Atemvolumen von 10,1 Litern pro Minute gegen 7,2 Liter am Gesunden. Bei Arbeit steigt es bei emphysematischer Degeneration erheblich stärker an als unter normalen Bedingungen. Als Ausdruck der schlechten Durchmischung der Atemluft ist der Sauerstoffgehalt der Expirationsluft höher, der Kohlensäuregehalt geringer (GRÉHANT, MÖLLER, REINHARDT, GEPPERT, HERBST). Haben sich die nervösen Regulationsmechanismen an einen hohen Kohlensäuregehalt gewöhnt, so kann bei geringem Atemvolumen auch gelegentlich eine hohe alveoläre Kohlensäurekonzentration vorkommen (SCOTT und MEAKINS). Der Grundumsatz ist normal (GEPPERT, CAMPPELL und POULTON, MEAKINS, HERBST u. a.). Nach körperlicher Arbeit fanden CAMPPELL und POULTON eine leichte Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs, HERBST nicht. Er fand den erhöhten Sauerstoffverbrauch in der Erholungsphase nach der Arbeit. Der Erholungsrückstand — oxygen debt (S. 65) — ist also vergrößert. Die maximal mögliche Sauerstoffaufnahme ist vermindert (HERBST). Das Defizit deckt der Kranke durch Steigerung der Atemfrequenz. Die schlechte Durchmischung der Atemluft führt nicht nur zu schlechter Sauerstoffaufnahme, sondern auch zu schlechter Sauerstoffausnutzung. Der Koeffizient, der sich in der Sauerstoffaufnahme pro Liter Atemluft ausdrückt, ist herabgesetzt. Die emphysematische Degeneration mit ihrer Verkleinerung der Respirationsfläche und Verminderung der Lungendurchblutung führt dazu, nicht die Behinderung der Ventilation. Folge dieser Störungen ist eine Herabsetzung der Sauerstoffsättigung des Blutes (HÜRTER, STADIE, BARACH und WOODWELL, SCOTT, MEAKINS, CAMPPELL, HUNT und POULTON u. a.). Erhöhung der Kohlensäurespannung, die auch beobachtet worden ist, führt bei normaler oder mäßig erhöhter Alkalireserve zu einer Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration. Es besteht dann echte Azidose (COBET).

Der Organismus begegnet diesen Störungen durch *Anpassungsbestrebungen*. Die Sauerstoffkapazität steigt durch Erhöhung des Hämoglobingehaltes (Erythrämie) und Zunahme der Erythrocyten (Erythrocytämie, Polyglobulie).

JONES fand auch Zunahme des Erythrocytendurchmessers. Die Wasserstoffionen-konzentration kann durch Erhöhung der Alkalireserve wieder normal werden.

v. NEERGAARD und WIRTZ fanden bei emphysematischer Degeneration einen statischen Mitteldruck bei ruhiger Atmung von minus 3,2 cm H₂O gegen minus 5—6 beim Gesunden. Nach AMEUILLE war der intrapulmonale Druck unverändert.

Differentialdiagnostische und therapeutische Erwägungen beziehen sich auf das jeweilige Grundleiden. Für Erkrankungen der Lungen und Pleuren, der

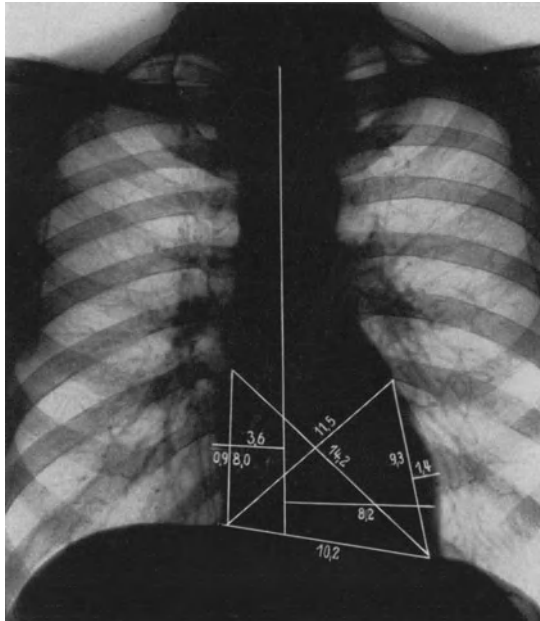


Abb. 23. Herz bei emphysematischer Degeneration durch Alter. Erläuterung im Text.

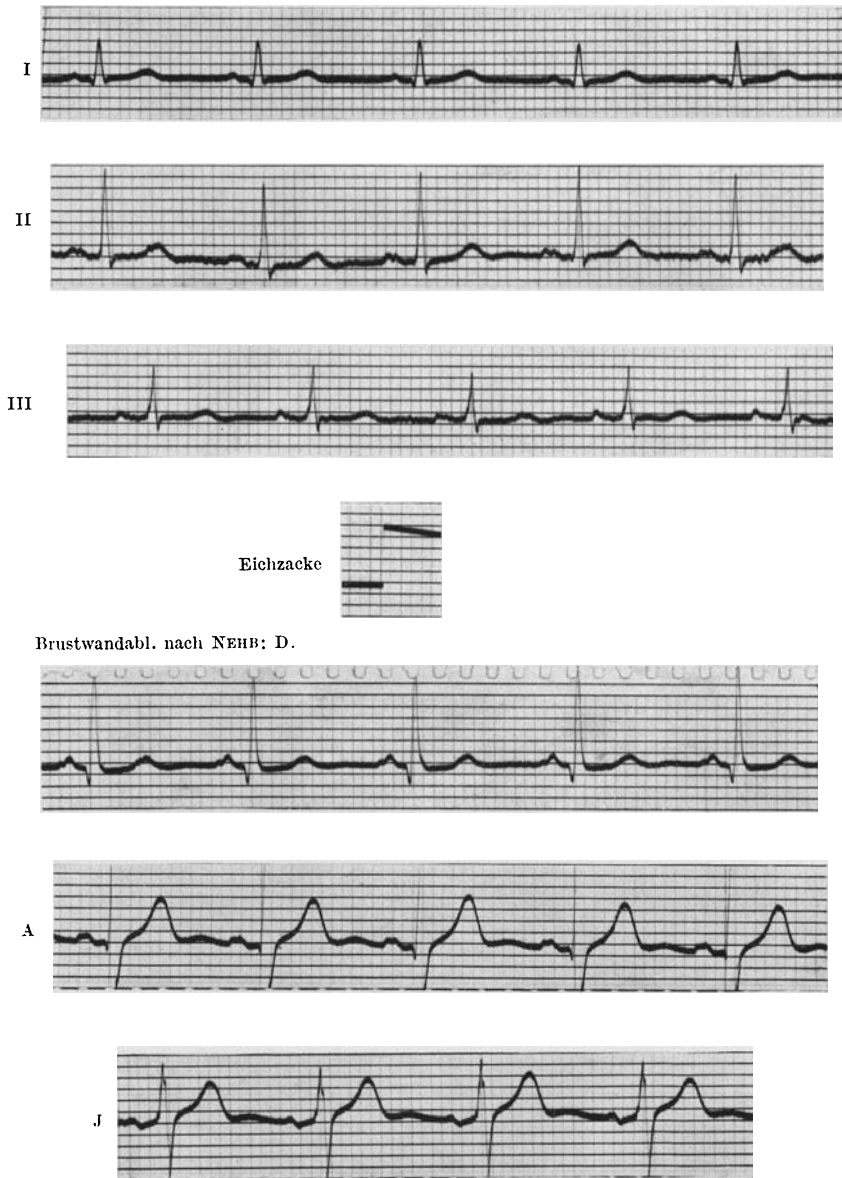
luftleitenden Wege, des Zwerchfells und Brustkorbs muß auf die einzelnen Lehr- und Handbücher der inneren Medizin verwiesen werden. Klinische Daten gehen aus folgendem Beispiel für ein klassisches Altersemphysem hervor:

P. Hermann, Jour.-Nr. Wa. 7134, geb. am 24. 12. 1874. Aus der Vorgeschichte ist zu erwähnen, daß mit 13 Jahren eine Lungenentzündung und mit 17 Jahren ein pyämischer Infekt im Anschluß an ein Panaritium durchgemacht worden ist. Es folgte dann eine zweijährige aktive Dienstzeit. Seit etwa einem Jahre tritt Kurzlufftigkeit nach körperlichen Belastungen auf. Keine Nykturie.

Befund. 62 Jahre alt. Größe 1,70 m, Gewicht 63,5 kg. Dem Alter entsprechendes Aussehen. Keine Cyanose, auch nach Kniebeugen nicht, dann nur leichte Kurzlufftigkeit. Kopf o. B. Pupillenreaktion normal. Gebißprothese im Ober- und Unterkiefer. Rachen und Hals o. B. Relative Brustkorbstarre mit leichtem Altersrundbuckel. Brustumfang im Stehen bei seitwärts gestreckten Armen 90/93 cm. Lungengrenzen tiefstehend, am 12. BWD. mäßig verschieblich. Lungen o. B. Herz normal groß, Töne rein. Aktion regelmäßig. Puls 84, Blutdruck im Stehen nach KOROTKOW 140/90 mm Hg. Abdomen, Gelenke, Reflexe o. B. Keine Ödeme. Hämoglobin 80%. Vitalkapazität 2500 ccm gegen 3500 ccm Sollwert. Blutumlauzeit nach LESCHE 13 Sek. Zirkulierende Blutmenge in Ruhe 5,76 Liter. Hämatokritwert 50%. Wa.R. negativ.

Herzminutenvolumen in Ruhe 4,17 Liter, Schlagvolumen 58 ccm.

Röntgenologisch steht das Herz median und ist eher klein als groß. Der linke Herzrand ist steil. Der Pulmonalisschatten ist beiderseits verstärkt. Die Herztaille ist verstrichen (Abb. 23.)



Brustwandabl. nach NEHB: D.

Abb. 24. EKG. bei emphysematischer Degeneration durch Alter. Erläuterung im Text.

Das Elektrokardiogramm (Abb. 24) zeigt in der Altersauswertung nach SCHLOMKA Anzeichen des Rechtsüberwiegens. Die P-Zacke ist in Ableitung 2 gespalten.

Diagnose: Emphysematische Degeneration durch Altersinvolution.

C. Die degenerativen Gefäßveränderungen in der Lungenstrombahn.

Im Stamm und in den großen Ästen der Lungenschlagader treten gelbliche, umschriebene Verdickungen der Intima auf. Sie entsprechen den Lipoidflecken

in den Arterien des großen Kreislaufs. Ausdehnung und Stärke ist aber wesentlich geringer. Größere Atherome oder atheromatöse Geschwüre fehlen in der Regel. Verkalkungen der Media beschrieben FISCHER und HORNOWSKI, BRÜNING, EHLERS, TORHORST, LJUNGDAHL u. a. Der mikroskopische Aufbau ist grundsätzlich der gleiche wie in der Körperstrombahn. Abweichungen erklären sich aus der Struktureigenart der Lungenschlagader.

In den kleineren Ästen und besonders in den Arteriolen ist die Intima dagegen diffus verdickt (TORHORST, LJUNGDAHL), und zwar stärker als es dem Lebensalter (LJUNGDAHL) entspricht (MÖNCKEBERG). Nach FISCHER kann sie das 2—3fache der Mediastärke erreichen. Obliteration des Gefäßlumens ist daher nicht selten (KRUTZSCH). Histologisch bestehen diese Intimaverdickungen aus kernarmem Bindegewebe mit mehr oder weniger zahlreichen feinen elastischen Fasern. Regressive Metamorphosen sind auffallend gering. Selbst bei ausgedehnten Veränderungen an den Arteriolen können Hauptstamm und größere Äste vollkommen frei bleiben (MÖNCKEBERG, RÖSSLE). SANDER schloß aus dem Aussehen der Lungenschnittfläche auf die Verdickung der Arteriolen. Meist aber bietet sie makroskopisch keine Besonderheiten. Die Bronchialarterien sind meist unbeteiligt, ebenso die Lungenvenen. Die Bronchialvenen fand auch BRÜNING stets frei.

Beide Geschlechter werden etwa im gleichen Maße betroffen, wie folgende Tabelle von STEINBERG zeigt.

Tabelle 5. Skleroseverteilung auf Geschlecht und Kreislauf.

Grad der Sklerose	Lungenarterie				Großer Kreislauf			
	Männer	Frauen	Gesamt	%	Männer	Frauen	Gesamt	%
Fehlend	60	70	130	26,0	21	39	60	12,0
Grad I	90	95	185	37,0	67	60	127	25,4
Grad II	66	57	123	24,6	72	47	119	23,8
Grad III	20	27	47	9,4	63	63	126	25,2
Grad IV	6	9	15	3,0	19	49	68	13,6

Ätiologisch können primäre und sekundäre Formen unterschieden werden.

Ta-

Lebensalter	Gesamtzahl	Kleiner Kreislauf									
		Stärkegrad									
		Ø		I		II		III		IV	
davon	%	davon	%	davon	%	davon	%	davon	%		
15—20	21	18	87,7	3	14,3	—	—	—	—	—	—
21—30	43	31	72,1	9	20,9	3	7,3	—	—	—	—
31—40	43	20	46,5	20	46,5	2	4,7	1	2,3	—	—
41—50	61	25	41,0	18	29,5	14	23,0	3	4,9	1	2,3
51—60	80	13	16,2	36	45,0	20	25,0	8	10,0	3	3,8
61—70	106	14	13,2	43	40,6	37	34,9	9	8,5	3	2,8
71—80	93	3	3,2	41	44,1	28	31,1	16	17,2	5	5,4
81—90	37	4	10,8	9	23,3	16	43,2	7	19,0	1	2,7
91—100	4	—	—	2	50,0	1	25,0	1	25,0	—	—

1. Die primäre senile Pulmonalsklerose.

Die Lungenschlagader ist an dem Alterungsvorgang nicht so unbeteiligt, wie es in der älteren Literatur angenommen wird. Die Tabelle von FISCHER (S. 85) zeigt einen steilen Anstieg nach dem 50. Lebensjahre. STEINBERG (S. 85) fand im gleichen Alter von 100 Lungenschlagadern nur noch 16 frei von sklerotischen Veränderungen. Gleichzeitig verschiebt sich auch der Stärkegrad mit zunehmendem Alter. Während bis zu 20 Jahren nur unbedeutende Befunde verzeichnet sind und bis zu 30 Jahren kaum zunehmen, sind schon von 40 Jahren ab sämtliche Grade vertreten. Stamm und Hauptäste sind bevorzugt. Die kleinen Verzweigungen zeigen kaum über das Alter hinausgehende Intima-verdickungen. Anatomisch handelt es sich um isolierte Lipoidherde. Klinische Erscheinungen werden nicht ausgelöst.

Tabelle 7.

Verteilung der Pulmonalsklerose auf das Lebensalter.
(Nach FISCHER.)

1—19 Jahre	2 Fälle	50—59 Jahre	21 Fälle
20—29 3 ..	60—69 25 ..
30—39 8 ..	70—79 22 ..
40—49 8 ..	80—90 11 ..

2. Die primäre juvenile Pulmonalsklerose

betrifft vorwiegend die kleinen und kleinsten Pulmonalisäste. Stamm und Hauptzweige sind häufig vollkommen frei (RÖSSLE, MÖNCKEBERG u. a.). Als Arteriosklerose geht sie auch nicht mit einer Erweiterung der Gefäße einher. Sie führt im Gegenteil zu einer zunehmenden Verengerung des Lumens. Grundsätzlich besteht Ähnlichkeit mit entsprechenden Veränderungen in der Niere (JORES, FAHR, VOLHARD), im Pankreas (FAHR, HERXHEIMER, TERBRÜGGEN u. a.) und in der Milz (HERXHEIMER u. a.). Zu berücksichtigen ist dabei, daß die Lungenarterie völlig andere Funktionen besitzt als Nieren-, Pankreas- und Milzarterien. Sie führt venöses Blut und spielt als Ernährungsgefäß für das Lungengewebe keine Rolle (FELIX). Ischämische Organcirrhose (W. FREY) kann daher nicht erwartet werden. Das „Erfolgsorgan der Lungenarterie“ ist nicht

belle 6.

Gesamt- zahl	Großer Kreislauf									
	Stärkegrad									
	Ø		I		II		III		IV	
davon	%	davon	%	davon	%	davon	%	davon	%	
21	16	76,2	5	23,8	—	—	—	—	—	—
43	27	62,8	13	30,2	3	7,0	—	—	—	—
43	10	23,3	25	58,1	6	13,9	2	4,7	—	—
61	5	8,2	30	42,9	18	29,5	5	8,2	3	4,9
80	2	2,5	26	32,5	30	37,5	17	21,3	4	6,2
106	—	—	22	20,7	37	34,9	34	32,1	13	12,3
93	—	—	4	4,3	19	20,4	45	48,4	25	26,9
37	—	—	—	—	3	8,0	17	46,0	17	46,0
4	—	—	—	—	—	—	1	25,0	3	75,0

das Lungenparenchym, sondern das Blut. Funktionsausfälle im Gebiete der Arteria pulmonalis müssen sich daher in der Zusammensetzung des Blutes zeigen.

Die Frage nach der *Ursache* des Leidens streift das gesamte Skleroseproblem. Muskuläre und elastische Arterien entwickeln sich nach der Geburt im Sinne der an sie gestellten Anforderungen weiter. In den elastischen Arterien werden die elastischen Fasern vermehrt. Die Intima wird ausgebaut (JORES). Bei den muskulären Gefäßen verstärken sich Mediamuskulatur und longitudinale Fasern der Adventitia. ASCHOFF bezeichnet diesen Vorgang, der die mechanische Leistung der Gefäße steigert, als aufsteigende Periode des Lebens. Würde jeder Mensch mit der gleichen Qualität von Blutgefäßen geboren, dann würde das Schicksal dieser Gefäße von ihrem natürlichen Verschleiß abhängen. Das würde einmal bedeuten, daß die Arteriosklerose unter den gleichen Lebensbedingungen in zunehmendem Maße mit steigendem Alter aufträte. Diese Tatsache bezweifelt niemand; sie findet in dem Satze Ausdruck, daß der Mensch so alt wie seine Gefäße ist. BÜRGER hat nachgewiesen, daß die „bradytrophen Gewebe“, wozu auch bestimmte Wandschichten der großen Gefäße gehören, mit zunehmendem Alter ärmer an Wasser und reicher an Stickstoff und Cholesterin werden. Dabei ist es nicht notwendig, daß den Cholesterinablagerungen degenerative Veränderungen vorausgehen. Die Eigenart ihrer Struktur prädisponieren sie zu Cholesterinfängern. Andererseits müßten Sklerosen durch erhöhte Beanspruchung vorzeitig auftreten. Das trifft für die lokalen Sklerosen in den am meisten angestrengten Extremitäten von Schwerarbeitern zu (BÄUMLER, REMLINGER, WANDEL u. a.). Auch die auf erhöhte Organbeanspruchung zurückgeführten Menstruations- und Schwangerschaftssklerosen der Uterusgefäße (PANKOW) und die Ovulationssklerosen (SOHMA) können zum Teil darauf bezogen werden. Wie GULL, MÜNZER und SUTTON die Ursache der Arteriosklerose in einer primären Hypertonie erblickten und v. BASCH bei Blutdrucksteigerungen direkt von latenten Sklerosen sprach, forderte auch STEINBERG für die Pulmonalsklerose eine primäre Hypertonie. HERXHEIMER, FR. v. MÜLLER, BROGSITTER, RÜHL u. a. haben aber nachgewiesen, daß zwischen Blutdruck und sklerotischen Gefäßveränderungen keine gesetzmäßigen Beziehungen bestehen. Es kommt bei hohem Blutdruck wohl zu einer Hypertrophie der Mediamuskulatur (v. MÜLLER, SCHUNTERMANN, STAEMMLER), nicht aber zu Intimahyperplasien. Sportärztliche Untersuchungen an Langstreckenläufern, Ruderern und Boxern, die nach E. KIRCH ihren Lungenkreislauf besonders belasten, liegen noch nicht vor. Die Seltenheit des Krankheitsbildes der primären juvenilen Arteriosklerosis pulmonalis spricht aber nicht gerade für eine Theorie, die mechanische Ursachen in den Vordergrund stellt. Die Beobachtungen von FABER, KLOTZ, RIBBERT u. a. über schon im ersten Lebensjahre auftretende Verkalkungen der Beckenarterien lassen sich vollends weder durch Alter noch durch mechanische Überlastung erklären. Es wurde daher den *exogenen Schädigungen* größere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Grundlage bildete die Beobachtung von JOSUÉ, wonach wiederholte intravenöse Injektionen von Adrenalin am Tier zu skleroseähnlichen Veränderungen der Gefäßintima führen. ZIEGLER und D'AMATO fanden sie auch im Stamm der Lungenarterie. IGNATOWSKI berichtete erstmalig über Versuche, durch Ernährungsänderung bei Kaninchen Sklerose zu erzeugen. CHALATOW, ANITSCHKOW, WACKER und HUECK sahen im Cholesterin den wirksamen Faktor. Auch hier war der Pulmonalisstamm mitbeteiligt (WACKER und HUECK). Intima-

veränderungen, die histologisch denen bei Adrenalininjektionen gleichkommen, sind erzeugt worden durch Digitalin (B. FISCHER und KLOTZ), Digalen (MORELLI), Bariumchlorid (KLOTZ, MILLER), Kalomel (PHILOSOPHOW), kieselsaures Natron (GOUGET), Hämostasin (HEDINGER), Physostigmin (MILLER), Phloridzin (KOLISCH), Epirenin und Paraneprhin (SCHEIDEMANDEL), Paraganglin (D'AMATO), Pyrocatechin (LOEB und GITTENS), Methylamino-Acetobrenzcatechin (STURLI). Bei Jodkali (HEDINGER, HEDINGER und LOEB) treten regelmäßige Veränderungen bei gleichzeitigen Gaben von Suprarenin auf (BILANO). Sie sind dann auch stärker als bei Suprarenin allein. Bei Tabakinfusen (BAYLAC, BOVERI) war die Wirkung stärker, wenn gleichzeitig Adrenalin mit Digalen verabfolgt wurde (STAROKADOMSKY und SSOBOLEW). Auch Secale (KRYLOW), Oxalsäure, Giftschwämme und Pfeffer (LOEPER), Indol (DRATSCHINSKI), Milchsäure und Hühner-eiweiß oder Ammoniumchlorid (LOEB), Natriumlactat und Milchsäure (DENNY und FROTHINGHAM), harnsaures Natrium (D'AMATO) bewirken ähnliche Bilder. SCHMIEDL prüfte den Einfluß des Tabakrauches am Tier und fand, wenn auch nicht regelmäßig, der menschlichen Sklerose ähnliche Intimaerkrankungen. Der Cholesterinstoffwechsel wird auch durch Infektionskrankheiten beeinflusst (ZINSERLING), sodaß die Bedeutung von Infektionen für das Zustandekommen arteriosklerotischer Veränderungen (SALTYKOW, THOREL, LUBARSCH, RACH, SIMMITZKY, STUMPF, OLPHÜS, MÖNCKEBERG, WIESEL, SCHARF, MARTIN u. a.) mit in den Verschiebungen im Cholesterinhaushalt gesucht wird. Zusammenhänge mit den Inkreten der endokrinen Drüsen sind hinreichend bekannt. GOLDZIEHER und B. KISCH fanden die Nebennieren verändert. HUCHARD u. a. wiesen auf die Bedeutung von Gicht und Diabetes hin. v. EISELSBERG erzeugte am Schaf durch Thyreoidektomie skleroseähnliche Veränderungen. Bei Myx-ödem und in der Menopause ist wiederum der Cholesterinspiegel im Blut erhöht (EPSTEIN und LANDE).

Auch dem Trauma wurde maßgebende Bedeutung zugesprochen. FRAENKEL zeigte, daß ein lokaler arteriosklerotischer Erkrankungsherd mit einem Trauma zusammenhängen kann. Bei einem 29jährigen Manne, der einen Stecksplitter in der Wirbelsäule hatte und zu Lebzeiten an schlaffer Lähmung beider Beine, Blasen- und Mastdarmlähmung litt, bestand von dem Abgang der Nierenarterien nach abwärts eine isolierte Sklerose der Aorta. FRAENKEL erklärte sie als Folge einer starken Erschütterung im Bereiche der Geschoßwirkung und wies histologisch als Stütze dafür Abweichungen im Verlaufe der Mediaschichten nach. Seit MARCHAND wird die Ursache der Arteriosklerose in einer Ernährungsstörung der Gefäßwand gesehen, sodaß sich Möglichkeiten für die Erklärung FRAENKELS ableiten lassen. Im übrigen verneint aber FRAENKEL den Zusammenhang allgemeiner Gefäßsklerose mit einem Trauma. Die vielen tausend Traumen körperlicher und seelischer Art und die großen Erfahrungen aus dem Weltkriege (KÜLBS) bestätigen dieses trotz gegenteiliger Ansichten von ROMBERG, WENCKEBACH und MÖNCKEBERG. In einer oft beschriebenen Beobachtung von RIVALTA wies ein 29jähriger Mann 6 Monate nach einem Sturz auf die rechte Kopfseite Verkalkung beider Schläfen-, Supraorbital- und Frontalarterien auf. Nach REICHARDT können umschriebene Sklerosen eines Gefäßgebietes durch Trauma entstehen. THIEM fordert, daß dann auch eine dauernd erhöhte Inanspruchnahme des geschädigten Gefäßgebietes eintreten müsse. Das käme auf eine funktionelle Sklerose hinaus. Die tägliche Erfahrung zeigt aber, daß durchaus nicht jeder

Mensch seine Sklerose in dem Gefäßgebiet zuerst und am stärksten bekommt, das er am meisten anstrengen muß. Im Gegenteil: Der eine Mensch altert spät, der andere früh. Familiäres Auftreten vorzeitiger Gefäßsklerose ist gesichert. Jeder Arzt verfügt hier über eigene Beobachtungen. Daher ist auch die überragende Bedeutung der Heredität immer wieder betont worden (LANCISI, EDENS, v. ROMBERG, FR. v. MÜLLER, KÜLBS u. a.). Das trifft besonders für die Lungenschlagader zu, die sich an allen geschilderten Vorgängen entweder überhaupt nicht oder nur in sehr geringem Grade beteiligt (JORES). Es ist sogar wahrscheinlich, daß die primäre juvenile Pulmonalsklerose nur den Namen mit ähnlichen Prozessen aus dem großen Kreislauf gemeinsam hat, sich aber ursächlich und pathogenetisch von ihnen unterscheidet. Die Beobachtungen von STAEMMLER scheinen hier neue Wege aufzuzeigen. Sie scheinen mir auch die Brücke zu schlagen zwischen den Vertretern der Luesgenese (SIGNORELLI, PESCADOR und BAQUÉ, QUIATKOWSKI, BROOCKS, MC.PHEDRAN, MACKENZIE und ROGERS, AYERZA, ARRILLAGA, ESCUDERO u. a.) und ORGÁZ, der den syphilitischen Ursprung für die Pulmonalsklerose ablehnt. Jedenfalls können endarteriitische Prozesse mit der primären juvenilen Pulmonalsklerose weitgehende Ähnlichkeit aufweisen (S. 96).

Pathologisch-physiologisch steht die Störung im Gasaustausch im Vordergrund. Die *Cyanose* tritt früh auf, verstärkt sich fortlaufend und kann enorme Grade erreichen. AYERZA machte sie zum führenden Symptom seines „cardiaques noires“ bezeichneten Krankheitsbildes. Gleiche Beobachtungen sind schon 1865 von GOURAND und später von PETER beschrieben worden. BRUMLIK sagt mit Recht, man könne nicht von einer AYERZASchen Krankheit sprechen, höchstens von einem AYERZASchen Syndrom, und weist auf die Lungenarteriitis von ARRILLAGA und die luische Bronchitis von ESCUDERO hin. Das Syndrom ist aber vieldeutig. Wenn es sich am häufigsten bei der primären Pulmonalsklerose findet, so sind hier die Bedingungen für sein Zustandekommen eben am günstigsten: Diffuser über die ganze Lunge verteilter Gefäßprozeß, Intimahyperplasien bis zum völligen Verschuß des Lumens mit Störungen im Gasstoffwechsel, Rückwirkungen auf den zirkulatorischen Apparat und sekundäre Erkrankungen des Lungengewebes. Dafür ist aber um so weniger ein Eigenname nötig, als sich diese Zeichen nach Ausbreitung und Stärke des Gefäßprozesses mehr oder weniger verschieden verhalten und durchaus nicht allein an die Pulmonalsklerose gebunden sind. Sie können ebensogut bei endarteriitischen und mesarteriitischen Veränderungen unter Mitbeteiligung der Intima an dem Krankheitsprozeß auftreten und bei der Pulmonalsklerose fehlen, wenn die Rückwirkungen auf den Gasaustausch und den Kreislauf gering oder ausgleichbar sind. Pulmonale Prozesse sind nicht Erfordernis. Wo sie gefunden worden sind, waren sie entweder sekundär (ORGÁZ), oder es handelte sich um ein mehr zufälliges Zusammentreffen mit Lues.

Der Wert für die Kohlensäurespannung in der Alveolarluft kann zwischen 55 und 64 mm liegen (MOBITZ). Der Sauerstoffbestand ist auch im venösen Blut stark herabgesetzt. Beides gilt für spätere Stadien der Erkrankung. Die Schnelligkeit, mit der sich Insuffizienzerscheinungen einstellen, hängt von der Geschwindigkeit ab, mit der sich die pathologischen Veränderungen ausbreiten. Im Anfang werden sich Kompensationsvorgänge geltend machen, sodaß die Sauerstoffversorgung lange normal sein kann. Einmal ist diese Möglichkeit durch Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes gegeben. Je öfter in der Zeit-

einheit das Blutkörperchen Gelegenheit hat, sich mit Sauerstoff anzureichern, desto weniger werden sich Mangelercheinungen zeigen. Das geht allerdings nur bis zu einem gewissen Grade und nur unter Vermehrung der Herzarbeit. Die unvermeidliche Folge ist eine Arbeitshypertrophie des Herzens. Dadurch wird auch die Mitbeteiligung des linken Ventrikels verständlich. Reicht die Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit nicht mehr aus, um dem Sauerstoffbedürfnis der Gewebe nachzukommen, so kann durch Vermehrung der Blutkörperchenzahl ein Ausgleich versucht werden. Es kommt zur Polycythämie und zur Vermehrung des Hämoglobingehaltes. Letzten Endes gehen die Veränderungen an den Gefäßen oft so langsam vor sich, daß sich auch das Atemzentrum an den hohen Kohlen säuregehalt des Blutes gewöhnt. Das Sauerstoffbedürfnis wird dann geringer. Unter solchen Umständen sinkt die Sauerstoffspannung mitunter erheblich ab, ohne daß stärkere Störungen auftreten. Die Ursache ist darin zu sehen, daß das Hämoglobin noch bei einer Sauerstoffspannung von 60 mm bis zu 90% gesättigt ist.

Die hochgradige Cyanose steht oft in einem auffallenden Gegensatz zu der fast ungestörten Atmung. Selten ist eine ausgesprochene *Dyspnoe* vorhanden. Auch bei den Kranken, die ich gesehen habe, war es erstaunlich, was diese hochcyanotischen Menschen, ohne wesentlich stärker dyspnoisch zu werden, noch leisten konnten. Der Gegensatz zwischen Cyanose und Dyspnoe wird auch von MOBITZ hervorgehoben. Erst in späteren Stadien tritt auch die Dyspnoe deutlicher hervor. Während es sich zunächst mehr um eine Arbeitsdyspnoe handelt, stellen sich später Anfälle von Lufthunger ein, die dem Asthma bronchiale und cardiale ähneln können.

Die genauere Kenntnis der klinischen Erscheinungen ist v. ROMBERG, AUST und MÖNCKEBERG zu verdanken. Übereinstimmend wird hervorgehoben, daß gerade das jüngere Alter bevorzugt wird. Die ersten Beobachtungen von v. ROMBERG, AUST und MÖNCKEBERG beziehen sich auf Menschen im Alter von 24, 25 und 33 Jahren. In diesen Grenzen schwankte auch das Alter der von anderen Autoren beobachteten Kranken (LJUNGDAHL, POSSELT, KITAMURA u. a.). Meist beginnt das Leiden mit uncharakteristischen nervösen Erscheinungen (MÖNCKEBERG). Sie können so vorherrschen, daß, wie in MÖNCKEBERG'S Beobachtung, zunächst an eine Thyreotoxikose gedacht wurde. Es bestanden unmotivierete Schweißausbrüche, Unruhe, leichte Erregbarkeit, die sich bis zum Zorn steigern konnte, Schlafstörungen, allgemeine Hinfälligkeit, verschiedenartigste Parästhesien, Gefäßerweiterungen und sogar Vortreibung der Bulbi. Erst im späteren Verlaufe nimmt die Haut allmählich die charakteristische, anfangs mehr livide, später ausgesprochen bläuliche bis blauschwarze Farbe an. Trommelschlegelfinger fehlen in der Regel. Die Insuffizienz droht von zirkulatorischer und respiratorischer Seite. Die Widerstände im Pulmonalisgebiet wachsen. Wenn die Kraft des rechten Herzens nachläßt, kommt es zu Stauungen im Körperkreislauf. Leberschwellung und Ödeme stellen sich ein. Damit verstärkt sich auch die respiratorische Insuffizienz. Anfälle von Asthma cardiale mit Lungenödem und Entleerung eines entsprechenden Auswurfs, Angstgefühle, Beklemmungen, Herzklopfen und zunehmende Hilflosigkeit zeigen das nahe Ende an.

Die *Diagnose* läßt sich zu Lebzeiten stellen. Das allmähliche Auftreten und Zunehmen von Cyanose ohne Zeichen von Myokarderkrankungen und ohne

wesentliche Dyspnoe bei Menschen in jüngerem Alter ist verdächtig auf eine Erkrankung der Lungenarteriolen. Differentialdiagnostische Erwägungen gegenüber der Arteriitis, der Lungengefäßlues und ähnlicher Zustände werden im Zusammenhange besprochen (S. 108).

Im Blute besteht meist eine mehr oder weniger starke Polycythämie. Rote Blutkörperchen und Hämoglobin sind vermehrt. Die Leukocytenzahl ist unverändert. In qualitativer Hinsicht sind Kernverschiebungen, solange sekundäre Entzündungen fehlen, nicht nachweisbar.

Auskultatorisch ist an den Lungen, solange keine von dem Gefäßprozeß unabhängig auftretenden Katarrhe bestehen, nichts Krankhaftes festzustellen.

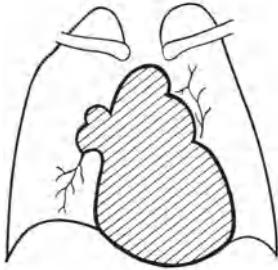


Abb. 25. Herz und Gefäße bei Pulmonalsklerose nach E. DIETRICH. Erläuterung im Text.

In späteren Zeiten kann das Atemgeräusch leiser werden. Der Klopfeschall ist lange unverändert.

Die Perkussion des Herzens ergibt im Anfang oft eine Verbreiterung nach rechts. Bei Überlagerung des Herzens durch die Lungen wird sie aber ungenau. Die Auskultationserscheinungen können schwanken. Oft sind die Töne rein, der zweite Pulmonalton ist mitunter als Zeichen der Drucksteigerung in der Lungenschlagader verstärkt (MOBITZ). MÖNCKEBERG u. a. fanden Geräusche über allen Ostien, besonders über der Mitrals. MOBITZ legt ihnen im Gegensatz zu POSSELT keine größere Bedeutung bei.

Schon ihre Vieldeutigkeit und ihre Inkonstanz bei beträchtlichen Veränderungen auch im Stamme der Pulmonalis (LJUNGDAHL und WIESEL) lassen ihre Verwertung nur mit größter Vorsicht zu.

Der Blutdruck ist im großen Kreislauf normal oder leicht erniedrigt. Wird er erhöht gefunden, dann müssen andere Ursachen mit verantwortlich gemacht werden. Anders verhält es sich mit dem Druck im Pulmonalisgebiet. Er ist stets erheblich gesteigert. In allen Fällen besteht eine starke Hypertrophie des rechten Ventrikels. Die Vergrößerung kann nur nach dorsal und links oben erfolgen. Nach rechts ist sie nicht möglich. Dort liegt der an die Vena cava fixierte rechte Vorhof. Nach links liegt der linke Ventrikel. Dieser wird nach hinten gedrängt; der linke Vorhof wird vom rechten Ventrikel oder vom Conus pulmonalis verdeckt. Die Herzspitze rotiert nach hinten, die linke Herzkontur wird vom rechten Ventrikel gebildet. Es entsteht dann folgendes Bild, das einer Arbeit von ELSE DIETRICH entnommen ist.

Differentialdiagnostisch ist dabei zu erwägen, daß die Erweiterung der Pulmonalis als angeborene Anomalie vorkommen kann und durch eine ungleichmäßige Teilung des Truncus arteriosus hervorgerufen wird. Kombiniert mit anderen Mißbildungen findet man die Erweiterung der Pulmonalis bei offenem Ductus arteriosus (WEINBERG, HOCHHAUS) und bei Ventrikelseptumdefekt (ASSMANN, ZEIDLER, JAFFÉ). Das offene Foramen ovale ist belanglos, weil sich der Druck auf beide Vorhöfe verteilt (ARNOLD). Auch bei der Pulmonalistenose kann es durch „Preßstrahlwirkung“ zur Erweiterung der Lungenschlagader kommen (VOLHARD). Erworbene Erweiterungen der Pulmonalis kommen in erster Linie bei der Arteriolsklerose (s. Abb. 28) und bei der Arteriitis vor. Ferner findet sie sich bei Pulmonalisinsuffizienzen (WEINBERGER und ZADEK).

Der *Verlauf* der Arteriosklerosis pulmonalis von dem Eintritt klinischer Zeichen bis zum Tode ist meist kurz. MÖNCKEBERG gibt 4 Monate an, HART, LJUNGDAHL, GAMNA und MOBITZ 6 Monate, SCHUHMACHER 9 Monate, v. ROMBERG 18 Monate. PERCY und KIDD berichten allerdings über einen Kranken, bei dem die Krankheit in frühester Kindheit begann und erst nach 21 Jahren endete. Eine ähnliche eigene Beobachtung bei einer Frau folgt (s. auch S. 57).

H. M., 63 Jahre alt. Mutter mit 30 Jahren an Chorionepitheliom gestorben. 2 Brüder starben an Tuberkulose, 4 Schwestern sind gesund. Mann hatte Magenblutung, ist jetzt gesund. Kein Partus, keine Aborte. Als Kind Scharlach, Masern.

1890 Gelenkentzündung der großen und kleinen Gelenke der linken Hand. Alle anderen Gelenke blieben frei. Seitdem Ankylose des linken Handgelenkes.

1917 gynäkologische Operation, von der die Kranke nichts Näheres weiß.

1928 am 5. 12. Schmerzen im rechten Unterbauch, die nach der Blase ausstrahlten. Sehr heftig. Kein Fieber. Dazu Koliken in der rechten Nierengegend.

1929 Krankenhausbehandlung vom 7. 1.—6. 2. Diagnose: Paralysis agitans sine agitatione, Spondylopathia deformans, Aortensklerose, Hypertonie, Neuralgie nach Herpes zoster.

Aus dem Befund. Haut stellenweise leicht grau tingiert, kühl. Stumpfer epigastrischer Winkel, keine Dämpfung.

Rechtes Zwerchfell fixiert, im ganzen wenig beweglich, linkes Zwerchfell besser beweglich. Herz von normaler Größe. R.R. 7. 1. 195/105, 9. 1. 160; Harnsäure 3,9. Rest-N. 34,3. Cl. 0,34; 10. 1. R.R. 140; 14. 1. 130; später in derselben Höhe, kein Anhalt für maligne Schrumpfnieren. 13 Tage Digitalisierung mit 3mal 0,1 Fol. digitalis, Gewicht von 67,3 auf 67,5, kein Digitaliseffekt.

Röntgenfilm: Stark vermehrter Hilus mit auf- und absteigender Strangzeichnung. Herz o. B.

1932 Wiederaufnahme 9. 3.—29. 4. Diagnose: Muskuläre Herzinsuffizienz, schwerste Dekompensation, Aortensklerose, Cholecystitis, leichter Parkinsonismus.

Seit der Entlassung dauernd Schmerzen im rechten Unterbauch und rechten Oberschenkel, in letzter Zeit Verschlimmerung, Schmerzen in der Herzgegend, Kurzluffigkeit, Beine dick, ebenfalls Leib. Nykturie. Befund: Blasse Cyanose, Ödem der Beine, der Bauchdecken, der Unterarme, des Kreuzbeines, Anasarka, Ascites. Dyspnoe, Stauungskatarrh, Herz s. Film. Systolisches Geräusch über der Pulmonalis. A 2 +. Epikrise: Kompensation durch Strophanthin.

1933 23. 1.—18. 2. Diagnose: Schwere Herzinsuffizienz, Stauungsorgane, Ödem, Bronchopneumonie, Gesichtserysipel.

Nach der Entlassung 1932 zunächst Wohlbefinden. Seit Oktober wieder kurzluftig, Anschwellen des Leibes und der Beine.

Befund. Stärkste Cyanose. Stauungskatarrh, systolisches Geräusch über dem oberen Sternalrand, P 2 +, Ödeme, Ascites, Hydrothorax.

Epikrise: Eine schwere Herzmuskelninsuffizienz, die auf Strophanthin, Salyrgan und Digitalis kaum mehr ansprach. Das Ende wurde durch ein Gesichts- und Unterschenkelerysipel schnell herbeigeführt. Sektionsbefund: Vergrößerung des Herzens durch Hypertrophie, vor allem des rechten Myokards mit Erweiterung sämtlicher Herzhöhlen. Mäßige Atherosklerose der Herzkranzarterien und der Aorta. Ausgedehnte Sklerose der feinen Verzweigungen in der Arteria pulmonalis.

„Chronisch substantielles Emphysem der Lungen“ (s. Abb. 92, 57).

Einen zweiten Fall habe ich bei einem Kriegsbeschädigten beobachtet, der wegen der katamnesticen Überlegungen wichtig ist.

Paul D., geb. 16. 9. 1894. Mutter 1930 an Altersschwäche gestorben, Vater lebt, gesund, 7 gesunde Geschwister. D. war als Kind stets gesund. Er war bis 1915 Diener.

Dann (21 Jahre) zum Kriegsdienst eingezogen. Nach 3 Wochen aber als d. u. wegen Herzfehlers entlassen.

1917 erneut, jetzt zur Train-Ersatzabteilung, eingezogen. 3 Monate später bereits wegen Herzleidens im Lazarett. Später nur noch Burschendienst gemacht.

1917 wurde ein rechts-vergrößertes Herz gefunden, über sämtlichen Klappen ein langgezogenes systolisches Geräusch, am lautesten an der Pulmonalis. Schon damals fielen Cyanose und Trommelschlegelfinger auf.

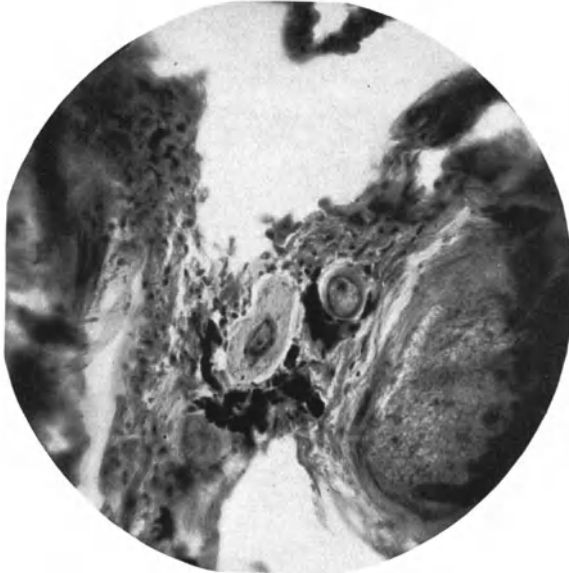


Abb. 26. Pulmonalsklerose. Beobachtung S. 91.
Erläuterung im Text.

ebenso Hände und Füße kalt, Trommelschlegelfinger. mehr links vergrößert, Blutdruck 130/100 mm Hg, Urin,

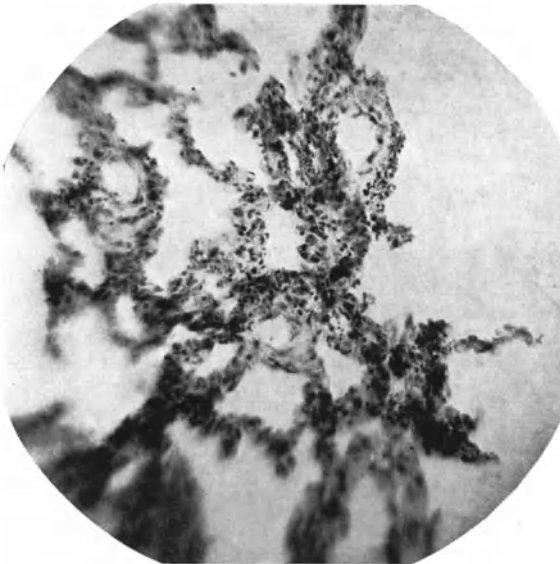


Abb. 27. Pulmonalsklerose. Beobachtung S. 91.
Erläuterung im Text.

o. B., Wa.R. \emptyset , Eiweiß 0,5 $\frac{0}{100}$. Sediment o. B. Elektrokardiogramm und Röntgenbefund siehe die folgenden Abbildungen.

1919 wurde DB anerkannt für „Herzfehler, Aortenfehler“? E.M. = 40%, hervorgerufen durch den Kriegsdienst.

1921 bereits Gesicht und Hände blaurot, Trommelschlegelfinger, Herzdämpfung regelrecht, Herzgeräusche wie früher, schon nach einigen Kniebeugen hochgradig vermehrte Kreislaufstörungen.

1925 Befund wie früher, Hände eiskalt, Blutdruck 125/95 mm. E.M. = 80%. (Seit 1924 verheiratet, die Frau hatte im Anfang der Ehe eine Fehlgeburt, keine Kinder.)

Bisher offensichtlich wenig Beschwerden. D. war erst Posthelfer, dann Kolonialwarenhändler. „Es wurde immer flott gelebt und gefeiert.“

1928 Gesicht, Lippen blau, Herz wie früher, anscheinend Eiweiß +.

(Klagen: Herzklopfen, Luftmangel, Beklemmungen, Hautjucken, aufsteigende Hitze, zeitweilige Bewußtlosigkeit.) E.M. = 90%.

1932 erstes Auftreten von Blutungen als Blutbrechen. 61,3 kg in Hose und Schuhen schwer. Erschwerte Atmung. Herzbefund wie früher. Blutdruck 185/125 mm Hg. Eiweiß 1 $\frac{1}{2}$ $\frac{0}{100}$. Neben der früheren Cyanose Hände und Füße blau und kalt. Tuberkulose nicht nachweisbar. E. M. = 100%.

1933 Mitteilung über Arbeitsleistung. D. half beim Heutrocknen und Kartoffelroden. Er fuhr noch Fahrrad.

1934 58 kg, 165 cm groß, Cyanose wie früher, Herzbefund wie früher. Blutdruck 135/85 mm. Hände und Füße wie früher. Hg. 90, rote Blutkörperchen 5420000, weiße 9200, Ausstrich

Als Katamnese läßt sich demnach zusammenfassen: Ein aus gesunder Familie stammender junger Mann, der selbst in der Jugend gesund war, konnte mit 21 Jahren keinen Kriegsdienst leisten. Es wurde ein abnormer Herzbefund erhoben, zu dem 2 Jahre später eine zunehmende, nach fast 20 Jahren hochgradige Cyanose trat. Dabei war der Kranke anscheinend dadurch kaum wesentlich belästigt, jedenfalls hat er bis 1934 noch regelmäßige Arbeit geleistet. Die Cyanose ohne wesentliche Dyspnoe, die Trommelschlegelfinger und das nach rechts vergrößerte, sonst normal geformte Herz legen neben Befund und Verlauf eine primäre Pulmonalsklerose nahe.

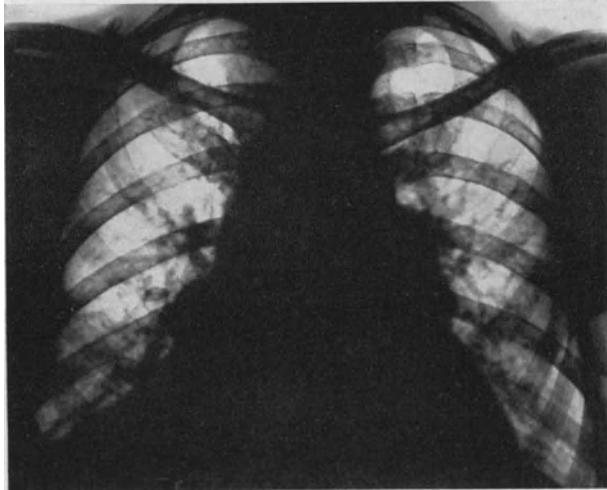


Abb. 28. Herz bei Pulmonalsklerose. Herz allseitig vergrößert. Breiter Pulmonalisschatten beiderseits.

Therapeutisch gibt es kein Mittel, das ätiologisch wirkt und die Sklerose zurückbilden oder den sklerosierenden Prozeß zum Stillstand bringen könnte. Von mancher Seite wird vielleicht unter der Vorstellung eines Zusammenhanges übermäßigen Fleischgenusses mit dem Zustandekommen sklerotischer Gefäßprozesse lactovegetabilische Diät bis zur

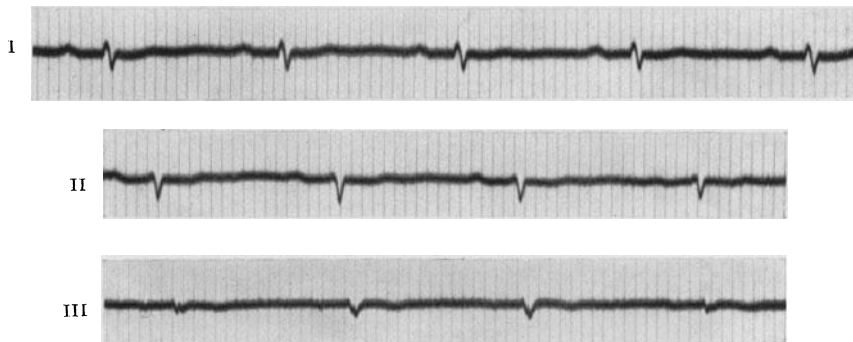


Abb. 29. Ekg. bei Pulmonalissklerose. Rechtstyp. ST₂ deprimiert, T₂ flach positiv, T₃ negativ. X. Nadelableitung.

reinen Rohkost empfohlen. Man wird zweckmäßig eine leichtverdauliche Kost geben, die übermäßige Darmgärung und den damit verbundenen Zwerchfellhochstand vermeidet. Die nächste Sorge wird der Darmtätigkeit zu gelten haben. Es muß unbedingt eine leichte Verdauung erzielt werden, weil das lange und starke Pressen (VALSALVAScher Versuch!) schädlich ist. Erfolgt die Verdauung nicht regelmäßig von selbst, dann wird man mit Nutzen eines der Gleitmittel

verordnen, z. B. Agarol, Bismolan, Paraffinöl, Nujol u. a. Reine Abführmittel lassen sich meist vermeiden. Braucht man im Einzelfall eines, so sind salinische Abführmittel, Bittersalz, Magnesiumperhydrol oder etwas Ähnliches besser als Drastika. Mit der hormonalen Beeinflussung der Darmtätigkeit durch Hormonal habe ich nichts erreicht. Vielleicht lohnt ein Versuch mit Doryl.

Im täglichen Leben muß jede stärkere Belastung vermieden werden. Gegebenenfalls ist der Beruf danach zu wählen oder einzurichten. Badekuren haben meist keinen besonderen Erfolg. Sie nützen nur, wenn pneumatische Kammern zur Verfügung stehen, und das auch nur für die Dauer der Kur. Die Kliniken oder Krankenhäuser größerer Städte verfügen heute meist über derartige Einrichtungen, sodaß die Verschickungen solcher Kranker in Kuranstalten um so mehr vermeidbar sind, als diese Kurmittel sehr lange und immer wiederholt angewandt werden müssen, besonders, wenn der Krankheitsprozeß fortgeschritten ist. Heilung bringt die Atmungstherapie nicht, sie schafft nur Erleichterung.

Medikamentös wird dasselbe empfohlen, was auch für die Sklerose im großen Kreislauf gilt. Die Jodtherapie hat ihre tieferen Voraussetzungen in der Vorstellung, daß die Sklerose eine mit Entzündungsvorgängen einhergehende Gefäßkrankheit ist. Sie ist aber eine Gefäßdegeneration, sodaß der Jodtherapie eigentlich die Grundlagen entzogen sind. Die Knoblauchbehandlung geht von der Vorstellung aus, daß die Sklerose auf Autointoxikationen vom Darm her beruht. Arsen ist unerwünscht, weil es die an sich schon bestehende Plethora nur vermehrt. Symptomatisch kann man Erfolge mit Nitriten, Nitroglycerin, Erythroltetranitrat u. a. in Verbindung mit Papaverin und Purinderivaten haben. Oft wirkt auch eine Beruhigung des vegetativen Systems symptomatisch ganz gut, etwa

Erythroltetranitrat	0,005—0,01
Luminal.	0,03 —0,05
Perparin.	0,04
Theobr. natr. sal. ad.	0,5

mehrfach am Tage. Da Perparin mitunter leicht obstipiert, ist zu empfehlen, Paraffin oder eines der schon genannten Präparate mit zu verordnen.

Stellen sich Zeichen von Herzinsuffizienz ein, so sind diese nach den üblichen Regeln zu behandeln. Neben Strophanthin sind hier peripherisch wirkende Kreislaufmittel mit am Platze (Icoral, Sympatol, Cycliton). Oft sind auch Mittel, die mehr über das Atemzentrum wirken, also Cardiazol, Coramin u. a. nützlich.

Gewarnt werden muß vor der Verordnung von Morphin und ähnlich wirkenden Alkaloiden. Das Atemzentrum ist an sich schon weniger erregbar als unter normalen Verhältnissen. Die hemmende Wirkung des Morphins kann hier unter Umständen schwerste Zwischenfälle bringen. Quält der Husten bei begleitenden Katarrhen sehr, dann muß die Bronchitis behandelt werden. Höchstens ist für kurze Zeit, besonders für die Nacht, 0,03 g Codein, 0,005 g Dicodid oder 0,005 g Acedicon erlaubt.

Die Behandlung der Pulmonalsklerose stellt hohe Anforderungen an den Arzt und den Kranken. Deshalb muß die seelische Einstellung des Kranken zu seinem Leiden und ihre Förderung im Sinne des Verständnisses dem Arzt ebenso am Herzen liegen wie die Förderung des Vertrauens zwischen Arzt und

Kranken. Das ist aber nur möglich, wenn der Arzt nicht resigniert die Hände in den Schoß legt und sagt, ich kann doch nicht helfen. Er muß einem solchen Kranken stets zur Verfügung stehen und muß ihm durch Güte und Zuspruch, durch das Beweisen seiner Interessiertheit sein schweres Los tragen helfen. Das ist hier um so nötiger, als der Kranke das Fortschreiten seiner Krankheit selbst beobachten kann. Er wird auch bei Entfernung aller Spiegel die zunehmende Blaufärbung seiner Haut sehen. Das Fehlen der Atemnot wird ihn anfangs über die Schwere seiner Krankheit hinwegtäuschen. Hier muß dann die Psychotherapie einsetzen.

3. Die sekundäre Pulmonalsklerose

ist durchaus nicht selten (BRÜNING, MOSCHKOWITZ). THOREL sah sie an 700 Leichen in 14,3%, COSTA in 65%. Es wurden nur die mittleren und kleinen Äste untersucht. Am Abgange von Nebenästen war sie am deutlichsten.

W. FREY teilt die sekundäre Pulmonalsklerose in Stauungssklerosen des pulmonalen arteriellen Systems und Pulmonalsklerosen bei direkter Kommunikation zwischen arteriellem und venösem Gefäßsystem. MÖNCKEBERG, MATTHES, FISCHER, JORES, LJUNGDAHL, STEPP u. a. betonen das häufige Zusammentreffen von Schrumpfungsprozessen, Emphysemen, Kyphoskoliosen und Pleuraverschaltungen mit sklerotischen Vorgängen in den Pulmonalisästen. Auch chronische Bronchitis disponiert nach AYERZA, PAINE und PLAUT dazu. KITAMURA beschrieb Pulmonalsklerose nach fortgesetztem übermäßigem Biergenuß und führt die dadurch entstandene Plethora (GEISBÖCK) als Ursache an. Bei Mitralfehlern wird fast regelmäßig Sklerose der Lungenschlagader gefunden (LJUNGDAHL, ELIASCHEWITZ, LENART, GUILIANINI, BRENNER u. a.). WÄTJEN, HART, HORNOWSKI, ZUR LINDEN weisen auf die Verengung der Lungenvenen hin. LJUNGDAHL hält sie für sekundär. Aber W. FREY betont, daß die zahlreichen Beobachtungen über Pulmonalsklerose bei Lungenemphysem trotz behinderter pulmonaler Durchströmung keine Verengung der Lungenvenen aufwiesen. Für die Bedeutung abnormer Kommunikation zwischen arteriellem und venösem Stromgebiet sind die Beobachtungen von WÄTJEN an einem Säugling mit Transposition der großen Gefäße wichtig. MOSCHCOWSKI weist auf die Septumdefekte hin. Offener Ductus arteriosus war in den Beobachtungen von WÄTJEN und LJUNGDAHL vorhanden. Die Bedeutung des offenen Foramen ovale ist nicht sicher. Wenn auch OKKELS und THERKELSEN darauf hinweisen, so handelt es sich gerade hierbei um einen so häufigen Defekt, daß die Sklerose der Pulmonalis bei ursächlichem Einfluß noch viel häufiger auftreten müßte. Kommunikation von Aorta und Pulmonalis fanden EDGREN, ALBRECHT, SALTIKOW und LJUNGDAHL. Zusammenhänge von Infektionskrankheiten mit sekundärer Sklerose werden von v. ROMBERG und FISCHER betont. Sie fanden diese bei Tuberkulose, FISCHER allerdings nur in 10%. Als Ursache für das häufige Fehlen werden die verminderte Herzarbeit, die herabgesetzte Viscosität und die veränderten Oxydationsprozesse in der Lunge selbst angegeben. QUIATKOWSKI, BROOCKS, MC.PHEDRAN, MACKENZIE und ROGERS sprechen der Lues besondere Bedeutung zu. Ähnliche Ansichten vertrat schon AYERZA. POSSELT legt der Pockeninfektion besonderen Wert bei. Drei von seinen zehn Fällen hatten anamnestisch eine Pockeninfektion durchgemacht. Auch die Polyarthritis (POSSELT) und die Grippe (MATTHES) sollen eine Rolle spielen. POSSELT, OSTER, LJUNGDAHL, FISCHER, VAQUEZ und GIROUX,

JORES, SAUME, LAACHE, RATTONE u. a. stellen ganz allgemein die Druckerhöhung in der pulmonalen Strombahn in den Vordergrund. DUCACH wendet sich gegen diese Annahme und führt als Beweis die Häufigkeit von Mitralfehlern und Emphysemen und die relative Seltenheit der Pulmonalsklerose an. Auch LUBARSCH und v. MÜLLER lehnen die einseitige Betonung der Druckerhöhung als Ursache der Sklerose ab. Wahrscheinlich spielen für die sekundäre Form der Arteriosklerose im Stamm, den Hauptästen und den Verzweigungen der Pulmonalis dieselben Ursachen eine Rolle, die für das Zustandekommen der Sklerose überhaupt gelten. Daneben können funktionell-mechanische und chemisch-toxische Einflüsse in gleicher Weise wie im großen Kreislauf das gesamte Bild mitformen.

Klinisch herrscht das jeweilige Grundleiden vor. Auf die Dynamik der Klappenfehler ist hingewiesen worden (S. 50). Erkrankungen der Lungen und Pleuren sind leicht festzustellen. Mitunter (RÖSSLE, SANDER, PERCY, KIDD, HART) tritt eine Erweiterung des Pulmonalisstammes auf. Wenn Messungen notiert sind, so übertrifft der Umfang der Pulmonalis meist den der Aorta. Diese Erweiterung kann im Röntgenbilde sichtbar werden (s. Abb. 25, S. 90).

Die *Therapie* wird ebenfalls von dem jeweiligen Grundleiden bestimmt.

D. Die entzündlichen Veränderungen in der pulmonalen Strombahn.

1. Durch bakterielle Einflüsse

können eitrige Entzündungen der Gefäßwände auftreten. STUMPF unterscheidet primäre und sekundäre Formen. Bei letzteren geht der Entzündungsprozeß von der Nachbarschaft auf die Gefäßwand über, bei ersteren erfolgt die Infektion über die Vasa vasorum (EPPINGER und LEHMKE) oder direkt vom Lumen aus (SIEGMUND, LUBARSCH, MEHLIN, JAFFÉ und STERNBERG). SALZER hat zwei Fälle primärer eitriger Entzündung der Pulmonalis mitgeteilt, bei denen der Ausgang einmal in einer Pyelonephritis, das andere Mal in Milzabscessen lag. Die gesamte Gefäßwand kann leukocytär infiltriert und nekrotisch sein (JORES, OBERNDORFER). Es „wimmelt“ in diesen Gebieten dann in der Regel von Streptokokken. Hierher gehören auch die Entzündungen der Pulmonalarterie bei Grippe (JORES, OBERNDORFER, CORTEN, WIESEL) und die ulcerös-endo-karditischen Prozesse der Klappen, die auf die Pulmonalis übergehen. Diese befallen meist den Stamm oder führen durch Embolien zu septischen Infarkten. Fließende Übergänge bestehen zu den nichteitrigen Formen. Auch sie können primär auftreten (BERGÉ, BIZOT, BUHL, BARBACCHI u. a.) oder aus der Nachbarschaft fortgeleitet sein. Für die Pulmonalis liegen Beobachtungen von REICHE, HOCHHAUS, HART, HÖDLMOSE u. a. vor. Als Ausgangsort kommen Lungen, Pleuren, Drüsen, Perikard, Klappenapparat (von der Aorta nur bei offenem Ductus arteriosus), hämatogene Embolien der Vaso vasorum und Infektion der Intima aus dem vorbeiströmenden Blute (SIEGMUND, MEHLIN u. a.) in Betracht. So sind bei Grippe (JORES, CORTEN, WIESEL, OBERNDORFER), Diphtherie, Typhus und Pneumonien arteriitische Veränderungen beschrieben worden. STOERK und EPSTEIN halten die Mitbeteiligung der Pulmonalis im ganzen für gering. Auch SCHARPFF warnt vor der Überschätzung der Befunde von WIESEL. Die Auflockerungserscheinungen in der Muscularis und den elastischen Elementen, ihr Verhalten gegenüber experimentellen Färbungen und ihre körnige Beschaffen-

heit können Kunstprodukte oder physiologische Reaktionen sein. Meist sind die Jugendlichen an den Infektionskrankheiten gestorben, sodaß Degenerationserscheinungen verschiedenster Art nicht auszuschließen sind (JORES). Auch die französische Schule nimmt keine ursächlichen Beziehungen zwischen Infektionskrankheiten allgemeiner Art und spezifischen Gefäßveränderungen an. In den Wänden und Strängen tuberkulöser Kavernen dringt der tuberkulöse Prozeß selten bis auf die Intima vor. Meist entsteht anatomisch nur das Bild einer unspezifischen produktiven Arteriitis. GERSTEL fand sie auch bei Staubkrankheiten. An Venen und Arterien der Pulmonalis beobachtete er Wandzerstörungen und Deckung des Defektes durch Granulationsgewebe. Die Intimaverdickung führte bisweilen zum völligen Verschuß des Lumens. Begleitende Tuberkulose beschleunigte den Verlauf, änderte aber an dem Wesen dieser Veränderungen nichts. Gleiche Erscheinungen kommen auch an den kleinen Verzweigungen der Pulmonalis bei metastatischer Verbreitung der Carcinome vor. Auch sie können das Lumen des Gefäßes völlig verschließen (MEYENBURG). KETTLER fand bei einer 38jährigen Frau Streptothrixarten als Ursache. Stoffwechselkrankheiten, kongenitale Miß- und Fehlbildungen oder Hypoplasien der Gefäßanlage, die für den Körperkreislauf mit angeführt werden (BINDER, EPPINGER; SCHRÖTTER u. a.), spielen für die Lungenstrombahn scheinbar eine untergeordnete Rolle. Nur HENSCHEN zieht aus der stärkeren Mitbeteiligung Jugendlicher dahingehende Schlüsse. Die Wirkung der Kampfstoffe äußert sich bei akuten Vergiftungen aus der Grünkreuzgruppe (*Phosgen, Perstoff, Chlorpikrin*) in allgemeiner Reizung, die zur capillären Hyperämie und zum Lungenödem führt. Die Gelbkreuzgruppe (*Lost, Dick, Bromlost, Lewisit*) löst zunächst eine Laryngotracheobronchitis aus. Direkte Einflüsse auf die Gefäße sind nicht bekannt. Die Blaukreuzgruppe (*Clark I, Clark II, Adamsit*) übt nur ganz flüchtige Wirkungen aus. Auch unter den Spätschädigungen führt MUNTSCHE keine selbständigen Gefäßkrankungen an. Die Mitbeteiligung des Gefäßsystems hängt lediglich vom Zustande des Lungengewebes ab.

Aus den mehr oder weniger zufällig beobachteten Gefäßveränderungen bei allgemeinen Infektionskrankheiten heben sich solche heraus, die mit großer Regelmäßigkeit in typischer Weise gefunden werden. Hierher gehören die beim Flecktyphus auftretenden Angiitiden (E. FRAENKEL). Sie betreffen in der Haut die feineren Arterien, in den Organen die Präcapillaren. Zu einer hyalinen Degeneration, Quellung und Nekrose der inneren Wandschichten gesellt sich bald eine zellige Infiltration und Zellneubildung, besonders in den äußeren Schichten. Es kommt so an den erkrankten Stellen zur Bildung von Knötchen, die lange nachweisbar bleiben können. Die Krankheitserscheinungen an den inneren Organen hängen wahrscheinlich mit diesen Gefäßveränderungen zusammen. BRAUER faßt daher das Fleckfieber im wesentlichen als eine rein anatomische Gefäßkrankung auf.

Hierher gehört ferner die Gefäßtuberkulose. Bei käsiger Pneumonie greift der tuberkulöse Prozeß mitunter direkt auf die Gefäße über (KONSCHEGG). Auch jeder andere tuberkulöse Herd kann gelegentlich das Gefäß von außen nach innen durchsetzen. In anderen Fällen siedeln sich die Tuberkelbacillen direkt auf der Intima an. Es bildet sich der Intimatuberkel, der sich im Bau nicht von dem Organtuberkel unterscheidet. Bisweilen kommt es auch zur Endangiitis tuberculosa, wie sie erstmalig 1882 von SCHUCHARD und später von

BENDA, WEIGERT, MARCHAND, HUBER, HANOT und LEVY beschrieben worden ist. Charakteristisch ist auch hier, daß die elastischen Fasern rasch zugrunde gehen. Weitgehend geklärt ist heute die Lues der Gefäße. Ihre genaue Kenntnis geht auf DOEHLE (1885) zurück. Während sie früher mehr der Arteriosklerose zugerechnet wurde, hat HEIBERG die Zellinfiltration der Media bereits als miliare Gummiknoten angesprochen und LAVERAN für wahrscheinlich syphilitisch gehalten. Die Endarteriitis der Vasa vasorum fand PUPPE. Bei der Lungensyphilis wird kaum je eine ausgedehntere Beteiligung der Arterien in Form ausgesprochener spezifischer Entzündungen aller Wandschichten im Sinne der Panarteriitis luica oder von Intima und Adventitia vermißt (VERSÉ). Histologisch können weitgehende Ähnlichkeiten mit der Tuberkulose bestehen. Das Befallensein gerade der kleineren Arterien (LINDVALL und TILLGREN), das gesamte Ausmaß der Veränderungen und die völlige Verödung (BERBLINGER, PAVLINOFF u. a.) sollen von Wichtigkeit sein. Im übrigen gleicht der Befund dem bei der Aortitis productiva (CARERRA). In der älteren Literatur liegen meist nur Angaben über Gummien in der Lungenschlagader vor (WAGNER und QUIATKOWSKI, POSSELT, BENDA u. a.). Sie sind häufiger als die produktiv-syphilitischen Erkrankungen der Lungenschlagader (GUILLERY, HART, SCHWALBE, WAGNER, WAGNER und QUIATKOWSKI, WASSILJEFF und ARGUN, WEBER). KETTLER nimmt daher mit PLENGE an, daß Gummien für die syphilitische Erkrankung der Pulmonalis typisch sind. Die Diagnose ist leicht, wenn ein wohl ausgebildetes Gumma mit zentraler Verkäsung, einer aus Rund- und Spindelzellen bestehenden Randzone und gegebenenfalls noch LANGHANSsche Riesenzellen vorhanden sind. „Endarteriitis-obliterierende Vorgänge in den Vasa vasorum, endlich syphilitische Erkrankungen anderer Organe im Verein mit Luesanamnese sichern die Diagnose völlig“ (KETTLER). Aber KETTLER weist selbst darauf hin, wie schwierig die Unterscheidung werden kann, wenn die Arterienveränderungen nicht den typischen Bau eines Gumma aufweisen. Dann besteht ein uncharakteristisches Granulationsgewebe, dessen luische Herkunft nur noch aus der Gesamtheit anatomischer und klinischer Befunde vermutet werden kann. Bleiben aber auch hier noch gröbere Lücken, dann kann die morphologische Diagnose zweifelhaft bleiben. Luische Veränderungen können auch aus der Nachbarschaft auf die Pulmonalis übergehen. So beschrieb HART das Überwachsen eines Aortenaneurysmas auf die Pulmonalis. BARTH teilte eine Beobachtung von „Mesaortitis luica der Pulmonalis“ mit. Der Prozeß kann so hochgradig werden, daß er zu Stenosen der Pulmonalis (ALVAREZ) oder durch Eröffnung des Gefäßes zur Verblutung führen kann (FITTJE). Nach BENDA kann man die luische Arteriitis frühestens nach $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Jahren erwarten.

Geschwürige Prozesse oder sonstige mit Gewebszerfall einhergehende Veränderungen, die auf Gefäße übergehen, können zur Arrosion führen. Mit die häufigste Gefäßarrosion ist die der Pulmonalis in tuberkulösen Kavernen. Die klinische Folge ist die Hämoptoe. Häufig thrombosiert aber das Gefäß vorher oder obliteriert durch Thrombusorganisation oder durch Endarteriitis (PAULI). Rupturen, die auf die Pulmonalis vom Ductus arteriosus übergingen, beschrieben ROEDER und ESSER. Am häufigsten handelte es sich um Rupturen aus Aneurysmen der Pulmonalis, die schon von WEIGERT und EPPINGER beschrieben worden sind.

Diese eitrigen und nichteitrigen Prozesse an der Pulmonalis oder ihren Ästen sind im gesamten Krankheitsbilde meist nur durch Arrosionsblutungen oder wie bei Tuberkulosen dadurch zu erkennen, daß durch Streuungen neue Erscheinungen des Grundleidens entstehen. Im allgemeinen beherrscht das Grundleiden vollkommen das Bild.

2. Unspezifische Gefäßwandreaktionen.

Gewisse Krankheiten wie Masern, Scharlach und Gonorrhöe lassen sich auf Tiere nicht übertragen. Menschen sind gegen Rinderpest unempfindlich. Es besteht eine natürliche Bakterienresistenz. Auch die Giftempfindlichkeit ist sehr verschieden. Igel und Schwein sind z. B. gegen Schlangengift unempfindlich, Ratten gegen Diphtherietoxin, Hühner gegen Tetanus. Wesentlich ist, daß die natürliche Resistenz durch Einflüsse verschiedenster Art herabgesetzt werden kann. Tauben werden durch längeres Hungern gegen Milzbrand empfindlich. Auch beim Menschen steigt die Empfindlichkeit bei Epidemien durch unzureichende Ernährung, chronischen Alkohol- und Nicotinmißbrauch, seelische Erschütterungen und ähnliches. Die natürliche Resistenz ist ein Ausdruck der Gesamtverfassung des Körpers, der Konstitution des Einzelindividuums. Sie wird als Unter- oder Unempfindlichkeit, Hypergie, Immunität oder Anergie bezeichnet. v. BEHRING führte sie auf eine angeborene Unempfindlichkeit der Zellelemente zurück; nach EHRlich beruht sie auf dem Fehlen aller Angriffspunkte des Toxins im Zellplasma, sodaß die Gifte nicht gebunden werden können. Beidem steht die Tatsache gegenüber, daß sie sich durch äußere Einflüsse ändern läßt. Daraus kann geschlossen werden, daß auch der Ablauf normaler Reduktions- und Oxydationsvorgänge im reticuloendothelialen System beeinflussbar ist, das als Stapelplatz für reduzierende Substanzen wie Ascorbinsäure, Glutathion u. a. gilt. LOTZE und THADDEA haben gezeigt, daß nicht die Energie eines dieser reversiblen Redoxsysteme, sondern das Energiegefälle zwischen ihnen ausschlaggebend für die Leistung ist. Jede Schädigung eines oder mehrerer Organe des reticuloendothelialen Systems führt zu Ausfallserscheinungen. Bei fast allen Infektionskrankheiten tritt sie ein und gibt den Anlaß zu mehr oder weniger charakteristischen Reaktionen. Es lag nahe anzunehmen, daß der Körper bei der Abwehr von Infektionskrankheiten in erhöhtem Maße reduzierende Substanzen verbraucht und daß auf deren Mangel krankhafte Erscheinungen zu beziehen sind. Die gelegentliche Wirkung der Ascorbinsäure bei Lungenentzündungen spricht in diesem Sinne. Damit ist aber der Schritt zu den Überempfindlichkeitsreaktionen getan, und es fragt sich, ob gleiche Befunde und Überlegungen für diese zutreffen. Nach URBACH sind Hyperergie, Idiosynkrasie und Atopie synonyme Bezeichnungen für allergische Überempfindlichkeiten. Er beruft sich darauf, daß die von BLOCH, JADASSOHN und DOERR aufgestellten Forderungen für die Identifizierung dieser Begriffe erfüllt sind. Einen gleichen Standpunkt nehmen KÄMMERER, STORM VAN LEEUWEN, FREI u. a. ein. Die Anaphylaxie und die erworbene antiinfektiöse Immunität werden als Sonderfälle der allergischen Überempfindlichkeit aufgeführt.

Der Ausdruck Allergie stammt von v. PIRQUET. Nach DOERR versteht man darunter nur solche Erscheinungen, die auf Antigen-Antikörperreaktionen beruhen. BLOCH definiert die Allergie als den veränderten Zustand, den ein

Organismus in der Regel durch Vorbehandlung mit einer Substanz, dem Antigen, infolge Bildung spezifischer Antikörper erworben hat, der ihn befähigt, gegen erneute Zufuhr desselben Antigens anders (meist rascher und heftiger) zu reagieren als früher. Als übergeordnete Bezeichnung führte RÖSSLE den Begriff der Pathergie ein. Es wird darunter die Gesamtheit aller krankhaften Erscheinungen, die durch veränderte Reaktionsweise hervorgerufen werden, verstanden. Pathergie ist Überempfindlichkeit im weitesten Sinne, mag sie durch angeborene oder erworbene Steigerung oder Verminderung der Empfindlichkeit hervorgerufen sein oder sich gegen bakterielle, mechanische, thermische und aktinische Agenzien richten. In diesem Rahmen wäre die Allergie von v. PIRQUET vollkommener als allergische Pathergie zu bezeichnen (URBACH). Die Klärung der Begriffe ist erforderlich, weil vielfach unter Allergie jede Überempfindlichkeitsreaktion verstanden wird. Aus dem Begriff der Pathergie hebt sich ferner die Parallergie (MORO und KELLER) heraus, die URBACH als parallergische Pathergie bezeichnet. Der im Stadium der Allergieentwicklung oder in Zeiten ausgiebiger Allergieschwankungen befindliche Organismus reagiert hierbei auf Reize verschiedenster Art in Form von gelösten Stoffen oder lebenden Keimen leichter und rascher mit einer Entzündung als der nicht allergische Organismus. Das Wesen der Parallergie besteht darin, daß bei einer gewissen Reaktionslage in einem spezifisch sensibilisierten Organismus durch anders spezifische Antigene oder Keime Allergieerscheinungen ausgelöst werden, die klinisch von jenen des Erstantigens völlig verschieden sind. Als Beispiel führen MORO und KELLER das Positivwerden von Tuberkulinreaktionen am 9.—12. Tage nach einer Schutzpockenimpfung bei Kindern an, die vorher auf Tuberkulin nicht reagiert haben. Der Körper befindet sich also vor allem zu Beginn seiner allergischen Umstimmung auf einen spezifischen Reiz in einem Zustande hochgradiger, gesteigerter Entzündungsbereitschaft auch gegenüber mannigfachen anderen Reizstoffen. Nach MORO und KELLER gehört dazu die vaccinale Angina, die Begleitangina nach Seruminjektionen (KÖNIGSBERGER), die Vaccineecephalitis, die paramorbillöse Encephalitis, das Erythema nodosum (WALLGREN), die Phlyktäne und die rückbildungsfähigen Sekundärfiltrierungen der Lungen (REDECKER) nach Grippe Keuchhusten und Masern (MORO und KELLER). VEIL, v. BERGMANN und URBACH rechnen auch zahlreiche, im Zusammenhange mit Herdinfektionen auftretende, durch andersartige Bakterien hervorgerufene Krankheiten, wie Appendicitis, Cholecystitis, Colicystitis, Pyelitis usw. hierher, wobei die tierexperimentellen Versuche von BIELING angezogen werden. URBACH prägte für die Beobachtung, daß man mit verschiedensten Eiweißarten bei tuberkulösen Tieren ähnliche Hauterscheinungen oder ein Aufflammen derselben erzielen kann wie mit Tuberkulin, den Begriff der *Metallergie*. Er erklärt manche rezidivierende Ekzeme der Erwachsenen, Neurodermitiden, Urticariaanfalle und allergische Magen-Darmerscheinungen damit. Während die Parallergie nur im Stadium der Allergieentwicklung bzw. ausgiebiger Allergieschwankungen zustande kommt, ist die Metallergie Folge lang oder länger dauernder allergischer Zustände. Sie führt häufig zu polyvalenter nicht allergischer Pathergie (URBACH). Dazu zählen alle Über- und Unterempfindlichkeitsreaktionen, denen nach heutigem Wissen keine Antigen-Antikörperverbindungen zugrunde liegen, auch die Überempfindlichkeit gegen ungewöhnlich kleine Giftdosen. KÄMMERER spricht von pharmakologischer Idiosynkrasie.

Die Frage, ob sich durch Redoxsysteme Überempfindlichkeitserscheinungen unterdrücken lassen, hat HOCHWALD geprüft. Der anaphylaktische Schock kann bei Meerschweinchen in einem hohen Prozentsatz durch Ascorbinsäure gehemmt werden. BÖGER und SCHROEDER fanden, daß sich bei Darreichung von Ascorbinsäure eine Verschiebung der Serumeiweißträger einstellt. Die Albumine vermehren sich auf Kosten der Globuline. Bei den hyperergischen Entzündungen ist es umgekehrt. HOCHWALD sieht daher in der Verschiebung der Eiweißfraktionen, im besonderen des Fibrinogens, ein Zeichen dafür, daß der Körper in der Lage ist, hyperergisch zu reagieren. Seine Beobachtungen beziehen sich auf die croupöse Lungenentzündung, die KAUFFMANN mit Hilfe des Cantharidenblasentestes in einzelnen Phasen des Reaktionsablaufes erfassen und als Erkrankung mit hyperergischer Reaktion sicherstellen konnte. Sie beginnt mit der Bildung eines serösen Exsudates, das später rote Blutkörperchen, weniger zahlreich Leukocyten und Monocyten, dafür aber rasch zunehmende Mengen von Fibrin enthält. Bringt man spezifisches Antigen auf das ausgebreitete Gekröse eines allergisierten Sommerfrosches, so sieht man im Gegensatz zu den Kontrollen eine ungewöhnlich heftige, rasche und andauernde Entzündung ablaufen. An der Berührungsstelle mit dem Antigen tritt fast augenblicklich eine Stase ein. In der Umgebung dieses Herdes sind die Capillaren mit Plasma ohne Zumischung roter Blutkörperchen gefüllt (Zone der serösen Stase). Nach außen zu sind die Capillaren zum Teil erweitert. Der Blutstrom läßt in die plasmagefüllten Capillaren aus noch ungeklärten Gründen fast nur Leukocyten eintreten. Diese hyperergische Entzündung von RÖSSLE ist eine mesenchymale Reaktion. Es kann kaum bezweifelt werden, daß sie an sämtlichen Organen mesenchymaler Herkunft auftreten kann. GRÉGOIRE fand nicht nur in den regionären, sondern auch in den übrigen Lymphknoten, hier allerdings in geringerem Grade, Ödem und Hyperplasie der Keimzentren und Reticuloendothelien, EPSTEIN bei Kaninchen im Zustande hochgetriebener Immunisierung in Lymphknoten, Milz und Leber Hyperplasie der Histiocyten, Reticulumzellen und Reticuloendothelien. ROULET beschrieb als histologischen Ausdruck immunisatorischer Gewebsumstimmung an der Pleura granulomartige Herde, KLINGE an den Gelenken, den benachbarten Gefäßen und Gefäßscheidern, im Myokard und an den Herzklappen. BIELING, der Pferde zum Zwecke der Herstellung von Immunserum mit Strepto-, Pneumo- oder Meningokokken subcutan vorbehandelte, sah nach intravenöser Injektion dieser Erreger Gelenkentzündungen und thrombotische Endokarditis. LOTZE beobachtete das gleiche klinische Bild bei einer Krankenschwester nach Diphtherieschutzimpfung. Die Erkrankung der Herzklappen erfolgte auch hier nicht im Beginn der Immunisierung, sondern erst in ihrem weiteren Verlaufe. „Die ersten Einspritzungen allergisieren den Organismus, sodaß zunächst nur von den Endothelien der Leber und Milz aufgenommene und verarbeitete Keime im weiteren Verlaufe auch von den Klappenendothelien phagocytirt werden“ (URBACH). Es bestehen weitgehende Ähnlichkeiten zu histologischen Bildern beim Rheumatismus, oder, wie VAUBEL sagt, zum rheumatischen Fieber. Aber hier tritt das *typische Granulom* auf (ASCHOFF und GEIPEL), das im Myokard, aber auch in den Gefäßen (GEIPEL und WÄTJEN) liegen kann. Es besteht aus großkernigen Zellen, die vom Bindegewebe abstammen. Daneben findet man eingesprengt Lymphocyten und eosinophile Leukocyten, zumal in den äußeren Schichten des Knötchens, und hin und wieder

Riesenzellen. Die Mitte des Knötchens ist zuweilen nekrotisch. In den Gefäßen tritt eine Verquellung der Wände, bald mehr der Intima, bald mehr der Media auf mit zelliger Infiltration oder Exsudation unter Abscheidung von Fibrinoid oder echtem Fibrin, wozu sich bei längerem Verlauf Intimawucherungen mit Einengung des Lumens gesellen können. Diese rheumatische Arteriitis hält sich meist an bestimmte Gefäßgebiete, kann aber, wie CHIARI erst kürzlich wieder betonte, sämtliche Schlagadern und Venen des Körpers betreffen. v. GLAHM und PAPPENHEIM fanden unter 42 rheumatischen Herzerkrankungen 10 rheumatische Arteriiden, die in der Mehrzahl nur in einzelnen Organen nachweisbar waren. Zweimal waren fast sämtliche kleinen Arterien der Pulmonalis beteiligt.

Die Gleichheit der Befunde hat dazu geführt, auch das rheumatische Fieber als Folge einer hyperergischen Reaktion anzusehen (RÖSSLE, KLINGE). ASCHOFF und neuerdings auch der frühere Mitarbeiter von KLINGE, VAUBEL, wenden sich dagegen. Mit Nachdruck hebt VAUBEL hervor, daß das rheumatische Fieber eine besondere Krankheit darstellt, die nicht in dem Erscheinungsbereich hyperergischer Reaktionen aufgeht. Für den Menschen müßte erst das Vorhandensein der hyperergisch-allergischen Reaktion, wie sie beim Tier erzeugt wird, erwiesen sein, bevor weitgehende Schlußfolgerungen gezogen werden (ASCHOFF).

URBACH bejaht grundsätzlich die Möglichkeit einer vasalen Allergie. Die Zufuhr des als Allergen angeschuldigten Stoffes muß pathologische Gefäßveränderungen hervorrufen, Ausschalten des letzten diese verschwinden lassen. Die Überempfindlichkeit muß sich passiv übertragen lassen. Diese Forderungen sind bei den Beobachtungen von BIENSTOCK erfüllt, der Gefäßspasmen bei sich selbst auf eine Idiosynkrasie gegen gewisse Nahrungsmittel bezog und die nutritive Abhängigkeit in überzeugender Weise demonstrierte. HARKAVY, HEBALD und SILBERT, SULZBERGER und FEIT konnten die Tabak- (nicht Nicotin-)überempfindlichkeit nach PRAUSNITZ-KÜSTNER passiv übertragen und fanden dabei, daß solche Kranke auch gegen andere Stoffe allergisch reagierten. So werden die *Endophlebitis hepatica obliterans*, die *Thromboangiitis obliterans*, die *Arteriopathia pulmonalis* BREDT und die *Periarteriitis nodosa* als allergische Gefäßerkrankungen aufgefaßt (RÖSSLE, GRUBER, NIEBERLE u. a.). Hinzufügen möchte ich die *Thromboendarteriitis obliterans pulmonalis* WIESE und die *hyperergische Thromboendarteriitis* WEPLER. Ihnen sind die Entstehung vom Blut her, das vorwiegende Befallensein der Muscularis in den Arterien einer bestimmten Größenordnung und gewisse histologische Veränderungen gemeinsam, nämlich: Beginn der Erkrankung mit Verquellung der Gefäßwände, bald mehr der Intima, bald mehr der Media, zellige Infiltration oder Exsudatbildung mit Abscheidung von Fibrinoid oder echtem Fibrin und bei entsprechend langsamem Verlauf Intimawucherungen bis zum Verschuß des Lumens (RÖSSLE). Von den echten rheumatischen Gefäßerkrankungen unterscheiden sie sich durch das Fehlen des *typischen Granuloms* und die spezifische Lokalisation in einem bestimmten Gefäßgebiet. WIESE äußert zwar hiergegen Bedenken. Aber das endotheliale System zeigt sich auf Reize entzündlicher und toxischer Art nicht refraktär, sondern liefert lebhaft morphologische und biologische Reaktionen, bei denen Sekretion, pro- und regressive Veränderungen zu Schwellungen, Absterbe- und Auflösevorgängen führen (RITTER). Bei längerer Dauer wird das Endothel aktiviert (SIEGMUND, DIETRICH) mit phagocytierender Tätigkeit der Zellen. Es kann zur Plättchenagglutination mit Thrombenbildung kommen. SIEGMUND erreichte die Akti-

vierung auf bakteriell-hyperergische Art am sensibilisierten Kaninchen durch Colistämme. Am Menschen beobachtete er sie bei Strepto- und Staphylokokkeninfektionen am Endokard und in den Gefäßen. DOMAGK fand sie unter anderem in der Lunge. Bringt man nach vorhergegangener Sensibilisierung Antigen in die Blutbahn, so findet eine doppelte Reaktion statt. Einmal tritt das Antigen mit den freien Antikörpern des Blutes zusammen. Es entsteht der anaphylaktische Schock, wenn genügend Antikörper vorhanden sind. Dann aber können auch die Endothelzellen reagieren. Nach MASUGI und SATO ist das aber nicht ohne weiteres möglich. Es besteht eine „Endothelsperre“. Durch geeignete unspezifische Reize ist es experimentell möglich, diese Sperre zu durchbrechen und die Gewebsreaktion an bestimmte Orte zu lokalisieren (KNEPPER). Es entstehen neben Endothelwucherungen fibrinoide Verquellung, Fibrinthromben usw., also Bilder einer hyperergischen Entzündung. Was KNEPPER bei gleichzeitiger Injektion von Hypophysin und Adrenalin erreichte, gelang KLINGE bei künstlichen Traumen oder Verletzungen. KNEPPER, DOMAGK, MASUGI, v. BUD deuten auch die Eklampsie als allergische Gewebsreaktion.

Bei den Schwangerschaftstoxikosen sind auch an den Lungengefäßen Veränderungen gefunden worden. SCHMORL beschrieb 1893 Thrombosen in Venen, Capillaren und Arterien. Neben typischen Plättchenthromben sah schon er homogene glänzende Pfropfbildungen, die sich mit Eosin rot, nach WEIGERT blau färbten. LUBARSCH, DÜRCK, PELS-LEUSDEN und CEELLEN haben diese Befunde bestätigt. SCHMORL erkannte ihre primär-selbständige Entstehung. DOMAGK fand Schwellung und Wucherung der Capillarendothelien bis zum völligen Verschuß.

Die Möglichkeit allergisch-hyperergischer Reaktionen der Lungengefäße wird durch eine weitere Beobachtung von Gefäßveränderungen in einer kindlichen Lunge bei Eklampsie der Mutter, die WEPLER als „hyperergische Thromboendarteriitis“ beschrieben hat, gestützt. In einer normal gebildeten Lunge fanden sich neben zahlreichen frischen Blutungen in Alveolen und Bronchien Veränderungen an den innersten Zellen sämtlicher kleinen Arterien. Der Prozeß wurde beherrscht von einer retikulären Wucherung des Endothels, die gelegentlich fast das gesamte Lumen ausfüllte. In die Maschen dieser Wucherung wurde sekundär Fibrin abgelagert. Nirgends fand sich eine stärkere entzündliche Infiltration oder Schädigung der übrigen Wandschichten. Ab und zu war das Endothel durch ein buckliges Polster aus körnigem, nur zum Teil fibrinreaktiongebendem Material, das teilweise aus Erythrocyten bestand, abgehoben. Daneben bestanden keine Zeichen von Degeneration oder Nekrose.

Diese Befunde haben eine auffallende Ähnlichkeit mit der von WIESE beschriebenen *Thromboendarteriitis obliterans*. Auch hier besteht eine obturierende Endothelwucherung der kleinen und kleinsten Arterien. Die Abscheidung von Fibrinthromben hat WEPLER nicht beobachtet. Er begründet das mit der geringen Neigung des Kleinkindes und Neugeborenen zur Thrombenbildung. Die vier Kranken von WIESE waren zwischen 51 und 63 Jahre alt. Auch hier begannen die Veränderungen in den kleinen und kleinsten Ästen der Pulmonalis und schritten rückläufig zu den größeren fort. Quellung, Aufrichtung und Radiärstellung der Endothelzellen im Anfangsstadium haben beide Befunde gemeinsam. An den gewucherten Zellen oder in den Maschen der lockeren Webung schieden sich bei WIESE sekundär hyaline schollige Massen — Fibrinoid — ab. Es entstanden Wülste und Spangen, die zu weitgehendem Verschuß der Lichtung

führten und durch Organisation in ein gefäßloses Bindegewebe umgewandelt wurden. Die subendotheliale Intima war, wie auch die übrigen Wandschichten, unverändert. WEPLER betont selbst die weitgehende Ähnlichkeit seiner Befunde mit denen von WIESE. WEPLER sieht für seine Befunde die Eklampsie der Mutter als Ursache an und faßt das gesamte Bild als hyperergische Gefäßreaktion auf. Auch WIESE ventiliert die Frage einer hyperergischen Reaktion vielleicht auf infektiös-toxischer Basis, bleibt aber zurückhaltend. Ob es sich hier nur um graduelle Verschiedenheiten handelt? Es bestehen enge Beziehungen zwischen der Immunitätslage und der Art sowie dem Grade infektiöser Gefäßwandschädigungen (SIEGMUND). Auf diese besonderen Verhältnisse zwischen Makro- und Mikroorganismus für das Zustandekommen bestimmter Krankheitsformen ist von DIETRICH des öfteren hingewiesen worden. Durch RANKE sind diese Auffassungen für die Tuberkulose, durch KLINGE für den Rheumatismus geläufig geworden.

Den nächsten Schritt in dieser Reihe dürften die Befunde der „rheumatoiden Gefäßerkrankungen“ (RÖSSLE) bedeuten. Die Grundzüge der morphologischen Veränderungen bleiben bestehen: Beginn mit Verquellung, Exsudation, Abscheidung von Fibrinoid oder echtem Fibrin, Intimawucherungen bis zur Gefäßobliteration. Neu hinzukommt bei der Endarteriitis WINIWARTER die zellige Infiltration. Der Befund von thrombotischen Niederschlagsbildungen hat den amerikanischen Pathologen LEO BUERGER dazu veranlaßt, die von ihm bei 500 Kranken näher beschriebene und vermeintlich entdeckte Krankheit als *Thromboangiitis obliterans* zu bezeichnen. BUERGER hat auch auf die fast in allen Fällen nachweisbare begleitende, sehr gleichartige Erkrankung an den venösen Blutgefäßen hingewiesen. Aber auch diese „Phlebitis obliterans“ war schon von früheren deutschen Beobachtern richtig erkannt worden. Die Deutsche Pathologische Gesellschaft hat daher im Jahre 1930 im Anschluß an einen auf der 25. Tagung in Berlin von DÜRCK gehaltenen Vortrag beschlossen, die Bezeichnung „Thromboangiitis obliterans“ oder „BUERGERSche Krankheit“ abzulehnen und die alte Bezeichnung „Endarteriitis obliterans“ oder „Endangiitis obliterans“, welche schon von dem ersten Beschreiber, v. WINIWARTER 1879, gegeben war, beizubehalten.

Die Endarteriitis obliterans WINIWARTERS ist zweifellos nach dem Kriege häufiger geworden. BIER zieht daraus die Schlußfolgerung, daß neben Kälteschäden sämtliche Strapazen körperlicher und seelischer Art als auslösende Ursache in Frage kommen. WOLFF betont demgegenüber mit Recht, daß bei dieser Formulierung jede Krankheit dieser Art, die einen ehemaligen Kriegsteilnehmer trifft, Dienstbeschädigungsfolge ist. Strapazen und seelischen Erschütterungen war auch die Heimat und die heranwachsende Generation ausgesetzt. Auch bei ihnen tritt das früher seltene Krankheitsbild jetzt häufiger auf. Gestützt auf die tierexperimentellen Untersuchungen von KLINGE und GUDZENT wird in erster Linie dem Kälteschaden ursächliche Bedeutung zugemessen (S. 103). Beiden Forschern gelang die Lokalisation hyperergischer Entzündungsvorgänge durch Kälte. Damit ist aber das Wesen der fortschreitenden Erkrankung am Menschen nicht erklärt. Auch CELEN fand an Hunden, denen wochenlang das eine Bein ununterbrochen durch eine mit Eis gefüllte Gummihülse abgekühlt wurde, abgesehen von der mit dem Kältespasmus in Zusammenhang stehenden geringfügigen Intimaverdickung, keine organischen Gefäßveränderungen. RATSCHOW konnte nur

durch Anwendung von Erfrierungstemperaturen von -16° einen Blutstillstand erzielen. Die so erzeugten Gewebsveränderungen entsprachen denen einer Verbrühung. Weniger tiefe Temperaturen, wie sie als Erkrankungsursache bei der Endarteriitis obliterans angenommen werden, waren selbst bei längerer Einwirkung erfolglos. „Wir ließen Temperaturen zwischen 2 und 8° sehr lange, bis zu 3 Tagen, auf das im Glaszylinder fixierte Kaninchenohr einwirken. Außer einer hochgradigen Kontraktion der Gefäße konnten wir weder Gefäß- noch Gewebsreaktionen beobachten.“ Erst nach vorhergehender Sensibilisierung durch artfremdes Eiweiß konnte dadurch Gewebstod erzielt werden. WOLFF hat die von GRUBER zusammengestellten Beobachtungen kritisch betrachtet. Viermal lag eine Erfrierung, also eine schwere Gewebsschädigung vor, die nach kurzer Zeit zum Absetzen von Gliedmaßen geführt hat. Bei keinem Kranken ist vermerkt, daß dieser hochgradige Kälteschaden über den Ort der Einwirkung hinausgegangen ist, „daß andere Gliedmaßen, geschweige denn innere Organe an einer Endarteriitis obliterans erkrankt sind. Bei den übrigen Kranken wird einmal von einem angeblichen Erwerb von Frostbeulen gesprochen, bei einem zweiten Kranken ist nicht erwähnt, daß ein Kälteschaden vor dem Auftreten der ersten Krankheitszeichen vorgelegen hat, von zwei weiteren Angaben beschreibt GRUBER selbst, daß die Vorgeschichte nicht lückenlos ist. Und selbst bei diesen Kranken ist von einem Fortschreiten auf andere Organe nichts erwähnt.“ WOLFF zieht die Schlußfolgerung, daß die Annahme einer Endarteriitis obliterans zentraler Schlagadergebiete durch Kälteeinwirkung an den Gliedmaßen sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat. Er glaubt nicht daran, daß auf diesem Wege das Krankheitsbild entstehen kann.

In zweiter Linie wird, gestützt auf die Versuche von HARKAVY, HEBALD und SILBERT, SULZBERGER und FEIT, dem Einfluß des Tabaks Bedeutung zugemessen. Das tat schon BUEGER. Sämtliche fünf von ASSMANN beschriebene Kranke waren starke Raucher. Nach dem Verfahren von COCA prüften HARKAVY und SILBERT 68 Kranke mit Endarteriitis obliterans hinsichtlich ihrer Hautempfindlichkeit für intracutane Injektionen von Tabakextrakten. 83% waren überempfindlich. Unter den Kontrollen reagierten nur 10% positiv, 15 Kranke mit arteriosklerotischen Veränderungen sämtlich negativ. LUBARSCH erwähnt eine Angabe estländischer Ärzte, daß nicht nur ein Befallensein der Beine, sondern auch ein „Hinken“ am Herzen und im Gehirn vorkommt. Auch hier wird als Ursache in erster Linie übermäßiges Zigarettenrauchen angeführt. Der Verbrauch von Tabakwaren ist nach dem Kriege stark angestiegen (s. Tabelle 8). Zum Teil wird die Zunahme des Lungenkrebses darauf zurückgeführt (FAHR). Für beide Erkrankungen ist beachtlich, daß nicht dem Nicotin die entscheidende Bedeutung zufällt. Nicht die Nicotinüberempfindlichkeit läßt sich nach PRAUSNITZ-KÜSTNER passiv übertragen, wohl aber die Tabaküberempfindlichkeit. Inwieweit hier der erhöhte Mitverbrauch von Tabakrippen eine Rolle spielt, ist noch zu untersuchen. Der hohe Konsum billigster Zigarettenarten fiel auch in eigenen Beobachtungen auf. HARKAVY, HEBALD und SILBERT, SULZBERGER und FEIT weisen aber zugleich darauf hin, daß Kranke mit Endarteriitis obliterans auch gegen andere Stoffe allergisch reagieren. „Sie neigen also zu einer Verbreiterung der allergischen Bereitschaft“ (URBACH). CEELLEN hat auf dem Chirurgenkongreß 1932 den Einfluß der Konstitution besonders in den Vordergrund gestellt, und MORAWITZ hat sich ihm aus der Beobachtung heraus angeschlossen, daß die

Tabelle 8.

Der Konsum von Zigarren und Zigaretten betrug in Milliarden Stück:

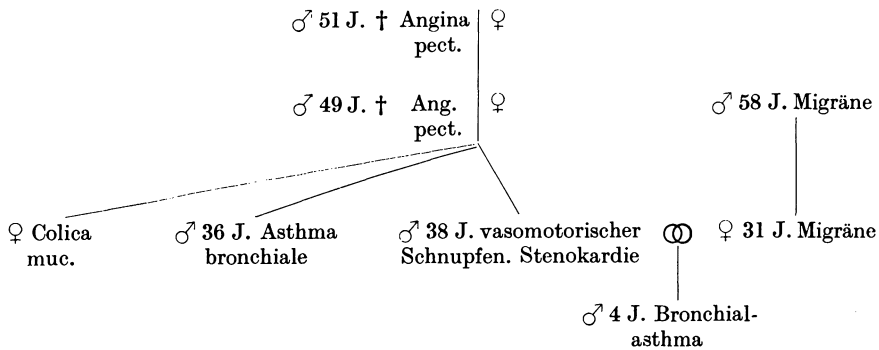
1924:	Zigarren	5,45	Zigaretten	25,88	} und 115 Millionen kg Tabak.
1932:	„	5,49	„	31,30	
1933:	„	6,27	„	32,80	
1934:	„	7,41	„	36,10	
1935:	„	7,82	„	36,70	

Von Zigaretten wurden der Preislage nach geraucht:

1930/31:	zu 5 Pfennigen	60%,
„	4 „	20%,
„	3 „	gering.
1935/36:	zu 5 und 6 Pfennigen zusammen	unter 10%
„	4 Pfennigen	unter 20%
„	3 ¹ / ₃ „	60%
„	2 ¹ / ₂ „	20%

Die Zahlen stammen aus „Tabakgenuß und Gesundheit“. Z. ärztl. Fortbildg 1937, 311.

Endarteriitis obliterans nach Infektionskrankheiten aller Art auftreten kann, zum Glück aber ihnen gegenüber relativ selten ist. Die allergische Bereitschaft ist häufig vererbt. Sie ist nicht an gewisse Organsysteme oder bestimmte Stoffe gebunden. Aus eigener Beobachtung ist mir folgender Stammbaum bekannt:



Der Sohn von 4 Jahren leidet an Asthma bronchiale mit Eosinophilie von 10—12% und Hypocalcämie von 8 mg-%. Der Vater hat seit Jahren eine Eosinophilie um 10%, zeitweiliges Ekzem und vasomotorischen Schnupfen; Blutkalk zwischen 8 und 10 mg-%; Blutharnsäure nach mehrwöchiger purinfreier Kost nicht unter 5 mg. Der Großvater väterlicherseits ist mit 49 Jahren, der Urgroßvater mit 51 Jahren am Sekundenherztod gestorben. Der Bruder des Vaters hat eine Eosinophilie und leidet an Bronchialasthma. Bei der Schwester des Vaters treten Anfälle von Colica mucosa auf. Die Mutter des Jungen leidet unter schweren Migräneanfällen, ebenso der Großvater mütterlicherseits. Die Schwester der Mutter ist 33 Jahre alt und hat angiose Zustände mit typischen Ausstrahlungen in den linken Arm.

KÄMMERER setzt eine in der Körperverfassung begründete Bereitschaft zu allergischen Reaktionen voraus und betont gleichfalls mit dieser „allergischen Diathese“ den Vererbungsfaktor. Als „allergische Disposition“ stellt er ihr eine vorübergehende bzw. kurzdauernde Bereitschaft zu allergischen Manifestationen gegenüber. Bei schwach wirkenden Reizen reagiert nur der konstitutionell Abwegige (STORM VAN LEEUWEN). Das wird besonders deutlich bei der Endarteriitis der Lungengefäße. Hier spielt der so oft betonte Kälteschaden sicher keine Rolle. Auch spezifische Beziehungen zu Infektionskrankheiten sind nicht

erwiesen. Toxische Schädigungen, Gifte und mechanische Reize, denen gerade die Lungen in erheblichem Maße ausgesetzt sind, bleiben ohne erkennbaren Einfluß. Würden hier auch nur Möglichkeiten bestehen, dann wäre die Endarteriitis der Pulmonalis kein so seltenes Krankheitsbild. Sänger, Glas- und Instrumentenbläser, Menschen, die viel und laut sprechen müssen, Offiziere, Raucher, besonders bei Inhalation des Rauches und die zahlreichen Gasvergiftungen aus dem Weltkriege hätten sonst zu einem häufigeren Auftreten der Endarteriitis geführt. Gerade bei der Endarteriitis der Pulmonalgefäße zeigt es sich, daß konstitutionelle Ursachen bestimmend sind. MANDL betont daneben auch rassische Einflüsse. Wie in manchen anderen Fällen war auch sein Kranker Ostjude. Juden sind aber nicht allein zu dieser Krankheit disponiert. Auch Neger werden befallen (YATER). Unter 10 Beobachtungen von NECHAT waren 9 Türken und 1 Jude. NOBEL berichtet über 12 Siamesen und 3 Chinesen. Auch sie waren sämtlich starke Zigarettenraucher, rauchten Opium und nahmen Hanf und Alkohol in großen Mengen zu sich.

Das klinische Bild der Endarteriitis der Pulmonalgefäße ist von dem der Pulmonalsklerose kaum zu trennen, wenn sie hier isoliert auftritt. Das ist aber selten. Weil es sich um eine Systemerkrankung handelt, sind häufig schon vorher andere Schlagadergebiete erkrankt. Das kann ein Hinweis sein. Bei isoliertem Auftreten in der Lunge sind die Erscheinungen um so geringer, je kleiner der Ausfall respirierender Oberfläche und je geringer die Rückwirkung auf das Herz ist. Bei ausgedehnter Erkrankung stellen sich Insuffizienzerscheinungen im respiratorischen und zirkulatorischen System ein. Häufig zeigen solche Kranke zunächst ein Volumen pulmonum auctum: Spitzenkissen, Tiefstand der Lungengrenzen, stumpfer epigastrischer Winkel und querverlaufende Intercostalräume. Die Vitalkapazität kann lange normal sein. Erst mit zunehmender Insuffizienz kommt es zur Verminderung der Reserve- und Komplementärluft und damit zu einer Herabsetzung der Vitalkapazität. Der „Atemstoß“ (VOLHARD) ist dann abgeschwächt. Da aber der Prozeß meist nicht völlig diffus ist, bleibt die Verkleinerung der Vitalkapazität hinter der bei primärer Pulmonalsklerose zurück. Ebenso verhält es sich mit dem Minutenvolumen der Atmung. Die Sauerstoffsättigung ist aus gleichen Gründen nicht so stark herabgesetzt wie bei der Pulmonalsklerose. Die Folge davon ist, daß die Vermehrung der Erythrocyten sich in mäßigen Grenzen hält. Die Cyanose ist kaum stärker als auch bei anderen pulmonalen Affektionen und unterscheidet sich von ihr nicht. Die Rechtshypertrophie des Herzens wird von dem Grade der Forderungen aus der Peripherie bestimmt (S. 53). Die Röntgenbilder des Herzens werden daher verschieden ausfallen.

Die Perkussion und Auskultation der Lungen und des Herzens haben schon bei dem viel ausgeprägteren Bilde der primären Pulmonalsklerose keine eindeutigen Merkmale ergeben. Bei der Endarteriitis findet man entweder die gleichen Zeichen über dem Herzen. Der zweite Pulmonalton ist oft verstärkt, oder systolische Geräusche treten über allen Ostien, besonders über der Mitrals, auf. Die Perkussion und Auskultation der Lungen ergibt meist normale Verhältnisse, es sei denn, daß von dem Grundleiden unabhängige Krankheitszustände bestehen. Der Blutdruck ist im großen Kreislauf meist normal. Erhöhungen haben andere Ursachen und beziehen sich nicht auf den endarteriitischen Prozeß in der Lungenstrombahn.

Der *Verlauf* ist in der Regel langsam und erfolgt nicht selten schubweise. Er bleibt aber stets progredient, auch wenn stürmische Erscheinungen in Begleitung einzelner Schübe abklingen.

Bei genauerer Aufteilung des Krankheitsbildes sind die Unterschiede zwischen chronischer Bronchitis mit Lungenblähung, emphysematischer Degeneration und respiratorischer Insuffizienz anderer Herkunft einerseits und Endarteriitis obliterans andererseits meist deutlich. Die stärkere Cyanose, die häufig bestehenden Trommelschlegelfinger, die stärkere Polyglobulie, die meist beträchtliche Vergrößerung des rechten Herzens, das sehr häufige Fehlen frühzeitiger Insuffizienzerscheinungen von seiten des Kreislaufes und der Atmung setzen oft den Menschen mit Arteriolosclerosis pulmonalis in auffallenden Gegensatz zu dem unruhigen, gequälten, nervös übererregbaren chronischen Bronchitiker, dessen Befinden oft von einem Tage zum anderen stark wechselt. Die Endarteriitis der kleinen Pulmonalisäste löst selten so hohe Grade von Cyanose wie die Pulmonalsklerose aus. Sie hat aber mit dieser gemeinsam, daß die Cyanose oft in auffallendem Gegensatz zu der meist ruhigen Atmung steht. Einzelne Schübe der Erkrankung können als interkurrente Infekte imponieren. Sie sind auch tatsächlich wie bei der chronischen Bronchitis nicht selten. Häufig führen sie oder eine hinzutretende Tuberkulose das Ende herbei, wenn die Kreislaufinsuffizienz nicht ausschließlich das Bild beherrscht. Die *Diagnose* läßt sich zu Lebzeiten stellen, wenn überhaupt daran gedacht wird. Das allmähliche Auftreten und Zunehmen einer leichten bis mittleren Cyanose ohne Zeichen von Myokardschädigungen bei meist jüngeren Menschen mit Zeichen einer Lungenblähung ohne stärkere Dyspnoe sollten zu eingehender Analyse des Krankheitsbildes Anlaß sein. Mittelstarke Polycythämie, etwaige Leukocytose, beschleunigte Senkungsreaktion, wenn keine Begleitkatarrhe vorliegen, Vermehrung des Fibrinogens über 0,4% im Blute und Rechtshypertrophie des Herzens werden die Diagnose weiter stützen können. Zu achten ist auf Überempfindlichkeitsreaktionen auch in der Familie des Kranken und verborgene Herde, von denen toxische Streuungen ausgehen können. Mißbrauch von Genußgiften jeder Art, vielleicht auch thermische und traumatische Einflüsse können so bei vorbereitetem Organismus einmal mit hineinspielen.

Die *Therapie* ist völlig offen. Es gibt kein Mittel, das den Entzündungsvorgang zum Stillstand und zur Rückbildung bringen könnte. Örtliche Hyperämie in Form von Umschlägen, Kataplasmen, Glühbügelu. a. kann versucht werden. Wenn man auch damit nicht in das Thoraxinnere vordringen kann, werden wenigstens subjektive Erleichterungen zu schaffen sein. Erfahrungen mit Diathermie und Kurzwellenbehandlungen liegen noch nicht vor. Ich könnte mir im Hinblick auf die Erfolge bei anderen Leidenszuständen Nutzen davon versprechen. Heilung wird eine solche Behandlung aber wohl kaum bei einem Leiden bringen können, bei dem konstitutionelle Einflüsse eine so hervorragende Rolle spielen.

Diätetische Maßnahmen werden sich auf das schon bei der Pulmonalsklerose Gesagte beziehen können, sofern nicht eine Umstimmungstherapie betrieben werden soll (S. 109). Leicht verdauliche Kost mit Vermeidung übermäßiger Darmgärung (Zwerchfellhochstand) wird dann ausreichen. Daneben ist auch hier Sorge für eine unbedingt leichte Verdauung zu tragen, weil das starke und lange Pressen schädlich ist. Eines der bei der Pulmonalsklerose genannten Mittel

wird auch hier von Nutzen sein. Im gleichen Sinne muß auch das tägliche Leben geregelt werden. Bei nutritiver Allergie wird man die als Allergene erkannten Nahrungsmittel ausschalten oder durch die Propeptanmethode von URBACH blockieren. Von spezifischen Desensibilisierungsmethoden kann man sich nicht allzu viel versprechen. Die antipathergische Therapie hat mehr Aussicht auf Erfolg. Die Empfindlichkeit kann durch Beeinflussung der Vasomotoren abgeschwächt werden. In Frage kommt in erster Linie das Atropin, das eine lähmende Wirkung auf die Vagusendigungen ausübt. Es löst Krämpfe und verhindert die glatte Muskulatur, in die alte Lage zurückzukehren. Gleichzeitig regt es das Atemzentrum an.

Calciumzufuhr bleibt ohne Erfolg. Oral ist sie am Erwachsenen wirkungslos (S. 26), intravenös lästig und von kurzer, therapeutisch unwesentlicher Wirkung.

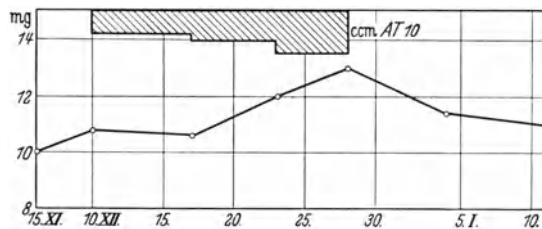


Abb. 30. Calciumspiegel bei Stenokardie unter AT 10.

Besser hat sich mir AT 10 nach kräftiger Darmreinigung über 1 Woche und Zuhilfenahme subaqualer Darmbäder bewährt. Es gelang so, den Vater des S. 106 beschriebenen asthmatischen Kindes anfallsfrei zu bekommen.

♂ 38 Jahre alt, vasomotorischer Schnupfen, rezidivierendes Ellbeugenekzem. Blutbild: 82% Hgl.; 5020000 Erythrocyten, 7600 Leukocyten, Basophile 1, Eosinophile 13, Stabkernige 2, Segmentkernige 49, Lymphocyten 30, Monocyten 5.

Nach 4 Wochen purinfreier Kost und 8tägiger Verabfolgung von Karlsbader Salz und subaqualem Darmbad Harnsäure im Blut: 6,2 mg (Abb. 30).

Auch der Traubenzucker übt eine ausgesprochen antiallergische Wirkung aus, obgleich der Wirkungsmechanismus noch nicht richtig geklärt ist. Vielleicht spielt der bei allergischen Erkrankungen oft sehr niedrig gefundene Blutzucker dabei eine Rolle (ROST, URBACH). URBACH empfiehlt gleichzeitige Insulingaben von 5—10 Einheiten. MAYER und MONCORPS, PAUL und ROTH, PASTEUR, VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER erzielten durch Leber- und Milzextrakte bei allergischen Erkrankungen gute Erfolge.

Zur Umstimmungstherapie (SPIETHOFF und MILBRADT) zählen auch verschiedenste Kostformen wie Rohkost und Gersondiät und die Verschiebung des Säure-Basenhaushalts nach der sauren Seite mit der von BECKMANN angegebenen Säuretherapie (acid. hydrochlor. non dilut. 18,0, Aqu. dest. ad 120. Davon 3mal täglich einen Teelöffel in $\frac{2}{3}$ Glas Wasser). Auch durch Röntgenstrahlen, Sonne und Höhensonne kann die Umstimmung eingeleitet werden.

Rein medikamentös käme vielleicht Jod in Frage. Es hat hier eine gewisse Berechtigung, weil Entzündungserscheinungen vorhanden sind. Der Erfolg ist sicher zweifelhaft. Ebenso liegen die Dinge mit antiphlogistischen Arzneimitteln. Pyramidon erweitert die Gefäße. Ähnlich wirkt Causyth. Symptomatisch kann man sich von Nitriten, Nitroglycerin, Erythroltetranitrat u. a. in

Verbindung mit Papaverin, Papavydrin, Luminal, Prominal und Purinderivaten Nutzen versprechen, z. B.:

		oder	
Luminali.	0,03—0,05	Natr. bromat.	10,00
Coffein. natr. benz. . . .	0,2	Codein. phosph.	0,3
Pyramidon ad	0,5	Pyramidon	2,0
		Ol. menth. pip. gtt. II	
		Aq. dest. ad	200,00
MDS. 3mal täglich 1 Pulver.		MDS. 3mal täglich 1 Eßlöffel.	

Auch die körpereigenen Stoffe wie Embran, Padutin, Lacarnol, Muskeladenosin-Phosphorsäure, Sexualhormone u. a. können versucht werden.

Zeichen von Herzinsuffizienz sind nach den üblichen Regeln zu behandeln. Neben Strophanthin sind auch hier die mehr peripherisch angreifenden Kreislaufmittel wie Icoral, Ephetonin, Sympatol u. a. angezeigt. Auch das mehr über das Atemzentrum wirkende Coramin und Cardiazol kann nützlich sein.

Morphin und ähnliche Alkaloide sollen gemieden werden. Man kommt mit Codein gegebenenfalls in Verbindung mit einer Barbitursäure aus.

Auch hier muß wieder die Haupt Sorge der Psychotherapie gelten. Jeder Arzt kennt die Abhängigkeit eines allergischen Zustandes von der psychischen Verfassung des Kranken. Die „kleine Psychotherapie“ erreicht oft mehr als eine noch so klug durchdachte Arzneimittelkombination.

Die *Periarteriitis nodosa* [ROKITANSKY (1852), KUSSMAUL und MAIER (1862)] unterscheidet sich von der Endarteriitis obliterans WINIWARTER dadurch, daß sie akut oder subakut unter dem Bilde eines septischen Infekts verläuft. Sie geht mit Fieber einher und ist gekennzeichnet durch umschriebene, entzündliche Knötchen in der Media und Adventitia der Gefäße. Es kann zu Nekrosen der Gefäßwand, Aneurysmenbildungen, Thrombosen, Blutaustritten und tödlichen Hämorrhagien kommen. Jedes Gefäßgebiet kann betroffen werden. Kleine und mittlere Kaliber sind bevorzugt. MÖNCKEBERG hat als erster Mitbeteiligung der Pulmonalis beschrieben.

Die Annahme spezifischer Erreger (BALO, ERLANDSSON, HARRIS und FRIEDRICH, v. HAUN) läßt sich durch das Kulturverfahren nicht stützen. Die Lues (VERSÉ, CHVOSTECK, SCHMORL, WEICHELBAUM, MÜLLER und GRAF) ist nicht obligat (FLETSCHNER, v. KAHLDEN, ROSENBLATH, FREUND, KRYSZKOWSKY, VESZPREMI und JANSO sowie FERRARI). Beziehungen zu Infektionskrankheiten (M. MATTHES, DIETRICH) unter besonderer Berücksichtigung des Scharlachs (v. ROMBERG) und der Pockeninfektion (SCHMORL) sind genannt. GRUBER, der die ersten 44 Beobachtungen zusammenstellte, sieht die Ursache in verschiedenen Virusarten von geringer Virulenz. KÜLBS hält im Hinblick auf die Anschauungen von KUCZYNSKY, GERLACH, SIEGMUND und DIETRICH, die eine verschiedene Reaktion des Gefäßapparates je nach der Reaktionslage des Organismus annehmen, die Periarteriitis nodosa für eine mögliche besondere Reaktionsform der Gefäße nach einem vorausgegangenen unspezifischen infektiösen, die Immunitätslage im Sinne einer Allergie umstimmenden Reiz. NEALE und WITHFIELD betonen Beziehungen zum Rheumatismus; HARBITZ spricht geradezu von visceralem Rheumatismus. GRUBER, RÖSLE und NIEBERLE zählen das Krankheitsbild zu den allergischen Erkrankungen. MASUGI konnte bei experimentellen Kaninchenversuchen zur Erzeugung allergischer diffuser Glomerulo-

nephritis Arterienläsionen vom Charakter der Periarteriitis nodosa feststellen und sieht keinen Unterschied in der Pathogenese zwischen diffuser Glomerulonephritis und Periarteriitis nodosa, mit Ausnahme des Ortes der Auswirkung des allergischen Schadens. METZ vermochte bei hochsensibilisierten Tieren mit Streptokokken eine Periarteriitis nodosa zu erzeugen. GRUBER hat schon 1917 von hyperergischer Reaktion des Gefäßbindegewebes gesprochen.

Pathologisch-anatomisch beobachteten an den Arterienästen in der Lunge KUSSMAUL und MAIER, ROKITANSKY und FLETSCHER knötchenartige Verdickungen. Sie waren aber in allen 3 Fällen außerordentlich spärlich. Nach KUSSMAUL und MAIER sowie ROKITANSKY handelte es sich um Äste der Bronchialarterien. Da sich die Knötchen nach FLETSCHER „nur gelegentlich in den Wänden der weiteren Bronchien“ fanden, dürften sie auch hier den Bronchialarterien angehört haben. Gefäßveränderungen an den Pleuren stellten v. KAHLDEN und FREUND fest. Erkrankung der Pulmonalisäste ist vor MÖNCKEBERG nicht beschrieben worden. In seiner Beobachtung waren die Unterlappen befallen. Neben der mehr oder weniger stark veränderten Gefäßwand bestanden leukocytaire Infiltrate der Umgebung mit pneumonischer Exsudation in die Alveolen. Am Hilus waren auch stärkere Äste — hier allerdings wahrscheinlich Äste der Bronchialarterien — hochgradig verändert. Das seltene Befallensein der Pulmonalis mag auch mit darauf zurückzuführen sein, daß diese den elastischen Arterien nähersteht und eine Mittelstellung zwischen Vene und Arterie einnimmt.

Während nach v. KUSSMAUL und MAIER noch „eigentümliche, meist knötchenförmige Verdickungen zahlloser Arterien“ das Bild beherrschten, heben ROKITANSKY, CHVOSTEK, WEICHSELBAUM und MEYER die aneurysmatischen Erweiterungen der Arterien hervor. An der Intima fanden sich mehr oder minder starke Verdickungen, meist mit degenerativen Prozessen verbunden. Die Media, die gleichzeitig von Intima und Adventitia aus zellig durchwuchert wird, zeigt eine bis zum völligen Schwund fortschreitende regressive Metamorphose. Die Adventitia ist zellig infiltriert und weist ein gefäßreiches Granulationsgewebe auf. Die elastischen Grenzlamellen sind meist gestreckt und oft auf weitere Strecken unterbrochen. Die Aneurysmen bilden sich sekundär. Bei MÖNCKEBERG war die Intima oft völlig unversehrt, sodaß der primäre Sitz der Entzündung kaum in die Intima (CHVOSTEK, WEICHSELBAUM, FLETSCHER und v. KAHLDEN) verlegt werden kann. Es ist wohl vielmehr in der Media selbst anzunehmen, wobei die Auswanderung von Leukocyten über die Vasa vasorum erfolgt (MÖNCKEBERG). „In späteren Stadien verändert sich das Bild insofern, als an Stelle der anfangs überwiegenden polymorphkernigen Leukocyten einkernige Rundzellen und Fibroblasten in Adventitia wie Intima auftreten, und die Capillaren ersterer Sprossen mit ausgesprochen gegen die Media gerichteter Wucherung bilden, wodurch dann der Charakter des Granulationsgewebes deutlich hervortritt. Gleichzeitig hat die Nekrose der Media an Ausdehnung zugenommen und ist dementsprechend eine aneurysmatische Ausbuchtung der erkrankten Wandpartie eingetreten.“

Das *klinische Bild* der Periarteriitis nodosa im Bereiche der Lungenschlagader ist nur Teilerscheinung im gesamten Krankheitsbilde. Befallensein der Pulmonalis für sich allein ist, soweit das Schrifttum zu übersehen war, bisher nicht beobachtet worden. Als charakteristisch werden der sich akut entwickelnde „chlorotische Marasmus“, stark beschleunigter Puls bei normalem Herzbefunde

und kaum wesentlich erhöhter Temperatur angegeben. Häufig besteht eine Symptomtrias, bestehend aus Muskelschmerzen in den Extremitäten, Schmerzen im Abdomen, besonders in den Hypochondrien (KUSSMAUL und MAIER) und Nephritis. Mitunter sind kleine subcutane Knötchen zu fühlen. MATTHES weist aber ausdrücklich darauf hin, daß man pulsierende Strang- oder Knötchenbildungen am Rücken, den Schulterblättern, aber auch an den seitlichen und vorderen Abschnitten der Brust als Ausdruck des Kollateralkreislaufs bei der Stenose des Aortenisthmus finden kann. Im weiteren Verlaufe wechselt das Bild stark. Bald steht eine Polyneuritis oder Polymyositis, bald die Nephritis oder Gastroenteritis mehr im Vordergrund. Selten treten Erscheinungen seitens der Lungen stärker hervor (v. SCHRÖTTER). Ist dieses doch einmal der Fall, dann handelt es sich mehr um uncharakteristische pneumonische oder bronchopneumonische Erscheinungen, die für sich eine Differentialdiagnose nicht gestatten. GRAF, MÖNCKEBERG u. a. sahen hohe Grade von Leukocyten bis 28000. Das Fieber ist remittierend, der Puls dauernd hoch. Gelingt es, subcutane Knötchen zu fühlen, so kann durch Probeexcision Klarheit geschaffen werden (SCHMORL). Obwohl schon KUSSMAUL die Möglichkeit einer klinischen Diagnose auf Grund des von ihm beschriebenen Symptomenkomplexes betont, ist die Periarteriitis nodosa nach dem Schrifttum selten erkannt worden. Keines der angegebenen Symptome ist spezifisch. Die Prognose ist mindestens zweifelhaft. Meist endet das Leiden nach wenigen Wochen tödlich. In einzelnen Fällen ist Heilung beschrieben worden (SCHMORL).

Therapeutisch sind antiphlogistische Maßnahmen vorgeschlagen worden. SCHMORL hatte Erfolg mit antiluischer Behandlung. ALLEN und SMITHWICK berichten über auffällige Besserungen durch Typhus- und Paratyphusvaccine. Meist wird sich aber die Therapie nur auf Einzelercheinungen erstrecken, weil häufig die Diagnose nicht gestellt wird und das Dunkel über der Entstehungsursache nicht gelüftet ist. Zur Umstimmungsbehandlung wird auf das bei der Endarteriitis obliterans Gesagte verwiesen (S. 109).

E. Thrombose und Embolie.

1. Ursache und Entstehung.

Nach BENDA ist die Thrombose keine krankhafte Veränderung der Venen selbst, sondern ihres natürlichen Inhalts. Die Diskussion über ihre Entstehung führt von den Erklärungsversuchen durch FÖRSTER über v. RECKLINGHAUSEN und VIRCHOW zu DIETRICH, ASCHOFF, ZAHN und LUBARSCH mit dem Ergebnis, daß drei Vorgänge für sich oder zusammen wirken: der Zustand des Endothels, die Beschaffenheit des endovasalen Substrates und die allgemeinen Strömungsverhältnisse.

Der Zustand des Endothels wurde nach BRUCKES Untersuchungen von v. RECKLINGHAUSEN, VIRCHOW, COHNHEIM, RIBBERT, KLEMENSIEWITZ, DIETRICH u. a. betont. Aber nicht nur die bakterielle Phlebitis geht mit Thrombosierungen einher, auch die toxischen abakteriellen reaktiven Entzündungen der Venenwand, die in die Gruppe der hyperergischen Angiitiden gehören, zeigen sie. WINIWARTER beschrieb sie bei der Endarteriitis obliterans. Die Gefäßendothelien haben nach den experimentellen Untersuchungen von KUCZYNSKI, OELLER und SIEGMUND an der Reaktion des Körpers auf Allgemeininfektionen den Haupt-

anteil (DIETRICH). Obgleich die Thrombosefrage allzu sehr mit derjenigen der reaktiven Phlebitis verquickt worden ist (FREY), kann an der Tatsache der von DIETRICH hervorgehobenen venösen Endothelschädigungen bei Infekten nicht gezweifelt werden.

Thromben können auch ohne direkte Beteiligung der Gefäßwand entstehen. MORAWITZ und JÄGER erzeugten sie durch intravenöse Injektion von thrombokinasehaltigem Gewebssaft, FELLNER durch Extrakte aus Organengeweben oder autolytischen Zellzerfallsprodukten. In allen diesen Fällen steht aber nicht fest, ob die Gefäßwand dabei wirklich unbeteiligt ist. (FREY). Bei anaphylaktischen Zuständen, die Thrombosen nach Injektion artfremden Blutes zugrunde liegen, bleibt das Reticuloendothel nicht unbeteiligt. Thrombininjektionen finden in der menschlichen Pathologie keine Parallele. Vermehrung der Blutplättchenzahl bedeutet noch nicht Thrombosebereitschaft. Ihre Neigung zu agglutinieren, hängt wahrscheinlich mit bestimmten elektrostatischen Verhältnissen im Blutplasma zusammen. Vermehrung der grobdispersen Kolloide setzt die negative Ladung der Erythrocyten herab. Ihre Senkungsgeschwindigkeit steigt. Ähnliches gilt für die Blutplättchen. Bei Infektionen kommt es neben einer Verschiebung der Eiweißfraktionen nach der grobdispersen Seite oft zu Änderungen im Säure-Basengleichgewicht. LAMPERT bezieht die erhöhte Thrombosebereitschaft auf die dadurch entstehende Säuerung. Durch Einatmen kohlen-säurereicher Luft erzielten STUBER und LANG beim Hunde typische Plättchen-thromben in intakten Gefäßen. Die Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes (H. SCHMIDT, KÖHLER, FRANCKEN u. a.) steht in engstem Zusammenhange mit der Funktion des vegetativen Systems. Damit ist das von STORZ in den Vordergrund gestellte endokrin-nervöse Moment mit erfaßt. Für die Thrombosebereitschaft in höherem Alter entsteht durch die von BÜRGER und Mitarbeitern gefundenen Abweichungen im intermediären Stoffwechsel eine Erklärung. Einflüsse des Geschlechts deuten auf die Funktion endokriner Drüsen. Gleiches gilt für Stoffwechselkrankheiten wie Gicht, Fettsucht, Diabetes u. a. STORZ konnte die Verkürzung der Gerinnungszeit besonders in der ersten Phase und die Verlangsamung der Senkungsreaktion durch parasymphaticuserregende Mittel (Insulin) erzeugen. BANKOW spricht dem Thyroxin Bedeutung zu. NEUDA nimmt für Carcinom- und Lueskranke Entstehung von Autoantikörpern an.

VIRCHOW und v. RECKLINGHAUSEN wiesen als erste auf die Stromverlangsamung hin. Dabei ist diese nach ASCHOFF an sich nicht das Wesentlichste. Es kommt mehr auf die Art der Stromverlangsamung, den Zufluß langsam strömender Blutmassen und Wirbelbildungen hinter den als Barrieren wirkenden Klappen an. Dafür spricht das häufige Auftreten von Thrombosen im venösen Anteil der Strombahn. Im arteriellen Teil kommt es sehr selten trotz oft großer Endotheldefekte dazu. Das gleiche gilt auch für die Lungenschlagader (MÖLLER), trotzdem diese venöses Blut führt. Aber auch im Venengebiet des Körpers sind bestimmte Gefäßprovinzen bevorzugt. LUBARSCH gibt folgende Übersicht:

Beckenvenen (davon hauptsächlich Plexus prostaticus, uterinus, vaginalis und hämorrhoidalis)	36%
Vena femoralis (mit und ohne Verzweigungen)	31%
Rechtes Herzohr und Vorhof	7%
Rechter Ventrikel	5%
Vena saphena	4%
Vena iliaca interna	2%

Der Rest verteilt sich auf die übrigen Venen.

EBERTH und SCHIMMELBUSCH konnten im Mikroskop die Haftung der Blutplättchen an der Gefäßwand unter der Stromverlangsamung beobachten. Andererseits fand BAUMGARTEN, daß in einem schonend doppelseitig unterbundenen Gefäß das Blut nicht gerinnt. v. RECKLINGHAUSEN nahm daher als erster Wirbelbildungen als Hypothese an. ZAHN, ASCHOFF und FERGE bewiesen diese Annahme aus der Untersuchung des anatomischen Baues der Thromben. Aber auch hiergegen sind bedeutende Einwände erhoben worden (THOREL). Nicht alle Thromben weisen die gleiche typische Schichtung auf und gerade an der Basis findet eine gleichmäßige Auflagerung der Blutplättchen auf der Grundlage statt (RIBBERT). BENDA hebt hervor, daß für Blutplättchen weder ein größeres noch geringeres spezifisches Gewicht als für die anderen Formbestandteile des Blutes festgestellt ist. Auch von einer erhöhten Klebrigkeit ist nichts bekannt. Wenn die Formbestandteile von Wirbeln mit solcher Gewalt an die Gefäßwand geschleudert würden wie ein Schneeball, so gehörte, wie für den Schnee, noch eine vorherige Konsistenzveränderung dazu, um sie „zusammenbacken“ zu lassen.

Das gesamte vegetative System ist an dem Zustandekommen der Spontanthrombose beteiligt. Endothel und Gefäßinhalt stehen in gegenseitigen Wechselbeziehungen. Krankhafte Zustände schaffen neue Einflüsse. Häufig ist es dann so, daß durch mehrere oder viele an sich allein unwirksame Faktoren ein Milieu entsteht, in dem Reaktionen im Sinne der Thrombose möglich sind oder eintreten müssen. Das gilt besonders für Infektionen, bei denen nicht nur anatomische Gefäßschädigungen, sondern auch nervös-vasomotorische Einflüsse peripherische Stase begünstigen. Dazu steigt mit der vorwiegend myeloischen Knochenmarkreaktion die Zahl der Thrombocyten. Die Globuline vermehren sich auf Kosten der Albumine (SCHUNTERMANN, d. auch Literatur). Antikörperbildung und Azidose ist nicht selten. Wie unter gewissen, in ihren Einzelheiten noch nicht näher bekannten Bedingungen die Wechselbeziehungen zwischen Gefäßwand und Gefäßinhalt gestört sein können, sodaß Ödem entsteht (S. 72), so sind andere Konstellationen der inneren Struktur maßgebend für die zweite Störung in den Wechselbeziehungen zwischen Gefäßwand und Gefäßinhalt, die Spontanthrombose. Einmal manifestiert sich die Störung jenseits der Gefäßwand als Ödem, das andere Mal diesseits als Thrombose. Damit wird die Erkrankung zum Zustandsbild. Sie ist kein Leiden mit einheitlicher Ätiologie, sondern nur der im Blutgefäßsystem unter bestimmten Voraussetzungen wahrscheinlich einzig mögliche Ausdruck eines gestörten Gleichgewichtszustandes zwischen Gefäßwand und Gefäßinhalt, wobei im Einzelfalle bald mehr die Gefäßwand, bald mehr der Gefäßinhalt oder beides zusammen den Anlaß zur Blutgerinnung im Gefäß abgeben werden.

Ist diese Annahme richtig, dann müssen sich klinische Erfahrungen und einwandfreie Ergebnisse experimenteller Forschung dadurch erklären lassen.

Leicht fügen sich die örtlichen Thrombosen im Gefolge örtlicher Gewebsveränderungen durch Traumen, Operationen und infektiöse Zustände, bei denen Gefäße in die veränderten Bezirke einbegriffen sind, in diese Erklärung ein. Hier spielen vorzugsweise die von VIRCHOW, SCHMIDT, ZAHN, PONFICK, COHNHEIM, BIZZOZERO, ASCHOFF, DIETRICH u. a. betonten mechanischen Einflüsse durch Schädigung der Gefäßwand eine Rolle. Die örtlichen Thrombosen kommen auch in allen Teilen des Gefäßsystems, im venösen wie im arteriellen, ohne

Bevorzugung bestimmter Gebiete vor. Das gilt auch für die postoperativen Thrombosen. Intravenöse Injektionen (OEHLER, v. LINDHARDT) und Art der Narkose sind belanglos (REYE, HEGLER, NIEDEN, MARTINI und OPPITZ). Wenn Menschen mit Gallenblasen- oder Magenoperationen als erhöht gefährdet gelten, so ist in erster Linie der Umfang der Gefäßschädigung als Erklärung dafür anzusehen, kaum aber der Umstand, daß hier ein bestimmtes Gefäßgebiet betroffen worden ist. Weniger die Durchtrennung eines Gefäßes bildet die Grundlage für eine Thrombose. Wichtiger sind die stumpfen Gefäßschädigungen durch Druck von Instrumenten, Ziehen und Zerren an Organen und Mesenterium, unvorsichtiges Austasten der Bauchhöhle mit der Hand u. a. Auch ein Teil der Schwangerschafts- und Wochenbettthrombosen findet mit ihre Erklärung in mechanischen Schädigungen der Gefäße. Ich bin überzeugt, daß nach Abzug der Schwangerschafts-, Wochenbett- und postoperativen Thrombosen nach Bauch- und besonders Unterleibsoperationen, die auch wieder eine Domäne der Frau darstellen, die Zahl der Spontanthrombosen in den Becken- und Schenkelvenen viel kleiner sein würde als es zunächst nach der Statistik von LUBARSCH scheinen mag, und wahrscheinlich von den Zahlen anderer Venengebiete kaum wesentlich abweichen wird.

Die örtliche Thrombose stellt die reinste Störungsform in den Wechselwirkungen zwischen Gefäßinhalt und Gefäßwand dar, bei der vorwiegend dem Anteil Gefäßwand die führende Rolle zufällt.

Demgegenüber steht eine zweite Gruppe von Thrombosen in unmittelbar ungeschädigtem Gefäßgebiet. Bei Infektionen wird sich ein Teil als Folge hyperergischer Reaktionen erklären lassen. Für viele postoperative und puerperale Thrombosen gilt das nicht. Hier muß die führende Rolle dem zweiten Anteil, dem Gefäßinhalt, mit zugesprochen werden. Gerade die Schwangerschaft bringt so grundlegende Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes, im Mineralhaushalt, im gesamten vegetativen System mit, daß sie geeignet ist, die Brücke zu den Thromboseformen zu schlagen, bei denen die Ursache vorwiegend in einer Störung der Eukrasie des Blutes zu suchen ist. Zu den Mischformen gehören auch die Thrombosen in höherem Alter, bei Kreislaufstörungen, Stoffwechselkrankheiten u. a., weil neben der Eukrasie des Gefäßinhaltes hier häufig auch die Gefäßwand verändert ist.

Die tägliche Erfahrung lehrt ferner, daß durchaus nicht alle Menschen mit geschädigten Gefäßen oder verändertem Gefäßinhalt an Thrombose erkranken. Es müssen daher auch konstitutionelle Besonderheiten bei einzelnen Menschen bestehen. STORZ hat diese Typen in treffender Weise beschrieben. Sie zeichnen sich besonders durch ihre vegetative Labilität aus. Das vegetative Nervensystem entfaltet hier seine Tätigkeit vornehmlich im Sinne des Vagustonus (STÖHR, BOSHAMER) und zeigt im Vergleich zum Normaltyp stärkere und länger dauernde Reizbeantwortungen. Diese Funktion des vegetativen Nervensystems ist anlagegebunden und erklärt die Auslese.

Auch die jahreszeitlichen Schwankungen im Auftreten von Thrombose und Embolie werden verständlich, wenn dem vegetativen System die führende Rolle am Zustandekommen von Spontanthrombosen zuerkannt wird. Die „innere Mauserung“, die sich im Frühjahr und Herbst in Veränderungen im Mineralhaushalt und intermediären Stoffwechsel nachweisen läßt, bildet hierzu die Brücke.

Die Spontanthrombose im ungeschädigten Gefäßgebiet als dritte Gruppe der Thrombosen stellt somit die Störungsform in den Wechselwirkungen zwischen Gefäßinhalt und Gefäßwand dar, bei der vorwiegend dem Anteil Gefäßinhalt die führende Rolle zukommt.

Die Annahme, daß die Thrombose als Reaktion auf eine Störung in der Wechselwirkung zwischen Gefäßwand und Gefäßinhalt aufzufassen ist, bietet außer der Erklärung der einzelnen Thromboseformen und der Art ihrer Entstehung noch die Möglichkeit, zu einer klinischen Beobachtung Stellung zu nehmen, die heute wohl unbestritten ist. Die Thrombosen und Embolien haben nach dem Kriege bis etwa zum Jahre 1929/30 zugenommen (HEGLER, RANZI und HUBER). FAHR und KÖNIG geben eine Verdreifachung, DETERDING sogar eine Vervierfachung an. OBERNDORFER errechnete aus Beobachtungen von 1912 bis 1914 und 1924—1927 eine Zunahme von 2 auf 5%. Es ist auffallend, daß es sich hierbei gerade um die Zeit handelt, in der die Bevölkerung nach über vierjährigen Kriegssorgen, Nöten und Entbehrungen nicht zur Ruhe kam, sondern durch Fortbestehen der Blockade, durch Revolution, Inflation, zunehmende innerpolitische Unruhen, wachsende Arbeitslosigkeit und sich von Jahr zu Jahr steigende Erhaltungsschwierigkeiten weiter belastet wurde. Bemerkenswerterweise fällt dann mit der Scheinblüte die Kurve der Thrombosen und Embolien etwas ab, um aber wieder anzusteigen. Nur zu deutlich spiegelt sich hier die Widerstandslosigkeit des gesamten Volkes, die ungeheure Belastung des gesamten Nervensystems in einer Tatsache wieder, die auch für spätere Zeiten ein trauriger Beweis dafür bleiben wird, wie eng seelische und körperliche Beziehungen im Menschen gekoppelt sind. Das Leib-Seele-Problem wird hier warnend und mahnend greifbar. Es ist wie kaum ein anderes Problem in der Medizin geeignet, die stets das Funktionelle vom Organischen Trennenden zu einer grundlegenden Überprüfung ihrer Ansichten zu bewegen.

Für die Zunahme der postoperativen Embolien ist auch die Erklärung von EDENS mitbestimmend, „daß von den Embolien der Lungenschlagader die meisten auf Verschleppung von Thromben beruhen, die sich im Anschluß an Operationen gebildet haben; vielleicht ist ihre Zahl noch größer als man annimmt, da der Verdacht nicht unbegründet sei, daß manche der sog. Lungenentzündungen nach Operationen mit Embolien zusammenhängen“. Das gleiche trifft auch nach meinen Erfahrungen für viele der nach Operationen auftretenden Pleuritiden zu.

2. Thrombosierung der Lungenschlagader.

Unter Thromben versteht man während des Lebens innerhalb von Blutgefäßen aus Blutbestandteilen am Fundorte entstandene feste Gebilde (LUBARSCH). Legt man diese Begriffsbestimmung für die Betrachtung der Thrombosen in der Lungenschlagader zugrunde, so wird die Ansicht von RIBBERT, daß diese häufig seien, verständlich, denn sehr oft wird auch für den erfahrenen pathologischen Anatomen die Frage nicht zu beantworten sein, ob der Thrombus am Fundorte entstanden ist oder seine Anwesenheit auf eine Embolie bezogen werden muß. Neuere Erfahrungen von POSSELT und MÖLLER besagen allerdings, daß unter kritischer Würdigung auch der endarteriitischen Prozesse die spontane Thrombose der Pulmonalis selten ist. ITTAMEIER beschrieb eine Beobachtung von Thrombose der rechten Arteria pulmonalis. Weitere Beobachtungen liegen

VON NEDDERSEN, STADELMANN, NEUMEISTER, WESTPHAL, WINTER, LIEBERMEISTER u. a. vor. Thrombose durch mykotische Arteriitis der Pulmonalis sah VIOLA. Bei Säuglingen ist Fortleitung der Thrombose auf die Pulmonalis durch den Ductus arteriosus bei Verschlußvorgängen beschrieben worden (ROEDER, RAUCHFUSS, HÖDLMOSEK).

WIESE läßt vier Möglichkeiten der Entstehung autochthoner Thrombosen in der Lungenschlagader zu und würdigt unter diesen Gesichtspunkten das Schrifttum kritisch.

Gruppe I. Arterienveränderungen bei Infektionskrankheiten (LEMKE), besonders bei Grippe (OBERNDORFER). In der zweiten Beobachtung von MÖNCKEBERG bestand aber gleichzeitig eine Thrombose der Vena femoralis. Bei ELBOGEN lag gleichzeitig eine Thrombose des einen Herzohrs und des Endokards vor. In der ersten Beobachtung von HART wurde eine Thrombose der Vena cruralis, in der zweiten eine Mitralklappenstenose mit Thrombose des rechten Herzohres gefunden. LUBARSCH hat nachgewiesen, daß bei Bestehen von Blutpfropfen in den Lungenarterien fast stets Thromben in den peripherischen Venen zu finden waren, während Lungenarterienpfropfe immer fehlten, wenn das peripherische Venengebiet frei davon war.

Gruppe II. Thromben bei primärer Pulmonalsklerose. Nicht hierher gehören die Beobachtungen von STADELMANN und PICK, weil gleichzeitig Stenose und Insuffizienz der Mitralklappen bestand. Bei SCHRAMM lag eine Mitralklappenstenose mit vor, bei FÖRSTER eine alte Endokarditis der Tricuspidalis und bei GUILIANINI eine Mitralklappenstenose mit rekurrerender Endokarditis der Tricuspidalklappe.

Gruppe III. Thromben bei primären Erkrankungen der Intima. In der Beobachtung von HOFFMANN lag eine Arteriosklerose, in der zweiten Mitteilung von STEINBERG eine Arteriolosklerose vor.

Gruppe IV. Thromben durch Einflüsse über die Vasa vasorum. In den Mitteilungen von LÖWENSTEIN, BACON und APFELDACH sowie SCHÜTTE sind Lymph- und Plasmazelleninfiltrate und hochgradige bindegewebige Intimahyperplasien der kleinen Gefäße beschrieben. Es hat sich also um eine Endarteriitis obliterans gehandelt.

Die meisten Thromben in den Ästen der Lungenschlagader stammen aus verschleppten Embolien. Wiederholen sich diese öfter, kann es zur Thrombosierung zahlreicher Pulmonalisäste kommen. LJUNGDAHL beschrieb zwei solcher Beobachtungen.

Klinisch bestand bei dem einen Kranken seit Jahren trockener Husten. Allmählich trat Lufthunger auf, zu dem sich mit der Zeit eine zunehmende Cyanose einstellte. Unter Auftreten von Ödemen und Ascites erfolgte der Tod. Bei dem zweiten Kranken hob sich röntgenologisch die Hiluszeichnung links als breite, kompakte, streifige Verdichtungen ab, die sich weit in das Lungenfeld verfolgen ließ. In beiden Fällen bestand eine bedeutende Rechtshypertrophie des Herzens.

Bei der *Obduktion* wurde in dem ersten Falle eine beträchtliche Erweiterung des rechten Astes der Pulmonalis gefunden. Der Umfang betrug 7 cm gegen 4,5 cm links und erreichte beinahe den Umfang des Pulmonalisstammes (9 cm). Der rechte Hauptzweig und seine Verästelungen waren fast vollständig von graurötlichen Thrombenmassen ausgefüllt, die einen genauen Abguß des Gefäßlumens bildeten und ziemlich leicht von der Gefäßwand losgetrennt werden konnten. In beiden Lungen fanden sich kleinere Thromben in den Zweigen zweiter Ordnung. Bei systematischem Aufschneiden war das Lumen sämtlicher kleiner Arterien, gewöhnlich von der dritten Ordnung ab, entweder durch ein schrumpfendes Bindegewebe

völlig verlegt oder auch durch bedeutende, nach innen sehr unebene, fast zottige Verdickungen hochgradig verdrängt. Diese Veränderungen kamen ständig in allen aufgeschnittenen Arterienverzweigungen der genannten Größen und in allen Lungenlappen vor. Proximal von diesen Veränderungen waren die Arterien fast überall sehr erweitert. Ihre Wand war verdickt, aber die Intima völlig glatt. Nirgends fanden sich Verkalkungen. Distal änderte sich das Bild fast unvermittelt: Die Gefäßwand wurde normal dick, mitunter sogar etwas dünner als normal. Oft lag der Umschlag in der Nähe einer Gefäßgabelung. Die Lungenvenen waren unverändert. Mikroskopisch waren die kleinsten Äste der Pulmonalis normal. Auf Schnitten, die durch einen verstopften Ast dritter Ordnung gingen, waren Adventitia und Media normal, ebenso die *Elastica interna*. Die Thrombose bestand aus einem zellarmen Bindegewebe und enthielt zahlreiche mit Endothel ausgekleidete Kanälchen. Die Fasern des thrombotischen Bindegewebes waren im allgemeinen gröber als die der Intima, liefen aber ohne scharfe Grenze mit diesen zusammen. Das periarterielle und peribronchitische Bindegewebe enthielt abnorm weite, sonst aber normale Gefäße, keine Rundzelleninfiltrate. Die Bronchien waren ohne Besonderheiten. In anderen Schnitten bestand die organisierte Masse aus zwei Schichten. In der einen verliefen die Fasern der Intima parallel und gingen ohne scharfe Grenze in diese über. An das wie abgebrochene Ende dieser Schicht schloß sich unmittelbar eine andere an, deren Fasern schräg von der Intima in das Lumen hineingingen, mit den Fasern der ersten einen stumpfen Winkel bildeten und mit ihr durch ein Netz allerfeinster Fasern verbunden waren. In Schnitten der größeren Arterien aus Abschnitten, die keine Adhärenzen mit den Thromben zeigten, wölbte sich die mächtige sklerotische Verdickung der Intima unter Kompression der Media in die Gefäßlichtung vor. Die *Elastica interna* war mehrfach aufgespalten, das Gewebe der Intima kernarm. An einzelnen Stellen sah man auf der Innenfläche der Intima kleine halbkugelige Thromben, die die Intima in keiner Weise verändert hatten. Im zweiten Falle fanden sich ähnliche makroskopische und mikroskopische Veränderungen.

Lokale Thrombosen bei Erkrankungen der Lungen bleiben ohne eigene Erscheinungen. Allmähliche Thrombosierung der Lungenschlagader und ihre Äste löst ein der Enderteriitis pulmonalis oder Pulmonalsklerose ähnliches Bild aus. In beiden Fällen kommt es zu einer allmählichen Verengerung der Gefäßlichtung und Einengung der Strombahn. Der Beginn mit unklaren Beschwerden erschwert die Bedeutung. Bei den von LJUNGDAHL beobachteten Kranken bestand jahrelang nur ein trockener Husten. Erst langsam machte sich die Einengung des Querschnittes der Lungenstrombahn geltend. Zirkulatorische und respiratorische Insuffizienz führt zur Verkleinerung der Vitalkapazität und anfänglich nur bei Anstrengungen und körperlicher Belastung zur Kurzlufbarkeit. Bald kommen Unruhe, Schweißausbrüche, leichte Erregbarkeit, Schlafstörungen und allgemeine Hinfälligkeit hinzu. Die Cyanose verhält sich wie bei der Enderteriitis pulmonalis. Blutungen verschiedenster Art wie bei Mitralfehlern, Anfälle schwerster Atemnot mit schaumig-blutigem Auswurf, Leberschwellung, Ödeme, Herzklopfen, Angstgefühle und Beklemmungen und zunehmende Hilflosigkeit sind Zeichen des nahen Endes.

Physiologisch-pathologische Veränderungen des Blutes und der Atemluft, klinische Zeichen der Auskultation und Perkussion, Röntgenbefund und Elektrokardiogramm sind unbestimmt oder von den Befunden bei der Enderteriitis pulmonalis nicht zu trennen, sodaß auf dort Gesagtes verwiesen werden kann. Röntgenologisch glaubt LIEBERMEISTER, worauf vorher schon LJUNGDAHL hingewiesen hat, aus dem Hilusschatten gewisse Schlüsse ziehen zu können. Die Lungenarterien sind stark erweitert und scharf gegen die Umgebung abgesetzt. Bei Stauungserscheinungen kommt es dagegen immer zu einer unscharfen Hiluszeichnung. „Man könnte daraus schließen, daß die scharf begrenzten Gefäße bei der Herzaktion nicht mehr erschüttert werden, sonst könnte die scharfe

Begrenzung nicht zustande kommen.“ Differentialdiagnostisch können wiederholte Embolien mit Zeichen des Lungeninfarktes, Beachtung von lokalen Thrombosen, chronischen Herzmuskel- und Klappenerkrankungen, krankhaften Zuständen des Arteriensystems, Coronarsklerosen, chronischen Lungenerkrankungen mit Herzbeteiligung wertvolle Hinweise abgeben.

Die *Therapie* kann sich nur auf symptomatische Maßnahmen, die schon bei der Pulmonalsklerose und Endarteriitis besprochen worden sind, beschränken. LJUNGDAHL fand eine auffallende Intoleranz gegen Strophanthin und Digitalis. Schon auf kleine Gaben trat Übelkeit, Erbrechen und Beklemmungsgefühl auf. Auch Coffein und Campher erwiesen sich als erfolglos.

3. Die Lungenembolie.

Der plötzliche Verschuß eines oder mehrerer Blutgefäße durch in die Blutbahn gelangende feste, flüssige oder gasförmige Körper wird Embolie genannt. Die Beurteilung ihrer Häufigkeit hängt von der Sorgfalt ab, mit der klinische und anatomische Untersuchungen durchgeführt werden. LUBARSCH berichtet über 347 Lungenembolien unter 584 Thrombosen, d. h. 59,1%, ALBANUS über 43,4% aus Thrombosen nach Laparatomien. Besondere Lokalisationen sind nicht erwiesen. Nach B. MARTIN sind die Unterlappen ohne Bevorzugung einer Seite häufiger befallen. Bluteigenes, blutfremdes, körpereigenes oder körperfremdes Material kann embolisch verschleppt werden. Die Mehrzahl der Embolien wird von Thrombosen unterhalb des Zwerchfells gestellt, besonders von Operationen am Magen-Darm-Kanal, an der Gallenblase und Prostata (MCCARTNAY). Aber auch Bruchoperierte (CEELEN) und Wöchnerinnen sind gefährdet. STRAUSS, STEINTAHL u. a. sahen noch bis 76 Tage nach Unfällen Lungenembolien. Anlaß ist meist eine Gelegenheitsursache. Häufig wird auf das Fehlen von Schmerzhaftigkeit der Venenstämme, das Nichtvorhandensein von Ödemen, Temperatursteigerungen oder Pulsabilitäten allzu sehr vertraut. Beschleunigung und Steigerung der Blutzirkulation, aber auch mechanische Einflüsse wie Aufstehen, Massage, Husten, Pressen, Verbandwechsel u. a. können dann der unmittelbare Anlaß zur Embolie werden.

Die anatomischen Folgen der Lungenembolie werden vom Sitz des Embolus bestimmt. Unmittelbar nach dem Verschuß des Pulmonalisstammes ist die Lunge blutarm und blaß. Tritt der Tod nicht sofort ein, dann wird das Gewebe wieder rot, weil es durch die Bronchialarterien durchblutet wird. Gleiches tritt bei Verschuß eines Hauptastes ein. Bei mittelgroßen und kleinen Ästen bildet sich durch Kollateralen ein neuer Kreislauf. Nur in „vorbereiteten“ Lungen entsteht der hämorrhagische Infarkt (S. 75). Je unversehrter das Gewebe ist, desto rascher und vollkommener ist der Organisationsvorgang. Bei lokal sich bildender Endarteriitis obliterans productiva können sich die Gefäßveränderungen vollkommen zurückbilden. Der gesamte Vorgang ist harmlos, wenn er vereinzelt ist. Treten wiederholte und bis in die kleinsten Ästchen hineinreichende Embolisierungen ein, dann entsteht ein der chronischen Thrombosierung ähnliches Bild.

Klinisch liegen die Verhältnisse ebenso. Nach BIRCHER sterben etwa 60% aller vom Stammverschuß Befallenen sofort. Der Kranke kollabiert, wird blaß und ohnmächtig. Der Puls wird klein, weich, schnell unfühlbar. Die Atmung setzt aus. Der Tod tritt in wenigen Minuten ein. Die Beobachtung von

SAUERBRUCH über eine symptomlose Verlegung der linken Lungenarterie durch einen Embolus ist eine seltene Ausnahme. Aus dem klinischen Bilde im Verlaufe kleinerer Embolien wird geschlossen, daß der Tod nicht durch die mechanische Verlegung der Strombahn zu erklären ist, denn auch kleinste Embolien können unter den gleichen Erscheinungen zum sofortigen Tode führen (SAUERBRUCH). Steht der Kollaps nicht im Vordergrund, dann treten die klassischen LAENNEC'schen Zeichen auf. Meist entsteht ein stechender Schmerz in der Brust. Kurz danach stellen sich Angstgefühle, Beklemmungen und Lufthunger ein. Unter Schneller- und Weicherwerden des Pulses schwindet das Bewußtsein. Auch hier ist der Tod kein reiner Erstickungstod (MÖLLER), sondern wird als Vagusreflex aufgefaßt. Mitunter stirbt der Kranke nicht so plötzlich, sondern erst nach Stunden oder Tagen im Lungenödem. Führt der Verschuß überhaupt nicht zum Tode, so kann auch klinisch die Vagusreizung deutlich werden. Es kommt dann zunächst zu einer Pulsverlangsamung, die STRUEFF als erstes Zeichen künstlicher Embolien feststellte. Gleichzeitig sinken Blutdruck und Atemfrequenz. Je geringer die reflektorische Rückwirkung ist, desto mehr treten bedrohliche Erscheinungen in den Hintergrund. „Rheumatische“ Brustschmerzen (EPPINGER), stichartige Schmerzen, hämorrhagisches Sputum und leichte bis mittlere Temperatursteigerungen weisen dann lediglich noch auf die Embolie hin. Diese Erscheinungen sind es auch, die bei postoperativen Lungenembolien zu der Diagnose „postoperative Bronchopneumonie“ führen. In manchen Fällen bleibt auch das hämorrhagische Sputum aus. Reizhusten, leichte Temperaturerhöhungen, vielleicht ein abgeschwächtes Atemgeräusch über den unteren Lungenabschnitten mit Reiben lassen die „postoperative Pleuritis“ entstehen.

Der perkussorische und auskultatorische Lungenbefund wechselt je nach der Ausdehnung des Infarktes. Dämpfungen treten nur bei großen Infarkten auf. Kleinere zeigen meist nur ein abgeschwächtes oder aufgehobenes Atemgeräusch. Als Nebengeräusch ist in frischen Fällen Krepitieren zu hören, später kommen meist gröbere feuchte Rasselgeräusche hinzu. Das weitere Schicksal eines Infarktes ist von der Art der Embolie abhängig. Bei aseptischen Embolien erfolgt meist Heilung unter Narbenbildung. Mitunter bleibt eine mit Blut gefüllte Cyste zurück (C. GERHARDT). Septische Embolien führen zur Gewebseinschmelzung, zum Lungenabsceß oder zu Lungengangrän. Wenn Hauptäste der Lungenschlagader ohne wesentliche Folgen für den betroffenen Lungenbezirk verschlossen gefunden worden sind (ITTAMEIER, NEDDERSON, RICHTER, STADELMANN u. a.), so sind hierfür die schon wiederholt angeführten besonderen Kreislaufverhältnisse in der pulmonalen Strombahn verantwortlich (vgl. S. 30, 32f.). Kollaterale sorgen dafür, daß der Gasaustausch aufrechterhalten bleibt. Die Bronchialarterien ernähren das Gewebe. Die Anastomosen mit den Arteriae pericardiophrenicae, mediastinales und oesophageae (KÜTTNER und LITTEN) schaffen besonders günstige Verhältnisse.

Am Herzen können im Elektrokardiogramm schwere Veränderungen nachweisbar sein (SCHERF und SCHÖNBRUNNER). Sie treten gleichzeitig mit den subjektiven Beschwerden wie Atemnot, Beklemmungen, Sensationen in der Herzgegend auf und werden auf eine Verminderung der Durchblutung des Herzmuskels zurückgeführt, die meist Folge eines coronarverengernden pulmonalkardialen oder pulmocoronaren Reflexes ist. Sie schwinden bei Besserung wieder. Perkussorisch kann die Herzdämpfung nach rechts verbreitert sein.

Die Auskultationsphänomene (LAENNEC, LITTEN und DRASCHE) sind nicht eindeutig und überdies nicht konstant.

Die Diagnose der Lungenembolie ist bei Vorhandensein klassischer Zeichen leicht. Da diese aber nicht in allen Fällen vorhanden sind, sollte beim Auftreten pleuropulmonaler Erscheinungen mit Pulsveränderungen und Temperaturschwankungen besonders im Anschluß an Operationen lieber einmal zu viel an eine Lungenembolie gedacht werden, weil kleinere Embolien häufig nur Vorboten einer größeren, vielleicht dann deletären sind. Dem hat auch *die Behandlung* Rechnung zu tragen. Aufstehversuche ohne ärztlichen Rat, unvorsichtige Bewegungen, starkes Pressen beim Stuhlgang u. a. haben zu unterbleiben. Der Vagusreflex läßt sich durch Atropin bekämpfen. Körperliche und seelische Ruhe läßt sich durch Narcophin und Morphinderivate herbeiführen. Dabei ist allerdings zu beachten, daß diese stets mit Atropin kombiniert werden sollen, um Erbrechen zu vermeiden. Gegen Hustenreiz wird Codein, Dico did oder Acedicon von Nutzen sein.

Die chirurgische Behandlung der Lungenembolie (TRENDELENBURG) ist erfolgreich versucht worden (SAUERBRUCH, KIRSCHNER, A. W. MEYER). RANZI und HUBER waren nicht so glücklich. Die Operation wurde siebenmal, stets erfolglos, ausgeführt. Das wundert um so weniger, als sich das katastrophale Ereignis einer fulminanten Lungenembolie in wenigen Minuten abspielt und äußere Umstände den Erfolg der Operation daher mehr bestimmen als technische Gewandtheit. Das Wesentlichste ist ein zwar beschleunigtes, aber dennoch ruhiges und zielbewußtes Handeln. Daher sollte zunächst in jedem Falle eine intravenöse Injektion von 2 ccm Eupaverin vorgenommen und nach Bedarf wiederholt werden. Erst dann ist Sauerstoff, Cardiazol, Coramin usw., eventuell auch Morphin, zu geben und der Operationssaal zu alarmieren. Wird der erste Anfall überstanden und ist es gelungen, die Herkunft des Embolus festzustellen, sollte der Thrombusrest durch Thrombektomie entfernt werden. Der Eingriff ist klein, geeignet, neuen Embolien vorzubeugen und kann gegebenenfalls im Bett ausgeführt werden. Findet sich der Thrombus nicht und bessert sich auch der Zustand in kürzester Zeit, längstens in 15 Min. nicht, so ist anzunehmen, daß der Thrombus im ganzen in die Lungenschlagader befördert worden ist. Falls überhaupt möglich, bietet jetzt nur noch die TRENDELENBURGSche Operation Aussicht auf Erfolg. K. L. MÜLLER empfiehlt auch dann noch die Thrombectomie vorzunehmen, wenn die TRENDELENBURGSche Operation erfolgreich war, um der Gefahr neuer Schübe vorzubeugen.

Bei *Embolien körpereigenen blutfremden oder körperfremden Materials* müssen diese Stoffe in die Blutbahn einbrechen. Der Weg ist vielgestaltig. Zu ersten gehören die Embolien durch 1. Fett, 2. Zellen (Knochenmarkriesenzellen, Leberzellen, Placentazellen), 3. Gewebe (Lebergewebe, Knochenmark, Hirn, Geschwülste, Pigment), 4. Gas, zu letzten 1. Luft, 2. Parasiten, 3. Fremdkörper.

Fettembolien sind zuerst von ZENKER und WAGNER beschrieben worden. E. BERGMANN, CZERNY und SCRIBA erzeugten sie durch intravenöse Fetteinspritzung am Hunde. Ursachen sind Knochenbrüche (WAGNER, v. RECKLINGHAUSEN, PINNER u. a.), eitrige Entzündungen und Nekrosen (WAGNER und BUSCH), traumatische und operative Verletzungen des Fettgewebes (v. BERGMANN, SCHMORL, VIRCHOW). VIRCHOW, LUBARSCHE und SCHMORL sahen sie bei Ekklampsie, JOLLY bei Tetanus, urämischen Krämpfen und Tobsucht, GRÖNDAHL, FIBIGER sowie H. KOCH nach versehentlichen intravenösen Injektionen.

Die Folgen zeigen sich in Lokalreaktionen und allgemeinen Symptomen. Die örtlichen Veränderungen hängen von der Menge des eingebrochenen Fettes und der Zahl der Einbrüche ab. Makroskopisch treten Hyperämie und Blutungen, Ödem und Emphysem auf. Bei massiven Embolien kann das Fett auf der Schnittfläche der Lungen in Tröpfchen sichtbar sein. Klinisch entsteht das Bild der Blutpfropfembolie: Unruhe, Angst, Dyspnoe, Husten mit oft blutigem Auswurf, Benommenheit, Cyanose, Kreislaufschwäche und Koma. Schon PAYR unterschied einen pulmonalen und cerebralen Typ. RÜCKERT untersuchte die Ursache der häufig zu beobachtenden Schwankungen der Körperwärme. Während v. BERGMANN, CZERNY, SOUTHAN u. a. über erhebliche Temperatursteigerungen berichten, fanden HALM, MEEH, QUÉNU, SCRIBA u. a. Abfall unter die Norm. Es lag nahe, die Menge des in die Blutbahn eingedrungenen Fettes dafür verantwortlich zu machen (GRÖNDAHL und LANDOIS). RÜCKERT fand, daß cerebrale Formen meist zu schwerem Koma führen. Die Temperatur steigt von mäßigen Ausgangswerten bis zum Tode stetig an und erreicht kurz vor dem Ende die höchsten Werte. Es handelt sich fast stets um Hyperpyrexien, einmal sogar bis 44° (!) (HÄMIG). Bei vorwiegend pulmonalen Formen steht die Beteiligung des kleinen Kreislaufs im Vordergrund. Die Lungen sind oft mit Fett vollgepfropft. Gehirnerscheinungen fehlen in der Regel, es sei denn, daß die Hypoxämie zu solchen führt. Hohe Temperaturen wie bei der cerebralen Form fehlen. Meist bestehen nur unbestimmte abendliche Temperaturerhöhungen. Vor dem Tode sinkt die Fieberkurve ab. Bei kleineren Embolien können örtliche Zeichen fehlen (HAUSER). Misch- und Übergangsformen kommen vor.

Der Ausgang kann rasch tödlich sein. Neben der Menge des eingebrochenen Fettes spielen Art und Umfang eines Traumas, Widerstandskraft des Befallenen, Gesundheit und Vollwertigkeit der Organe, Art der Behandlung, Alter, Mitbeteiligung der Organe des großen Kreislaufs u. a. eine Rolle. Das erklärt, weshalb häufig ein Mißverhältnis zwischen Trauma, Fettmenge und Ausgang besteht (LANDOIS und HAEMIG). DIETRICH nimmt den tödlichen Verlauf dann als sicher an, wenn $\frac{2}{3}$ aller Lungengefäße durch Fett blockiert sind. Tritt der Tod nicht ein, dann wird das Fett teils verseift (BENEKE) oder resorbiert. Nach 14 Tagen bis 3 Wochen können wieder normale Verhältnisse herrschen.

Zellembolien können physiologisch sein. Es handelt sich dann meist um Granulocyten aus dem Knochenmark, Histiomonocyten aus dem Reticulum und Endothelien. Auffallend ist, daß diese Zellen, besonders die Histiomonocyten und Endothelien, in den Lungen zugrunde gehen. Die Arteria pulmonalis kann vollgepfropft sein; die Venen sind fast frei (ASCHOFF, MCNEE, KIYONO, SIEGMUND). Trotzdem gibt es keine Embolieerscheinungen. Mikroskopisch findet man mitunter kleine Thromben (SIEGMUND, SCOTT und THATCHER). Embolien durch *Knochenmarkriesenzellen* beschrieben ASCHOFF und LUBARSCH bei akut verlaufenden Infektionskrankheiten, Verbrennungen und Vergiftungen, aber auch bei plötzlichen Todesfällen Gesunder. *Leberzellenembolien* sind zuerst von TURNER, dann von JÜRGENS, KLEBS, SCHMORL, LUBARSCH, PILLET, PRUTZ u. a. mitgeteilt worden. Auch hier lag die Ursache in Infektionskrankheiten, Leberabscessen und Leberverletzungen oder Eklampsie. Physiologisch kommen in der Gravidität *Placentazellenembolien* vor (KASSJANOW, VEIT). Nach manueller Lösung der Placenta sahen sie SCHMORL, LUBARSCH, PELS-LEUSDEN, ASCHOFF u. a. Gelegentlich werden auch einmal andere Zellen gefunden. FOÀ beschrieb Embolie

durch *Flimmerepithel*, LUBARSCH durch *Zylinderepithel*. In gleicher Weise können Zellverbände und Gewebstücke verschleppt werden. SCHMORL sah nach Unfall, ZENKER nach Schußverletzung *Embolie von Lebergewebe*; LUBARSCH und LENGEMANN beschrieben *embolische Verschleppung von Knochenmark*, MERKEL von *Gehirn*. Über Embolien von *Tumormassen* berichteten besonders M. B. SCHMIDT und ASKANAZY. Auch *Kohle- und Pigmentpartikel* können in die Blutbahn gelangen.

Zu den *Embolien durch körpereigene Stoffe* gehört auch der *Einbruch von Gasen*, die im Körper selbst entstehen. „Wird der Druck der atmosphärischen Luft, bei welchem sich ein Tier einige Zeit befunden hat, schnell erheblich erniedrigt, so strömt nicht allein mehr und mehr vom absorbierten Gas des Blutes in die Lungenluft über, sondern es kann der Fall eintreten, daß dieses Entweichen nicht schnell genug vor sich geht und Gase in den Blutgefäßen selbst frei werden. Es geschieht dieses dann an den Orten, an denen das Blut dem geringsten Druck unterworfen ist, nämlich in den großen Venenstämmen und dem rechten Vorhof. Die Folge dieser Entwicklung freien Gases ist Stillstand der Zirkulation, da Luftbläschen vom rechten Herzen in die Lungencapillaren getrieben werden und das Herz, wenn es Luft enthält, diese mit jeder Systole komprimiert, ohne das Blut entsprechend weiter zu bewegen; mit der Diastole expandiert sich dann die Luft und hindert wieder die Aufnahme von venösem Blut. Wird aber auf irgendeine Weise die Zirkulation sistiert, so treten sehr heftige Krämpfe und in kurzer Zeit der Tod ein.“ Diese Gastheorie HOPPE-SEYLERs hat ihre Vorläufer in ROBERT BOYLE (1872) und VAN MUSCHENBROEK (1755). Sie hat sich bestätigt. HELLER, MAGER und VON SCHRÖTTER haben durch Tierversuche sichergestellt, daß unter erhöhtem Druck eine Vermehrung der Blutgase im lebenden Organismus stattfindet. Diese werden bei plötzlicher starker Erniedrigung des Druckes frei und treten nicht nur in das Blut, sondern auch in die Gewebe über (BEST, ZUNTZ). Chemisch handelt es sich vorwiegend um Stickstoff, weil nur dieser in größerer Menge physikalisch gelöst ist.

Anatomisch befindet sich schäumiges Blut in den Arterien und Venen. In größeren Gefäßen sind häufige Gasblasen nachweisbar, in den kleineren findet man sie meist in erweiterten Venenstämmchen. In Arteriolen und Capillaren ist mitunter der Blutfaden unterbrochen.

Ursache ist plötzliche Druckerniedrigung. Taucher, Brücken- und Caissonarbeiter sind gefährdet, wenn die Tätigkeit unter einem Druck von 2—4 Atmosphären ausgeführt wird und das Ausschleusen zu plötzlich erfolgt. Auch an intravitale Gasbildung durch Bakterien (Gasbacillen, *Bacterium coli*) z. B. bei kriminellern Abort muß gedacht werden.

Klinisch ist die Latenzzeit bis zum Auftreten krankhafter Erscheinungen von Bedeutung. Das freie Gas findet sich meist erst nur in mikroskopisch nachweisbarer Menge, ist quantitativ gering und am Orte der Entstehung daher zunächst ohne wesentliche Bedeutung. Erst das Zusammenfließen und die Häufung von Gasteilchen vergrößert das Volumen und bringt die Gefahr. Nach BEST treibt das Herz das Gas, das der linke Ventrikel enthält, in die Körperarterien und ihre Endverzweigungen. Der venöse Blutstrom führt seine Gasblasen in das rechte Herz. Dort sammeln sie sich. Aus den Ventrikeln fließt bei jeder Systole nun nur das noch flüssige Blut. Das Gas selbst wird lediglich komprimiert. Über die noch freien Kanäle der Lungenstrombahn gelangt das Blut in das linke Herz.

Das schon von BRÖNNER und BRICHETAU erwähnte Mühlengeräusch (bruit de moulin, bruit de roue hydraulique) wird am Herzen hörbar (SÉGALAS, REYNIER, STAHL und ENZIAN, GUNDERMANN, HÖRNICK u. a.). Die Dauer der Latenzzeit hängt von der Schwere der Schädigung und diese von der Höhe des Druckes, der Dauer des Aufenthaltes im erhöhten Druck und der Raschheit der Dekompression ab. Im Verlauf können, wie bei der Fettembolie, cerebrospinale und kardio-pulmonale Formen unterschieden werden, doch gehen hier beide mehr ineinander über. Schwere, nervöse, bis zu Lähmungen führende Störungen schließen sich an die Latenzzeit an. Blutungen aus Nase und Lungen kommen hinzu. Cyanose, Dyspnoe und Bewußtlosigkeit können, sofern der Kollaps nicht dazu führt, den nahen Tod anzeigen.

Bei ausgebrochener Krankheit soll man den Menschen so schnell als möglich wieder unter erhöhten Druck setzen. Dadurch wird die Absorption des Stickstoffs wieder erhöht. Allerdings gehört nach BORNSTEIN ein sehr viel höherer Druck dazu. Mindestens wird aber die Bildung neuer Gasblasen verhindert. Das Einschleusen soll schon bei den ersten Zeichen beginnender Caissonkrankheit erfolgen, die meist in Glieder- und Gelenkschmerzen, Hautjucken, Nasenbluten und gelegentlichem Erbrechen bestehen. In Sanitätsschleusen ist die Beimischung von Sauerstoff (ZUNTZ) zur Atmungsluft leicht möglich. Dadurch kann ein hoher Druck erhalten oder hergestellt werden. Der Stickstoff dunstet rasch ab, da er nur physikalisch gelöst ist und hierfür der Partiardruck maßgebend ist. Die Bildung von Gasblasen wird durch das Fortbestehen des hohen Druckes verhindert. Vorsicht ist aber auch hierbei geboten, weil Sauerstoff Pneumonien hervorrufen kann. Nach BORNSTEIN werden drei Atmosphären Sauerstoff während 30 Min. gut vertragen. Im übrigen kann nur symptomatisch behandelt werden. Nach JAHN und NAEGELI kann die Punktion des rechten Ventrikels lebensrettend wirken (BÜRCEL).

Den Übergang von der *Verschleppung* körpereigenen Materials zu *körperfremden Substanzen* bildet die *Luftembolie*. Sie ist der Gasembolie nahe verwandt, nur dringt bei ihr das Gas von außen in die Blutbahn. Die Venen der Hals- und Brustgegend saugen das Blut mit an. Außerdem fallen sie infolge ihrer Fixation an den Fascien bei Eröffnungen und Durchtrennungen nicht zusammen; sie klaffen (BENEKE, KLEINSCHMIDT). Ähnliche Zustände können durch Narbenzug u. a. geschaffen werden. Das gleiche gilt auch für die Venen des schwangeren Uterus (LIONET, E. KAUFMANN, OHLSHAUSEN u. a.). Lungenverletzungen, diagnostische und therapeutische Eingriffe wie Luftfüllung der Blase, der Eileiter, des Brust- und Bauchraumes, heftiger, krampfartiger Husten und Glottiskrämpfe bei Kindern (FUKS) können Anlaß sein. Klinisch verläuft die Luftembolie wie die Gasembolie, nur rascher. Die Luftmenge, die als tödlich angesehen werden muß, ist nicht zu bestimmen. Zweifellos spielt sie neben dem Druck, unter dem sie einströmt, und der Schnelligkeit ihrer Aufnahme eine Rolle. Dazu kommt, wie bei jeder Embolie, die gesamte Körperverfassung. Mitunter genügen aber kleinste Luftmengen, sodaß auch hier mit einem Reflextod zu rechnen ist.

Körperfremde Stoffe sind auch *Parasiten* und *Fremdkörper*. ROOS beschrieb Amöben, BENEKE Filarien, ASKANAZY Trichinen als Ursache. NEPOROJNY und JAKIMOFF sahen Trypanosomen, HELLER, GRAWITZ, BUSCH, LITTEN, CHIARI, CELEN u. a. Echinokokken, FUJINAMI die Erreger der Bilharziosis. Geschosse und Geschößsplitter fanden FISCHER, SCHLOFFER, BORST, MERKEL, HAUSER,

DOMINICUS, KIDERLIN, HENES, RUBÉSCH, SPECHT, JAFFÉ und HIRSCH, Paraffin HARTUNG. Die klinischen Erscheinungen unterscheiden sich von denen der Blutpfropfembolie nicht.

V. Die sozialmedizinische Beurteilung der Erkrankungen im Bereiche des Lungenkreislaufs.

A. Allgemeines über die Aufgaben des ärztlichen Gutachters in der Reichsversorgung und Sozialversicherung.

Bei jeder Erörterung der ärztlichen Gutachtertätigkeit muß — wie SCHOLTZE erneut mit Recht betont — immer wieder und unmißverständlich die klare Bestimmung dessen herausgestellt werden, was „Begutachtung“ und „Gutachten“ ist. Soweit der Arzt sich bei seiner praktischen Tätigkeit schriftlich zu äußern hat, handelt es sich zumeist mehr um eine Zeugenschaft als um eine abwägende Begutachtung. Das „Attest“, das „Zeugnis“, die „Bescheinigung“, die er über irgend etwas ausstellt, beruht auf seinen Wahrnehmungen am Kranken und den Angaben, die ihm der Kranke selbst gemacht hat. Die ärztliche Auskunft solcher Art ist zwar von einem sachverständigen Zeugen abgegeben und besitzt daher einen erhöhten Wert, sie schließt aber keine rechtlichen Folgen ein. Im „Gutachten“ dagegen muß der Arzt ein *begründetes Werturteil zu bestimmten Rechtsfragen sachverständig nach Tatbeständen abgeben, über die er volle Übersicht besitzt oder sich nötigenfalls vorher beschaffen muß* (SCHOLTZE).

Das Gutachten bringt daher in erhöhtem Maße auch für den Gutachter selbst Rechtsverbindlichkeiten. Bei der Unzulänglichkeit ärztlich-wissenschaftlicher Erkenntnis und menschlichen Einzelwissens sind objektiv unrichtige Gutachten nicht zu vermeiden. Der Gutachter ist dann objektiv fehlgegangen und wird im allgemeinen hierfür nicht verantwortlich gemacht. Überprüfung ärztlicher Gutachten von dritter Seite wird hier nach Möglichkeit Sicherung bringen. Wird das Gutachten aber durch Fahrlässigkeit des Gutachters unrichtig, dann kann dieser haftpflichtig gemacht werden. Gibt der Arzt ein Gutachten oder Zeugnis (!) wider besseres Wissen zum Gebrauche bei einer Behörde oder Versicherungsanstalt ab, dann wird er strafrechtlich verfolgt, wobei der Gutachter wegen Beihilfe zum Betrüge noch strenger bestraft wird, wenn er durch Ausstellung eines Gutachtens bewußt mitwirkt, dem Täuschenden oder einem Dritten einen rechtswidrigen Vermögensvorteil zu beschaffen (Reichsstrafgesetzbuch § 278). Außerdem ist der Gutachter nach BGB. §§ 823, 826 schadenersatzpflichtig. Auch die ärztliche Standesvertretung kann disziplinarisch eingreifen (Reichsärzteordnung vom 13. 12. 35, 3. Abschnitt).

Inwieweit haftet bei Abgabe eines Gutachtens durch einen Assistenzarzt der Klinikleiter mit? SCHOLTZE bringt folgende Entscheidung des Reichsversicherungsamtes vom 27. 1. 32 M Nr. 31058 — 30. 8.:

„Es kann dem *Direktor* einer Universitätsklinik bei seiner umfangreichen Tätigkeit nicht zugemutet werden, alle Gutachten persönlich zu erstatten. Es ist nichts dagegen einzuwenden, wenn er sich dabei der Hilfe und Unterstützung seiner Assistenten bedient. Dabei hat er selbst nach pflichtmäßigem Ermessen zu *entscheiden, ob er die Erstattung von Gutachten ihnen vollständig und ausschließlich übertragen oder sich die Nachprüfung vorbehalten will*. Ebenso muß es dem pflichtmäßigen Ermessen der begutachtenden Ärzte überlassen bleiben, wie oft, in welcher Weise und in welchem Umfange sie die Vornahme von Untersuchungen der zu begutachtenden Person für erforderlich halten, um sich dadurch die nötigen Unterlagen für das zu erstattende Gutachten zu verschaffen.“

Diese Entscheidung ist eindeutig und zeigt, daß es zweckmäßig ist, wenn der Klinikleiter zum Ausdruck bringt, ob er den Kranken selbst mit untersucht hat oder nicht. SCHOLTZE empfiehlt, als Zusatz vor die Unterschrift zu setzen: „Einverstanden ohne eigene Untersuchung auf Grund eingehender Besprechung des Sachverhaltes und eigener Urteilsbildung.“

In der sozialen Medizin, worunter das versicherungs- und versorgungsärztliche Gutachtenwesen verstanden wird, darf es keinen „reus“ geben, für den „in dubio“ geurteilt werden muß. Der Arzt ist kein Richter. Er ist daher auch in keiner Weise berechtigt, einen Grundsatz aus dem Strafrecht in seine sozialmedizinische Tätigkeit zu übernehmen. Wenn er aber diesen Satz noch sinn- und zweckwidrig umdeutet und sagt „in dubio pro aegroto“, dann überschreitet er die Grenzen des Zulässigen und oft auch seines Könnens. Bei der Unzulänglichkeit alles menschlichen Wissens und aller wissenschaftlichen Erkenntnis vergibt sich kein Gutachter etwas, wenn er einmal ein „non liquet“ aussprechen muß, besonders wenn er dazu noch Wege aufzeigt, auf denen etwa durch weitere Ermittlungen oder durch Anhören besonderer Sachverständiger vielleicht eine weitere Klärung zu erreichen ist.

Das ärztliche Gutachten muß sich im Urteil an bestimmte, gesetzlich festgelegte Begriffe halten. Zur Erörterung soll von dem Reichsversorgungsgesetz (R.V.G.) ausgegangen werden, nicht nur weil es dem persönlichen Wirkungsbereiche des Verfassers am meisten entspricht, sondern weil es in seiner weiten Anwendungsmöglichkeit auch mit Richtlinie für Begutachtungen auf anderen Rechtsgebieten sein kann. Wo es von anderen Gesetzen wesentlich abweicht, wird dieses erörtert. Im allgemeinen gelten als Quellen das Handbuch der Reichsversorgung, die „Einführung in die deutsche Sozialversicherung und Kriegsbeschädigtenversorgung“ von MARTINECK und KÜHNE und die „Ärztliche Gutachtertätigkeit für Reichsversorgung und Reichsversicherung“ von G. SCHOLTZE (s. Schrifttumsverzeichnis).

Die Grundlage der Reichsversorgung bildet die Dienstbeschädigung (D.B.). Der Gesetzgeber versteht darunter die *gesundheitsschädigende Einwirkung*, die durch militärische Dienstverrichtungen, durch einen *während der Ausübung* des militärischen Dienstes erlittenen Unfall oder durch die dem Militärdienst eigentümlichen Verhältnisse herbeigeführt worden ist. Die *Gesundheitsstörung*, wegen der Versorgung beantragt wird, muß die Folge einer solchen gesundheitsschädigenden Einwirkung (D.B.) sein, stellt aber selbst logischerweise *keine D.B. dar, sondern lediglich ein D.B.-Folge*. Ausgeschlossen von einer Versorgung sind absichtlich herbeigeführte Gesundheitsstörungen.

Der Begriff der D.B. unterscheidet sich grundlegend von dem des „Betriebsunfalles“. Unter Unfall versteht man allgemein ein plötzliches, d. h. innerhalb kurzer Zeit körperschädigend oder tödlich wirkendes Ereignis. Um ein Betriebsunfall zu sein, muß dieses Ereignis mit dem versicherten Betrieb oder der versicherten Tätigkeit ursächlich zusammenhängen. Der Begriff der D.B. ist viel weiter gefaßt. Zeit und Dauer, Ort und Art der militärischen Einwirkung sind nicht festgelegt. Es können daher praktisch alle Umstände während einer Militärdienstzeit oder einer unverschuldeten Kriegsgefangenschaft eine D.B. darstellen.

D.B. und Gesundheitsstörung müssen in einem *ursächlichen* Zusammenhang miteinander stehen, wie Unfall und Unfallfolge. Die Rechtsprechung erkennt

nicht *jeden möglichen* Zusammenhang an, sondern fordert ein Ereignis, das *wesentlich* zum Erfolge beigetragen hat. Bei der Beurteilung des ursächlichen Zusammenhanges genügt die *Wahrscheinlichkeit* des Zusammenhanges. „Der Sachverständige darf sich nicht in das weite Feld medizinischer Möglichkeiten verlieren, die hier schließlich fast jedem Teilnehmer am Weltkriege im Erkrankungsfall einen Versorgungsanspruch eröffnen müßten. Das wollte der Gesetzgeber nicht.“

Der ärztliche Sachverständige hat die Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhanges *zu begründen*. Es genügt nicht, daß „sich zwar keine direkten Zusammenhänge nachweisen, aber ebensowenig auch ausschließen lassen“ und daher der Zusammenhang „mit mindestens 50% zu 50% anzunehmen sei“. In den Kommentaren wird hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit auf die allgemeinen Gesetze der Logik und des Sprachgebrauches verwiesen. In das Einzelne gehende Erläuterungen des Begriffes gibt es nicht. Nach logischen Gesetzen kann sich aber eine Wahrscheinlichkeit damit nie begründen lassen, daß „etwas nicht von der Hand zu weisen“, „nicht auszuschließen“ oder „möglich“ ist. Vielmehr kann die Begründung der Wahrscheinlichkeit nur durch *eindeutige positive Feststellungen gestützt werden*.

Solche positive Tatsachen können sehr verschieden sein. Erfahrungen über den Krankheitsverlauf und den *bekannt* Einfluß von Schädigungen auf Krankheitsentstehung und -verlauf müssen auch dort aushelfen, wo wissenschaftliche Erkenntnisse noch lückenhaft sind.

Es genügt also nicht, Behauptungen aufzustellen und darauf seinen Beweis zu führen, sondern *es müssen alle Einzelheiten zusammengetragen werden*, die in dem gerade vorliegenden Falle Bedeutung haben können. Daß die *Person des Beschädigten* hierbei nicht die alleinige Quelle der Forschung sein darf, ist von der Erbbiologie immer wieder betont worden. *Familie und Umwelt* sind besonders bei inneren sowie Nerven- und Geisteskrankheiten von gleich großer Bedeutung. Urteile, die diese drei Wirkungsbereiche bei den genannten Krankheiten unberücksichtigt lassen, können keine Grundlage für den Aufbau einer richterlichen Überzeugung sein.

Bei der Beurteilung des ursächlichen Zusammenhanges muß der Gutachter prüfen und erläutern, ob die ärztlich-wissenschaftliche Erfahrung nach der gesamten Lage des Falles, insbesondere auch nach den zeitlichen Beziehungen, die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges mit der in Frage stehenden D.B. überhaupt zuläßt. Verneinendenfalls ist der Zusammenhang *ausgeschlossen*. Bejahendenfalls ist er *möglich*. Es ist nun weiter zu prüfen und zu erläutern, welche Umstände ihn *wahrscheinlich* machen. Je größer der zeitliche Zwischenraum zwischen dem Einwirken der D.B. und dem Auftreten der als D.B.-Folge angesprochenen Gesundheitsstörung ist, um so wichtiger ist die Feststellung von Erscheinungen oder Umständen innerhalb dieser Zeitspanne, die positiv für den Zusammenhang sprechen und gleichsam diesen Zeitraum überbrücken (Brückenzeichen, Brückenerscheinungen). Können doch Krankheiten aller Art und insbesondere innere Leiden zu allen Zeiten auch ohne Mitwirkung einer D.B. entstehen. Sind Brückenerscheinungen nicht vorhanden, dann muß der ursächliche Zusammenhang „*unwahrscheinlich*“ werden.

Für die Darlegung des ursächlichen Zusammenhanges muß der Gutachter berücksichtigen, daß nicht allein ärztliche Mitarbeiter, sondern besonders

im Spruchverfahren Nichtärzte der Begründung folgen sollen. Es müssen also alle vermeidbaren Fachausdrücke durch deutsche Bezeichnungen ersetzt werden. Es bleibt dem Gutachter unbenommen, den Fachausdruck in Klammern hinzuzufügen. Die Begründung soll sachlich und kurz sein. Der wissenschaftlich geschulte Arzt neigt dazu, aus einem Gutachten eine wissenschaftliche Arbeit zu machen. Persönliche Ansichten und Auffassungen über Ursache und Entwicklung eines krankhaften Zustandes, Arbeitshypothesen, die zwar für wissenschaftliche Forschungszwecke geeignet sind, Theorien über Möglichkeiten und Zufälligkeitsbefunde trüben oft einen an sich klaren Sachverhalt, sodaß das Spruchgericht mitunter Urteile fällen muß, von denen dann dieselbe Wissenschaft in Gestalt eines anderen Gutachters sagt, daß sie nach allgemein gültiger Lehrmeinung, Erkenntnis und Erfahrung unhaltbar sind. Dann ist es meist zu einer Richtigstellung zu spät.

Auf der anderen Seite steht das durchaus nicht angebrachte Bekritteln und Zerpfücken einwandfreier Gutachten von oft namhaften Klinikern durch Nichtärzte. Einer sachlichen Nachprüfung halten diese Kritiken nie Stand. Sie gipfeln oft in der Feststellung, daß der ärztliche Sachverständige „den Beschädigten nur einmal gesehen hätte“. „Der Hausarzt, der den Kranken schon lange Jahre kennt, könne sich ein viel besseres Bild machen“ (vgl. dazu die Entscheidung des R.V.A. S. 125). Es ist ohne Frage, daß der Hausarzt durch Mitteilung seiner Wahrnehmungen, der Betreuungsmaßnahmen usw. wesentlich dazu beitragen wird, daß der Verlauf eines Leidens entsprechend gewertet wird. Für den ursächlichen Zusammenhang und die Entstehungsbedingungen eines Leidens ist eine klare Diagnose erforderlich. Und diese wird besonders in schwierigen Fällen erfahrungsgemäß in einer fachmännisch geleiteten Anstalt auch bei kurzer Beobachtung sicherer gestellt als es in der freien Praxis möglich ist. Der Facharzt ist der Helfer des Hausarztes, von dessen Urteil sich der Hausarzt in Zweifelsfällen auch gern leiten läßt. Der Facharzt ist auch die Stelle, die unter Würdigung aller Einzelheiten einen ursächlichen Zusammenhang in zweifelhaften Fällen aufklären muß.

Zur Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges gehört naturgemäß meist auch ein zeitlicher. Dazu genügt nach dem R.V.G. auch die Wahrscheinlichkeit, daß eine Gesundheitsstörung bis in die Zeit des Heeresdienstes zurückreicht. Die Zeitspanne von der ersten Behandlung bis zur Antragstellung muß aber, wie gesagt, „überbrückt“ sein.

War der Beschädigte vor der Einwirkung einer D.B. gesund und hat er durch die D.B. einen Schaden an seiner Gesundheit oder Unversehrtheit des Körpers erlitten, dann ist diese Gesundheitsstörung durch die D.B. „hervorgerufen“ worden. Bestand aber ein Leiden schon vor der Einstellung in das Heer — es ist hier besonders auch an Erleiden zu denken — und werden später Rentenansprüche wegen dieses Leidens erhoben, dann ist zu prüfen, ob eine Verschlimmerung durch den Heeresdienst eingetreten ist, und ob diese Verschlimmerung in einem ursächlichen Zusammenhange mit einer D.B. steht. Diese Frage wird leicht zu entscheiden sein, wenn aus der Zeit vor der Einstellung in das Heer Unterlagen zu erhalten sind. Oft geben ein Vergleich ärztlicher Befunde, der Nachweis betätigter Arbeitsfähigkeit, Unfall- und Invalidenakten, Krankenblätter u. a. die Möglichkeit zu eindeutiger Klärung.

Wird die Frage der Verschlimmerung bejaht, so ist zu prüfen, ob diese durch entsprechende Behandlung wieder beseitigt und somit der frühere Zustand

wieder hergestellt worden ist. In diesem Falle hat die D.B. keine bleibenden Folgen hinterlassen. Ist der frühere Zustand nicht wieder hergestellt, so gilt die Gesundheitsstörung als D.B.-Folge „im Sinne der Verschlimmerung eines alten Leidens oder Erleidens“. Der Verlauf der Gesundheitsstörung vor und nach dem Einwirken einer D.B. wird dann entscheiden lassen, ob das Leiden durch die D.B. „richtunggebend“ verschlimmert worden ist, oder ob spätere Verschlimmerungen in der Natur des Grundleidens und seinem „schicksalsmäßigen Verlaufe“ liegen. Von der Klarstellung dieser Zusammenhänge hängt die „Minderung der Erwerbsfähigkeit zufolge D.B.-Folge“ ab.

In einem Erlaß des Reichs- und Preußischen Arbeitsministers (Ib 269/38 vom 1. 2. 38) ist dazu folgendes ausgeführt:

Wenn bei einer als D.B.-Folge anerkannten Verschlimmerung einer chronischen Gesundheitsstörung ausgesprochen werden soll, daß ihr versorgungsrechtlich eine eingreifende Nachwirkung zukommt derart, daß sie den Gesamtverlauf der Gesundheitsstörung über die gesetzte Verschlimmerung hinaus beeinflußt, ihm die Richtung weist, so ist allein der Ausdruck „richtunggebend“ zu gebrauchen. Er ist daher dann am Platze, wenn sich, wie das jetzt bei den Kriegsleiden in der Regel der Fall ist, rückschauend das Ausmaß der durch D.B. gesetzten Verschlimmerung überblicken und danach maßgebender einschätzen läßt. Er ist umfassender als die Ausdrücke „wesentlich“ und „nachhaltig“, weil eine „richtunggebende“ Verschlimmerung stets „wesentlich“ war und „nachhaltig“ gewirkt hat, während eine wesentliche und nicht nur vorübergehende Verschlimmerung ein chronisches Leiden später nicht ohne weiteres auch in Richtung seines Gesamtverlaufs und Umfangs ungünstig zu beeinflussen braucht. Keinesfalls dürfen die Ausdrücke zusammengestellt werden (z. B. „wesentlich richtunggebend“). Im weiteren wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, den Begriff „auslösen“, der als Ursachenbegriff hauptsächlich bei anlagemäßig bedingten Krankheiten eine Rolle spielt, einheitlich aufzufassen, da sonst die gegenseitige Verständigung erschwert wird. Nach dem Sprachgebrauch — vgl. das Beispiel der Auslösung einer Explosion durch einen Funken — umfaßt dieser Begriff zwei Ursachen: eine auslösende mittelbare Ursache — den Funken in dem genannten Beispiel — und die zur Auslösung gebrachte und dadurch unmittelbar wirkende Ursache — nach dem Beispiel die in dem Explosionsgemisch schlummernde Explosivkraft, die der Funke zur Entladung bringt, was sich in einer Explosion äußert. Die ausgelösten sichtbaren Folgen des Zusammenwirkens dieser beiden Ursachen zeigen die Kennzeichen einer Spannungsentladung: sie sind akut, zeitlich abgesetzt und treten unmittelbar nach der Einwirkung der auslösenden Ursache in die Erscheinung. Auf die Pathologie übertragen bedeutet demnach „Auslösen“ als Ursachenbegriff, daß eine äußere Ursache — z. B. ein als Dienstbeschädigung geltend gemachter Vorgang — als mittelbare, provozierende Ursache eine innere, unmittelbar pathogenetisch wirkende Ursache (erworbene oder angeborene Anlage oder Krankheitsbereitschaft) aus ihrem Beharrungszustand, ihrer Latenz, löst und zur Entwicklung akuter, zeitlich abgesetzter Krankheitserscheinungen (z. B. Anfälle, Reaktionen) bringt. Dementsprechend *sollte der ärztliche Gutachter gegebenenfalls nur beim Auftreten solcher akuten Symptome einer Anlagekrankheit oder Krankheitsbereitschaft im Anschluß an eine äußere Einwirkung von einer „Auslösung“ dieser Symptome durch diese Auswirkung sprechen*. Stets muß er dabei angeben, welche Erscheinungen er als ausgelöst ansieht, und er muß ferner unter Abwägung der Wirkungsstärke der beiden Ursachen prüfen, ob das auslösende Ereignis nur ein zufälliger Anlaß — einer sogenannten Gelegenheitsursache — oder eine wesentliche Mitursache darstellt: nur im letzten Falle ist es D.B. im Sinne des R.V.G., die durch sie ausgelösten Folgen gelten als „hervorgerufen“.

Von der „Auslösung“ einer Krankheit, also eines in der Regel zeitlich schwer absetzbaren Geschehens, sollte der Gutachter nicht sprechen, weil hier im Gegensatz zu den vorhin genannten akuten Erscheinungen die im Begriff „auslösen“ liegende Doppelwirkung der beiden Ursachen sich meist schwer begründen läßt. Soweit eine überwiegend anlagemäßig bedingte Krankheit ausnahmsweise einmal durch eine D.B. — als wesentliche Mitursache — beeinflußt worden ist, sollte besser von einer „wesentlichen Mitverursachung einer Anlagekrankheit durch D.B.“ gesprochen werden: sie gilt dann im Vollzuge des Gesetzes als „hervorgerufen“.

Ob und inwieweit etwa eine anfänglich als D.B.-Folge anerkannte Auslösung von Symptomen auch auf die Krankheit selbst und ihre weitere Entwicklung nachwirkt,

muß einer späteren rückschauenden Prüfung und Beurteilung im Einzelfalle überlassen bleiben.

Wird der Begriff „auslösen“ angewandt, ohne daß klar ersichtlich ist, welcher Ursachenwert der als „auslösend“ angesprochenen äußeren Einwirkung zuerkannt wird und welche Erscheinungen als ausgelöst zu betrachten sind, so sind die Gutachter um entsprechende Klärstellung zu ersuchen. Nur so können bei ärztlichen und nichtärztlichen Stellen, besonders auch bei den Gerichten, Mißverständnisse und damit Fehlentscheidungen vermieden werden.

Soweit der Erlaß des Reichsarbeitsministers. Er stützt sich auf entsprechende Ausführungen von Ministerialdirigent im Reichsarbeitsministerium, Prof. Dr. MARTINECK, in der Ärztlichen Sachverständigenzeitung 1938, Nr. 1: Der Begriff „Auslösen“ als Ursachenbegriff in der Reichsunfallversicherung und Reichsversorgung.

Ähnliche Gedankengänge treffen auch für die Gewährung kostenfreier Heilbehandlung zu. Diese wird in der Regel nur für Gesundheitsstörungen gewährt, die als Folgen einer D.B. anerkannt sind. Rechtsanspruch darauf ist an den gleichzeitigen Bezug einer Rente gebunden, sonst ist die Bewilligung in das pflichtgemäße Ermessen der Behörde gestellt. Durch die kostenfreie Heilbehandlung sollen die Gesundheitsstörung oder die dadurch bewirkte Beeinträchtigung der Erwerbsfähigkeit beseitigt oder wesentlich gebessert, eine Verschlimmerung verhütet oder körperliche Beschwerden behoben werden. Ist eine Gesundheitsstörung nur im Sinne der Verschlimmerung als D.B.-Folge anerkannt, so muß von Fall zu Fall ärztlich geprüft werden, ob die zur Zeit bestehende Verschlimmerung, die Heilbehandlung erfordert, noch als D.B.-Folge anzusehen ist oder ob sie *mit Wahrscheinlichkeit und in ihrem wesentlichen Teile* dem naturgemäßen Verlaufe des Grundleidens entspricht.

Die Durchführung der Versorgungs-Heilbehandlung ist den Krankenkassen übertragen. *Versicherungspflichtige* Beschädigte müssen zunächst die reichsgesetzliche Krankenhilfe durch die Krankenkasse erhalten. Erst nach Ablauf der Kassenverpflichtung tritt *für den gleichen Behandlungsfall* die Versorgungsbehörde ein. Nichtversicherte Beschädigte werden Krankenkassen zur Heilbehandlung auf Reichskosten zugeteilt — sogenannte „Zugeteilte“.

Die Dauer eines „Behandlungsfalles“ erfaßt das Gesetz scharf.

„Im versicherungsrechtlichen Sinne entsteht ein ‚Versicherungsfall‘ mit dem Beginn der Krankheit, d. h. mit dem Eintritt eines regelwidrigen Zustandes, der ärztliche Behandlung erfordert oder Arbeitsunfähigkeit auslöst. Nach den Verhältnissen in diesem Zeitpunkt sind auch die Ansprüche aus dem Versicherungsfall zu beurteilen: So richtet sich die Höhe des Krankengeldes nach der Lohnstufe beim Eintritt des Versicherungsfalles. Jeder neue Versicherungsfall begründet den Anspruch auf die volle gesetzliche oder satzungsmäßige Krankenhilfe. *Ein neuer Versicherungsfall tritt aber, auch bei Fortdauer der gleichen Krankheit im medizinischen Sinne, ein, wenn während deren Dauer sich Zeiten einschieben, in denen keine Behandlungsbedürftigkeit oder Arbeitsunfähigkeit bestand.* So stellen z. B. die nach solchen Zwischenräumen bei einem chronischen Leiden (Tuberkulose, Rheumatismus u. dgl.) auftretenden Rückfälle, Krankheitsschübe u. dgl., wenn sie Behandlung erfordern oder arbeitsunfähig machen, neue Versicherungsfälle dar. Inwieweit in diesen Fällen etwa eine satzungsgemäße Beschränkung der Kassenleistungen auf 13 Wochen (R.V.O. § 188) berechtigt ist, kann nur nach den Verhältnissen im Einzelfall geprüft und beurteilt werden.“

R.V.O. § 188 lautet: „Die Satzung kann für Versicherte, die auf Grund der Reichsversicherung oder aus dem Reichsknappschaftsverein oder aus einer Ersatzkasse binnen 12 Monaten bereits für 26 Wochen hintereinander oder insgesamt Krankengeld oder die Ersatzleistungen dafür bezogen haben, in einem neuen Versicherungsfalle, der im Laufe der nächsten 12 Monate eintritt, die Krankenhilfe auf die Regelleistungen und auf die Gesamtdauer von 13 Wochen beschränken. Das gilt nur, wenn die Krankenhilfe durch dieselbe nicht behobene Krankheitsursache veranlaßt wird.“

Die Höhe der Berentung hängt von dem Grade der *Minderung der Erwerbsfähigkeit (M. d. E.)* ab, soweit hierfür eine Dienstbeschädigung ursächlich in Betracht kommt.

Unter Erwerbsfähigkeit ist in der Reichsversorgung ebenso wie in der Reichs-unfallversicherung die wirtschaftlich ausnutzbare Arbeitskraft zu verstehen. Sie bezieht sich auf eine Tätigkeit im *allgemeinen Arbeitsmarkt*, die der körperlichen, geistigen und sozialen Persönlichkeit des einzelnen entspricht, d. h. die für ihn unter Berücksichtigung seiner allgemeinen Kenntnisse und Fähigkeiten, seines Alters und seiner Lebensverhältnisse ausnutzbar war. Während der Gesetzgeber in der reichsgesetzlichen Unfallversicherung bei Berechnung des Hundertsatzes der Erwerbsunfähigkeit infolge des Unfalls von der persönlichen Erwerbsfähigkeit des Verletzten vor dem Unfall ausgeht, ist in der Reichsversorgung in der Regel davon auszugehen, daß der Dienstbeschädigte vor der D.B. die gewöhnliche Erwerbsfähigkeit eines gesunden Menschen besessen hat.

Der Begriff der Erwerbsunfähigkeit, d. h. also der ganzen oder teilweisen Einbuße der Erwerbsfähigkeit, ist von den Begriffen der Invalidität in der Invalidenversicherung, der Berufsunfähigkeit in der Angestelltenversicherung und der Arbeitsunfähigkeit in der Krankenversicherung verschieden, er kann aber für die folgenden Betrachtungen zum Ausgang genommen werden. *Invalide* ist, wer nicht mehr imstande ist, durch eine Tätigkeit, die seinen Kräften und Fähigkeiten entspricht und ihm unter billiger Berücksichtigung seiner Ausbildung und seines bisherigen Berufes zugemutet werden kann, ein Drittel dessen zu erwerben, was körperlich und geistig gesunde Personen derselben Art mit ähnlicher Ausbildung in derselben Gegend durch Arbeit zu verdienen pflegen. Der Grad der Einbuße der Erwerbsfähigkeit *muß* also unter diesen eindeutig festgelegten Bedingungen *mehr* als $66\frac{2}{3}\%$ betragen. *Berufsunfähigkeit* im Sinne des § 30 A.V.G. ist dann anzunehmen, wenn die Erwerbsfähigkeit des Versicherten auf weniger als die Hälfte der Erwerbsfähigkeit eines körperlich und geistig gesunden Versicherten von ähnlicher Ausbildung und gleichwertigen Kenntnissen und Fähigkeiten herabgesunken ist. Hier beträgt der rentenberechtigende Grad der Minderung der Erwerbsfähigkeit also *über* 50%. *Arbeitsunfähigkeit* im Sinne der Krankenversicherung hingegen liegt vor, wenn der Erkrankte nicht mehr oder doch nur mit Gefahr, seinen Zustand zu verschlimmern, fähig ist, *seine bisher ausgeübte Berufsarbeit* zu verrichten. Wesentlich ist, daß der Begriff der Arbeitsunfähigkeit kein teilbarer Begriff ist. Er kann deshalb auch nicht prozentual abgeschätzt werden. Urteile, wie die Feststellung, daß ein Kranker 50% arbeitsunfähig sei, sind für die rechtliche Beurteilung unbrauchbar. Meist beruhen sie auf Unkenntnis der Begriffe der Erwerbsfähigkeit und Arbeitsfähigkeit. Ein doppelt amputierter Kriegsbeschädigter ist z. B. 100% erwerbsunfähig. Er kann aber für viele Arbeiten, die im Sitzen ausgeführt werden, durchaus arbeitsfähig sein. Ein Mensch, der eine Invalidenrente bezieht, also mehr als $66\frac{2}{3}\%$ erwerbsunfähig ist, kann im Rahmen seiner gebliebenen Erwerbsfähigkeit arbeitsfähig sein. Unterliegt er der Krankenversicherung, so hat der Versicherungsträger bei Eintritt von Arbeitsunfähigkeit durch neue Krankheitszustände oder Verschlimmerung des Leidens, wofür Invalidenrente bezogen wird, Krankengeld zu zahlen. Gerade die Begriffe der Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit müssen vom ärztlichen Sachverständigen scharf unterschieden und voneinander getrennt werden.

Zum Unterschied von der Unfallversicherung mit ihren nach dem Jahresarbeitsverdienst zur Zeit des Unfalls gleitenden Rentensätzen für die jeweiligen durch den Unfall verursachten Erwerbsunfähigkeitsgrade sind in der Reichsversorgung für bestimmte Grade der Minderung der Erwerbsfähigkeit bestimmte Durchschnittsrentensätze (Grundrenten) gesetzlich festgelegt. Hinzu treten je nach der Art des ausgeübten Berufs „Ausgleichszulagen“. Erreicht die Minderung der Erwerbsfähigkeit 50% und mehr, so wird eine „Schwerbeschädigtenzulage“ gewährt; der Beschädigte genießt als Schwerbeschädigter den Schutz des Schwerbeschädigtengesetzes. Kinder-, Frauen- und Ortszulagen vervollständigen die rechtlichen Voraussetzungen für das Bemessen einer Rente. Diese Zulagen haben indessen für den ärztlichen Sachverständigen seltener eine Bedeutung (z. B. bei „Gebrechlichkeit“ von Kindern und Waisen über das 16. Lebensjahr hinaus).

Für die Beurteilung des Grades der Minderung der Erwerbsfähigkeit, der in der Unfallversicherung und Reichsversorgung von 10 zu 10% festzusetzen ist, wird in der Reichsversorgung, wie bereits erwähnt, in der Regel davon ausgegangen, daß der Beschädigte vorher voll erwerbsfähig war. Steht aber einwandfrei fest, daß schon vor der Beschädigung eine Minderung der Erwerbsfähigkeit bestanden hat, etwa durch einen früheren Unfall, so ist der Rentenbemessung lediglich die durch die D.B. *hinzugetretene* weitere Minderung zugrunde zu legen. Bei der Einschätzung des Grades der Minderung der Erwerbsfähigkeit ist dabei zu berücksichtigen, daß einen bereits Beschädigten ein neuer Schaden empfindlicher trifft oder treffen kann als einen vorher Gesunden.

Die Bewilligung einer Rente ist in der erstmalig festgestellten Höhe oft nicht endgültig. Es erfolgen vielmehr Neufestsetzungen durch Nachprüfung von Amts wegen oder auf Antrag.

§ 57 R.V.G. lautet: „Die Versorgungsgebühnisse werden neu festgestellt, wenn in den Verhältnissen, die für die Feststellung maßgebend gewesen sind, eine *wesentliche* Veränderung eintritt.

Die Grundrente und die Schwerbeschädigtenzulage dürfen nicht vor Ablauf von 2 Jahren nach Zustellung des Feststellungsbescheids gemindert oder entzogen werden. Ist durch eine Heilbehandlung oder durch eine berufliche Ausbildung eine *wesentliche und nachhaltige* Besserung der Erwerbsfähigkeit erreicht worden, so kann eine neue Feststellung schon früher erfolgen.“

Bei Nachprüfung laufender Renten ist hiernach stets von dem Leidenszustande auszugehen, der *letztmalig Grundlage der Festsetzung war*. Diesem Zustande gegenüber muß nunmehr eine Veränderung deutlich erkennbar, d. h. „wesentlich“ eingetreten sein. Zwischenuntersuchungsbefunde besitzen nur den Wert katanestischer Erforschung dieser Frage nach einer *wesentlichen* Änderung im Sinne der Verschlechterung oder Besserung und ihrer Dauerhaftigkeit.

Endlich ist auch noch auf die Frage der *Berichtigung unrichtig erscheinender Rentenbescheide* einzugehen. Mit einem unabänderlichen, auf rein subjektivem Ermessen aufgebauten Urteil des ärztlichen Sachverständigen darf das allerdings nicht geschehen. Es würde damit der Rechtsunsicherheit Tür und Tor geöffnet. Das Reichsversorgungsgesetz sieht zwei Möglichkeiten für Berichtigungen vor:

§ 65, 2 *Verfahrensgesetz*: „Die Rechtskraft steht der Änderung oder Aufhebung unrichtiger Bescheide nicht entgegen. Das Versorgungsamt bedarf zum Erlaß eines Berichtigungsbescheids der vorherigen Genehmigung des Hauptversorgungsamts“.

Ausführungsbestimmungen und die Spruchpraxis fordern, daß der ärztliche Sachverständige überzeugend dartut, daß der zum Bezug der Rente berechtigende

Bescheid „unzweifelhaft unrichtig“ ist. In der Praxis bedeutet dieses, der Sachverständige muß sagen können, ein bisher als „wahrscheinlich“ angesehener und daher als D.B.-Folge anerkannter Zusammenhang, sei tatsächlich „unmöglich“. Da naturgemäß und unter katamnestischer Würdigung des Akteninhaltes ein so weitgehendes Urteil nicht eben häufig abgegeben werden kann, ist damit bewußt die große Sicherung rechtskräftiger Entscheidungen geschaffen, abgesehen davon, daß Gerichtsurteile auf diesem Wege überhaupt nicht angegangen werden können.

Eine zweite Möglichkeit bestand in der Anwendung des mit befristeter Dauer erlassenen, inzwischen aufgehobenen Artikels 2 des Fünften Gesetzes zur Änderung des Gesetzes über das Verfahren in Versorgungssachen vom 3. 7. 34 (Reichsgesetzblatt I, S. 544).

„Rechtskräftige Entscheidungen können von den Verwaltungsbehörden geändert werden, wenn sie, ohne daß eine Veränderung der für die Entscheidung maßgebend gewesenen Verhältnisse eingetreten ist, der Sach- oder Rechtslage nicht entsprechen und wenn daher der Bezug der Versorgungsgebühnisse nicht oder nicht in der zugesprochenen Höhe gerechtfertigt ist. Die Änderung einer rechtskräftigen Entscheidung ist nur mit der vorherigen Genehmigung des Reichsarbeitsministers zulässig.

Gegen die Entscheidung der Verwaltungsbehörde ist die Berufung an das Reichsversorgungsgericht gegeben.

Beantragt der Kläger in dem Berufungsverfahren die Neufeststellung der Versorgungsgebühnisse wegen wesentlicher Veränderung der Verhältnisse, so hat das Reichsversorgungsgericht auch hierfür zu entscheiden, sofern der Antrag bei Einlegung der Berufung gestellt ist; ist der Antrag erst später gestellt worden, so kann es darüber entscheiden. § 91 Abs. 3 des Gesetzes über das Verfahren in Versorgungssachen gilt entsprechend.

Der Reichsarbeitsminister bestimmt den Zeitpunkt, mit dem Artikel 2 außer Kraft tritt.“

Hierbei war zu prüfen, ob die Zuerkennung einer Rente nach den heute geltenden allgemeinärztlichen Erfahrungen und dem Stande der Wissenschaft noch der Sach- oder Rechtslage entsprach. Es war nicht erforderlich, daß der ärztliche Sachverständige den Beweis des Unzweifelhaft-Unrichtigen erbrachte. Der Artikel 2 trug dem Stande der Forschung Rechnung und wollte verhindern, daß Renten unberechtigt weiterbezogen wurden, nur weil — wie gezeigt — nach dem formalen Rechte der § 57 R.V.G. und § 65, 2 Verfahrensgesetz keine Änderung herbeiführen ließ. In erster Linie ist hierbei an den Rentenbezug bei endogenen Geisteskrankheiten, bei Hysterie, sogenannten traumatischen (Kriegs-, Unfall-)Neurosen, vielen Fällen von Tabes und Paralyse sowie bei ausgesprochenen erbbedingten Nervenkrankheiten (Epilepsie) gedacht worden. Bei der Beurteilung war von dem schon erörterten Wahrscheinlichkeitsbegriff für den ursächlichen Zusammenhang auszugehen und zu prüfen, ob dieser nach den heute geltenden Begriffen über Ursache und Entstehung eines Leidenszustandes vorlag oder abzulehnen war.

Zum Schluß sei noch ein Wort aus der Praxis zur Schätzung des Grades der Erwerbsunfähigkeit (E.U.) oder, wie es in der Reichsversorgung heißt, der Minderung der Erwerbsfähigkeit (M. d. E.) angeführt. In der Invalidenversicherung ist nur zu entscheiden, ob die E.U. mehr als $66\frac{2}{3}\%$ beträgt oder nicht. Diese Frage bereitet verhältnismäßig geringe Schwierigkeiten.

In der Unfallversicherung und Reichsversorgung bewegt sich aber die Schätzung in einem großen Spielraum von Stufen (10—100%); hier bleiben dem Gutachter weitgehende Möglichkeiten, von denen auch entsprechender Gebrauch gemacht wird. Nicht nur, daß mitunter Streitigkeiten um 10% stattfinden, eine

Einzel-schätzung, die praktisch oft gar nicht möglich ist; bisweilen werden durch weniger unterrichtete Gutachter noch Unterteilungen von 5 zu 5% vorgenommen, was die Praxis, weil ärztlich-biologisch gesehen nicht abschätzbar, überhaupt aufgegeben hat.

Überhaupt sollte man bei der Abschätzung des Grades der M. d. E. oder E. U. von anderen Überlegungen ausgehen. Erstens sollte man sich fragen, ob die Folgen einer D. B. oder eines Unfalles einen solchen Grad erreichen, daß sie zu einer Rentenberechtigung führen. Da diese nach dem R.V.G. erst mit 25% beginnt, werden — soweit das R.V.G. in Frage kommt — schon manche Fälle ausscheiden. Zweitens: Ist aber einmal das Recht auf Rente unverkennbar, dann muß man sich fragen, ob der betreffende Mensch ohne den Schutz des Schwerbeschäftigten-gesetzes eine Erwerbstätigkeit ausüben kann, durch die für ihn und die Seinen ein ausreichender Lebensunterhalt gewährleistet wird. Der Schwerbeschäftigten- oder Schwerverletztenschutz beginnt mit einer M. d. E. oder E. U. von 50%.

Unter Berücksichtigung dieser Anhaltspunkte wird die Einschätzung der M. d. E. oder E. U. einfacher sein und zu größerer Übereinstimmung unter den Gutachtern führen.

Im Zweifelsfalle bieten die von dem Reichsarbeitsministerium herausgegebenen „Anhaltspunkte für die ärztliche Beurteilung der Erwerbsfähigkeit nach dem R.V.G.“ willkommene Hilfe (s. MARTINECK und KÜHNE).

B. Die ärztliche Begutachtung der Krankheiten des Lungenkreislaufs.

Die Beurteilung der *emphysematischen Degeneration* des Lungengewebes ist eine Frage des Grundleidens. Soweit thorakophrenale und pleuropulmonale Ursachen in Frage kommen, wird die Entscheidung leicht sein. Beruht sie auf einer *Pulmonalsklerose*, so wird zunächst zu entscheiden sein, ob diese ein primäres oder ein sekundäres Leiden darstellt.

Die Beurteilung der *sekundären Pulmonalsklerose* ist ebenfalls durch das Grundleiden bestimmt.

Bei der *primären Pulmonalsklerose* spielen erbbiologische und konstitutionelle Einflüsse eine so überwiegende Rolle, daß jetzt die Anerkennung einer Kriegsdienstbeschädigung schon wegen des langen zeitlichen Zwischenraumes kaum ernstlich zu erwägen ist. Aber in der Unfallmedizin kann sich die Frage nach der ursächlichen Bedeutung äußerer Einwirkungen jederzeit stellen. Mechanische, infektiös-toxische und traumatische Einflüsse auf die Entstehung einer Sklerose sind beschrieben worden. Es sei an die Sklerose der Schwerearbeiter in den am meisten angestregten Extremitäten, an die Beobachtungen über postinfektiöse Sklerose (v. ROMBERG, FISCHER, QUIATKOWSKI, BROOCKS, MCPHEDRAN, MACKENZIE, ROGERS, POSSELT, MATTHES u. a.) und an die stets wieder angeführte Beobachtung von RIVALTA über die Entstehung einer posttraumatischen Sklerose erinnert (S. 87).

Wenn es wirklich so wäre, daß jeder Mensch seine Sklerose zuerst und am stärksten in den Teilen seines Körpers bekäme, die er am meisten angestrengt hat, dann müßte das Bild der Pulmonalsklerose erheblich häufiger sein. Man müßte es bevorzugt bei Sportsleuten, Instrumenten- und Glasbläsern, Lastträgern, Berufssoldaten und anderen Menschen finden, die ihre Atmungsorgane besonders anstrengen müssen. Wir wissen, daß dieses nicht der Fall ist. STEINBERG erklärt das seltenere Befallensein der Pulmonalis durch ihre Zwischenstellung zwischen

Vene und Arterie. Spielten Gifteinwirkungen eine überragende Rolle, dann müßte die Pulmonalsklerose Raucher mit der Unsitte des Raucheinziehens bevorzugen. Auch das stimmt nicht. Übrigens sind es nicht Coffein, Nicotin, Cholesterin, Adrenalin und Alkohol allein, auch nach Digitalin, Digalen, Bariumchlorid, Calomel, kieselsaurem Natrium, Hämostasin, Physostigmin, Phlorrhizin, Epirenan, Paranephrin, Paraganglin, Pyrocatechin, Methylamido-aceto-brenzcatechin, ferner nach *Secale cornutum*, Oxalsäure, Giftschwämmen, spanischem Pfeffer, Indol, harnsaurem Natrium, Milchsäure mit Hühnereiweiß, Milchsäure mit Ammoniumchlorid und -jodkalium sind Veränderungen an den Gefäßen gefunden worden, die der experimentellen Adrenalinsklerose ähneln (JORES). Bei Verbindung von Adrenalin und Jodkalium wurde die Wirkung noch verstärkt.

Der Kern der Sache liegt in der Konstitution des einzelnen. *Sie* bestimmt den Lebens- und Funktionsablauf und die Reaktion auf die Umwelt.

Wie bei vielen anderen inneren Leiden wird auch bei der Pulmonalsklerose das einzig Sichere nur der *gegebene zeitliche Zusammenhang* mit Umwelteinflüssen sein, während *die Wahrscheinlichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges* in jedem Falle recht zweifelhaft bleibt. Damit ist aber auch die Frage nach der Bedeutung der Pulmonalsklerose für den ärztlichen Gutachter erleichtert. Ursache, Auftreten und Verlauf der Pulmonalsklerose sind in so überragendem Maße von konstitutionellen Einwirkungen bestimmt, daß äußere Einflüsse in den Hintergrund treten und nur ausnahmsweise einmal eine Rolle spielen können.

Die gutachtlich-medizinische Bedeutung der entzündlichen Erkrankungen im Bereiche der Lungenschlagader ist für die eitrige, nicht eitrige unspezifische und spezifische Arteriitis durch das jeweilige Grundleiden bestimmt. Es ist selbstverständlich, daß auch hierfür die erforderlichen „Brücken“ vorhanden sein müssen. Berechtigterweise wird für die luische Enderteriitis und Mesarteriitis wohl jetzt allgemein die Entschädigungspflicht abgelehnt.

Die Enderteriitis oder Enderteriitis pulmonalis und die Periarteriitis nodosa ist in gutachtlicher Beziehung schon eingehend gewürdigt worden (S. 96). Ob mehr endogene oder exogene Einwirkungen als richtunggebend anzusehen und für den Ausbruch des Leidens als wahrscheinliche Ursache anzusprechen sind, muß im Einzelfalle abgewogen und entschieden werden.

Die Bedeutung der *angeborenen Herzanomalien* für den ärztlichen Gutachter kann sich nur auf die Frage erstrecken, ob eine Verschlimmerung im Ablauf der angeborenen Störung eingetreten ist und inwieweit sie richtunggebend für den weiteren Verlauf war. Hier kann nur von Fall zu Fall entschieden werden. Die Feststellungen von STÖLKER über die Sterblichkeit von Menschen mit angeborenen Herzanomalien lassen brauchbare Richtlinien für eine Entscheidung gewinnen, wenn noch berücksichtigt wird, wie oft Zwischenkrankheiten und die Neigung zu Erkrankung an Tuberkulose dem Leben ein vorzeitiges Ende bereiten.

Bei den *erworbenen Herzanomalien* ist die Frage der Entstehung mit zu berücksichtigen. An erster Stelle steht hier die oft erwähnte akute Überanstrengung. Es ist bekannt, daß eine *einmalige* körperliche Anstrengung oder eine *einmalige* Injektion einer therapeutischen Strophanthindosis bei der Mitralklappenstenose zum Lungenödem führen kann. In beiden Fällen dürfte als Ursache das erhöhte Blutangebot, die Bewältigung eines erhöhten Schlagvolumens, die Leistung einer größeren Arbeit, die stärkere Belastung und Dehnung des Herzmuskels nicht ohne Einfluß sein. Die Physiologie bringt Beweise dafür: Die Kontraktions-

größe eines Skelettmuskels nimmt mit steigender Belastung ab, oder, je größer die zu leistende Arbeit ist, desto weniger oft kann sie geleistet werden.

Dem *Ermüden* des Herzmuskels durch *einmalige* Kraftleistungen ist das *allmähliche Versagen* durch *Dauerleistungen* gegenüberzustellen. Eine gewohnte Arbeit belastet das Herz weniger als eine ungewohnte. Deshalb muß z. B. die Reaktion auf 10 Kniebeugen bei einem trainierten Sportsmann anders ausfallen als bei einem untrainierten Stubenhocker, ohne daß bei diesem eine „Herzmuskelschwäche“ vorzuliegen braucht. Wesentlich ist neben der *Größe* der Arbeit die *Zeit*, in der sie geleistet werden muß. Bei langsamer Arbeit können Dauerleistungen vollbracht werden, die bei schneller Arbeit unmöglich sind. Der Muskel ermüdet bei gleicher Belastung umso eher, je schneller die Kontraktionsreize aufeinanderfolgen.

Auf den Herzmuskel übertragen wird Überanstrengung bei normaler Anlage des Herzens, ungestörter Sauerstoffversorgung und normaler Abbeförderung von Stoffwechselschlacken dann auftreten, wenn

1. die zu leistende Arbeit zu groß ist;
2. zu lange geleistet worden ist;
3. in gesteigert raschem Ablauf erfolgen mußte.

Man wird also bei der Beurteilung einer Überanstrengung von der Anlage des Gesamtorganismus auszugehen haben, wird den anatomischen und funktionellen Zustand des Herzens und des Gefäßsystems genauestens vor und nach dem Schaden ermitteln und die geleistete Arbeit nach Größe und Dauer kennen müssen. Wie wichtig diese eingehenden Ermittlungen sind, zeigen die Untersuchungen von BRAUER und KNIPPING und die Erfahrungen aus der Sportpraxis. Es dürfte bekannt sein, daß einer unserer besten Langstreckenläufer eine Aorteninsuffizienz hatte. Auch BEHR beschrieb einen Sportsmann mit einem organischen Herzleiden, der aber trotzdem Meister seines Kreises im Fünfkampf war. Hingegen geht JOKL entschieden zu weit, wenn er behauptet, daß über die Gefahren höchster körperlicher Anstrengung für den Kreislaufapparat nur Behauptungen, aber keine Tatsachen vorlägen, es sei denn, daß die Kriegserfahrungen auch nicht als Tatsachen gewertet werden sollen.

v. ROMBERG nimmt Überanstrengung nur dann als Unfall im Sinne der R.V.O. an, wenn

1. die Schädigung im Berufe erfolgt ist;
2. nachgewiesen werden kann, daß unmittelbar nach der Überanstrengung Herzerscheinungen aufgetreten sind, die vorher nicht vorhanden waren;
3. die das Herz schädigende Mehrarbeit das Maß der gewöhnlichen Leistungen des betreffenden Menschen „ganz bedeutend“ überstieg.

Bei dem dritten Punkt muß wohl sehr individuell verfahren werden, denn auch „die gewöhnlichen Leistungen des betreffenden Menschen“ können schon zur Schädigung durch Überlastung führen, wenn etwa die allgemeine Leistungsfähigkeit durch Unterernährung, Infektionskrankheiten u. a. herabgesetzt war und die Berufsausübung zu früh wieder aufgenommen wurde. Es muß hier besonders auf die sich mehrenden Stimmen über Herzmuskelschädigungen auch nach gewöhnlichen Infekten hingewiesen werden, wie sie besonders aus der ASSMANNSCHE Klinik von WEICKER und NEHRKORN für die Tonsillitis beschrieben worden sind. Sie ließen sich meist nur durch das Elektrokardiogramm erfassen und müssen daher überall dort übersehen werden, wo aus irgendwelchen Gründen eine abschließende elektrokardiographische Untersuchung unterlassen worden ist.

Hierauf werden besonders die Vertrauensärzte der Krankenkassen achten müssen, die über Arbeitsfähigkeit oder -unfähigkeit eines Menschen zu urteilen haben. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß sich für den Gutachter rechtlich peinliche Lagen ergeben können, wenn sein Urteil auf Arbeitsfähigkeit nach Wiederaufnahme der Arbeit durch eine in engstem Zusammenhang damit auftretende Herzschiädigung infolge von Überanstrengung widerlegt wird.

Für das R.V.G. wird man die Forderungen von v. ROMBERG dahin abändern müssen, daß eine Überanstrengung nur dann angenommen werden kann, wenn

1. das schädigende Ereignis während des Dienstes oder in engstem Zusammenhange mit den dem militärischen Dienst eigentümlichen Verhältnissen eingetreten ist (zeitlicher Zusammenhang);

2. nachgewiesen werden kann, daß das schädigende Ereignis an sich geeignet war, über die gewöhnlichen Leistungen hinaus den betreffenden Menschen zu schädigen (ursächlicher Zusammenhang);

3. nachgewiesen werden kann, daß unmittelbar nach dem schädigenden Ereignis Herzerscheinungen aufgetreten sind, die vorher nicht vorhanden waren.

Auch hier ist wieder zu bemerken, daß die Beurteilung durchaus auf die gesundheitliche Persönlichkeit des Beschädigten abgestellt werden muß, und daß alle die Umstände mit zu berücksichtigen sind, die für die Anerkennung eines Unfalls im Sinne der Unfallversicherung maßgebend sind. Kann eine Anerkennung im Sinne des Hervorgerufenseins nicht erfolgen, so muß geprüft werden, ob und in welchem Grade vielleicht ein altes Leiden durch das als Dienstbeschädigung angegebene schädigende Ereignis in seinem schicksalsmäßigen Ablauf verschlimmert worden ist.

Unmittelbare und mittelbare Traumen des Herzens gehören nicht hierher. Es wird auf das einschlägige Schrifttum (v. ROMBERG, EDENS, SCHLOMKA u. a.) verwiesen.

Die Entstehung *akuter Endokarditis* durch Trauma ist bisher nicht erwiesen (v. ROMBERG). Auch EDENS hält sie für außerordentlich selten. Infizierte Herzverletzungen führen in der Regel rasch zum Tode, sodaß es kaum zur Beurteilung einer traumatischen Endokarditis kommen wird.

Für die *akute Myokarditis* sind in erster Linie Infektionskrankheiten verantwortlich zu machen. Eine Ausnahme bildet nur die eitrige Myokarditis, bei der von jedem beliebigen Eiterherde des Körpers Eitererreger durch die Kranzgefäße in den Herzmuskel gelangen und zu kleineren oder größeren Abscessen führen können. Heilen diese Abscesse aus, so können Herzmuskelschädigungen aller Grade zurückbleiben. Man wird bei eitrigen Verletzungen an die Möglichkeit einer Myokardschädigung denken müssen.

Bei der *Perikarditis* ist die Rolle des Traumas als Ursache unbestritten und verhältnismäßig groß. Stumpfe und penetrierende Verletzungen der Brustwand sind in der Regel Anlaß zu einer Entzündung des Perikards.

Bezüglich der *essentiellen Hypertonie* wird auf S. 58 verwiesen.

Thrombose und Embolie sind häufig nur Folgezustände anderer Leiden, sodaß der versicherungs- und versorgungsärztlichen Beurteilung keine Schwierigkeiten entgegenstehen dürften. Die primäre autochthone Thrombosierung der Lungenschlagader ist ein so seltenes Krankheitsbild, daß genaueste Erläuterung des Einzelfalles erforderlich ist. Bei der Unkenntnis eindeutiger Ursachen wird man Schlüsse aus entsprechenden Krankheitszuständen ziehen müssen und etwa die Endarteriitis pulmonalis als Ausgang für die Beurteilung wählen können.

II. Haffkrankheit¹.

Von

BRUNO ZU JEDDELOH-Erlangen.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
Literatur	138
Einleitung	140
Klinik der Haffkrankheit	141
Pathologische Physiologie und pathologische Anatomie der Haffkrankheit	145
Hydrographie des Frischen Haffs	148
Verlauf der Haffkrankheitswellen	154
Tiererkrankungen und Tierversuche	161
Ätiologie der Haffkrankheit	171
Schluß	181

Literatur.

- ASSMANN, BIELENSTEIN, HABS u. ZU JEDDELOH: Beobachtungen und Untersuchungen bei der Haffkrankheit 1932. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 122.
- — — Befunde am Rückenmark bei der sog. „Haffkrankheit“ der Katzen. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 367.
- BACHMANN: Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Haffkrankheit. Arch. f. Hyg. **110**, 266; **111**, 214 (1933/34).
- HETTICHE u. OGAIT: Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Haffkrankheit. Arch. f. Hyg. **110**, 303 (1933).
- Bericht über die Sitzung der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 10. Dez. 1924. Med. Klin. **1925 I**, 108. — Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 131.
- Bericht über die Sitzung des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde Königsberg am 12. Jan. 1925. Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 543. — Med. Klin. **1925 I**, 266.
- Bericht über die Sitzung des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde Königsberg am 7. Nov. 1932. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 2019.
- Bericht der Universitätsgruppe Königsberg über ihre Untersuchungen betr. die Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1926 I**, 314. — Med. Klin. **1926 I**, 38.
- BOSSE u. JAEGER: Zur Frage der paroxysmalen Hämoglobinurie und ihrer Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 859.
- BÜRGERS: Über die Haffkrankheit. Veröff. Med.verw. **41**, H. 1 (1933).
- Weitere Untersuchungen über die Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1933 II**, 1477.
- Über die Haffkrankheit. Schr. Königsberg. gelehrte Ges. **11**, H. 2 (1934).
- BACHMANN u. HETTICHE: Experimentelle Untersuchungen über die Ursache der Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 53.
- DANNEEL: Ein biologischer Nachweis von Abietinsäuren und ihren Stammsubstanzen und seine Anwendung auf die Untersuchung von Sulfitzellstoffabwässern. Arch. f. exper. Path. **177**, 248 (1935).

¹ Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. R. GREVING).

- DÖRBECK: Zur Ätiologie der Haffkrankheit. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 799.
- EICHHOLTZ: Ursache der Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1932.
- Welt und Heimat im Spiegel der pharmakologischen Forschung. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 195.
- EMDE: Harzsäuren des Fichtenholzes und ihr Schicksal bei der Fabrikation des Sulfitzellstoffes. *Cellulosechem.* **16**, 13 (1935).
- EWIG: Sammelreferat über die Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 II**, 1776, 1822.
- FLURY: Das Problem der Haffkrankheit. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1161.
- Die Haffkrankheit — eine Überempfindlichkeit gegen Schlammstoffe? *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1273.
- FOERSTER: Über Marschhämoglobinurie. *Münch. med. Wschr.* **1919 I**, 554.
- FORTNER: Tierversuche zur Ätiologie der Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1414.
- Zur Haffkrankheit. *Fortschr. Med.* **1932**, 1051, 1105.
- OTTO u. v. BÜLOW: Versuche zur Ätiologie der Haffkrankheit. *Z. Hyg.* **115**, 390 (1933).
- — — Versuche zur Ätiologie der Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 766.
- 25 Jahre Preußische Medizinalverwaltung seit Erlaß des Kreisarztgesetzes 1901—1926. S. 204. Berlin: Heymann 1927.
- GÄBBEL: Des Thomas Kantzow Chronik von Pommern in hochdeutscher Mundart, Bd. I, S. 400. Stettin 1897 (zit. nach LOCKEMANN).
- GLASER: Über die Verunreinigung der Röstgase mit Arsen und die Haffkrankheit. *Chem.ztg* **1926**, 185.
- GOY u. RUDOLF: Über das Vorkommen von Arsen in ostpreußischen Gewässern. *Denkschrift zum 50jährigen Bestehen der Landwirtschaftlichen Versuchsstation usw. Königsberg* 1925.
- — — Über den Gehalt von ostpreußischen Gewässern an Arsen. *Z. angew. Chem.* **40**, 945 (1927).
- GÜNTHER: Kasuistische Mitteilung über Myositis myoglobinurica. *Virchows Arch.* **251**, 141 (1924).
- HABS: Zur Epidemiologie der Haffkrankheit. *Z. klin. Med.* **125**, 431 (1933).
- HAUPT: Zur Haffkrankheit. *Chem.ztg* **1925**, 333.
- HEIM: Diskussionsbemerkung. *Med. Welt* **1938**, 571.
- HIERONYMI: Über die Haffkrankheit des Menschen und der Tiere. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1933 I**, 1.
- HILPERT: Die Haffkrankheit. *Papierfabrikant* **1926**, 162.
- HUBER, FLORAND, LIÈVRE et NÉRET: Crises myopathiques avec hémoglobinurie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **54**, 725 (1938).
- JEDDELOH, ZU: Demonstration. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 983.
- Die Haffkrankheit. *Med. Welt* **1938**, Nr 23.
- JOACHIMOGLU u. SPINNER: Experimenteller Beitrag zur Ätiologie der Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 II**, 1483.
- JUCKENACK u. BRÜNING: Haffkrankheit und Arsentheorie. *Chem.ztg* **1926**, 513.
- KAISERLING: Die histologische Untersuchung haffkranker Katzen. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1934.
- KNUTH: Die Veränderungen der quergestreiften Muskulatur bei der Haffkrankheit. *Diss. Königsberg i. Pr.* 1933.
- LAWETZKY: Die Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 II**, 1444.
- LENTZ: Bericht über meine Reise nach Königsberg zur Besichtigung der in verschiedenen Haffdörfern an der sog. Haffkrankheit erkrankten Fischer. *Volkswohlf.* **1924**, 397.
- Die Haffkrankheit. *Med. Klin.* **1925 I**, 4.
- Über die Epidemien des Sommers 1925 in Preußen. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1924.
- Zur Ätiologie der Haffkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 956.
- Die Haffkrankheit. *Forschgn u. Fortschr.* **1926**, 90.
- Noch einiges zur Haffkrankheit. *Arb. Reichsgesdh.amt* **57** (1926).
- Wiederausbruch der Haffkrankheit. *Med. Welt* **1932**, 1565.
- LEWIN: Untersuchungen an Haffischern mit Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 I**, 133.
- LOCKEMANN: Über die Haffkrankheit. *Diskussionsbemerkung. Med. Klin.* **1925 I**, 108.
- Haffkrankheit und Arsentheorie. *Chem.ztg* **1926**, 313.
- Haffkrankheit und Arsennachweis. *Chem.ztg* **1926**, 701.

- LOCKEMANN: Über das Vorkommen von Arsen im Frischen Haff. Z. angew. Chem. **1926**, 1446.
 — Bericht über die Tätigkeit des staatlichen Hafflaboratoriums in Pillau im Jahre 1925. Veröff. Med.verw. **1926**, H. 214.
 — Ist die Arsenhypothese für die Haffkrankheit noch aufrechtzuerhalten? Dtsch. med. Wschr. **1928** I, 1071.
 — Chemische Untersuchungen zur Haffkrankheit. Beiträge zur Beurteilung der Arsenhypothese. Biochem. Z. **207**, 194 (1929).
 — Zur Haffkrankheit. Med. Welt **1932**, 1669.
 — u. BOECKER: Bericht über die Tätigkeit des Staatlichen Hafflaboratoriums in Pillau im Jahre 1926. Veröff. Med.verw. **1927**, H. 234.
 — — u. v. BÜLOW: Dritter Bericht über die Erforschung der Haffkrankheit. Veröff. Med.verw. **1930**, H. 287.
 MATTHES: Bericht der Universitätsgruppe Königsberg über ihre Untersuchungen betr. die Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1926** I, 314. — Med. Klin. **1926** I, 38.
 MEERWEIN: Bericht der Universitätsgruppe Königsberg über ihre Untersuchungen betr. die Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1926** I, 314. — Med. Klin. **1926** I, 38.
 MEYER: Haffkrankheit und paralytische Hämoglobinurie des Pferdes identische Krankheitszustände. Klin. Wschr. **1924** II, 2189.
 MEYER-BETZ: Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskellähmungen verbundenen Fall von Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 85 (1911).
 NEUBERGER: Untersuchungen über das Wesen der Haffkrankheit. Diss. Würzburg 1936.
 PAUL: Über einen Fall von paralytischer Hämoglobinurie beim Menschen. Wien. Arch. inn. Med. **7**, 531 (1924).
 — Zur Frage der „Haffkrankheit“. Klin. Wschr. **1925** I, 167.
 PULEWKA: Bericht der Universitätsgruppe Königsberg über ihre Untersuchungen betr. die Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1926** I, 314. — Med. Klin. **1926** I, 38.
 RIEDEL: Die Haffkrankheit, ein Betriebsunfall? Z. Med.beamte **38**, 497 (1925).
 ROSECRANTZ: Die Haffkrankheit. Med. Klin. **1924** II, 1802.
 ROSENOW u. TIETZ: Die Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1924** II, 1991.
 SCHITTENHELM: Haffkrankheit. BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. I, S. 1018. 1934.
 SEEGER u. TIDOW: Klinische Beobachtungen über eine ungewöhnliche Erkrankung unter den Fischern des Frischen Haffs. Münch. med. Wschr. **1924** II, 1455.
 SELTER: Zur Ätiologie der Haffkrankheit. Münch. med. Wschr. **1926** I, 681.
 — Nochmals zur Ätiologie der Haffkrankheit. Münch. med. Wschr. **1926** I, 993.
 — Haffkrankheit und Abwässer der Stadt Königsberg. Gesdh.ing. **49**, 409 (1926).
 STOELTZNER: Die Ursache der Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1932** II, 1929.
 — Akute und chronische Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1933** I, 728.
 — Noch einmal die Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1934** I, 75.
 TIDOW: Über das Auftreten eines ungewöhnlichen Krankheitsbildes unter den Fischern des Frischen Haffs. Diss. Königsberg i. Pr. 1924.
 VÖLKER: Über die Beziehungen der Haffkrankheit der Menschen zur Hämoglobinurie der Tiere. Z. Inf.krkh. Haustiere **33**, 147 (1928).
 WIELAND: Zur Frage der Ursache der Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1926** I, 365.
 WILDER: Die allgemeinen hydrographischen und biologischen Verhältnisse des Frischen Haffs. Z. Fischerei **23**, 317 (1925).
 — Die Haffkrankheit. Z. Fischerei **23**, 349 (1925).
 WOLTER: Das Auftreten der Haffkrankheit vom epidemiologischen Standpunkt. PETTENKOFER-Gedenkschr., Bd. 6, H. 3. 1926.
 — Die Entstehungsursachen der Haffkrankheit. Stuttgart: Hippokrates-Verlag 1936.
 ZEISS: Die Bornholmer Krankheit. Med. Welt **1936**, 1028, 1142, 1175.

Einleitung.

Die rätselhafte Erkrankung am Frischen Haff, die unter dem Namen „Haffkrankheit“ allgemein bekannt wurde, ist seit mehreren Jahren nicht mehr beobachtet worden. Wissenschaftliche Arbeiten über die Krankheit sind in letzter Zeit nur mehr spärlich veröffentlicht. Es erscheint daher gerechtfertigt,

einmal die bisherigen Ergebnisse der Haffkrankheitsforschung zusammenzustellen. Das Schrifttum über die Haffkrankheit ist ziemlich umfangreich geworden. Für den, der die Krankheit nicht aus eigener Anschauung kennt, ist es oftmals schwer, sich einen Weg durch dieses Schrifttum zu bahnen. Denn die vorgetragenen Ergebnisse, Meinungen und Anschauungen widersprechen sich nicht selten. Es erscheint mir vor allem wichtig festzustellen, was wir über die Haffkrankheit wirklich wissen und welche Fragen noch geklärt werden müssen. Niemand weiß, ob nicht die Haffkrankheit eines Tages wieder auftritt. Die bisherigen Haffkrankheitsausbrüche kamen meist sehr plötzlich und ziemlich schnell verschwand die Krankheit wieder. Es muß dann also in wenigen Tagen ein umfangreicher wissenschaftlicher Apparat zur Erforschung der Krankheit aufgebaut werden. Für einen solchen Fall möchte die vorliegende Zusammenstellung eine Arbeitsgrundlage abgeben. Es sollen deswegen auch Wege gezeigt werden, auf denen eine weitere Erforschung der Krankheit aussichtsreich erscheint.

Klinik der Haffkrankheit.

Das *klinische Bild der Haffkrankheit* wurde beim ersten Auftreten der Massenerkrankung eingehend beschrieben von LENTZ, SEEGER und TIDOW, ROSENOW und TIETZ, EWIG, RIEDEL. Von der zweiten Haffkrankheitswelle liegen klinische Beobachtungen vor allem von ASSMANN, BIELENSTEIN, HABS und ZU JEDDELOH vor. Die Haffkrankheit verläuft in der Regel als „Anfall“, d. h. sie beginnt plötzlich und dauert verhältnismäßig kurze Zeit. Nur selten gehen dem eigentlichen Anfall längere Zeit — nach RIEDEL sogar mehrere Tage — Prodromalerscheinungen voraus, die in einem leichten Ziehen in der Muskulatur bestehen. Gewöhnlich beginnt die Krankheit aus vollem Wohlbefinden mit Schmerzen in der Muskulatur, die zunächst als ziehend angegeben werden. Sie beginnen oft in den Waden, können aber auch im Kreuz, im Nacken oder sonst irgendwo sitzen. Die Beweglichkeit der Kranken wird dadurch schon erschwert, meist können sie sich aber noch eine Strecke weit schleppen. Dann pfllegt sich der Muskelschmerz in wenigen Minuten oder seltener Stunden auf den übrigen Körper auszubreiten. Die Schmerzen werden ungewöhnlich heftig. Jede Berührung und geringste Bewegung läßt die Patienten laut aufschreien. Deswegen werden ängstlich alle Bewegungen vermieden, die Patienten haben das Gefühl, als seien sie ganz steif. Die Atmung ist erschwert, Urin kann nicht gelassen werden. Die erste Urinentleerung erfolgt meist erst einige Stunden nach Beginn des Anfalles. Dieser Urin hat eine kaffeebraune Farbe. Es bildet sich in ihm ein dicker reichlicher brauner Bodensatz. Die Urinentleerung ist oft schmerzhaft. Zu Beginn des Anfalles fröstelt den Patienten oft an Händen und Füßen. Später kommt es zu einem Schweißausbruch. Nicht selten wird zu Beginn des Anfalles erbrochen. Die Patienten sind durstig. Andererseits wurde schon von LENTZ 1924 stärkeres Hungergefühl während des Anfalles beobachtet, eine Erscheinung, die 1932 besonders ASSMANN und Mitarbeitern auffiel. Kopfschmerzen oder Zeichen einer Beeinträchtigung des Bewußtseins fehlen. Meist nach einigen Stunden, seltener nach Tagen verschwinden die Schmerzen, der Urin wird wieder hell. Eine gewisse Müdigkeit kann noch länger andauern, auch Spannungsgefühl und Druckempfindlichkeit in der Muskulatur. Nicht selten gehen aber die Erkrankten schon am nächsten Tag wieder ihrem Beruf nach.

Die Untersuchung der *Muskeln* auf der Höhe des Anfalles ergibt, daß das Steifigkeitsgefühl der Kranken nicht durch eine Kontraktur hervorgerufen wird. Übereinstimmend geben fast alle Untersucher an, daß der Muskeltonus normal ist. Die Muskeln fühlen sich bei Betastung weich an. Sie sind aber sehr berührungsempfindlich, aktive und passive Bewegungen sind in allen Muskelgruppen möglich, jedoch äußerst schmerzhaft. Die Haut über den Muskeln ist nicht geschwollen. Eine abgehobene Hautfalte ist nicht besonders empfindlich. Eigentümlich ist, daß Augen-, Gesichts- und Schlundmuskulatur wohl immer verschont bleiben. Ihre Bewegungen sind nicht schmerzhaft.

Die auffälligste objektive Veränderung bietet der *Urin*. Seine Farbe ist auf der Höhe des Anfalles braunrot bis schwarzbraun. Die Farbe kann sehr an die des Kaffees erinnern, zuweilen ist ein Stich ins grünlich wahrnehmbar. Die Reaktion ist sauer. Die Eiweißreaktion ist stark positiv, nach ESSBACH meist 3—5‰, seltener sind Werte bis 12‰ beobachtet worden. Die Blutprobe ist stark positiv. Spektroskopisch fand LEWIN im Urin Absorptionstreifen bei λ 630, 579 und 540. Diese Streifen kehrten mit geringen Differenzen bei allen frischuntersuchten Urinen wieder. Der Streifen im Rot, der auf Anwesenheit von Methämoglobin bezogen wird, fehlte nur in einem Urin, bei dem über dem Sediment eine rote Harnflüssigkeit stand. Die beiden anderen Streifen sollen durch Oxyhämoglobin bedingt sein. Schon 1924 äußerte SELMA MEYER die Vermutung, der Farbstoff des Urins stamme aus den Muskelfasern und nicht aus den Blutkörperchen. Diese Vermutung taucht wiederholt auf. 1932 ergeben von BIELENSTEIN vorgenommene Untersuchungen, daß die Absorptionstreifen etwas von denen des Oxyhämoglobins abweichen. Während bei BIELENSTEINs Untersuchungen die Oxyhämoglobinstreifen bei 533—547 λ und 572—582 λ lagen, zeigte der Haffkrankenurin eine Absorption zwischen 535—548 bzw. 538—550 und zwischen 575—585 bzw. 577—588 λ . Diese geringe, aber gegenüber dem Oxyhämoglobin deutliche Verschiebung nach der roten Seite spricht dafür, daß der Farbstoff Myoglobin ist. Auch SCHUMM hat sich dahin ausgesprochen, daß es sich vorwiegend um Muskelfarbstoff handeln dürfte, und daß Hämoglobin im Haffkrankenurin eine untergeordnete Rolle spielt. Damit dürfte die Frage nach der Natur des Harnfarbstoffes bei der Haffkrankheit wohl geklärt sein.

Bilirubin ist im Urin nie gefunden worden. Der Gehalt an Urobilin und Urobilinogen wird verschieden angegeben. SEEGER und TIDOW, RIEDEL fanden die Reaktion negativ. Nach EWIG, ROSENOW und TIETZ ist sie dagegen stark positiv. Die Diazoreaktion ist negativ. Zucker wurde nicht ausgeschieden. H. FISCHER konnte im Urin Kreatinhydrat nachweisen (ASSMANN und Mitarbeiter). Das Sediment besteht aus reichlichem Detritus, granulierten braunen Zylindern und Schollen, sowie vereinzelt Erythrocyten. Eine stärkere Hämaturie gehört nicht zum Krankheitsbild. LEWIN und LOCKEMANN fiel die lange Haltbarkeit des Urins auf, ohne daß sich Zersetzungserscheinungen einstellten. BACHMANN konnte diese Beobachtung nicht bestätigen, fand aber einen Phenolgehalt, der 3—4mal so groß war wie beim Gesunden. Da der untersuchte Urin nicht ganz frisch war, zog er daraus keine weiteren Folgerungen.

LEWIN beschrieb einen eigentümlichen an Leuchtgas erinnernden Geruch des Urins, der aber von anderen Beobachtern nicht erwähnt wird.

Die anfängliche Harnverhaltung wird von WILLER wohl mit Recht auf die Bauchmuskelschmerzen, die durch eine Harnentleerung verschlimmert würden, zurückgeführt.

Mit dem Verschwinden der Farbstoffausscheidung geht auch der Eiweißgehalt des Urins meist schnell zurück, ebenso verschwinden die Zylinder.

Die *Körpertemperatur* ist im allgemeinen normal, nur ausnahmsweise ist sie subfebril. Höhere Temperatursteigerungen werden nicht beobachtet, insbesondere niemals Schüttelfrost. Die Erscheinungen von seiten des *Blutkreislaufes* sind wenig auffällig. Der Puls ist nach SEEGER und TIDOW, ROSENOW und TIETZ und ASSMANN und Mitarbeitern im Anfall mäßig beschleunigt, nach LENTZ dagegen verlangsamt, übereinstimmend wird er als weich bezeichnet. Der Blutdruck ist eher etwas niedrig. Eine leichte livide Verfärbung der Haut wird an Händen und Füßen, gelegentlich auch an den Lippen beobachtet. Eigentliche Cyanose ist nicht vorhanden. Das Gesicht ist meist gerötet, oft erscheint es leicht gedunsen. Eigentliche Ödeme bestehen nicht. Zeichen einer Schädigung des Herzmuskels fehlen.

Im *Blut* besteht im Anfall eine Leukocytose etwa um 10000 Zellen, doch auch höher (ROSENOW und TIETZ). Die Neutrophilen sind relativ vermehrt, die Eosinophilen fehlen oder sind vermindert. Nach dem Anfall sind die Lymphocyten relativ vermehrt. Die Zahl der Erythrocyten und der Farbstoffgehalt sind in und nach dem Anfall normal, ebenso die Plättchenzahl. ROSENOW und TIETZ fanden in Erythrocyten sog. hämoglobinämische Innenkörperchen, die sie zunächst für spezifisch hielten. Nach MATTHES kommen sie aber auch bei anderen Krankheiten vor. Aus ihrem Vorhandensein können also keine besonderen Schlüsse gezogen werden. Im Blutserum sind Hämoglobin oder seine Derivate nicht nachweisbar. Die Resistenz der Erythrocyten gegen hypotonische Kochsalzlösung ist nicht herabgesetzt. Hämolysine, insbesondere Kältehämolysine, sind im Blut nicht nachweisbar.

Die oberflächliche und beschleunigte *Atmung* wurde schon erwähnt. Sie wird von allen Untersuchern auf die Schmerzhaftigkeit tieferer Atembewegungen zurückgeführt. Reizerscheinungen von seiten der Schleimhäute fehlen. Irgendwelche Katarrhe der Atemwege gehören keineswegs zum Bild der Haffkrankheit.

Milz und *Leber* sind bei der Haffkrankheit nicht vergrößert. Die meisten Untersucher sind sich auch darüber einig, daß Gelbsucht nicht vorkommt. Soweit Bilirubinuntersuchungen im Blut erwähnt sind, waren sie normal. Nur LEWIN und WILLER haben vereinzelt leichte Gelbsucht gesehen. Chemische Untersuchungen wurden aber von ihnen nicht mitgeteilt. Ich würde es für möglich halten, daß hier doch eine Täuschung vorliegt. Ein geringer Sklerenikterus kann ja erfahrungsgemäß manchmal bei Menschen, die viel im Freien arbeiten, durch Bindehautveränderungen vorgetäuscht werden.

Auf eine Beteiligung des *Magens* weist das gelegentlich anfängliche Erbrechen hin. Auch ist die Zunge oft belegt, ja mitunter trocken und geschwollen. Manche Kranke sind appetitlos. Das ist aber keineswegs die Regel. Oft besteht, wie erwähnt, ausgesprochener Heißhunger.

Der *neurologische* Befund ist wohl immer in Ordnung. Auch an den schmerzhaften Muskeln sind die Sehnenreflexe erhalten. Die Nervenstämmen sind nicht druckempfindlich. Kopfschmerz gehört nicht zum Krankheitsbild. Untersuchungen der Cerebrospinalflüssigkeit sind nicht bekanntgeworden.

Von dem geschilderten typischen Verlauf eines Haffkrankheitsfalles gibt es vielfache Abweichungen. Von leichtesten Fällen mit geringen Schmerzen und geringen Urinveränderungen gibt es alle Übergänge bis zu tödlich verlaufenden Fällen. Die *Mortalität* betrug etwa 1%. Genauer klinisch beobachtet wurden zwei Patienten, die starben. Der eine Fall ist von MATTHES mitgeteilt. Der Schmerzanfall hatte bei diesem Kranken 12 Stunden gedauert, der Urin soll dabei schwarz gewesen sein. Am 4. Krankheitstag kam der Patient in die Klinik, seit 12 Stunden bestand Anurie. Keine Ödeme, dauernder Brechreiz bei freiem Sensorium, Blutdruck 145/80, Reststickstoff im Blutserum 137 mg-%, Blutzucker 145 mg-%. Im Blut Hb 60%, Erythrocyten 3,84 Millionen, neutrophile Leukocytose. Plötzlicher Exitus ohne Krämpfe. Der von ASSMANN und Mitarbeitern beschriebene Fall verlief im ganzen ähnlich. Dieser Patient war schon dreimal haffkrank gewesen. Er kam eine Woche nach Beginn des letzten Anfalles in die Klinik. Der Urin war jetzt hell, enthielt bis 3⁰/₀₀ Eiweiß. Das Blutbild war nicht auffällig verändert, der Rest-N stieg bis 286 mg-%, Xanthoproteingehalt 113. Am 10. Krankheitstag Atemnot, Herzschwäche, Tod. Das Bewußtsein war bis zuletzt erhalten.

LEWIN meint, der Grad der Verfärbung des Urins gehe etwa der Schwere des Krankheitsbildes parallel. Andere Beobachter bestreiten das. So betonen schon SEEGER und TIDOW, daß die Urinveränderungen bei schweren Muskelerscheinungen gering sein können, wie auch umgekehrt schwere Urinveränderungen bei geringeren Schmerzen vorkommen sollen. Auch ASSMANN und Mitarbeiter beobachteten hellen Urin trotz heftigster Schmerzen. Es ist aber bei allen Fällen, die angeblich ohne Farbstoffausscheidung verlaufen, zu bedenken, daß die Farbstoffausscheidung sehr flüchtig sein kann, und daß schon etwa der zweite während eines Anfalles gelassene Urin eine Verfärbung, die im erstgelassenen Urin deutlich war, nicht mehr zu zeigen braucht. RIEDEL wies darauf hin, daß eine Eiweißausscheidung, die die Farbstoffausscheidung länger überdauert, vor allem bei schwereren Fällen vorkommt. Ob es Haffkrankheit ohne jegliche Urinveränderung gibt, erscheint mir immerhin fraglich. Wir dürfen nicht vergessen, daß die Myoglobulinurie und eventuelle Albuminurie das bisher einzige sichere objektive Erkennungszeichen der Haffkrankheit ist. Die Muskelschmerzen z. B. können auch einmal vorgetäuscht werden.

Auch die Muskelschmerzen können in ihrer Stärke sehr verschieden sein. Es ist wohl sicher, daß es ganz leichte Haffkrankheitsfälle gibt, bei denen nur mäßige ziehende Muskelschmerzen bestehen, ohne daß es zu einem eigentlichen Schmerzanfall kommt.

Während der Haffkrankheitsanfall meist schnell vollständig überwunden wird, schließt sich in anderen Fällen an den eigentlichen Anfall ein *längeres Kranksein* an. Dies kann unter dem Bild einer Nierenschädigung verlaufen, wohl ähnlich wie bei den beschriebenen tödlichen Fällen, nur daß es nach Wochen doch noch zur Heilung kommt (EWIG, ROSENOW und TIETZ, RIEDEL). Der objektive Befund kann aber auch recht gering sein. Besonders ältere Leute klagen dann noch wochenlang über Abgeschlagenheit, Ermüdbarkeit, Muskelschmerzen, leichtes Schwitzen, Appetitlosigkeit. Dabei sollen manchmal Gewichtsabnahme, leichte Anämie sowie Bradykardie (LENTZ, RIEDEL) beobachtet werden. In der Muskulatur, besonders der Waden, sind bei solchen Patienten manchmal umschriebene Verhärtungen tastbar (EWIG, RIEDEL, ASSMANN und Mitarbeiter).

Herzveränderungen sind nicht nachweisbar. Kommen Personen nach überstandener Haffkrankheit mit allen möglichen Klagen bei fehlendem objektivem Befund zur Begutachtung, so muß man bei Bewertung dieser Beschwerden sehr zurückhaltend sein (EWIG, ASSMANN).

Die persönliche *Disposition* scheint beim Zustandekommen eines Anfalles eine gewisse Rolle zu spielen. Jedenfalls erkrankt von mehreren Personen unter anscheinend gleichen Bedingungen oft nur eine.

Die Haffkrankheit befällt nicht selten ein und denselben Menschen mehrmals. Es sind Personen bekannt, die 6mal und häufiger haffkrank gewesen sind. Es ist fraglich, ob es sich um eigentliche *Rezidive* handelt — in einigen Fällen scheint es so — oder ob es sich jedesmal wieder um Neuerkrankungen handelt. Die zeitlichen Zwischenräume zwischen den einzelnen Anfällen können sehr verschieden sein. Schon nach wenigen Tagen kann ein neuer Anfall auftreten. Hier hat man gelegentlich den Eindruck, als ob die einmal aufgenommene Schädlichkeit mehrere Anfälle hintereinander auslösen kann. Die Abstände können aber auch mehrere Wochen, Monate oder gar Jahre betragen. Die Häufigkeit wiederholter Erkrankungen ergibt sich annähernd aus einer Aufstellung von BACHMANN. Nach ihm sind von 164 Haffkrankheitsfällen aus den Jahren 1932/33 94 wiederholt haffkrank gewesen, davon waren 61 bereits in den Jahren 1924—1927 haffkrank. Die einzelnen Anfälle können ganz verschieden schwer sein (SEGER und TIDOW). RIEDEL und LENTZ dagegen meinten, daß die Schwere der Erkrankung von Anfall zu Anfall zunimmt.

Die *Behandlung* der Haffkrankheit besteht vor allem in Bettruhe und Wärmezufuhr. Ein starker Schweißausbruch bringt meist wesentliche Erleichterung. Nach EWIG sollen die Schmerzen nicht auf Morphium reagieren. Zu Morphiumgaben wird man sich aber wohl nur selten entschließen. Eher würde ich Pyramidon und ähnliche Präparate empfehlen. Die meisten Patienten nehmen keine Medikamente ein. Der Ablauf der Erkrankung läßt sich auch wohl medikamentös nicht wesentlich beeinflussen. Gegen Muskelschmerzen in der Rekonvaleszenz wurden Atophanylinjektionen empfohlen (ROSENOW und TRETZ). Die Verordnung einer Nierendiät, wie sie LENTZ empfiehlt, kommt nur für die seltenen Fälle mit länger dauernden Nierenerscheinungen in Frage.

Pathologische Physiologie und pathologische Anatomie der Haffkrankheit.

Das für den Arzt eindrucksvollste Symptom der Haffkrankheit ist fraglos die Farbstoffausscheidung im Urin. Nach den Untersuchungen von BIELENSTEIN und SCHUMM handelt es sich im wesentlichen um Myoglobin. Hämoglobin, wenn es überhaupt ausgeschieden wird, tritt demgegenüber in den Hintergrund. Das Myoglobin stammt offenbar aus geschädigten Muskelfasern. Für eine *Schädigung der Muskulatur* sprechen außerdem die heftigen Muskelschmerzen, sowie die Ausscheidung von Kreatinhydrat. Die anfänglich von LEWIN und LENTZ ausgesprochene Ansicht, die Muskelschmerzen seien ausstrahlende Nierenschmerzen, kann wohl nicht aufrechterhalten werden. Die Frage, ob das hypothetische Haffkrankheitsgift unmittelbar an der Muskulatur angreift oder mittelbar über die Nerven, wie es FLURY für möglich hält, kann wohl noch nicht beantwortet werden. Auffällig ist, daß die von den Hirnnerven versorgten

Muskeln sich an der Schädigung offenbar nicht beteiligen. Neben der Farbstoffausscheidung besteht auch Albuminurie und in den tödlichen Fällen kommt es offenbar zu einer schweren Niereninsuffizienz. Meist wird angenommen, daß die *Nierenschädigung* durch die Farbstoffausscheidung hervorgerufen wird. Die Frage scheint mir aber noch nicht ganz geklärt zu sein. LOCKEMANN beschreibt einen Fall, den er von Anfang an beobachten konnte, bei dem eine geringe Eiweißausscheidung bereits vor der Farbstoffausscheidung nachweisbar war. In den meisten Fällen von Hämoglobinurie anderer Ursache wird gleichzeitig Eiweiß ausgeschieden. Ein von BOSSE und JÄGER beschriebener Patient mit anfallsweiser Farbstoffausscheidung im Urin nach Art der Marschhämoglobinurie schied jedoch auch in den farbstoffreichen Portionen kein Eiweiß aus. Demnach scheint Hämoglobinurie nicht zwangsläufig zur Albuminurie zu führen. In allen Fällen, in denen die Nierensymptome die Myoglobinurie länger überdauern und besonders in den Fällen, die unter Azotämie schließlich zum Tode führten, muß aber wohl eine besondere Nierenschädigung, die der Muskelschädigung gleichgeordnet ist, angenommen werden. Da wir nun keine Veranlassung haben, in den schweren Fällen eine grundsätzlich andere Pathogenese der Nierenstörung anzunehmen als in den übrigen Fällen, ist wohl der Schluß gerechtfertigt, daß bei der Haffkrankheit eine Schädlichkeit gleichzeitig an Nieren und Muskeln angreift. Ob die Schädlichkeit auch auf die Erythrocyten wirkt, ist fraglich. Nach akuten Anfällen tritt keine Blutarmut auf. Nur in den Fällen, die sich nicht recht erholen können, sollen leichte Grade von Blutarmut vorkommen. Das läßt an eine gewisse Schädigung auch der Erythrocyten durch die Haffkrankheitsschädlichkeit denken. Für eine Beteiligung der glatten Muskulatur oder des Herzens ergeben sich keine Anhaltspunkte.

Über die *pathologische Anatomie* der Haffkrankheit ist nur wenig bekannt. ROSENOW und TIETZ fanden in einem Muskelstück, das 24 Stunden nach einem Anfall aus dem Biceps excidiert war, keine krankhaften histologischen Veränderungen. KAISERLING dagegen fand sowohl an Muskelstückchen, die im Anfall excidiert waren, wie an Leichenmaterial ZENKERSche Degeneration, Quellung der Muskelfasern, Zerreißen in bizarre Bruchstücke und Sarkolemmkernwucherungen, sowie fettige Degeneration. An der Leiche waren die Veränderungen am stärksten am Psoas. Eingehender beschrieben ist der Befund von KNUTH aus dem KAISERLINGSchen Institut. Die Muskelveränderungen sind nach KNUTH nicht für Haffkrankheit spezifisch, sondern sie werden in gleicher Weise auch bei anderen Erkrankungen, so bei Typhus, Lungenentzündung und auch Nierenentzündung gefunden. Der negative Befund von ROSENOW und TIETZ scheint nicht besonders auffällig, wenn man bedenkt, wie flüchtig die Muskelschmerzen bei der Haffkrankheit sind. Wenn ein Patient schon am Tage nach dem Anfall wieder arbeitsfähig ist, werden die anatomisch faßbaren Muskelveränderungen wohl trotz der heftigsten Erscheinungen nicht sehr ausgedehnt sein können. Bei der Obduktion von an Haffkrankheit Verstorbenen fand sich weiter regelmäßig schwere parenchymatöse Degeneration der Nieren. Auch diese Befunde sind zum Teil von KNUTH näher beschrieben. Die Epithelien der Harnkanälchen waren größtenteils nekrotisch. Anatomisch liegen die Verhältnisse allerdings insofern nicht ganz klar, als bei 2 von KNUTH beschriebenen Fällen neben der Harnkanälchenentartung offenbar auch noch ältere entzündliche Glomerulusveränderungen bestanden, während ein dritter Fall außerdem

septische Erscheinungen (purulente Myokarditis) bot. Nach unseren bisherigen Kenntnissen kann die Haffkrankheit nicht mit Sicherheit aus dem Leichenbefund diagnostiziert werden.

Läßt sich die Haffkrankheit *klinisch* von anderen ähnlichen Erkrankungen *abgrenzen*? Man könnte geneigt sein, sie von der Gruppe der bekannten Hämoglobinurien ohne weiteres deswegen zu trennen, weil bei der Haffkrankheit, wie wir gesehen haben, nicht Hämoglobin, sondern Myoglobin ausgeschieden wird. Nun ist aber die Unterscheidung von Hämoglobin und Myoglobin gar nicht so einfach; und die immerhin doch selteneren Fälle andersartiger Hämoglobinurien sind meist nicht näher darauf untersucht, welcher Herkunft der Farbstoff ist. Daß bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie und einigen anderen Formen rote Blutkörperchen in Massen zerfallen, ist sicher. Ob das aber z. B. auch für die Marschhämoglobinurie gilt, ist wiederholt bezweifelt worden (FOERSTER). Die Unterscheidung der Haffkrankheit gegenüber der paroxysmalen Kältehämoglobinurie macht keine Schwierigkeit. Es fehlen bei der Haffkrankheit die Kältehämolysine, ferner der Milztumor, der Fieberanstieg und der Ikterus. Aber auch der Unterschied gegenüber der Marschhämoglobinurie ist eindeutig. So fehlen bei der Marschhämoglobinurie Schmerzen gänzlich oder sind doch auf die Muskeln der unteren Gliedmaßen beschränkt. Dabei können sich die Beinmuskeln hart anfühlen. Überhaupt dürften wohl bei keiner der hier in Frage kommenden Erkrankungen ähnliche ungeheure und ausgebreitete Muskelschmerzen vorkommen wie bei der Haffkrankheit. Schwere Muskelerkrankungen mit Häm- bzw. Myoglobinurie sind offenbar sehr selten. Je ein Fall wurde beschrieben von GÜNTHER, von PAUL, von MEYER-BETZ und jüngst von HUBER, FLORAND, LIÈVRE und NÉRET. Diese Fälle unterscheiden sich aber doch wesentlich von der Haffkrankheit. Sie verliefen teils unter hohem Fieber (Fall PAUL und Fall GÜNTHER), teils kam es zu regelrechten Lähmungen (Fall MEYER-BETZ und Fall HUBER und Mitarbeiter). Endlich hat man vielfach Parallelen zwischen der Haffkrankheit und gewissen *Erkrankungen bei Tieren*, besonders Pferden (SELMA MEYER) gezogen. Bei Pferden soll es zwei Formen der sog. paralytischen Hämoglobinurie geben, eine endemische, die als Futtermittelvergiftung aufgefaßt wird, und eine sporadische Form, deren Entstehung noch nicht ganz klar ist (VÖLKER). Die erste Form unterscheidet sich von der Haffkrankheit grundsätzlich durch die bei der Obduktion gefundenen Gehirn- und Rückenmarksveränderungen (VÖLKER). Die sporadische Form zeigt im Gegensatz zur Haffkrankheit Muskelkontrakturen, Lähmungen und Reflexstörungen. Die Rinderhämoglobinurie, bei der in den roten Blutkörperchen Piroplasmen gefunden werden, entspricht in ihrer Symptomatologie am ehesten den echten Hämoglobinurien des Menschen. Piroplasmen gibt es auch bei anderen Tieren. Bemerkenswert ist, daß nach HOBMAIER, zitiert bei LOCKEMANN, auch bei Lämmern und Ferkeln Erkrankungen vorkommen, die nahe mit der endemischen Form der paralytischen Hämoglobinurie der Pferde verwandt sind, bei denen aber kein Farbstoff im Urin ausgeschieden wird, angeblich weil die Muskeln dieser Tiere zu arm an Myoglobin sind. Wohl kommt es in diesen Fällen aber zur Albuminurie.

In der letzten Zeit wurde von WOLTER eine Verwandtschaft zwischen der Haffkrankheit und der *Bornholmer Krankheit* angenommen. Ja, nach WOLTER soll die Haffkrankheit lediglich eine Teilerscheinung der Bornholmer Krankheit sein. Für den, der die Haffkrankheit aus eigener Anschauung kennt, ist

dem wohl nicht leicht zuzustimmen. Beiden gemeinsam sind lediglich die starken Muskelschmerzen. Im übrigen verläuft die Bornholmer Krankheit fieberhaft und geht mit starken Kopfschmerzen einher. Für die Haffkrankheit ist es charakteristisch, daß diese beiden Erscheinungen regelmäßig fehlen. Urinveränderungen, die doch bei der Haffkrankheit im Vordergrund stehen, gehören nicht zum Bild der Bornholmer Krankheit. Außerdem bestehen wesentliche Unterschiede in der Ausbreitung beider Krankheiten. Die Ähnlichkeit der Haffkrankheit und der Bornholmer Krankheit scheint mir ganz oberflächlich zu sein.

Endlich ist noch die viel besprochene *Krankheit des Jahres 1529* am Stettiner Haff zu erwähnen. Auf die Schilderung dieser Krankheit in der Chronik des THOMAS KANTZOW (GAEBEL) wurde bald nach dem Bekanntwerden der Haffkrankheitserscheinungen hingewiesen. In der Tat erinnert diese Beschreibung in vieler Beziehung an die Haffkrankheit unserer Zeit. Ähnlich wie bei der Haffkrankheit wurden nach dem Chronisten die Fischer bei der Arbeit an Händen und Füßen lahm, sie hatten dabei auch einen großen Hunger. Sie mußten warm zugedeckt werden. Am 3. oder 4. Tag waren sie wieder gesund. Bis hierher könnte es sich fast genau um eine Schilderung der Haffkrankheit handeln. Auffälligerweise wird aber von Schmerzen und besonders von Urinveränderungen nichts mitgeteilt. Daß diese übersehen wurden, ist bei der Aufmerksamkeit, die in der damaligen Zeit der Urinuntersuchung gewidmet wurde, nicht recht einleuchtend. Es bleibt also zuletzt unklar, ob es sich hier tatsächlich um dieselbe Krankheit gehandelt hat. Und man wird daher wohl gut tun, von der damaligen Krankheit keine Schlüsse auf die Haffkrankheit zu ziehen.

Hydrographie des Frischen Haffs.

Bei allen bis jetzt bekanntgewordenen Fällen von Haffkrankheit ließen sich Beziehungen zum Frischen Haff nachweisen. Allen Untersuchungen über die Ursache der Haffkrankheit liegt daher die Annahme zugrunde, daß die Entstehung der Krankheit irgendwie mit den besonderen Gegebenheiten des Haffs zusammenhängt. Es sind deswegen die hydrographischen Verhältnisse des Frischen Haffs sehr eingehend beforscht worden. Eine ausführliche Darstellung des Gegenstandes gibt WILLER. Das Frische Haff hat die Form eines langgezogenen Viereckes, das sich von Südwesten nach Nordosten erstreckt und dessen Nordostspitze sich weit nach Osten bis in die Nähe von Königsberg erstreckt. Der nordöstliche Teil wird als Königsberger, der südwestliche als Elbinger oder Oberhaff bezeichnet. Zwischen dem Samland und der Pillauer Halbinsel liegt eine Bucht, die Fischhauser Wiek. Die größte Länge des Frischen Haffs beträgt 80 km, die größte Breite 30 km und die geringste 7,5 km, sein Flächeninhalt wird mit 825—861 qkm angegeben. Der äußerste südwestliche Teil des Haffs gehört heute zum Freistaat Danzig. Die Küstenform des Haffs wird im Westen durch das Weichseldelta mit seinen Armen und Ablagerungen bestimmt. Gegen die freie Ostsee wird das Haff durch die Nehrung abgeschlossen. Sie ist ein schmaler Landstreifen, der durch die Sandablagerungen des Küstenstromes entstanden ist und hohe Dünen trägt. Bei Pillau am Nordende der Nehrung verbindet das Pillauer Tief das Haff mit der Ostsee. Das Tief wurde 1479 durch einen Sturm aufgerissen und wird seitdem durch Menschenhand offen und für größere Schiffe befahrbar gehalten. Die übrige Haffküste wird von den Formen des Diluviums

beherrscht, zumeist mit einer schmalen Vorlagerung von alluvialen Ab- und Anlagerungen. Die diluvialen Höhen werden an einigen Stellen unterbrochen von Alluvialniederungen, die von größeren oder kleineren Flüssen geschaffen wurden. Deren größte ist das Gebiet der ehemaligen Pregelmündung an der ganzen Südküste des Samlandes.

Das Haff ist im allgemeinen nur 2—3 m tief. Nur an umschriebener Stelle, an der sog. Baltatiefe, wird eine Tiefe von 5 m erreicht. Der Boden besteht im freien Haff aus Schlick, dessen Tongehalt nach Westen hin, dessen Sandgehalt nach Nordosten zunimmt. Hier finden sich sogar reinsandige Stellen.

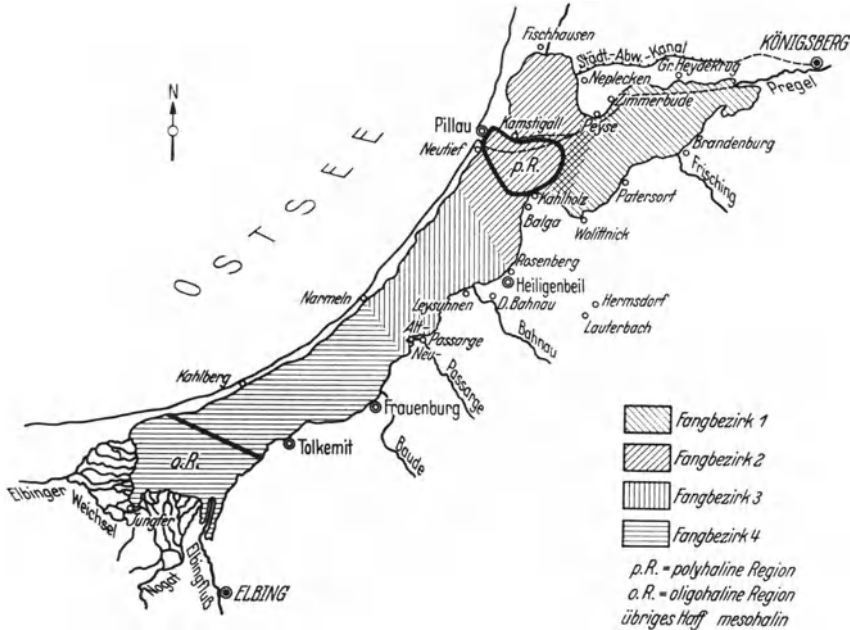


Abb. 1. Karte des Frischen Haffs. Maßstab etwa 1:900 000 (teilweise nach WILLER und nach HABES).

Vor dem Nogatabschluß wurde im Mittel etwa $\frac{7}{10}$ des Wassers, das dem Frischen Haff aus Flüssen, Bächen usw. zufließt, von der Weichsel geliefert. Der nächstgrößte Zufluß war der Pregel. Durch den Nogatabschluß an der Montauer Spitze im Sommer 1917 ist der Zufluß von Weichselwasser auf $\frac{1}{10}$ der ursprünglichen Menge zurückgegangen. Der Gesamtzufluß ins Frische Haff ist dadurch auf $\frac{3}{10}$ zurückgegangen. Das Wasseraustausch zwischen Haff und Ostsee wird durch vielerlei Faktoren bestimmt. Die Tatsache, daß Süßwasser leichter als Seewasser ist, bewirkt, daß bei normalem ausgehenden Strom im Pillauer Tief das salzarme Haffwasser in den oberen Teilen des Tiefs abströmt, dagegen sich das spezifisch schwerere Ostseewasser in der Tiefe entgegendrängt. Es entspricht so einem ausgehenden Haffwasserstrom ein eingehender Seewasserstrom. Ein gleichmäßiges Ausströmen von Süßwasser findet wohl nur bei starken Winden südlicher bis östlicher Richtung statt. Der salzreiche Unterstrom dringt bis weit ins Südhaff, in den Seekanal, in die Fischhauser Wiek und ins Königsberger Haff, wie besonders Untersuchungen unter Eis gezeigt haben. In tieferen Mulden kann das salzreiche Wasser im Haff lange liegenbleiben. Während bei ruhigem

Wetter die verschieden salzhaltigen Wässer geschichtet sind, werden sie bei kräftigeren Winden durchmischt. Das salzreiche Wasser gelangt dann unter dem Einfluß der Winde bis in die entferntesten Haffteile. Bei westlichen, nordwestlichen und nördlichen Winden strömt reines Seewasser ins Haff in der ganzen Höhe des Tiefs. Dieser Rückstau kann so stark sein, daß das Wasser im Pregel aufwärts fließt. Das Seewasser dringt dann in dem tiefen Königsberger Seekanal, der für die Schifffahrt ausgebaggert ist, bis in die Pregelmündung. Vor allem bei nördlichen Winden wird das Seewasser bei eingehendem Strom in das Oberhaff abgedrängt. Dabei wird auch Wasser aus der Fischhauser Wiek mitgerissen. Im einzelnen wird der Weg des Wassers sehr wechselnd sein können. An den Ufern sind die Verhältnisse noch viel komplizierter als im freien Haff, weil durch Schilfgürtel usw. Wasser festgehalten werden kann, und weil andererseits durch Bäche und Flüsse Süßwasser zugeführt wird. Aus all dem geht hervor, daß die örtliche und zeitliche *Zusammensetzung des Haffwassers* großen Schwankungen unterliegt. Trotzdem kann man nach WILLER 3 Zonen im Haff, nach dem Vorkommen bestimmter Organismen, unterscheiden. Eine vor dem Pillauer Tief mit Organismen, die salzreiches Wasser lieben, die polyhaline Zone, eine zweite mit mittlerem Salzgehalt, die mesohaline, die den weitaus größten Teil des Haffs einnimmt, und eine salzarme, oligohaline Zone im südwestlichsten Teil des Haffs vor dem Weichseldelta (Abb. 1).

Mit dieser von WILLER gegebenen Darstellung stimmen die der anderen Autoren im wesentlichen überein. Mit der Strömung im Haff haben sich vor allem auch LOCKEMANN und Mitarbeiter beschäftigt. Sie stellten fest, daß der eingehende Strom vorwiegend an den Uferbuchten entlang geht, während der ausgehende Strom mehr in der Haffmitte verläuft. Das gilt sowohl für das Nordhaff wie auch für das Südhaff. LOCKEMANN und Mitarbeiter konnten vor allem auch zwischen den Jahren 1925/26 eine Wanderung des Haffgrundes von Osten nach Westen nachweisen, erschlossen aus Änderungen des Arsengehaltes. Es ist erklärlich, daß der Salzgehalt des Haffs im allgemeinen mit steigendem Pillauer Pegelstand steigt (LOCKEMANN).

Besonders beachtet wurde die Verunreinigung des Haffs durch die *Königsberger Abwässer*. Diese Abwässer gelangen durch einen 22 km langen offenen Kanal (SELTER) bei Nепlecken in die Fischhauser Wiek. Der Kanal ist seit 1901 voll in Betrieb (BACHMANN). Seit 1910 kommt zu den Hausabwässern noch Abwasser der Zellstoffabrik Liep. Diese Fabrik wurde 1897 in Betrieb genommen und leitete anfänglich ihre Abwässer unmittelbar in den Pregel (BÜRGER). Die Königsberger Abwässer wurden teilweise von den Anliegern des Abwasserkanals, die zu dem Zweck eine Rieselgesellschaft gebildet hatten, auf ihren Feldern verrieselt. Die Einleitung der Zellstoffabwässer in die städtischen Abwässer hatte nach SELTER zu keiner Schädigung der Rieselfelder geführt. 1907 wurde am Unterlauf des Pregels eine weitere Zellstoffabrik in Betrieb genommen. Sie leitete ihre Abwässer anfänglich ebenfalls in den Pregel. Als das aber zu verschiedenen Mißständen führte, wurde die Fabrik veranlaßt, die Ablaugen mit Tankschiffen in der Mitte des Haffs zu versenken. Aus Sparsamkeitsgründen floß aber während des Krieges und nachher die Ablauge wieder in den Pregel. Seit Februar 1924 wurden dann auch die Abwässer dieser Fabrik in die Kanalisation der Stadt Königsberg übernommen. Die Ablaugen werden verdünnt und teilweise neutralisiert. Im Sommer 1924 kam es offenbar infolge des reichlicheren

Zellstoffablaugegehaltes der Abwässer zu Pflanzenschädigungen beim Verrieseln. Daraufhin wurde das Verrieseln ganz eingestellt (SELTER). Das bedeutete natürlich eine wesentlich stärkere Verschmutzung des Haffs als in den Vorjahren. 1920 bis 1923 wurden nach LOCKEMANN von jährlich 11—12 $\frac{3}{4}$ Millionen cbm Abwasser nur 20% vollständig ins Haff geleitet. 35% wurden teilweise und 45% ganz verrieselt. Vom Januar bis September 1925 gelangten dagegen 70% unmittelbar ins Haff und 30% wurden teilweise verrieselt. Erst im Herbst des Jahres besserte sich die Abwasserbeseitigung. Die Bedeutung dieser Abwasserzufuhr für die Verschmutzung des Haffs hielt übrigens SELTER für ziemlich gering. SELTER kam zu diesem Schluß vor allem auf Grund eigener Untersuchungen des Haffwassers auf seinen Colibacillengehalt. Ein starker Keimgehalt bestand nur vor der Mündung des Abwasserkanals. Er nahm aber mit der Entfernung vom Ufer schnell ab. Im Seekanal fanden sich noch 10 Keime in 10 ccm. Dagegen war südlich vom Seekanal und auf dem offenen Haff nur noch 1 Keim vorhanden. Daraus schließt SELTER, daß in das Südhafl keine Abwasserbestandteile mehr gelangen. BÜRGERs wendet sich gegen diese Schlußfolgerung. Es sei mehrfach beobachtet, daß verschmutzte Wassermassen bis in das mittlere Haff trieben. WILLER beobachtete im Südhafl Wasser mit auffällig niedrigem O₂-Gehalt, der auf die Herkunft des Wassers aus dem Abwasserkanal deutet. Ein stellenweise höherer Arsengehalt des Wassers im Südhafl als in anderen Gewässern läßt sich nach LOCKEMANN nur durch den Einfluß der Königsberger Abwässer erklären. Auch führt er den relativ hohen Arsengehalt mancher Schlammproben vom Ufer des Südhafls auf eine Ablagerung von Abwasserschlamm zurück. Wir haben oben bereits gesehen, daß vor allem bei nördlichen Winden Wasser aus der Fischhauser Wiek bis ins Südhafl getrieben wird.

Eine besondere Bedeutung für die Entstehung der Haffkrankheit ist von vielen Untersuchern den *Abwässern* der *Zellstoffabriken* beigemessen worden. Die beiden Königsberger Fabriken arbeiten nach dem Sulfitverfahren (STOELTZNER). Das Fichtenholz als Ausgangsmaterial der Zellstofffabrikation wird in saurer Lösung mit Calciumbisulfit aufgeschlossen. Das hierbei gebildete Abwasser reagiert sauer. Es wird trotzdem nach alter Gewohnheit als Ablauge bezeichnet. Das Aufschlußmittel wird aus Schwefelkies hergestellt. Von 1907—1914 verwendeten die Fabriken spanischen Riotintokies, der mit 0,35% sehr arsenreich ist. Von 1920—1922 wurde derselbe Kies teilweise in Mischung mit anderen Kiesen gebraucht. 1923/24 wurde wieder ausschließlich Riotintokies verarbeitet. Das Arsen geht im wesentlichen in die Ablauge (LOCKEMANN). Auf diese Weise kamen riesige Arsenmengen im Laufe der Jahre ins Haff. Die Menge wird mit 56 kg täglich angegeben (LENTZ). Außerdem gehen aus dem Schwefelkies noch eine große Reihe anderer Stoffe in die Ablauge. So nach EICHHOLTZ auch seltene Metalle wie Tellur und Selen. Andere Stoffe in der Ablauge stammen aus dem Holz. Der Gehalt der Ablaugen an organischen Stoffen wird von LOCKEMANN mit 8% angegeben. STOELTZNER nahm an, daß auch reichlich Harzsäuren mit in die Ablaugen gehen. EMDE konnte jedoch in eingehenden Untersuchungen diese Annahme nicht bestätigen. Die Harzsäuren wandern nicht in die Ablauge, sondern gehen mit dem Zellstoff. Auch DANNEEL konnte in Fischversuchen das Fehlen von Harzsäuren in den Ablaugen feststellen. Die Abwassermenge der beiden Zellstoffabriken macht etwa $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{20}$ der Gesamtmenge der Königsberger Abwässer aus.

Das *Haff* hat also offenbar in den letzten Jahrzehnten gewisse *Änderungen* in der *Zusammensetzung seines Wassers* und seines Bodens erfahren, die immerhin irgendwie mit dem Ausbruch der Haffkrankheit zusammenhängen könnten. Es ist erklärlich, daß sich die Hauptaufmerksamkeit auf die Verunreinigung des Haffs richtete. Abwässer, und zwar auch solche von Zellstoffabriken, werden in viele Gewässer geleitet. Aber nirgends ist bisher eine gesundheitliche Schädigung des Menschen beobachtet worden. Nun liegen die Verhältnisse im Frischen Haff aber doch teilweise wesentlich anders als andernorts. Einmal ist der Salzgehalt des Haffwassers für das weitere Schicksal des eingeleiteten Abwassers nicht gleichgültig. Auch wenn das Abwasser gut geklärt ist, kommt es unter der Einwirkung des Salzwassers zu reichlichen Ausfällungen (LOCKEMANN). Die Ablagerung von festen Stoffen wird also größer sein als in anderen Gewässern. Hinzukommt, daß die Strömung an vielen Stellen des Haffs zeitweise recht gering ist, so daß eine genügende Verdünnung des Abwassers ausbleibt (LOCKEMANN). Gerade dieser Umstand macht sich seit dem Abschluß der Nogat 1917 besonders bemerkbar. Die Nogat brachte vorher zweimal im Jahr, im Frühling und im Sommer, durch ihr Hochwasser eine Durchspülung des ganzen Haffs, die einer gründlichen Reinigung des Haffs gleichkam. Diese Reinigung ist seit 1917 ausgeblieben. Der Rückgang des Süßwasserzuflusses auf $\frac{1}{3}$ der ursprünglichen Menge seit derselben Zeit führte aber nach LOCKEMANN auch zu einer durchschnittlichen Zunahme des Salzgehaltes des Haffs. Einige weitere Veränderungen der Wasserverhältnisse des Haffs brachten Umstellungen in der Behandlung der Königsberger Abwässer. Auch hier ist schon erwähnt, daß die zweite Zellstoffabrik erst ab Februar 1924 an die Königsberger Kanalisation angeschlossen wurde, also einige Monate vor dem Ausbruch der Haffkrankheit. Ab Juli 1924 wurde die Verrieselung der Königsberger Abwässer gänzlich eingestellt (SELTNER). 1924/25 nach BACHMANN, 1923/24 nach BÜRGERS waren einige Absatzbecken im Verlauf des Abwasserkanals außer Betrieb, so daß in dieser Zeit die Sedimentierung der Abwässer ungenügend war. 1924 wurde also dem Haff sicher wesentlich mehr Schmutz durch den Abwasserkanal zugeführt als in den Jahren vorher.

Weil 1924 schon bald ein Zusammenhang der Haffkrankheitentstehung mit den Abwässern vermutet wurde, wurden in der *Abwasserbeseitigung* einige *Änderungen* durchgeführt. Die Stadt erhielt die Auflage mindestens $\frac{1}{3}$ der Abwässer zu verrieseln. Daraufhin wurden im Herbst 1925 130 ha Torfbruch als Bodenfilteranlage in Betrieb genommen. 1924—1927 wurden die Kläranlagen erweitert. Weiter wurde seit 1925 eine Trennung der Abwässer in dem Sinne vorgenommen, daß die Tagesabwässer einen Zellstoffablaugegehalt von 2% hatten, während die nächtlichen Abwässer 25% Ablauge enthielten. Die Tagesabwässer wurden verrieselt. Allerdings zeigte sich 1932, daß die Abwässer die Rieselfelder ziemlich unverändert verließen und durch den Widittebach ins Haff gelangten (LENTZ). Nach BACHMANN flossen die nächtlichen Abwässer nach Entschlammung durch den Kanal unmittelbar ins Haff. Eine genaue Aufstellung der Abwassermengen und ihrer Beseitigung gibt BÜRGERS für die Jahre 1925—1932. Nach dieser Tabelle indessen wurden von 1925—1928 22—33% der ablaugereichen Abwässer auf dem genannten Torfbruch untergebracht. 1929 war aber dieses Bodenfilter derart verstopft, daß es außer Betrieb gesetzt werden mußte. Dafür wurde im November ein neues, allerdings

nur 30 ha großes Bodenfilter in Betrieb genommen. Durch diese Umstellung gelangten 1929 besonders reichliche Schmutzmengen ins Haff. 1931 und 1932 geht die Menge der Zellstoffablauge dadurch wesentlich zurück, daß vom 1. Januar 1931 an die eine Zellstofffabrik bis September halb und dann bis März 1932 ganz stillgelegt wurde. In diesem Monat nahm die Fabrik den Betrieb wieder halb auf. Als 1932 die Haffkrankheit erneut ausbrach, wurden sogleich alle Abwässer, die reichlicher Ablauge enthielten, auf einem 60 ha großen Bodenfilter untergebracht. Eine Erweiterung des Filters um 200 ha wurde in Aussicht genommen (BACHMANN, BÜRGER).

Da 1924 der hohe Arsengehalt des verarbeiteten Schwefelkies besonders verdächtig wurde, bekamen die Zellstoffabriken die Auflage, nur mehr arsenarmen Kies zu verwenden. Der Arsengehalt der Ablauge durfte über ein bestimmtes Maß nicht hinausgehen. Seit Anfang 1925 wurde diese Vorschrift durchgeführt (LENTZ).

Folgende Ereignisse stehen also in einem gewissen zeitlichen *Zusammenhang mit dem Auftreten der Haffkrankheit*: 1917 der Abschluß der Nogat und damit die Drosselung der Süßwasserzufuhr zum Haff und das Ausbleiben der Haffdurchspülung durch das Weichselhochwasser. 1924 die Einleitung der Ablauge der zweiten Zellstofffabrik in die Kanalisation der Stadt Königsberg, 1924 schlechtere Klärung der Königsberger Abwässer. Der zweiten Haffkrankheitswelle ging eine besonders starke Verschmutzung des Haffs 1929 voraus. Die Bedeutung der Daten über die Beseitigung der Königsberger Abwässer könnte allerdings mit der Begründung angezweifelt werden, daß ja insgesamt das Haff schon seit 1907 die gleiche Größenordnung an städtischen Abwässern und an Zellstoffablauge zugeführt bekommt, und daß das Nogathochwasser schon seit 1917 ausgeblieben ist, ohne daß zunächst eine Schädigung eintrat. Dagegen ist aber zu bedenken, daß die Änderung in der Verteilung der Abwässer sehr bedeutungsvoll sein kann. Es kann z. B. für die Auswirkung in biologischer Hinsicht ausschlaggebend sein, ob alle Abwässer gemeinsam oder ob sie an verschiedenen Stellen ins Haff geleitet werden (WILLER). LOCKEMANN weist darauf hin, daß im Pregel sich kein Fisch halten kann, sobald die in den Fluß geleitete Ablaugenmenge einen gewissen Grad übersteigt. Möglicherweise ist es aber für die Entstehung der Haffkrankheit gerade sehr bedeutungsvoll, daß im Haff ein reiches Tier- und Pflanzenleben an solchen Stellen herrscht, wo auch reichlicher Abwasserbestandteile vorhanden sind.

Ähnlich wie andere Seen blüht auch das Haff im Sommer, d. h. es kommt zu einer plötzlichen riesigen Vermehrung gewisser Algen, die aber schon nach kurzer Zeit absterben und dann verfaulen. Es wurde daran gedacht, daß die Entstehung der Haffkrankheit mit dieser *Haffblüte* zusammenhängen könnte. Nach LENTZ war die Haffblüte im Sommer 1924 besonders stark. Allerdings dürfte ihr Umfang wohl schwer abzuschätzen sein. Ein so guter Kenner der Biologie des Haffs wie WILLER hält jedenfalls die Annahme einer besonders starken Haffblüte für einen Beobachtungsfehler. In demselben Jahr sei z. B. die Blüte des Kurischen Haffs viel stärker als die des Frischen Haffs gewesen. Nach LENTZ soll auch vor der zweiten Haffkrankheitswelle die Blüte wieder besonders stark gewesen sein. Reichliche Fäulnisvorgänge finden jedenfalls in verschiedenen Teilen des Haffs wohl auch unabhängig von der Haffblüte statt. LOCKEMANN und Mitarbeiter beobachteten an vielen Stellen des Haffs reichlich aufsteigende Gasblasen.

Verlauf der Haffkrankheitswellen.

Wieviel Haffkrankheitsfälle im ganzen vorgekommen sind, ist nicht genau bekannt. Zweifellos wurden viele Fälle nicht erfaßt, besonders solche, bei denen kein Arzt zugezogen war. Die *Gesamtzahl der Erkrankungen* in beiden Haffkrankheitswellen ist mit 1000 wahrscheinlich eher zu niedrig als zu hoch geschätzt. Die Zahlen, die in verschiedenen Arbeiten veröffentlicht sind, gehen zum Teil weit auseinander. LÖCKEMANN zählt für 1924 an einer Stelle 560 Fälle, an einer anderen Stelle aber nur 373. Die letztere Zahl deckt sich mit der von WILLER. Diese Zahl ist aber, wie WILLER selber angibt, sicher viel zu niedrig. Sie ergibt sich aus den Fallmeldungen, die bei den Amtsärzten eingegangen waren. Diese Meldungen erfassen aber in erster Linie die ärztlich behandelten Fälle. Die amtliche Erfassung der Krankheitsfälle dürfte übrigens in den folgenden Jahren vollständiger gewesen sein. 1925 wurden 173 Fälle gemeldet. 1926 nur etwa 20, 1927 19 Fälle und 1928 1 Fall. Dann setzte die Haffkrankheit 3 Jahre aus. Eine neue Welle gab es 1932 im Spätherbst. Sie dehnte sich bis in den Sommer 1933 aus. BACHMANN zählte in diesem Zeitraum 164 sichere Fälle, BÜRGERs dagegen 257. 13mal insgesamt verlief die Erkrankung tödlich. 1924 6 Todesfälle, 1925 3, 1932/33 4. Die Mortalität betrug also rund 1%.

Der erste Haffkrankheitsfall wurde am 11. Juli 1924 in Altpassarge gesehen. Im weiteren Verlauf des Juli waren es nur wenige Fälle. Im August stieg die Zahl der Fälle steil an — nach der WILLERSchen Tabelle 182 Fälle. Ihren Höhepunkt erreicht die Welle in den ersten Septembertagen. Am 4., 5. und 6. September wurden nach STEINER täglich 35 Erkrankungen gemeldet. Die WILLERSche Tabelle bringt in diesen Tagen täglich etwa 16 Zugänge. Dann fällt die Kurve etwas weniger steil ab als sie anstieg. Im Oktober sind nur noch 28 Fälle gemeldet, im November 3 und im Dezember nur einer. In den Wintermonaten ist ziemlich Ruhe. Ende April steigt aber die Zahl wieder etwas an. Einen Höhepunkt, allerdings wesentlich niedriger als im Vorjahr, gibt es, nach LENTZ, zwischen 10. Mai und 6. Juni. LENTZ zählt in diesem Zeitraum 86 Fälle. Im Juli sind es nur noch 32, im August 9. Dann treten bis Mai 1926 keine neuen Erkrankungen auf. Von den rund 20 Fällen 1926 fallen 14 vorwiegend in die zweite Hälfte des Septembers. Die Fälle des Jahres 1927 sind ziemlich gleichmäßig auf die Monate Juni bis August verteilt. Einen grundsätzlich sehr ähnlichen Verlauf zeigt die *Haffkrankheitskurve* 1932/33. Nach BACHMANN beginnt die Welle mit 16 Fällen im September, schon im nächsten Monat im Oktober wird der Höhepunkt mit 73 Fällen erreicht, im November sind es nur noch 24 Fälle, im Dezember und Januar 9 und 11, im Februar nur einer, dann steigt die Zahl allmählich an bis zum Mai mit 15 Fällen. Die kurvenmäßige Darstellung dieser Verhältnisse ergibt also in allen in Frage kommenden Jahren einen sehr steilen Anstieg. Kurz nach Beginn einer jeden Welle wird schon der Höhepunkt erreicht. Dann folgt ein schneller, meist allerdings etwas langsamerer Abfall (Abb. 2).

Die *Haffkrankheit* wurde fast ausschließlich *am Ufer des Frischen Haffs* beobachtet. Die wenigen Fälle, die weiter ab vom Haff auftraten, fallen zahlenmäßig nicht ins Gewicht, wenn sie auch für die Erklärung der Haffkrankheitsentstehung große theoretische Bedeutung haben. Die Haffkrankheit brach 1924 am ganzen Haff fast gleichzeitig aus. Nur am Oberhaff, wo die Haffkrankheit auch später nur selten auftrat, wurden die ersten Fälle erst Ende September

beobachtet. Am stärksten von der Haffkrankheit befallen waren die Fischerdörfer am Samlandufer, besonders Peyse und Zimmerbude. Aber auch von der Nehrung (Narmeln) und dem gegenüberliegenden Ufer wurden zahlreiche Fälle gemeldet. Sehr auffällig ist, daß sowohl in der Tabelle von WILLER wie auch in der von LOCKEMANN 1924 keine Fälle von dem Ostufer zwischen Brandenburg und Rosenberg aufgeführt sind. Das kann aber nur ein Versehen sein; denn auf der Karte von SEEGER und TIDOW sind in dieser Gegend für die entsprechende

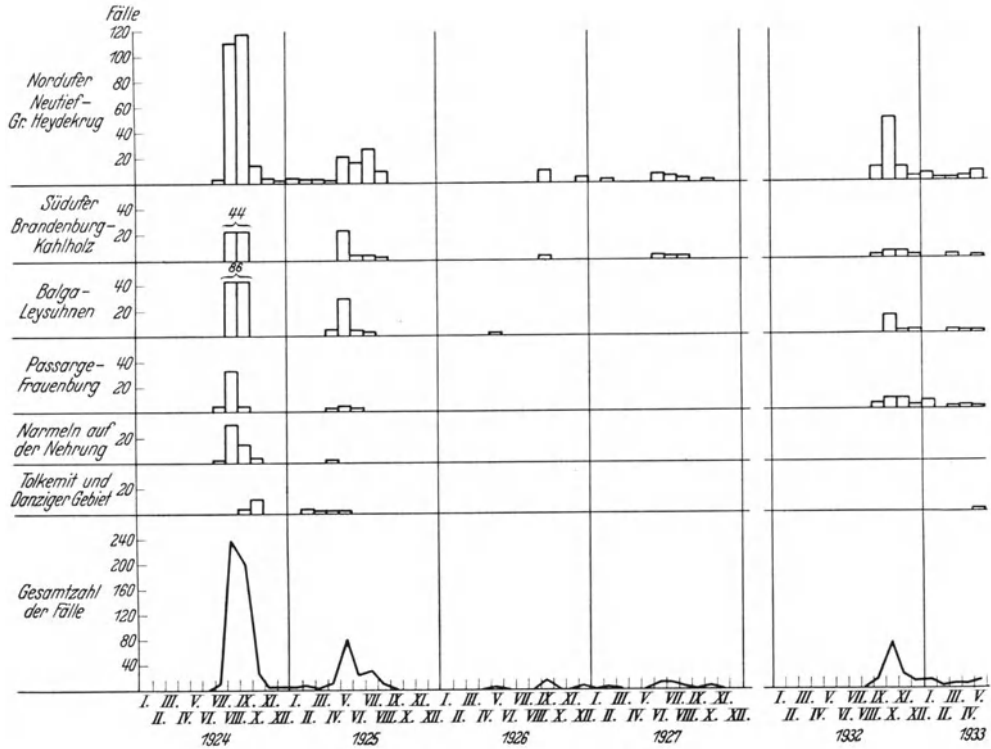


Abb. 2. Verteilung der Krankheitsfälle.

Zeit über 100 Fälle eingetragen. Es ist auch sonst bekannt, daß hier die Haffkrankheit sehr häufig war. Von den etwa 480 Fällen des Jahres 1924, die ich in meiner Tabelle zusammengestellt habe, sind nur 24 westlich der Linie Narmeln bis Passarge beobachtet worden, also etwa 5%. In den späteren Jahren wird der Anteil des Oberhaffs eher noch kleiner. Nach der anliegenden Tabelle (Abb. 2), die von mir auf Grund der verschiedenen Mitteilungen im Schrifttum zusammengestellt wurde, verteilten sich die Fälle 1924 folgendermaßen: 246 am Nordufer von Neutief bis Gr. Heydekrug, 210 am Ostufer von Brandenburg bis Passarge (einschließlich 50 Fälle in Narmeln auf der Nehrung) und 24 Fälle von Frauenburg bis Jungfer auf Danziger Gebiet. Am Nord- und Ostufer waren es also etwa gleichviel Fälle. Allerdings gelten für die anliegende Tabelle dieselben Einschränkungen der Unvollständigkeit, die oben schon gemacht wurden. Die Häufigkeit der Erkrankungen dürfte sich 1924, abgesehen von den Fällen am Oberhaff, an allen Orten etwa gleichzeitig geändert haben. 1925 hatte die

Haffkrankheit ihren Höhepunkt Ende Mai. Diesmal waren die meisten Fälle am Ostufer in der Gegend zwischen Brandenburg und Leysuhnen. Erst im Juli, als in dieser Gegend kaum noch neue Fälle auftraten, gab es am Nordufer reichlicher Neuerkrankungen. Im Februar und März, also im Winter, hatte es in Tolkemit, am Oberhaff, einige Fälle gegeben. In Narmeln auf der Nehrung, wo 1924 so zahlreiche Fälle vorkamen, tritt der letzte Fall im April 1925 auf, später, auch 1932/33, bleibt der Ort verschont. Die wenigen Fälle des Jahres 1926 wurden vorwiegend am Nordufer beobachtet, ebenso 1927. Es wurde oben schon erwähnt, daß vereinzelt Fälle auch *weiter entfernt vom Haff* vorkamen. Es waren dies 1925 2 Fälle in Königsberg und 7 Fälle in Hermsdorf und Lauterbach, zwei Dörfern, die 18 bzw. 20 km vom Haff entfernt liegen. Als 1932, 3 Jahre nach dem letzten Haffkrankheitsfall, die Krankheit erneut ausbricht, verteilen sich die Fälle wieder ziemlich ähnlich auf das Haffufer. Von den 164 nach BACHMANN sicheren Fällen der Jahre 1932/33 entfallen 88 auf das Nordufer, 55 auf das Ostufer bis Passarge und 10 Fälle auf das Oberhaff. Außerdem wurden im April und Mai 1933 9 Fälle in Königsberg festgestellt. Von den insgesamt 843 Fällen der Jahre 1924 bis 1933 in meiner Tabelle entfallen auf das Gebiet nördlich der Linie Neutief—Kahlholz 65%, südlich dieser Linie bis zur Linie Narmeln—Passarge 31% und auf das Haff südlicher dieser Linie 4% der Fälle. Wir werden uns später mit der Frage der örtlichen Verteilung der Haffkrankheit noch eingehend beschäftigen müssen. Nur soviel möchte ich hier schon sagen. Es entspricht nicht den Tatsachen, wenn WOLTER behauptet, daß die Haffkrankheit vorwiegend auf sumpfigem Moorboden entstanden sei. So liegt z. B. das Dorf Peyse, das besonders stark von der Haffkrankheit befallen war, auf reinem Sandboden, und ähnliches gilt auch für viele andere Orte.

Die Haffkrankheit befiel vorwiegend erwachsene Männer. LOCKEMANN und Mitarbeiter stellten 191 Fälle zusammen, die sie in den Jahren 1925—1927 beobachteten. Von diesen waren 82,8% Männer und 17,2% Frauen. Unter den 191 Kranken waren keine Kinder. Ähnliche prozentuale Verteilung geben SEEGER und TIDOW für die Fälle bis September 1924 an, nur fanden sie unter ihrem Material auch 1% Kinder— das Alter wird nicht angegeben. Aus dem Jahre 1924 haben wir verschiedene Angaben, daß auch Kinder vereinzelt erkrankten, so auch bei ROSENOW und TIETZ, LENTZ. Dagegen waren nach RIEDEL unter den Fällen des Kreises Heiligenbeil damals keine Kinder. 1932/33 sind mir keine Erkrankungen von Kindern bekanntgeworden. Der jüngste Kranke 1932/33 war nach HABS 14 Jahre alt. Die *Verteilung auf die Geschlechter* war 1932/33 mit 78,7% Männern und 21,3% Frauen (nach BACHMANN) ähnlich wie 1924 bis 1927. Kinder scheinen also für die Haffkrankheit nicht empfänglich zu sein. Auch scheint die Disposition der Frauen wesentlich geringer zu sein als die der Männer. Wir werden aber gleich sehen, daß die geringe Erkrankungshäufigkeit der Frauen wohl anders erklärt werden muß.

Von den 129 erkrankten Männern der Jahre 1932/33 waren 103 Fischer. WOLTER stellte aus amtlichen Unterlagen 502 Fälle aus den Jahren 1925/26 und 1932/33 zusammen. Er teilt allerdings diese Zahl nicht nach Geschlechtern auf. Nehmen wir aber an, es wären davon 80% Männer gewesen — dieses Verhältnis dürfte nach dem oben Gesagten etwa zutreffen —, so wären das 400 Männer. Nach WOLTER waren unter diesen 400 Männern 314 Fischer. *Es überwiegt also bei weitem die Zahl der erkrankten Hafffischer über die anderer Berufe.* Diese Zahl

gewinnt aber erst ihre eigentliche Bedeutung, wenn wir die Frage nach der *Morbidität der verschiedenen Bevölkerungsgruppen* in den befallenen Dörfern stellen. Diese für die Beurteilung des Wesens der Haffkrankheit so wichtige Frage kann nur sehr unvollkommen beantwortet werden. Wir sind hier allein auf die Arbeit von HABS angewiesen. Leider ist darin aber nur der Zeitraum von 1932 berücksichtigt und in der Hauptsache nur der Verlauf der Haffkrankheit in dem Dorfe Peyse. Trotzdem sind die Zahlen, die von ihm in einem Dorfe gefunden wurden, das immerhin mit ein Hauptort der Haffkrankheit war, sehr aufschlußreich. In diesem Dorf wohnen ungefähr gleichviel Haffischer (130) und Männer anderer Berufe (145), vor allem Landwirte und Waldarbeiter. In diesem Dorf betrug die Morbidität der Fischer 25%, die der übrigen erwachsenen männlichen Bevölkerung 1% und die der Frauen auch 1%. Wir kennen durch HABS für 1932 weiter nur die Morbidität der Fischer an dem übrigen Haffufer. Die Zahlen nehmen entsprechend den absoluten Erkrankungsziffern nach Westen stark ab. Aber wir kennen für diese Gebiete nicht die Morbidität der übrigen Bevölkerung. Es liegt nahe, daß das Verhältnis ähnlich ist wie in Peyse. In diese Richtung deuten verschiedene Einzelbeobachtungen. So sind in einem Dorf wenige Kilometer nördlich von Peyse, in Neplecken, das nur wenige 100 m vom Haff liegt, keine Haffkrankheitsfälle aufgetreten. Das Dorf ist ein reines Bauerndorf. Auch RIEDEL betont, daß die Haffkrankheit im Kreis Heiligenbeil vorwiegend in ausgesprochenen Fischerdörfern aufgetreten sei. Leider sind, wie gesagt, eingehende epidemiologische Untersuchungen für das ganze von der Haffkrankheit befallene Gebiet und für die ganze Dauer der Haffkrankheit nicht gemacht worden. Heute lassen sie sich nicht mehr nachholen, da die ganzen amtlichen Unterlagen, die ja allein für die Bearbeitung der Epidemiologie heute noch in Frage kämen, wie mir mitgeteilt wurde, verlorengegangen sind. Aus den HABSSchen Zahlen geht aber außer dem starken Befallen sein der Haffischer weiter die wichtige Tatsache hervor, daß die *Morbidität der Frauen* nicht geringer ist als die der männlichen Bevölkerung, soweit sie Nichtfischer sind. HABS hat das auch an der Gesamtzahl der Haffkrankheitsfälle 1932 feststellen können. Unter 32 Fällen, die keine Fischer betrafen, waren 16 Männer und 16 Frauen. Von einer Geschlechtsdisposition zur Haffkrankheit kann also wohl nicht gesprochen werden.

Die große Erkrankungszahl der Fischer legt den Gedanken nahe, daß die Fischer der krankmachenden Schädlichkeit stärker ausgesetzt sind als die übrigen Berufe. Da die Vermutung naheliegt, daß die Berührung mit dem Haff bei den Fischern eine vermehrte Exposition bedeutet, interessiert die Frage, wie es mit der Krankheitshäufigkeit bei solchen Personen steht, die, ohne Fischer zu sein, aufs Haff kommen. Hierüber finden sich reichliche Mitteilungen. Es ist von Anfang an aufgefallen, daß die *Morbidität* bei den zahlreichen *Wasserbauarbeitern* sehr gering war. Von 1000 Baggerarbeitern erkrankten nach LENTZ 1924 nur 8, was also einer Morbidität von etwa 1% entspricht. Erkrankungen bei den Besatzungen der zahlreichen Boote und Dampfer, die das Haff regelmäßig befahren, sollen nicht oder kaum vorgekommen sein. Es ist nichts bekannt, geworden, daß die Haffkrankheit im Anschluß an Baden im Haff aufgetreten ist. Es scheint also nicht allein die Tätigkeit auf dem Haff zu sein, die die große Erkrankungshäufigkeit der Fischer bedingt. Von den Fischern sollten nur die erkrankt sein, die sich beim Fischen weit aus dem Boot auf die Wasseroberfläche

bücken. Die Behauptung hat sich aber nicht aufrechterhalten lassen. Es erkrankten auf einem Fischerboot oft mehrere Personen, die ganz verschiedene Arbeit verrichteten (LOCKEMANN). Andererseits sprechen folgende Tatsachen wieder sehr für die Bedeutung des Aufenthaltes auf dem Haff. In dem Nehrungsdorf Narmeln, wo die Fischerei sowohl auf dem Haff wie auf der Ostsee betrieben wird, erkrankten 1924 nur die Hafffischer, und zwar diese fast ausnahmslos, während die Ostseefischer gesund blieben. In den folgenden Jahren sind in Narmeln übrigens keine Erkrankungen mehr aufgetreten, obgleich die Fischer nach wie vor auf dem Haff fischten. Von den 314 Haffkrankheitsfällen bei Fischern in der WOLTERSchen Zusammenstellung erkrankten 211 auf dem Haff während der Arbeit, 98 waren kurz vorher auf dem Haff gewesen und nur 5 erkrankten bei anderer Gelegenheit. Diese Zahlen entsprechen durchaus den allgemeinen Erfahrungen. In der HABSSchen Statistik ist allerdings das Verhältnis etwas anders. Von 93 Fischererkrankungen ereigneten sich nur 70 auf dem Haff und im Anschluß an den Fischfang, während 23 Fälle keinen eindeutigen Zusammenhang mit einem Aufenthalt auf dem Haff zeigten. Ähnlich lauten die Zahlen bei BACHMANN. Von 103 Fischern erkrankten 82 im Zusammenhang mit der Arbeit auf dem Haff. Die Unterschiede in den Aufstellungen werden wahrscheinlich daher rühren, daß die Zeitspanne „im Anschluß an den Haffaufenthalt“ verschieden weit gefaßt wurde.

Die Erkrankungsfälle auf dem Haff sollen sich meist in den frühen Morgenstunden, etwa zwischen 3 und 7 Uhr, oft während des Frühnebels ereignet haben. Es ist dies die Hauptarbeitszeit der Fischer. Allen Beobachtern ist es aufgefallen, daß die Haffkrankheitsfälle vorwiegend an den Alltagen und seltener an den Sonntagen auftraten. Auch zeigten die ersten *Wochentage* eine geringere *Frequenz* als die späteren. HABS hat seine Fälle nach den Wochentagen geordnet. Dabei verteilen sich die Krankheitsfälle, die keine Beziehungen zu einer Tätigkeit auf dem Haff haben, ziemlich gleichmäßig auf die ganze Woche. Die sog. Hafffälle, die also während oder kurz nach einem Haffaufenthalt begonnen haben, fehlen an den Sonntagen vollständig — allein deswegen, weil die Fischer am Sonntag nicht aufs Haff fahren —, am Montag sind sie noch spärlich; dann nehmen sie schnell an Zahl zu. Die Gesamtzahl der Haffkrankheitszugänge ist also an den Sonntagen am geringsten. Auch diese Tatsache spricht sehr dafür, daß die Tätigkeit auf dem Haff für die Entstehung eines Haffkrankheitsanfalles eine besondere Bedeutung hat. Nachträglich habe ich noch die Fälle der WILLERSchen Tabelle von 1924 bis Mai 1925 nach den Wochentagen geordnet. Es entfallen auf einen Sonntag 46, Montag 36, Dienstag 46, Mittwoch 81, Donnerstag 54, Freitag 59 und Sonnabend 101 Fälle. Die Häufung am Sonnabend ist auffällig. Im übrigen ist die Verteilung aber doch ziemlich gleichmäßig, insbesondere gibt es auch an den Sonntagen viele Neuerkrankungen. Das trifft sowohl für die Fälle im Spätsommer 1924 wie auch im Frühjahr 1925 zu. Eine Erklärung für die abweichende Verteilung der WILLERSchen Fälle kann ich nicht geben, zumal in fast allen Arbeiten aus dem Jahre 1924 ebenfalls die geringe Zahl der sonntäglichen Anfälle betont wird.

Es wird vielfach angenommen, daß die schwere *körperliche Arbeit* beim Fischfang den Haffkrankheitsanfall auslösen kann. Auch bei den sog. Landfällen — das sind die Fälle, die keinerlei Beziehung zu einer Beschäftigung auf dem Haff haben — beginnt die Haffkrankheit oft während oder kurz nach der Arbeit.

Bei der Bewertung dieser Tatsache ist aber zu bedenken, daß die meisten akuten Erkrankungen, soweit sie ohne Vorboten beginnen und sie nicht zufällig nachts die ersten Erscheinungen machen, den Menschen bei seiner gewohnten Tätigkeit befallen. HABS weist darauf hin, daß in keinem der sog. Landfälle die Arbeit über das gewohnte Maß hinausging. Die bisherigen Beobachtungen lassen meines Erachtens nicht den Schluß zu, daß die dem Anfall vorangehende Arbeit einen wesentlichen Einfluß auf die Entstehung der Haffkrankheit gehabt hat. Wenn die körperliche Anstrengung bedeutungsvoll wäre, müßte man doch wohl erwarten, daß auch die Landfälle an den Sonntagen spärlicher auftraten als an den Wochentagen. Das ist aber, wie gezeigt wurde, nicht der Fall. Ein anderes subjektives Moment scheint mir für die Anschuldigung der Bedeutung körperlicher Arbeit naheliegend. Die ersten Krankheitserscheinungen beginnen in der Muskulatur und werden sich daher auch zunächst bei der Benutzung der Muskulatur bemerkbar machen. Wenn also die Muskelschmerzen etwa während des Radfahrens in den Beinen auftreten, so wird der Kranke geneigt sein, die Beinarbeit beim Radfahren als auslösende Ursache der Schmerzen anzusehen. Eine Beobachtung, die wir in der Medizin doch immer wieder machen.

Auf ein eigentümliches Verhältnis zwischen Hafffällen und Landfällen muß noch hingewiesen werden. Schon 1925 hat WILLER darauf hingewiesen, daß 1924 die *Zahl der Landfälle* gegenüber den Hafffällen sehr niedrig war. Erst 1925 sollen auch häufiger Landfälle aufgetreten sein. Zahlenmäßige Angaben zu dieser bedeutungsvollen Frage lassen sich leider aus den Jahren 1924—1926 nicht beibringen. Dagegen besitzen wir für 1932 wieder durch HABS eine Aufstellung, aus der offenbar ein ganz ähnliches Verhalten hervorgeht. Zu Beginn der Haffkrankheitswelle überwiegen bei weitem die Hafffälle und erst gegen Ende Oktober, als die Hafffälle an Zahl beginnen zurückzugehen, häufen sich die Landfälle derart, daß beide etwa gleich häufig sind.

Bei den engen Beziehungen, die offenbar zwischen dem Haff und der Entstehung der Haffkrankheit bestehen, wurde vielfach untersucht, ob sich auch *Einflüsse von Windrichtung und -stärke*, von Temperaturschwankungen usw. auf den jeweiligen Ausbruch und den Verlauf einer Haffkrankheitswelle nachweisen ließen. Besonders sollen Windrichtung und der Befall bestimmter Ortschaften zusammenhängen, in dem Sinne, daß immer nur dann irgendwo Haffkrankheitsfälle auftreten, wenn der Wind vom Haff auf das Dorf zuweht. Wir finden diese Auffassung mehrfach bei LENTZ, auch bei RIEDEL. Von anderen ist die Richtigkeit dieser Auffassung allerdings bestritten worden. Die mehrfach zitierte WILLERSche Tabelle beweist z. B. eher das Gegenteil: Wie wir früher gesehen haben, lag 1924 der Höhepunkt der Haffkrankheit zwischen dem 4. und 6. September. Zwischen dem 30. August und dem 6. September herrschten aber nach den Pillauer Notierungen ausschließlich östliche Winde. Die zahlreichen Fälle dieser Periode betreffen aber fast nur Peyse und Zimmerbude, also Dörfer am Nordufer. Wenn aber die Auffassung von LENZ richtig wäre, dann hätte man doch in dem ebengenannten Beispiel vorwiegend westliche Winde erwarten sollen.

Bei westlichen bis nördlichen Winden wird Seewasser durch das Pillauer Tief ins Haff gedrückt. Es kommt zu einem Anstau des Haffwassers, der *Pegelstand* des Haffs steigt. Dem Ausbruch der Haffkrankheit soll nun ein Steigen des Pillauer Pegelstandes vorangegangen sein. In der Tat konnte das auch für

die Fälle im Herbst 1926 durch LOCKEMANN nachgewiesen werden. Auch HABS will bei seinen Untersuchungen einen gewissen Zusammenhang zwischen steigendem Pegelstand und Zunahme der Haffkrankheit gefunden haben. Zum Vergleich ziehe ich wieder die Verhältnisse Ende August—Anfang September 1924 heran, wie sie aus der WILLERSchen Tabelle hervorgehen. WILLER bringt zwar nicht die Pegelstände, wohl aber die Stromrichtung im Pillauer Tief. Entsprechend den östlichen Winden wurde in dieser ganzen Zeit nur ausgehender Strom beobachtet. Daraus kann auf einen fallenden Pegelstand geschlossen werden. Demnach bestehen also auch keineswegs klare Beziehungen zwischen Pegelstand und Verlauf der Haffkrankheit. LOCKEMANN und Mitarbeiter kommen auf Grund ihrer Beobachtungen 1924—1926 zu dem Schluß, daß die Haffkrankheit sowohl zu ihrer Vorbereitung wie auch zum Verlauf einer gewissen Wärme und Windruhe bedarf. Nimmt man aber die Verhältnisse bei der Herbstwelle 1932, so möchte man daraus wieder genau das Gegenteil schließen. Seit Ende September 1932 wühlten starke Winde das Haff auf (RIEDEL). Der ganze Oktober, also der Höhepunkt der Haffkrankheit, war sehr stürmisch.

Ähnlich vieldeutig sind die *Beziehungen* zwischen der *Temperatur* und den *Haffkrankheitsausbrüchen*. Daß die Haffkrankheit nicht an bestimmte Jahreszeiten und damit an bestimmte absolute Temperaturen gebunden ist, haben wir gesehen. Lediglich die eigentlichen Wintermonate waren arm an Haffkrankheitsfällen. Ob das aber daran liegt, daß in diesen Monaten die „Haffkrankheitsschädlichkeit“ nicht vorhanden ist, ist ganz ungewiß. Ich erinnere nur daran, daß während der meisten Wintermonate das Haff zugefroren ist. Es ist also leicht möglich, daß in dieser Zeit nur die „Infektionsmöglichkeit“ geringer ist. So gab es im Winter 1932/33 in allen Monaten einige Krankheitsfälle, teilweise auch bei der Eisfischerei. In den Monaten des Haffkrankheitsbeginnes herrschten vielfach auffällig hohe Durchschnittstemperaturen. So war nach BÜRGERS die mittlere Monatstemperatur im Juli, August und September 1932, also vor und zu Beginn der Haffkrankheit, deutlich höher als in den drei vorhergehenden Jahren. Auch der Sommer 1924 soll besonders heiß gewesen sein. Aber das ist wohl nur teilweise richtig. Nach der WILLERSchen Tabelle habe ich die mittleren Monatstemperaturen für 1924 berechnet. Sie betragen im Juli 15,9°, im August 16,8° und im September 14,5°. Für die früheren Monate stehen die Zahlen leider nicht zur Verfügung. Im Vergleich zu den Zahlen, die BÜRGERS von 1929—1932 für die mittleren Julitemperaturen bringt (15,6, 16,6, 17,1, 19,7°), ist die Julitemperatur 1924 aber ziemlich niedrig. Der erste Beginn der Haffkrankheit fällt also keineswegs in einen überdurchschnittlich warmen Monat. Auch die mittlere Augusttemperatur 1924 liegt mit 16,8° doch wesentlich unter dem Mittel von z. B. 1929 und 1932 mit 17,4 bzw. 17,8°. In die erste Septemberhälfte 1924 fiel der Höhepunkt der Haffkrankheit bei einer mittleren Temperatur der entsprechenden Zeit von 15,3°. In der zweiten Septemberhälfte, wo die mittlere Temperatur 13,7° beträgt, geht dann die Haffkrankheitswelle ganz plötzlich stark zurück. Die mittlere Temperatur des ganzen September 1924 lag mit 14,5° wohl überdurchschnittlich hoch. 1926 fallen die Haffkrankheitsfälle vorwiegend in die zweite Septemberhälfte. Die mittlere Temperatur liegt mit 13,2° um $\frac{1}{2}$ ° unter der von 1924. In der ersten Septemberhälfte 1926 betrug die mittlere Temperatur 16,5°, war also ziemlich hoch. 1925 soll der Mai, mit dem Höhepunkt der Welle, sehr warm gewesen sein. Leider fehlt für diesen Monat

die mittlere Temperatur. LOCKEMANN bringt nur die mittlere Mittagstemperatur. Da aber die entsprechenden Zahlen aus anderen Jahren fehlen, ist ein Vergleich nicht recht möglich. Ab Juni sind dann wieder die mittleren Monatstemperaturen bekannt. Im Juni entsprechen sie etwa dem bekannten Durchschnitt, im Juli und August liegen sie aber erheblich über dem Durchschnitt. Trotzdem geht die Zahl der Fälle in diesen beiden Monaten stark zurück. Wir müssen also zugeben, daß die Beziehungen zwischen Temperaturverlauf und Haffkrankheit im wesentlichen noch unklar sind.

Über etwaige Beziehungen zu Änderungen des Luftdruckes und der Bewölkung ist nur sehr wenig bekannt. Dagegen verdanken wir LOCKEMANN und WOLTER Angaben über die *Niederschlagsmengen* für 1924 und 1925. Im Juli 1924 und Mai 1925 lagen die Niederschlagsmengen jeweils 32 mm unter dem Normalwert. Aber im August 1924, auf der Höhe der Haffkrankheit, wird der Normalwert um 140 mm überschritten, während andererseits im Juli 1925, als die Haffkrankheit sehr zurückging, die Niederschlagsmenge ebenfalls 30 mm geringer als normal war. Demnach scheint das Zusammentreffen der Haffkrankheitsausbrüche mit geringen Niederschlägen doch wohl mehr zufällig.

Trotz vieler Bemühungen sind also feste Beziehungen zwischen dem Verlauf der Haffkrankheit und dem Wetter bis jetzt nicht festgestellt. Damit ist natürlich nicht bewiesen, daß solche Beziehungen vollständig fehlen. So geben uns die mittleren Monatstemperaturen oder auch die Mittagstemperaturen in mancher Beziehung ein falsches Bild über den Temperaturverlauf. Es ist beispielsweise durchaus denkbar, daß bestimmte Bewegungen der Temperaturkurve, die in diesen Zahlen nicht zum Ausdruck kommen, sehr wohl einen Einfluß auf die Haffkrankheit gehabt haben.

Tiererkrankungen und Tierversuche.

Zugleich mit den ersten Haffkrankheitsfällen beim Menschen wurde auch über angebliche Haffkrankheit bei Tieren berichtet. So wurde ein besonderes Fischsterben beobachtet. Es konnte aber bald nachgewiesen werden, daß dieses Sterben, das vor allem in der Fischhauser Wiek in der Nähe der Einmündungsstelle des Königsberger Abwässerkanals beobachtet wurde, keinen Zusammenhang mit der Haffkrankheit hatte. Ähnliches Zugrundegehen größerer Fischmengen kommt in den betreffenden Gegenden häufiger vor. Es hängt mit der Einleitung der Königsberger Abwässer in das Haff zusammen. Dieses Abwasser ist reich an faulenden Stoffen mit einer großen Sauerstoffzehrung. Wird das Abwasser durch die Windverhältnisse in stille Buchten getrieben, so geht hier der Sauerstoffgehalt des Wassers so weit zurück, daß *Fische* in großer Zahl ersticken (WILLER). Im übrigen Haff wurde kein Fischsterben beobachtet. Aale, die LOCKEMANN als „haffkrank“ gebracht wurden, litten an Rotseuche oder anderen bekannten Krankheiten. Übereinstimmend wird von fast allen Beobachtern angegeben, daß bei den Fischen keinerlei Zeichen dafür gefunden wurden, daß bei ihnen in der fraglichen Zeit im Frischen Haff eine besondere Krankheit bestand. Die gegenteilige Ansicht von KAISERLING darf wohl als widerlegt gelten.

Über eigenartige Vorgänge in der *Vogelwelt* des Frischen Haffs während der Haffkrankheitswelle 1924—1926 berichtet neben anderen Autoren ausführlich v. BÜLOW bei LOCKEMANN. Im Sommer 1924 starben massenhaft Taucher,

offenbar vorwiegend Haubentaucher, im Bereich des Nordhaffs. 1925 wurden im ganzen Nordhaff nur vereinzelt Taucher beobachtet. Wildenten verließen 1924 das Nordhaff und brüteten hier 1925 nur spärlich. Erst im Herbst 1925 bevölkerte sich allmählich wieder das Nordhaff, das 1926 wieder reichlich von Wassergeflügel belebt war. In der ganzen Zeit soll im Südhauff normales Vogelleben geherrscht haben. Als im September 1926 erneut die Hauffkrankheit ausbrach, konnte v. BÜLOW sich selbst davon überzeugen, daß auch plötzlich wieder ein Tauchersterben einsetzte, das wiederum auf das Nordhaff beschränkt war. Die Enten verließen die Schilfgürtel am Hauffufer und zogen aufs offene Hauff. Irgendwie charakteristische Befunde konnten an den eingegangenen Tauchern nicht erhoben werden. Wasserhühner sollen nach dem ersten Auftreten der Hauffkrankheit im Nordhaff nicht mehr gebrütet haben. Erst 1928 soll sich eine allmähliche Rückwanderung der Taucher, Enten und Wasserhühner bemerkbar gemacht haben (LOCKEMANN). Im Südhauff brüteten sie in dieser Zeit reichlicher als in anderen Jahren. Zur Erklärung der Tatsache, daß Enten an dem Sterben nicht beteiligt waren, weist WILLER darauf hin, daß die Enten umherstreichen, während die Taucher sich mehr an bestimmte Teile eines Gewässers halten, so daß sie also lokal wirkenden Schädlichkeiten mehr ausgesetzt sind als die Enten. Auch 1932 konnten ASSMANN und Mitarbeiter sich wieder von einem Tauchersterben überzeugen. Die Erscheinungen an der Vogelwelt wiederholten sich jedesmal, wenn die Hauffkrankheit unter den Menschen auftrat. Es ist daher sehr naheliegend, anzunehmen, daß sie auch ursächlich etwas mit der Hauffkrankheit zu tun haben.

Am auffälligsten aber waren Erkrankungsfälle bei Säugetieren, unter ihnen vor allem bei *Katzen*. Die Katzenkrankung ist unter dem Namen Katzen-Hauffkrankheit in die Literatur eingegangen und hat in der Ursachenforschung der Hauffkrankheit eine große Rolle gespielt. *Hunde* erkrankten unter ähnlichen Erscheinungen wie Katzen, im ganzen aber seltener, vielleicht weil Hunde am Hauff seltener gehalten werden als Katzen. 1924 und 1925 wurden während der Hauffkrankheit je 2 tote Tümmler bei Groß-Heydekrug und bei Balga ans Ufer gespült (LOCKEMANN). Auf der Nehrung wurden 1932 mehrere tote Füchse gefunden (BÜRGER). Auch von einem tot aufgefundenen Fischotter wurde berichtet (WILLER). Die Todesursache dieser Tiere ist unbekannt. Das *Krankheitsbild der Katzen* dagegen ist eingehend beobachtet worden. Eine besonders ausführliche Schilderung gibt HIERONYMI. Die Krankheit beginnt mit Unlust zu Bewegungen. Die Katzen schleichen langsam umher mit etwas gestäubtem Haar. Der Gang ist stelzend, ataktisch. Der Rücken wird aufgekrümmt, die Hinterbeine vorgeschoben. Die Bewegungen sind kraftlos. Das Tier frißt schlecht, magert ab. Der Gang wird zittrig. Die Tiere knicken in den Gelenken der hinteren Extremitäten ein. Schließlich wird das Hinterteil gelähmt, es wird beim Gehen wie leblos nachgeschleppt. Später kommt es auch zu Lähmung der vorderen Gliedmaßen. Das Tier frißt nicht mehr. Harnverhaltung kann hinzutreten. Die Muskulatur ist entspannt und nicht druckempfindlich. Die Krankheit dauert etwa 4—16 Tage, sie führt oft zum Tode. Die Tiere können sich aber auch wieder erholen. Übrigens können nach eigenen Erfahrungen die Lähmungen der hinteren Gliedmaßen, auch bei offenbar gutem Allgemeinbefinden, eintreten. Rezidive sind nicht selten. Der Urin ist fast in allen Fällen hell und enthält weder bei chemischer noch bei spektroskopischer Untersuchung Blut-

farbstoff. Nur ganz ausnahmsweise wurde Hämoglobinurie beobachtet. Eiweiß wird, wenn überhaupt, nur in Spuren ausgeschieden. Das klinische Bild weicht also in wesentlichen Punkten von dem der menschlichen Haffkrankheit ab. Ja, man kann wohl sagen, daß es mit der menschlichen Haffkrankheit keinerlei Ähnlichkeit hat. Wenn dieses Krankheitsbild trotzdem von den meisten Autoren unbedenklich als Haffkrankheit bezeichnet wurde, so liegt es neben dem zeitlichen Zusammentreffen beider Erkrankungen, vor allem daran, daß nach KAISERLING das *pathologisch-anatomische* und histologische *Bild* dieser *Katzen-erkrankung* weitgehend dem der menschlichen Haffkrankheit gleichen soll. An der Muskulatur besteht nach KAISERLING dieselbe ZENKERSche Degeneration wie beim Menschen, in den Nieren bestehen schwere degenerative Veränderungen mit Verfettungen. In der Leber oft Verfettung der Epithelzellen. Wenn KAISERLING auch bezüglich der Bedeutung der Fettablagerungen in den Nieren einige Bedenken hat, so schließt er doch: „Es dürfte der Fiktion Haffkrankheit eine wohlcharakterisierte anatomische Wirklichkeit gegeben sein.“ KAISERLINGs Schüler, KNUTH, der auch die anatomischen Befunde bei Katzen genauer beschreibt, macht aber bezüglich des diagnostischen Wertes der Veränderungen wesentliche Einschränkungen. Nach ihm sind die Muskelveränderungen der Katzen, auch wenn sie ausgeprägt sind, nur dann für die Diagnose der Haffkrankheit zu verwerten, wenn bekannt ist, „daß die Tiere mit Fischen aus dem Frischen Haff oder Stoffen gefüttert worden sind, die bestimmt oder höchstwahrscheinlich im Erkrankungsgebiet vorkommen bzw. dorthin gelangen“. Diese Einschränkung bedeutet aber, daß nach KNUTH auch die Katzen-Haffkrankheit nicht mit Sicherheit aus dem anatomischen Befund diagnostiziert werden kann. Andere Untersucher fanden aber nicht die weitgehende anatomische Übereinstimmung der Katzen-Haffkrankheit mit der des Menschen. HIERONYMI konnte die von KNUTH und KAISERLING beschriebenen Veränderungen der Muskulatur nicht bestätigen. Nur selten sah er im mikroskopischen Schnitt Muskelfasern, die ihre Querstreifung verloren hatten. Die Nierenveränderungen und die Leberverfettung beschreibt HIERONYMI ähnlich wie die genannten Autoren. Die Größe des Fettgehaltes der Niere und Leber hat aber nach HIERONYMI für die Diagnose der Haffkrankheit keinerlei Bedeutung. HIERONYMI konnte dagegen erhebliche degenerative Veränderungen an den großen Nerven der hinteren und vorderen Gliedmaßen feststellen: Verquellungen des Achsenzylinders, der stellenweise unterbrochen war, ebenfalls Verquellungen in den Markscheidern. Alle diese Veränderungen, vielleicht bis auf die an den Nerven, sollen aber auch bei anderen toxischen Zuständen vorkommen können. HIERONYMI kommt im Gegensatz zu KAISERLING zu dem Schluß: „Die Haffkrankheit der Katzen ist ein fiktiver, aber kein anatomisch wohlcharakterisierter Begriff.“ Ähnlich vorsichtig sprechen sich ASSMANN und Mitarbeiter aus. Auch sie konnten keine eindeutigen histologischen Muskelveränderungen finden. Die Nieren- und Leberbefunde beurteilen sie ähnlich wie HIERONYMI. Die Nervenbefunde konnten sie allerdings nicht bestätigen. Dagegen konnte zu JEDDELOH im Rückenmark histologische Veränderungen nachweisen, die in Ausdehnung und Qualität sehr an die bei der menschlichen spinalen Kinderlähmung gefundenen erinnern. Diese Befunde erklären sehr gut die klinisch nachweisbaren Lähmungen der Katzen.

Es braucht nicht weiter betont zu werden, daß bei der Haffkrankheit des Menschen anatomische Befunde am Nervensystem keineswegs zu erwarten sind,

weil ja bei ihr alle krankhaften neurologischen Erscheinungen fehlen. Gerade diese Befunde am Nervensystem zwingen zu der Frage, ob es sich bei der Katzenkrankung nicht überhaupt um eine ganz andere Krankheit handelt, die mit der Haffkrankheit nichts zu tun hat. Es ist sicher und wird allgemein zugegeben, daß 1926 und auch 1932 in Ostpreußen und auch am Frischen Haff die *Staupe* unter den Katzen herrschte (LOCKEMANN, ASSMANN und Mitarbeiter, BACHMANN, BÜRGERS). Sie trat einmal als katarrhalische Erkrankung, vor allem auch mit Rhinitis und Conjunctivitis auf, dann aber auch ohne katarrhalische Erscheinungen als nervöse Staupe mit Lähmungen. Diese nervöse Form kann nun offenbar dieselben Erscheinungen machen wie die sog. Katzen-Haffkrankheit. Klinisch sind jedenfalls keine Zeichen bekannt, an denen man beide Erkrankungen voneinander unterscheiden könnte¹. Dadurch wird die Frage der Katzen-Haffkrankheit natürlich sehr kompliziert. Ich bin heute geneigt anzunehmen, daß die von mir gefundenen Rückenmarksveränderungen zur Staupe gehören. Da ich aber im Schrifttum über die histologischen Befunde im Rückenmark staupekranker Katzen nichts finden konnte, muß diese Frage noch offen bleiben. Ergibt sich hier vielleicht ein Weg, nervöse Staupe und Katzen-Haffkrankheit zu unterscheiden? Lagen vielleicht KAISERLING tatsächlich haffkranke Katzen vor, während unsere Tiere staupekrank waren? KAISERLING legte großen Wert auf die Feststellung, daß seine charakteristischen Befunde besonders deutlich bei solchen Katzen gefunden wurden, die, ohne daß sie Gelegenheit hatten sonst haffkrank zu werden, mit Harzsäuren vergiftet waren. KAISERLING war der Überzeugung, daß die Haffkrankheit eine Harzsäurevergiftung ist. Wir werden auf diese Hypothese noch ausführlich zurückkommen. Nur so viel sei hier schon gesagt, daß die Harzsäuretheorie der Haffkrankheit heute als widerlegt gelten kann. Das bedeutet aber, daß KAISERLING seine für charakteristisch gehaltenen Veränderungen bei Katzen gefunden hat, die schlechterdings nicht haffkrank sein konnten. Wir kennen also auch keine sicheren pathologisch-anatomischen Merkmale der Katzen-Haffkrankheit. Nach BACHMANN soll man nur bei solchen Tieren Haffkrankheit diagnostizieren dürfen, die sich bei der Leichenöffnung als bakteriologisch steril erweisen. BACHMANN selbst gibt aber zu, daß auch bei Staupe die bakteriologische Untersuchung negativ ausfallen kann.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß zur Zeit eine *einwandfreie Diagnose der Haffkrankheit weder bei der lebenden noch bei der toten Katze gestellt werden kann* und das gleiche gilt auch für die ähnlich verlaufenden Fälle bei Hunden. So groß die Konsequenzen aus dieser Tatsache für die tierexperimentelle Haffkrankheitsforschung auch sind, dürfen wir auf der anderen Seite aber nicht vergessen, daß umgekehrt der Beweis nicht erbracht ist, daß es nun eine Haffkrankheit bei Säugetieren nicht gibt. Es ist doch sehr auffällig, daß jedesmal mit dem Auftreten der Haffkrankheit bei den Haffanwohnern auch eine allerdings anders aussehende Erkrankung bei den Tieren beobachtet wurde. Zwar scheinen beide Erkrankungen in ihrer Ausbreitung nicht genau parallel zu laufen — so sah LOCKEMANN 1925 keine Katzenerkrankungen —, aber der Beginn scheint doch jedesmal zusammenzufallen. Es befriedigt jedenfalls nicht sehr das jedesmalige Zusammentreffen nur für zufällig zu halten. Es erscheint mir durchaus möglich,

¹ Es ist ganz interessant zu wissen, daß nach VÖLKER bei der Hundestaupe auch gelegentlich Hämoglobinurie beobachtet wird.

daß sowohl gewisse Erkrankungsfälle der Vögel wie auch der Katzen und Hunde usw. auf dieselbe Ursache wie die Haffkrankheit der Menschen zurückzuführen sind.

Es ist daher auch nicht verwunderlich, daß man alsbald daranging, *Tierversuche* für die Aufklärung der Haffkrankheitsursache heranzuziehen. Von vorneherein bestehen aber gegen diese Tierversuche erhebliche Bedenken deswegen, weil nach dem Obengesagten die Haffkrankheit bei Tieren nicht sicher diagnostiziert werden kann. Wenn also bei irgendwelchen Tierversuchen Erkrankungsfälle auftreten, so müssen natürlich erstmals solche Erkrankungen ausgeschlossen werden, die sicher keine Haffkrankheit sind. Bei den Erkrankungsfällen, die dann noch übrig blieben und die möglicherweise Haffkrankheit sind, muß nachgewiesen werden, daß sie in einem Parallelversuch, bei dem seiner ganzen Anlage nach das Auftreten von Haffkrankheit von vorneherein unmöglich ist, nicht auftreten. Dieser Parallelversuch muß unter denselben Bedingungen und mit derselben Tierzahl angesetzt werden wie der Hauptversuch. Es müssen, wenn z. B. mit irgendwelchen Extrakten aus dem Frischen Haff gearbeitet wird, im Parallelversuch die gleichen Extrakte etwa aus dem Kurischen Haff verwendet werden, wo keine Haffkrankheit herrschte. Wenn auch diese Bedingung erfüllt ist und wenn auf diese Weise die besondere Giftigkeit eines Stoffes aus dem Frischen Haff oder seiner Umgebung erwiesen ist, dann darf aber daraus noch nicht geschlossen werden, daß dieser Stoff Urheber der Haffkrankheit ist. Denn es ist denkbar, daß Erscheinungen, die an die der kranken Katzen am Haff erinnern, auch durch Stoffe hervorgerufen werden, die zwar nur im Frischen Haff vorkommen, mit der Haffkrankheitsentstehung aber trotzdem nichts zu tun haben. Der *Beweis, daß ein Stoff Urheber der Haffkrankheit ist, konnte nur im Selbstversuch am Menschen* erbracht werden, denn nur beim Menschen ist die Haffkrankheit mit Sicherheit zu erkennen.

Die Zahl der angestellten Tierversuche ist außerordentlich groß. Als Versuchstier diente in erster Linie die Katze, weil bei diesem Tier ja auch eine spontane Haffkrankheit vorkommen sollte und weil sich andere Tiere, wie Kaninchen, Meerschweinchen, Kanarienvögel usw. als offenbar wenig geeignet erwiesen hatten. Bei dem Raum, den diese Tierversuche im Haffkrankheitsschrifttum, vor allem der Haffkrankheitswelle 1932/33 einnehmen, muß ich auf diese Versuche näher eingehen.

1925 wurde besonders von Königsberger Forschern der Verdacht geäußert, die Haffkrankheit werde durch Aalgenuß hervorgerufen. SELTER ernährte Katzen und Kaninchen wochenlang mit rohem Aal, ohne daß bei diesen Tieren irgendwelche Krankheitserscheinungen auftraten. Auch PULEWKA berichtete über Verfütterung von Aalfleisch, Aalmuskelpreßsaft, Aaleingeweiden, Aalköpfen und Aalserum an Katzen, Ratten und Mäusen. Auch bei ihm verliefen alle Versuche negativ. Auch LOCKEMANN konnte 1925 keine Erkrankung mit *Aalfütterung* bei Katzen und Ratten erzielen. Dabei verliefen bemerkenswerterweise in 3 Fällen auch Fütterungsversuche mit Aalgerichten ergebnislos, die vermutlich beim Menschen Haffkrankheit hervorgerufen hatten. Es kam auch nicht zur Erkrankung, wenn er die Katzen im Tretrad stark körperlich anstrengte. Seine Versuche wurden aber 1925 zu einer Zeit angestellt, als die Haffkrankheit schon stark im Abflauen war. LOCKEMANN ließ daher die Versuche 1926 zur Zeit der Haffkrankheit wiederholen. Jetzt erkrankten von 13 im Versuch stehenden

Katzen 3 Tiere mit Muskellähmungen. Bei zweien dieser Tiere fiel die Erkrankung mit einer normal verlaufenden Entbindung zusammen, ein Tier lactierte bei Beginn der Erkrankung seit 8 Tagen. Anzeichen einer genitalen Infektion bestanden nicht. FORTNER hielt diese Erkrankungen für Haffkrankheit. Als beweisend können diese Fälle aber nicht angesehen werden, zumal eines der Versuchstiere an Staupe einging.

Bei der Haffkrankheitswelle 1932/33 kamen aus äußeren Gründen Aale als Verbreiter der Haffkrankheit weniger in Frage. Es wandte sich der Verdacht anderen Fischen zu, besonders dem Zander. Über größere Untersuchungen mit *Zanderfütterung* bei Ratten und Katzen berichtet EICHHOLTZ. 13 Katzen gingen nach einmaliger Fütterung mit den Fischen unter „den typischen Erscheinungen der Haffkrankheit“ zugrunde. Ratten erwiesen sich als weniger empfindlich. Es sollen nicht alle Zander giftig sein. Es konnte keine besondere Giftigkeit eines bestimmten Teiles des Fisches festgestellt werden. Auch gekochte Fische erwiesen sich als giftig. Die Leichenuntersuchung der Katzen durch KAISERLING ergab die von ihm für typisch gehaltenen Veränderungen. Über Kontrollversuche wird nichts mitgeteilt. Sehr umfangreiche Katzenversuche wurden von BÜRGERS, BACHMANN und HETTICHE mitgeteilt. BACHMANN verfütterte an 31 Katzen Zander aus dem Frischen Haff. Die Tiere erhielten teils roh, teils gekocht, teilweise ganze Fische, teilweise nur bestimmte Teile, wie Kopf, Eingeweide usw. oder nur Extrakte aus Fischen. Von diesen Tieren erkrankten 26, davon nur 12 unter den für typisch angesehenen klinischen Erscheinungen, 4 starben an Pneumonie, bei 3 ließ sich eine Streptokokkeninfektion nachweisen und 7 zeigten uncharakteristische klinische Krankheitserscheinungen. 7 Katzen wurden im Kontrollversuch mit Zandern aus dem Kurischen Haff gefüttert. Von ihnen starben 2 Tiere unter Erscheinungen, die nicht an Haffkrankheit erinnerten. Auch die Katzen aus den BACHMANNschen Untersuchungen wurden von KAISERLING untersucht. Bei der Mehrzahl der Tiere wurden die für typisch gehaltenen histologischen Veränderungen gefunden. An 19 weitere Katzen wurden *andere Haffische* verfüttert, wie Brassens, Quappen, Kaulbars, Aale und Plötzen. Von diesen Tieren erkrankten 3 teils an Pneumonie, teils an Streptokokkeninfektionen und 2 an haffkrankheitsverdächtigen Symptomen. BACHMANN selbst ist in der Bewertung seiner Versuche sehr vorsichtig. Bemerkenswert sind jedenfalls die großen Verluste durch bakterielle Infektionen in allen seinen Versuchsreihen. Von 58 Tieren in den Fischfütterungsversuchen starben 11 an Pneumonie und anderen Infektionen. Wenn weiter berücksichtigt wird, daß 51 Katzenversuchen mit Fischen aus dem Frischen Haff nur 7 Kontrollversuche gegenüberstehen, und daß auch von diesen Kontrolltieren, die mit Fischen aus dem Kurischen Haff gefüttert wurden, 2 Tiere eingingen, so dürfte auch aus diesen Versuchen nicht mit Sicherheit zu schließen sein, daß die Fische aus dem Frischen Haff den Katzen schlechter bekommen sind, als ihnen Fische anderer Herkunft unter gleichen Bedingungen bekommen wären.

Auch ASSMANN und Mitarbeiter berichten über Katzenversuche. Diese Versuche wurden so angestellt, daß gesunde Königsberger Katzen in ein Haffdorf, in dem Haffkrankheit herrschte, gebracht wurden. Tiere, die hier fischfrei ernährt wurden, erkrankten nicht. Die Katzen aber, die mit Zander, Quappen und Bleien aus dem Frischen Haff gefüttert wurden, erkrankten in einem großen Prozentsatz unter denselben Zeichen wie die sog. haffkranken Katzen. Bei

diesen Tieren wurden zum Teil die beschriebenen Rückenmarksveränderungen gefunden, die wir aber nicht für spezifisch halten. Fische anderer Herkunft wurden in dieser Versuchsreihe nicht verfüttert. BÜRGERs berichtet dann noch über Fütterungsversuche mit *Quappenleber* und Öl, das aus Quappenlebern extrahiert wurde. Von 12 Katzen, die mit Leber gefüttert waren, starben 9. Sie wiesen klinisch und histologisch die sog. typischen Erscheinungen auf. Interessanterweise starben auch sämtliche 40 weiße Mäuse, die mit Quappenleberöl gefüttert wurden. Quappenleberöl aus Swinemünde und aus dem Kurischen Haff war im allgemeinen ungiftig bis auf eine Versuchsreihe, in der Tiere unter denselben Krankheitserscheinungen erkrankten, obgleich sie mit Quappenleberöl aus dem Kurischen Haff gefüttert waren. Aus dem Quappenleberöl des Frischen Haffs gewonnenen Fettsäuren erwiesen sich im Mäuseversuch als hochgiftig. Allerdings wurden diese Versuche erst Ende 1933 bzw. 1934 angestellt, als die Haffkrankheit bereits erloschen war. Bei der Veröffentlichung der BÜRGERSSchen Arbeit waren seine Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

Wenn wir *alle Fischfütterungsversuche* zusammennehmen und uns die Frage vorlegen, ob durch sie die Frage nach dem Haffkrankheitsgift geklärt ist, so muß diese Frage allein deswegen verneint werden, weil sie im Tierversuch, wie wir gesehen haben, nicht beantwortet werden kann. Versuche an Menschen sind bisher kaum oder nur unzulänglich gemacht. Ich selber habe während der Haffkrankheit 1932 teils am Frischen Haff, teils in Königsberg Fische aus dem Frischen Haff in jeder Form auch roh gegessen, ohne krank zu werden. Aber ein paar negative Versuche besagten natürlich nichts. Mir scheint aber auch noch nicht einmal die Frage eindeutig beantwortet, ob die Fische aus dem Frischen Haff im Tierversuch tatsächlich schlechter vertragen wurden als andere Fische vertragen worden wären. Gegenüber den scheinbar positiven Versuchen der Jahre 1932 bis 33 dürfen die aus dem Jahre 1925 nicht übersehen werden. Die Fütterungsversuche mit Aalen verliefen 1925 sämtlich vollkommen negativ. Dabei sprachen 1925 mindestens genau so viele und genau dieselben Gründe für eine ursächliche Bedeutung des Aalgenusses bei der Haffkrankheitsentstehung, die 1932 für eine ursächliche Bedeutung des Zandergenusses sprachen. Die Forderung nach entsprechend umfangreichen Kontrollversuchen mit Fischen anderer Herkunft ist bis jetzt offenbar von keinem Untersucher erfüllt. Wenn überhaupt Kontrollversuche angestellt wurden, waren sie entweder in der Zahl zu klein oder in ihrem Ergebnis nicht eindeutig.

Außer den Fischen wurden auch viele andere Stoffe, die als Träger des Haffgiftes in Frage kamen, im Tierversuch untersucht. LOCKEMANN untersuchte an verdächtigen Stellen die Luftschichten unmittelbar über der Wasseroberfläche des Haffs. Enten, Kanarienvögel, Ratten, Mäuse, Meerschweinchen, die im Boot mit aufs Haff genommen wurden und bis zu 6 Stunden der *Luft über dem Wasserspiegel* ausgesetzt waren, zeigten keine Vergiftungserscheinungen. Die aus dem Haffschlamm aufsteigenden Blasen wurden aufgefangen und im Laboratorium der Atemluft von Katzen und Meerschweinchen zugesetzt, ohne daß an den Tieren etwas Besonderes bemerkt wurde. BACHMANN und Mitarbeiter verfütterten Haffluftkondensat an 2 Katzen und spritzten es Kaninchen und Mäusen ein, ebenfalls ohne erkennbare Wirkung.

Nach Verfütterung von *Haffwasser* aus der Nähe der Mündung des Königsberger Abwasserkanals traten bei 3 von 4 Katzen in Versuchen von ASSMANN

und Mitarbeitern Erscheinungen wie bei der sog. Katzen-Haffkrankheit auf. BÜRGERS beobachtete bei ähnlichen Versuchen mit Haffwasser keine Erkrankungen. FLURY konnte durch Fütterung von Haffwasser bei verschiedenen Tierarten uncharakteristische Vergiftungserscheinungen hervorrufen.

Eine besondere Bedeutung wurde von vielen Forschern der *Ablauge* der beiden Königsberger *Zellstoffabriken* für die Entstehung der Haffkrankheit beigemessen. LOCKEMANN verfütterte deswegen Zellstoffablauge mit der Schlundsonde an Katzen. Dabei wurde Appetitlosigkeit und Kachexie beobachtet. Nach Injektion bei Meerschweinchen traten an der Einspritzungsstelle Nekrosen auf, die Tiere starben. Haffkrankheitsverdächtige Zeichen wurden aber bei den Tieren nicht beobachtet. Ausgedehnte Versuche mit der Zellstoffablauge machten BACHMANN und Mitarbeiter. Sie verfütterten entgeistete Lauge, belüftete, neutralisierte, neutralisierte und belüftete, Lauge plus Oxydationsmittel sowie Bodenfiltrat von Lauge. Diese Versuche wurden an 25 Katzen gemacht. Die 5 Tiere, die belüftete Lauge erhielten, blieben gesund, in allen übrigen Versuchen traten aber mehr oder weniger häufig Todesfälle ein. Von diesen wurden nur 5 auch klinisch für typische sog. Haffkrankheitsfälle gehalten. 4 dieser Katzen hatten Ablauge plus Oxydationsmittel erhalten. 3 Tiere starben unter uncharakteristischen Erscheinungen, 5 erkrankten an Pneumonie oder Streptokokkeninfektion. Ähnlich mehrdeutig sind die Fütterungsversuche mit *Proben aus dem Königsberger Abwässerkanal*. Dabei waren 7 Katzen im Versuch. Es wurden teils die ablaugereichen nächtlichen Abwässer, teils die Tagesabwässer mit einem erheblich niedrigeren Ablaugengehalt untersucht. 2 Tiere starben an Empyem, ein sog. typischer Haffkrankheitsfall trat auf. Dialysat von Zellstoffablauge wurde von FORTNER und Mitarbeitern an Katzen ohne ein positives Ergebnis verfüttert.

Bei allen geschilderten Tierversuchen mit Zellstoffablaugen oder Königsberger Abwässern wurden Kontrollversuche so gut wie überhaupt nicht durchgeführt. Um eine besondere Giftigkeit der geprüften Flüssigkeiten zu beweisen, hätten ähnliche Substanzen anderer Herkunft in ihrer Wirkung auf Katzen geprüft werden müssen. Erst wenn gleichzeitige Parallelversuche mit Ablaugen anderer Zellstoffabriken oder mit Abwasser anderer Städte negativ ausgefallen wären, würde der Beweis einer tatsächlichen besonderen Giftigkeit der Königsberger Zellstoffablauge oder der Königsberger Abwässer erbracht worden sein.

Die Versuche wurden aber nicht nur mit den Flüssigkeiten selbst, sondern auch mit dem aus ihnen abgeschiedenen *Schlamm* vorgenommen. SELTER injizierte Mäusen Auszüge aus Haffschlamm aus verschiedenen Gegenden des Haffs. Waren diese Auszüge gekocht, so wurden sie reaktionslos vertragen. Nach Einspritzung ungekochter Auszüge starben die Tiere an Sepsis. LOCKEMANN sah bei Schlammfütterung an Katzen und Meerschweinchen keine Krankheitszeichen, die auf Haffkrankheit deuteten. Auch ähnliche Fütterungsversuche von PULEWKA bei jungen Katzen und Kaninchen verliefen negativ. Einspritzung von Schlammextrakten bei Katzen, Ratten und Meerschweinchen führte zu Nekrosen, Fieber und Gastroenteritis (LOCKEMANN). Es dürfte sich wohl um Sepsis gehandelt haben. Besonders interessant sind die Untersuchungen von KAISERLING. Er konnte durch Einspritzung von sterilem oder unsterilem Schlammfiltrat bei jungen Katzen die sog. Haffkrankheit erzeugen. Der Schlamm war an Stellen des Haffs entnommen, wo auch verdächtige Aale gefangen waren.

Kontrollversuche mit Filtraten aus Schlamm, der aus dem Metgether Klärbecken des Königsberger Abwasserkanals stammte, ergaben keine Erkrankung. Die Giftigkeit der Haffschlammproben soll im Laufe der Monate allmählich abgenommen haben. Es ist sehr zu bedauern, daß diese Versuche von KAISERLING, auf deren Bedeutung immer wieder hingewiesen wurde, nicht eingehend veröffentlicht sind. Auffällig ist jedenfalls, daß auch die Einspritzung unsteriler Filtrate zur sog. Haffkrankheit geführt hat und nicht zu Sepsis. Immerhin muß damit gerechnet werden, daß hier tatsächlich eine besondere Giftigkeit der Haffschlammproben vorlag. Während die oben mitgeteilten Fütterungsversuche mit Haffschlamm negativ ausfielen, berichteten ASSMANN und Mitarbeiter über Katzenerkrankungen, die mit Lähmungen usw. einhergingen, in 2 von 3 Fällen, nach Verabreichung von Schlamm, der aus dem Abwasserkanal stammte. EICHHOLTZ aber verfütterte Schlamm der gleichen Herkunft „pfundweise“ an Katzen, ohne daß die Tiere krank wurden. Auch BACHMANN und Mitarbeiter stellten Schlammversuche an. Frischer Schlamm aus dem Moditter Absitzbecken des Abwasserkanals wurde von einer Katze vertragen, dagegen starb ein anderes Tier, das mit Trockenschlamm derselben Herkunft gefüttert war, unter uncharakteristischen Erscheinungen. Schlamm von der Kanalmündung wurde teils gut vertragen, teils starben Tiere, die mit Ätherextrakten dieses Schlammes gefüttert wurden, unter uncharakteristischen Symptomen. Schlamm aus dem Haff selbst wurde, bis auf einen Todesfall an Streptokokkeninfektion, von mehreren Katzen gut vertragen. Ein einziges Kontrolltier, das mit Schlamm aus dem Kurischen Haff behandelt war, blieb ebenfalls gesund. FLURY konnte, wie mit Haffwasser, so auch mit Haffschlamm bei Tieren uncharakteristische Vergiftungen erzeugen. FLURY und NEUBERGER erzielten bei Katzen und Meerschweinchen einen anaphylaktischen Shock, wenn sie geringe Mengen von sterilem Schlammextrakt solchen Tieren intravenös spritzten, die entweder vorher längere Zeit mit Schlammauszügen gefüttert waren, oder solche vorher injiziert erhalten hatten.

Wenn wir alle Ergebnisse der Schlammprüfungen zusammennehmen, so kommen wir auch hier durchaus nicht zu einem klaren Bild. Die Ergebnisse der einzelnen Forscher widersprechen sich teilweise sehr. So ist der Abwasserkanalschlamm nach ASSMANN und Mitarbeitern giftig, nach EICHHOLTZ vollständig ungiftig. KAISERLING benutzte Abwasserkanalschlamm als Kontrolle gegenüber seinen positiven Versuchen mit Haffschlamm. Er konnte keine Giftigkeit des Abwasserkanalschlammes feststellen. BACHMANN und Mitarbeiter erzielten weder mit Abwasserkanalschlamm noch mit Haffschlamm sog. Katzen-Haffkrankheit. Allerdings gingen auch bei diesen Versuchen mehrere Tiere ein. So scheint mir auch in der Frage der besonderen Giftigkeit des Haffschlammes und des Schlammes aus dem Abwasserkanal noch vieles unklar zu sein.

Zur Klärung der Frage, ob die Haffkrankheit übertragbar ist von einem Menschen auf den anderen oder aufs Tier oder zwischen Tieren wurden *Einspritzungsversuche mit Blut und Urin* gemacht. LOCKEMANN spritzte Blut eines frisch Haffkranken einer Ratte ohne ein positives Ergebnis ein, Katzen und Meerschweinchen vertrugen intraperitoneale Seruminjektionen von Haffkranken. ASSMANN und Mitarbeiter konnten die für typisch gehaltenen Erscheinungen bei Katzen hervorrufen sowohl mit Einspritzung von Blut haffkranker Menschen wie auch mit Blut erkrankter Katzen. Intraperitoneale Einspritzung von Blut eines haffkranken Menschen bei einem Rhesusaffen dagegen wurde gut

vertragen (ASSMANN). BÜRGERS und Mitarbeiter konnten diese Ergebnisse der ASSMANNschen Katzenversuche bei Kaninchen, Katzen, Affen, Mäusen und Kanarienvögeln nicht bestätigen, gleichgültig, ob sie Blut vom Menschen oder der kranken Katze nahmen. Nur eine Katze erkrankte, zwar nicht mit den typischen klinischen Erscheinungen, aber mit einem sog. typischen histologischen Befund. Die Blutübertragungsversuche führten also zu keinem eindeutigen Ergebnis. Die mit Urin angestellten Versuche verliefen dagegen sämtlich negativ bei Verfütterung wie auch bei Einspritzung bis auf einige banale Infektionen, die nach Einspritzung beobachtet wurden (LOCKEMANN, BÜRGERS). Versuche von NEUBERGER bei Katzen und Meerschweinchen mit parenteraler Zufuhr von Urin haffkranker Patienten anaphylaktische Symptome hervorzurufen, gelangen nicht.

Die sog. Harzsäuretheorie der Haffkrankheitsentstehung wurde von STOELTZNER auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse aufgestellt. Auf diese Theorie wird bei Besprechung der übrigen Theorien ausführlich eingegangen. Hier werden nur die Ergebnisse der entsprechenden Tierexperimente mitgeteilt. Es wurden Aale, die aus dem Kurischen Haff stammten, im Aquarium mit *Harzseifen* vergiftet. Diese vergifteten Aale sollten die typischen Zeichen der Aal-Haffkrankheit gezeigt haben. Sie schwammen unsicher und torkelnd. Ich habe schon weiter oben darauf hingewiesen, daß als sicher gelten kann, daß eine Haffkrankheit bei Fischen nicht vorkommt. FLURY bezeichnet die Mitteilung über haffkranke Aale als „geradezu grotesk“. Mit so vergifteten Aalen wurden 10 Katzen gefüttert. Alle 10 Katzen, die nie im Gebiet des Frischen Haffs gewesen waren, erkrankten unter den Zeichen der sog. Katzen-Haffkrankheit. Histologisch wurde bei diesen Tieren, wie bereits erwähnt, von KAISERLING ebenfalls typische Haffkrankheit diagnostiziert. Kontrollversuche wurden von STOELTZNER nicht mitgeteilt. Später hat STOELTZNER noch einmal die gleichen Versuche vorgenommen. Das zweitemal gelangen sie aber nicht so prompt, es traten nicht die typischen klinischen Erscheinungen auf, der histologische Befund soll aber auch bei diesen Tieren typisch gewesen sein. Die Versuche von STOELTZNER sind mehrfach nachgeprüft worden, zum Teil unter peinlicher Einhaltung der STOELTZNERSchen Versuchsvorschriften. Es gelang keinem Untersucher, die STOELTZNERSchen Ergebnisse zu bestätigen. FORTNER, OTTO und v. BÜLOW konnten zwar ebenfalls Fische leicht mit Harzsäuren vergiften — dagegen vertrugen Katzen sowohl die vergifteten Fische wie auch direkt verfütterte Harzsäuren bzw. -seifen. Auch BACHMANN gelang es nicht, die Versuche zu reproduzieren, einige seiner Tiere starben an uncharakteristischen Erscheinungen. Diese Ergebnisse stehen übrigens vollständig im Einklang mit den Erfahrungen der menschlichen Pathologie. Harzsäuren werden von Menschen in verhältnismäßig großen Dosen anstandslos vertragen.

Es wurden noch einige weitere chemisch wohlcharakterisierte Substanzen in ihrer Wirkung auf Katzen untersucht. Von 6 Tieren, die von BACHMANN mit *phenylhydrazin* vergifteten Aalen gefüttert wurden, starben 2 unter uncharakteristischen Erscheinungen. 1 *vanillin* vergiftete Katze zeigte klinisch wie histologisch die typischen Zeichen der sog. Katzen-Haffkrankheit. Der gleiche Befund wurde auch bei 2 von 4 Katzen erhoben, die mit *Pyrogallol* vergiftet waren. Diese Tatsache ist deswegen so bemerkenswert, weil, wie BACHMANN selbst betont, Pyrogallol als Haffkrankheitsgift nicht in Frage kommen kann,

da es in der Zellstoffablage nicht vorkommt. Gerade die Pyrogallolvergiftung der Katze zeigt so recht deutlich, auf wie schwachen Füßen die ganzen Katzenversuche zur Ergründung der Haffkrankheitsentstehung stehen.

Aus den Tierbeobachtungen und -versuchen können also *folgende Schlüsse* gezogen werden: Es ist wahrscheinlich, daß dieselbe Schädlichkeit, die beim Menschen die Haffkrankheit hervorruft, auch bei Tieren zu Erkrankungen führen kann. Das darf sowohl für einige Vogelarten wie auch für eine Reihe von Säugtieren angenommen werden. — Es bestehen übrigens keine Anzeichen dafür, daß eine Haffkrankheit auch bei Wiederkäuern und bei Pferden vorkommt. — Wir können diese „Tier-Haffkrankheit“ aber bis jetzt noch nicht sicher von anderen Krankheitszuständen unterscheiden. Die zahlreichen *Tierversuche haben*, wenn man sie alle zusammen betrachtet, *bisher für keinen Stoff und für kein Produkt des Frischen Haffs den Beweis einer besonderen Giftigkeit gegenüber entsprechenden Stoffen und Produkten anderer Herkunft erbracht*. Dieser Schluß widerspricht zwar den Anschauungen der meisten Forscher, die sich experimentell mit der Erforschung der Haffkrankheit beschäftigt haben. Trotzdem ist meines Erachtens ein anderer Schluß nicht möglich, wenn man die Ergebnisse aller bekanntgewordenen Versuche und Untersuchungen zusammenstellt. Da es den meisten Autoren als erwiesen gilt, daß jedenfalls Fischfütterung bei Katzen zu Haffkrankheit geführt hat, möchte ich auch hier noch einmal betonen, daß alle entsprechenden Tierversuche während der Haffkrankheitswelle 1925 vollkommen negativ ausgefallen sind, und daß die scheinbar positiven Versuche 1932/33 sich auch anders erklären lassen (Staupe). Da die Haffkrankheit bei Tieren nicht sicher diagnostiziert werden kann, kann die Frage, ob ein Stoff die spezifische Schädlichkeit der Haffkrankheit enthält, bis jetzt im Tierversuch nicht beantwortet werden. Die Tierversuche haben bis jetzt keinen wesentlichen Beitrag zur Klärung der Frage nach der Entstehung der Haffkrankheit gebracht.

Ätiologie der Haffkrankheit.

Der erste Eindruck, den ein jeder Beobachter der Haffkrankheit hat, ist, daß die Menschen sich ihre Haffkrankheit ganz vorwiegend auf dem Haff selbst holen. Dieser Eindruck war fast zwingend, wenn man sah, wie die Haffkranken von ihren Booten an Land geholt wurden und wie andere Fischer erkrankten, wenn sie nach dem Fischfang noch mit ihren Booten beschäftigt waren. Wir haben gesehen, daß im Haffgrund mancherlei Fäulnisvorgänge stattfinden können. Dadurch kann die Luft über dem Wasser unter Umständen auch besondere Gerüche annehmen. Was liegt näher, als daß die Ursache der Haffkrankheit in gasförmigen Schädlichkeiten gesucht wurde. In den ersten Arbeiten über die Haffkrankheit finden wir fast ausschließlich die Annahme der Gasnatur des „Haffgiftes“. LENTZ, ein besonders eifriger Verfechter der „*Gastheorie*“, hält die Annahme für zwingend notwendig, daß ein unbekanntes Gas die Ursache der Haffkrankheit ist. Dafür sollte besonders die Tatsache sprechen, daß die Haffkrankheit immer nur in den Orten gehäuft auftrat, denen gerade durch entsprechende Winde die Haffluft zugetragen wurde. Wir haben oben gesehen, daß es sich hier um einen Beobachtungsfehler handelt. WOLTER glaubt mit seiner bereits erwähnten Statistik die Gasnatur des Haffgiftes erwiesen zu haben. Von seinen 502 Fällen wohnten nur 25 weiter als 1 km vom Haff entfernt.

Diese Tatsache, zusammen mit der großen Erkrankungsanzahl der Fischer (314 von den 502 Fällen), soll sich nach WOLTER nur so erklären lassen, daß „eben vorzugsweise nur solche Personen erkrankt sind, die sich der über dem Haff lagernden gasförmigen Krankheitsursache ausgesetzt haben“. Diese Statistik vernachlässigt aber völlig die Morbidität der verschiedenen Menschengruppen. Bei den Baggerarbeitern, die doch auch auf dem Haff arbeiten, ist die Morbidität außerordentlich gering. Sie ist nicht größer als etwa bei den Landarbeitern. Erkrankungen bei Paddlern und den vielen Sportseglern kamen nicht vor. Deswegen wurde besonders von LENTZ die Hilfsannahme gemacht, die Schädlichkeit befinde sich nur in den untersten Luftschichten unmittelbar über dem Wasser. Und es sollten daher auch nur die Fischer erkranken, die sich beim Einziehen der Netze auf die Wasseroberfläche herausbückten. Diese Behauptung konnte oben bereits widerlegt werden. Überhaupt scheint mir diese Hilfsannahme wenig überzeugend. Denn einmal wird von diesen Autoren angenommen, die Schädlichkeit könne mit der Luft bis 20 km weit über Land getrieben werden (Fälle in Hermsdorf und Lauterbach nach LENTZ). Auf der anderen Seite soll bereits in einer Höhe von 1—2 m über dem Wasserspiegel das „Gift“ nicht mehr vorkommen (LENTZ), wo doch die ständigen Winde auf dem Haff — in der WILLERSchen Tabelle sind beispielsweise während des Höhepunktes der Haffkrankheitswelle vom 2.—6. September 1924 morgendliche Windstärken von 3—5 eingetragen — die Luft gut durcheinandermischen werden. So bestechend die Gastheorie auf den ersten Blick erscheint, so lassen sich also doch gegen sie wichtige Einwände machen.

Ein gasförmiges Haffgift müßte wohl durch chemische Umsetzungen, sagen wir z. B. Fäulnisvorgänge im Haffgrund, entstehen. Fäulnisvorgänge gibt es in vielen Gewässern, ohne daß sie zu Krankheiten geführt hätten. Im Frischen Haff liegen die Dinge aber insofern besonders, als die erheblichen Verunreinigungen mit den Königsberger Abwässern und denen der beiden Zellstoffabriken hinzukommen. Diese Verhältnisse sind oben ausführlich besprochen. Der Verdacht richtete sich vor allem gegen den Arsengehalt der Abwässer. Das „Haffgift“ sollte eine *gasförmige Arsenverbindung* sein. In dieser Richtung wurden umfangreiche Untersuchungen vorgenommen. Diese Untersuchungen verliefen zunächst positiv. Arsen wurde im Haffwasser, im Schlamm, im Blut und Urin der Haffkranken, in Haffischen und vor allem auch in Luft nachgewiesen, die durch Haffwasser geleitet war. Damit erschien also auch der besonders wichtige Nachweis flüchtiger Arsenverbindungen im Haffwasser gelungen. Diese Untersuchungen wurden 1924 von JUCKENACK und BRÜNING angestellt. Die sog. Arsentheorie der Haffkrankheit wurde daraufhin, besonders von LENTZ, verteidigt. Die JUCKENACKSchen Untersuchungen wurden in großem Umfang von LOCKEMANN und seinen Mitarbeitern wiederholt. Unter verschiedensten Bedingungen gelang es ihnen niemals, auch nur Spuren flüchtiger As-Verbindungen im Haffwasser nachzuweisen. Weiter aber gelang es LOCKEMANN — wie mir scheint überzeugend — nachzuweisen, daß das positive Ergebnis JUCKENACKS lediglich auf einer Verunreinigung der benutzten Chemikalien beruhte. Bedeutungsvoll sind auch die Untersuchungen MEERWEINS, der vom März bis Juli 1925, also zu einer Zeit, als es ziemlich viel Haffkranke gab, mit einer automatischen Einrichtung ununterbrochen die Luft über dem Haff auf arsenhaltige Verbindungen filtrierte und dabei ein vollständig negatives Resultat hatte. Dazu kommen aber noch einige andere sehr gewichtige Einwände gegen

die Arsentheorie. Daß die Haffkrankheit eine einfache Arsenwasserstoffvergiftung ist, konnte nach dem Krankheitsbild ohne weiteres ausgeschlossen werden. Man sprach also von unbekannt organischen Arsenverbindungen. Nun wird aber die Giftigkeit in Frage kommender organischer As-Verbindungen von verschiedenen Autoren lebhaft bestritten. So bleiben Mäuse und Meerschweinchen in einer Atmosphäre, die reichlich Arsenverbindungen enthält, die durch den Pilz *Penicillium brevicaula* gebildet wurden, ganz gesund, solange man dafür sorgt, daß genügend Sauerstoff vorhanden ist (JOACHIMOGLU und SPINNER). Ein so ausgezeichnete Kenner der Giftgase, wie FLURY, hat schwerste Bedenken gegen die Arsentheorie. Die niederen Vertreter der organischen Arsenverbindungen seien leicht oxydierbar, während die „höhermolekularen“ wenig flüchtig seien. Die Wirkung von Hunderten bekannten Arsenderivaten erinnere nicht an die Haffkrankheit. Einen weiteren schweren Stoß erhielt die Arsentheorie als GOY und RUDOLF nachwiesen, daß der As-Gehalt des Wassers und des Schlammes im Frischen Haff dieselbe Größenordnung hat wie im Kurischen Haff. LOCKEMANN konnte zeigen, daß die As-Werte des Frischen Haffs dieselbe Größenordnung haben wie die der Berliner Gewässer. Nur im Abwässergraben selber liegen die As-Werte wesentlich höher. Der As-Gehalt der Fische kann als „physiologisch“ bezeichnet werden. Dasselbe gilt für die Befunde im Blut und Urin haffkranker Menschen. Als nur mehr arsenarmer Schwefelkies in den Zellstoffabriken verwandt wurde, nahm zwar der As-Gehalt des Abwasserkanals erheblich ab. Im übrigen Haff aber stiegen die Werte in den Grundproben eher an. Rückblickend kann also festgestellt werden, daß die As-Gastheorie im wesentlichen auf den Befunden von JUCKENACK und BRÜNING gegründet ist. Diese Befunde beruhen aber sehr wahrscheinlich auf einem Untersuchungsfehler. Es darf daher wohl mit MATTHES gesagt werden, daß die As-Theorie jeder Stütze entbehrt.

Die Annahme, daß das Haffgift gasförmig ist, ist damit aber nicht widerlegt, wenn auch die oben für die Gastheorie angeführten Beweisgründe wenig stichhaltig erscheinen. Allerdings, die Haffkrankheitsfälle, die in Königsberg einwandfrei festgestellt wurden, können wohl kaum auf Gaseinatmung zurückgeführt werden. Trotzdem haben auch diese Fälle Beziehungen zum Frischen Haff. Soweit uns bekannt ist, haben sämtliche Personen, die, ohne mit dem Haff in Berührung gekommen zu sein, haffkrank wurden, kurz vorher Haffische gegessen. Die eifrigen Verfechter der Gastheorie haben zur Erklärung dieser Fälle die Annahme gemacht, daß das gasförmige Haffgift auch von Fischen gespeichert werden kann. Wir werden auf diese Frage noch zurückkommen. Zur Zeit steht die „Fischtheorie“ der Haffkrankheitsentstehung ganz im Vordergrund.

Es ist ganz interessant, daß 1924 die *Fischtheorie* allgemein abgelehnt wurde mit der Begründung: Der größere Teil der Haffische wird in der Provinz gegessen. Sind die Fische Träger des Haffgiftes, so müßten in Königsberg viele Haffkrankheitsfälle aufgetreten sein. 1924 wurden aber in Königsberg, soweit wir wissen, überhaupt keine Fälle beobachtet. Die Situation änderte sich, als 1925 die ersten Fälle in Königsberg bekannt wurden, die, wie gesagt, lediglich auf dem Umweg über den Genuß von Haffischen, und zwar zunächst von Aalen, mit dem Haff in Berührung gekommen waren. Auf Grund dieser Fälle waren selbst die eifrigsten Anhänger anderer Theorien davon überzeugt, daß Aale die Haffkrankheit unter Umständen übertragen können. Die Königsberger Haffkranken hatten

teilweise sehr große Portionen Fisch gegessen. Sollte die Haffkrankheit vielleicht nur nach Genuß großer Fischmengen auftreten können, nach Mengen, wie sie in der Stadt im allgemeinen nicht gegessen werden? Wie groß ist überhaupt der *Fischgenuß der Haffanwohner*? Diese wichtige Frage finden wir in der schon mehrfach zitierten Arbeit von HABS, wenigstens für das Dorf Peyse, bearbeitet. Wir dürfen annehmen, daß die Verhältnisse in den anderen Haffdörfern grundsätzlich ähnlich liegen. HABS teilt den Verbrauch einer Fischer- und einer Landarbeiterfamilie (Menschen, die an Land arbeiten) pro Kopf an Kartoffeln, Zucker, Mehl, Brot, Fleisch, Butter, Schmalz und Margarine mit, errechnet aus dem Durchschnitt von jeweils 10 Familien. Dabei ergibt sich ein ähnlicher Verbrauch in beiden Gruppen. Nur ist der Verbrauch von Kartoffeln, Mehl, Fleisch und Schmalz in den Landarbeiterfamilien etwas geringer. Es ergibt sich ein täglicher Calorienverbrauch pro Kopf einer Fischerfamilie von 2600, pro Kopf einer Arbeiterfamilie von 2300. Dazu kommen dann noch die gegessenen Fische. Der Verbrauch an Fischen läßt sich nicht zahlenmäßig genau erfassen. Eine Fischerfamilie mit 2 Erwachsenen und 5 Kindern z. B. verzehrte bei täglich 2—3 Fischmahlzeiten 8 Pfund Fisch pro Tag. Dieser Wert dürfte vom Durchschnitt nicht sehr abweichen. Aber auch der Fischgenuß einer Landarbeiterfamilie dürfte in derselben Größenordnung liegen. Denn Fische sind in den Haffdörfern das billigste Nahrungsmittel. Würden die Landarbeiter wesentlich weniger Fisch essen als die Fischer, so müßten sie ihren Energieverbrauch, der von dem der Fischerbevölkerung nicht sehr abweichen kann, auf anderem Wege decken. Ihr Verbrauch an Brot und Kartoffeln usw. ist aber nicht größer als der der Fischer. Andererseits ist aber sogar sicher, daß gerade zur Zeit der Haffkrankheit — wenigstens im Herbst 1932 — der Fischgenuß der Landarbeiter eher größer war als sonst, weil sie die Fische wegen Absatzschwierigkeiten oft von den Fischern geschenkt bekamen. Die Haffbevölkerung glaubte vielfach nicht recht an die Fische als Träger des Haffgiftes, weil ja Frauen und Kinder, die sich auch vorzugsweise von Fischen ernähren, kaum erkrankten. Es ist vielfach die Ansicht geäußert worden, Kinder erkrankten nicht, weil sie weniger Fisch aßen als Erwachsene. Die Auffassung ist sicher falsch. Kinder im Wachstumsalter essen, wie jeder weiß, oft mehr als ein Erwachsener. Ohne Zweifel wurde in vielen Fischerfamilien der Fischgenuß während der ganzen Haffkrankheitswelle nicht eingeschränkt. Der Fischverzehr der Fischer selber ist verschieden, je nach der Fangart, die sie betreiben. Und diese wieder hängt von der Jahreszeit ab. Während der Keitelzeit vom Juni bis September sind die Fischer die ganze Woche auf dem Haff. Sie kommen erst zum Sonntag wieder in ihren Hafen. Es wird daher die Verpflegung für die ganze Woche mitgenommen. Nähere Angaben darüber finden sich bei HABS. Selbstverständlich wird von dem gefangenen Fisch reichlich gegessen, gekocht, gebraten und Aale auch roh. Anders aber ab Oktober. Jetzt fahren sie immer nur für einen halben Tag aus. Dabei nehmen sie Brote mit. Warme Mahlzeiten nehmen sie nur zu Hause ein. Rohe Fische werden auch nicht mehr gegessen. In dieser Zeit essen die Fischer also eher weniger Fisch als ihre Angehörigen zu Hause.

Diese Aufstellung spricht also eigentlich nicht sehr für die Fischtheorie. Jedenfalls gibt sie keine Erklärung für die sehr ungleiche Morbidität der verschiedenen Gruppen der Haffanwohner. Ja es wurde sogar behauptet, daß mehrere erkrankte Fischer angegeben hätten, sie aßen gar keine Fische. Daraus

wurde dann der Schluß gezogen, daß Fischgenuß keine notwendige Voraussetzung der Haffkrankheitsentstehung sei. Hiergegen hat besonders LOCKEMANN eingewandt, daß es ganz unglauhaft sei, wenn Fischer behaupten, daß sie keine Fische äßen. Solche Angaben sind zweifellos nur in der verständlichen Absicht gemacht, nichts auf die Fische kommen zu lassen. Es gilt meines Erachtens heute wie früher uneingeschränkt der sehr wichtige Satz, daß *bis jetzt kein Fall von Haffkrankheit bekanntgeworden ist, bei dem sich Fischgenuß kurz vor Beginn der Erkrankung mit Sicherheit ausschließen läßt*. Dieser Satz ist deswegen so bedeutungsvoll, weil er eigentlich die einzige uns bisher bekannte Tatsache enthält, die alle Fälle von Haffkrankheit miteinander verbindet. Er verliert auch nicht dadurch an Bedeutung, daß er die Haffkrankheitsverbreitung keineswegs restlos klärt. Für die Haffkrankheitsfälle weiter ab vom Haff, etwa in Königsberg, gibt es kaum eine andere Erklärungsmöglichkeit, als daß sie durch den Genuß von Hafffischen entstanden sind. Gerade in diesen Fällen ließ sich ausnahmslos der unmittelbar vorhergehende Fischgenuß nachweisen. Und zwar kamen die verschiedensten Fischarten in Frage. Der Fischgenuß war oft überreichlich. Die Fische wurden in den verschiedensten Zubereitungen gegessen, gekocht, gebraten, in Gelee oder auch geräuchert, nur ausnahmsweise roh.

Roh wird eigentlich nur der Aal gegessen, und zwar in Form eines sehr schmackhaften Salates. Der Aal wird wie eine Gurke in feine Scheiben geschnitten und mit Essig, Pfeffer und Salz usw. zurechtgemacht.

1924—1926 kam vor allem der Aal als Überträger der Haffkrankheit in Frage.

Der Aal wird im Haff in sehr großen Mengen gefangen. So wird der Ertrag in der Zeit vom 1. Mai bis 15. Oktober 1926 auf 500000 kg geschätzt. Der Aal wird ab April bis etwa Ende Juli (LOCKEMANN) vorwiegend in den flachen Uferwässern, sog. Holmen, in Säcken und Körben gefangen. Ab Ende Juli zieht der Aal ins tiefere Wasser. Hier wird er vor allem von den großen sog. Angelkähnen aus mit dem Keitelgarn gefangen. Das ist ein Schleppnetz, das nur von einem Kahn gezogen wird. Diese *Fangmethode* ist nur vom 1. Juni bis 30. September erlaubt. In der Keitelzeit bleiben die Fischer die ganze Woche auf dem Haff. Sie entfernen sich dabei weit von ihrem Heimatsort. Im Spätherbst werden nur mehr wenig Aale gefangen. Ab Oktober sind kaum noch Aale zu erhalten. Ab Oktober, also nach beendeter Keitelzeit, werden vor allem Zander gefangen, dann aber auch Kaulbarse, Quappen, Bressen usw. 1932 kam also Aalgenuß als Haffkrankheitsursache kaum mehr in Frage. Meist gaben die Kranken an, vorher Zander gegessen zu haben. Alle diese Fische werden vorwiegend oder ausschließlich auf dem offenen Haff gefangen. Der Fang geschieht von größeren Kähnen, sog. Garnsicken, aus mit dem großen sog. Herbstgarn. Dieses Netz wird von zwei Fahrzeugen gezogen. Aus einer Aufstellung bei LOCKEMANN ist zu entnehmen, wie die großen Kähne, Angelkähne und Garnsicken, sich auf die Dörfer des Unterhaffs bis zur Linie Passarge—Narmeln verteilen: 91 entfallen auf das Nordufer von Fischhausen bis Groß-Heydekrug, in Brandenburg sind es 10, in Alt-Passarge 12 und in Rosenberg und Deutsch-Bahnau nur 4 und 2. Es ist immerhin sehr bemerkenswert, daß in den Dörfern, die die größte Zahl großer Kähne besitzen, und die daher vorwiegend den Fang auf dem offenen Haff betreiben, die Haffkrankheit in allen Wellen am stärksten verbreitet war, und zwar nicht nur absolut, sondern offenbar auch relativ zur Bevölkerungszahl. Weiter ist es in diesem Zusammenhang

auffällig, daß 1925 im Mai die Haffkrankheit vor allem am Südufer verbreitet war. Hier wird besonders die Holmfischerei betrieben. Am Nordufer traten aber erst mit Beginn der Keitelzeit reichlichere Fälle auf, also zu einer Zeit, als die großen Kähne in Tätigkeit traten.

Sobald man in den Fischen die eigentlichen Träger des Haffgiftes sucht, ist für die Erfassung des Krankheitsherdes nicht so sehr die Zahl der Krankheitsfälle in den einzelnen Dörfern von Bedeutung als vielmehr die Herkunft oder der *Fangort der Fische*. Der Fangort ist bei den Holmaalen und bei den im Herbst gefangenen Fischen leicht festzustellen. Wenn die Fischer täglich aufs Haff fahren, werden sie aus Zeitersparnis nur in der näheren Umgebung ihres Heimathafens fischen. In der Keitelzeit ist der Fangort der Fische dagegen kaum zu bestimmen, weil die Fischer ja die ganze Woche draußen sind und in allen Gebieten des Haffs fischen. In der Herbstwelle 1932, die erst nach der Keitelzeit richtig begann, war also die Bestimmung des Fangortes der Fische leicht möglich. HABS hat diese Erhebungen gemacht. Seine Aufstellung gewinnt ihren Wert erst durch die Tatsache, daß außer den Aalen, die aber im Herbst 1932 nicht mehr gefangen wurden, die Hafffische ihren Standort festhalten. Das kann z. B. daraus geschlossen werden, daß ansteckende Erkrankungen oft nur bei Fischen in einem kleinen umschriebenen Bezirk gefunden werden. HABS teilt das Haff in 4 Fangbezirke ein (s. Abb. 1). Bei den Fischern, die im Fangbezirk 2 fischten, das ist das Haff etwa zwischen Peyse, Kahlholz und Neutief, betrug die Morbidität 20%, im Bezirk 1, der sich östlich an den zweiten Bezirk anschließt, betrug sie 3%, im Bezirk 3, westlich vom 2. Bezirk bis zur Höhe von Narmeln, 2% und im Oberhaff 1%. Von den 31 Landfällen aßen 23 Fische ebenfalls aus Fangbezirk 2, 2 aus Bezirk 1 und 6 aus dem 3. Bezirk. Damit ist wohl eindeutig der Fangbezirk 2 als eigentlicher Herd der Haffkrankheitsentstehung erwiesen, und zwar auch, wenn man annimmt, daß das Haffgift in anderer Form als durch Fische von den Fischern auf dem Haff aufgenommen wird. Jedenfalls gilt das für 1932. Aber zu einem ähnlichen Schluß kam LOCKEMANN schon 1927.

Daß die Fische, die für die Übertragung der Haffkrankheit in Frage kamen, selber gesund waren, haben wir oben schon gesehen. Es gibt offenbar keine Haffkrankheit bei den Fischen. Die *Suche nach der Schädlichkeit in den Fischen* wurde in verschiedenen Richtungen vorgenommen. Es war schon früher bekannt, daß *Aalserum* bei parenteraler Verabreichung sehr giftig für Säugetiere ist. Entsprechende Versuche zeigten jedoch, daß die Giftigkeit des Serums der Haffaale nicht größer ist als das anderer Aale, insbesondere konnte gezeigt werden, daß Aalserum per os ganz ungiftig ist (PULEWKA, LOCKEMANN). Überhaupt ist es sehr wahrscheinlich, daß nur ein Teil der gefangenen Fische das Haffgift enthält. Diese Annahme wird dadurch nahegelegt, daß aus einem größeren Kreis von Personen, die von einem Fischgericht gegessen hatten, oft nur eine Person erkrankte, während die anderen, die genau so viel davon gegessen hatten, gesund blieben. Diese Tatsache ließ sich durch verschiedene Disposition allein wohl kaum erklären. Die Vorstellung, daß *Fische* das „Haffgift“ von außen aufnehmen und es *speichern*, macht keine Schwierigkeit, zumal wir aus Experimenten von LOCKEMANN wissen, daß im Aquarium eine Reihe von differenten Stoffen aus dem Wasser in Aalen leicht angereichert werden können. Nun haben ohne Zweifel die Fische theoretisch reichliche Möglichkeit, ungewöhnliche Stoffe

aufzunehmen. Der vermutliche eigentliche Herd der Haffkrankheit im Nordhaff fällt nämlich im wesentlichen zusammen mit der polyhalinen Zone WILLERs und mit dem Gebiet der größten Verschmutzung durch die Königsberger Abwässer, die auch die Ablaugen der beiden Zellstoffabriken enthalten. Wir haben bereits gesehen, wie gerade die Durchmischung der Abwässer mit salzreichem Wasser zu reichlichen Ausfällungen führen kann. Das alles legt den Gedanken sehr nahe, daß eine von den Fischen aufgenommene *Schädlichkeit* irgendwas *mit den Abwässern zu tun* hat. Dabei besteht die Möglichkeit, daß die Schädlichkeit außerhalb des Fischkörpers gebildet wird und vom Fisch unverändert gespeichert wird. Es ist aber auch denkbar, daß sie erst im Fischkörper aus aufgenommenen Vorstufen gebildet wird. Die Zahl der Stoffe, die hier in Frage kommt, ist außerordentlich groß und wohl nur zum kleineren Teil überhaupt bekannt. Näher beforscht sind erst einige wenige. Verbindungen mit einem nennenswerten Arsengehalt konnten, wie wir gesehen haben, ausgeschlossen werden. 1933 traten in Königsberg ein paar Haffkrankheitsfälle nach Genuß von Quappenleber auf. BÜRGERs extrahierte daraufhin aus Quappenleber ein Öl, das sich im Tierversuch als sehr giftig erwies. Rückschlüsse aus diesen Versuchen auf die Pathogenese der Haffkrankheit sind nach dem bei den Tierversuchen Gesagten kaum möglich. Im Menschenversuch ist dies Öl wohl nicht ausprobiert worden. Großes Aufsehen erregte es 1932, als STOELTZNER behauptete, in der *Harzsäure* das Haffgift gefunden zu haben. Seine Behauptung gründete er vor allem auf Tierversuche, die oben ausführlich besprochen sind. STOELTZNER ging dabei von der Annahme aus, die Harzsäuren seien die einzigen Stoffe in den in Frage kommenden Zellstoffablaugen, die nach Verseifung Hämoglobinurie machen. Diese für die Toxikologie ganz neue Tatsache schloß er daraus, daß Hämolyse eintritt, wenn Harzseifen im Reagensglas zu Citratblut gefügt werden (!). Mit diesem Argument dürfte die alte Erfahrungstatsache, daß Harzseifen in so großen Dosen, wie sie auf dem Umweg über Fische wohl niemals aufgenommen werden können, vom Menschen symptomlos vertragen werden, kaum widerlegt sein. Harzsäuren werden beim Menschen wie bei der Katze durch die Nieren ausgeschieden. Sie sind ein altes Antigonnorrhoeicum. Im Urin haffkranker Menschen konnten aber keine Harzsäuren nachgewiesen werden (EICHHOLTZ). Trotzdem die Harzsäuretheorie also von vornherein sehr unwahrscheinlich war, wurden die STOELTZNERSchen Tierversuche von verschiedenen Seiten nachgeprüft. Alle diese Nachprüfungen verliefen, wie oben geschildert, ergebnislos. Es erging dieser Theorie nicht anders als der Arsentheorie. Der Boden wurde ihr entzogen als EMDE nachwies, daß die beim Fabrikationsprozeß des Zellstoffes freiwerdende Harzsäure überhaupt nicht in die Ablauge geht. In den Ablaugen konnten weder chemisch noch durch einen von DANNEEL ausgearbeiteten biologischen Test Harzsäuren nachgewiesen werden.

In einem Vortrag teilt EICHHOLTZ 1934 mit, daß BERG im Harn Haffkranker *Selen* qualitativ nachweisen konnte. KLINGER hatte darauf hingewiesen, daß seltene Metalle wie Selen und Tellur im Schwefelkies, der von den Zellstoffabriken verwandt wird, in großer Menge enthalten sind. EICHHOLTZ schließt aus dem BERGSchen Befund, daß möglicherweise das Selen etwas mit dem Haffgift zu tun hat. Diese Beobachtungen und Überlegungen fielen aber so sehr in die letzten Ausläufer der Haffkrankheitswelle 1923—1933, daß ihnen nicht mehr weiter nachgegangen werden konnte. Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, daß

diese Hypothese insofern bereits ein merkwürdiges Schicksal aufzuweisen hat, als sie auch eine der ersten war, die zur Erklärung der Haffkrankheitsentstehung aufgestellt wurde. In einer der ersten Mitteilungen über die Haffkrankheit spricht nämlich LAWETZKY 1924 die Vermutung aus, daß Selen die giftige Substanz sein könnte. Er begründet seine Meinung nicht weiter. In der Folgezeit ist die Selenfrage dann nicht mehr diskutiert worden. Herr Prof. EICHHOLTZ war so liebenswürdig, mir brieflich noch einiges über das Selen mitzuteilen. Er hält es für wahrscheinlich, daß es sich beim Haffgift um einen anorganischen Körper handelt. Das Selen wird, wie andere Schwermetalle, vor allem auch in der Leber gespeichert. So könnte die besondere Giftigkeit der Quappenleber erklärt werden. Das Selen ist eine hochtoxische Substanz, die im Vergleich zu anderen ähnlichen Substanzen noch einige wesentliche Eigentümlichkeiten hat. So kann es beispielsweise in so beträchtlicher Menge in Pflanzen gespeichert werden, daß bei ihrer Verfütterung an Säugetiere Vergiftungserscheinungen auftreten. Die Schwankungen der Toxizität bei verschiedenen Säugetieren sind erheblich, so verträgt die Ratte 0,5 mg pro Kilogramm täglich, während bei der Katze bereits Vergiftungserscheinungen nach 0,02 mg pro Kilogramm auftreten. Fragliche Selenvergiftungsfälle bei Menschen werden im Lancet 1901, S. 980, besprochen. Die Krankheitserscheinungen hatten allerdings mit denen der Haffkrankheit keine Ähnlichkeit. Irgendwelche sichere Angaben über die Bedeutung des Selen bei der Haffkrankheit können also nicht gemacht werden. Immerhin wäre bei gegebener Gelegenheit dieser Weg weiter zu verfolgen.

FLURY hat die Vermutung geäußert, daß es sich bei der Haffkrankheit um eine *erworbene Überempfindlichkeit* gegen bestimmte Schlammstoffe handeln könnte, die mit reichlicher Fischnahrung aufgenommen wurden. Wir haben oben schon gesehen, daß durchaus einige Tatsachen für diese Annahme sprechen. So deutet besonders die Neigung zu wiederholten Haffkrankheitsanfällen derselben Person auf eine Überempfindlichkeit. Besonders aber das bekannte Experiment, in dem bei einem Fischer, der schon einmal haffkrank war, prompt ein neuer Anfall durch eine subcutane Einspritzung von steril filtriertem Haffwasser ausgelöst werden konnte. Ein Arzt, der sich von demselben Haffwasser einspritzte, blieb gesund (SCHNABEL, zit. bei LENTZ). Welche Stoffe aber diese Überempfindlichkeitsreaktion bewirken, die Frage bleibt bis jetzt unbeantwortet. Es muß sich hier wohl um durchaus spezifische Stoffe handeln, sonst könnten die Ausbreitungsverhältnisse der Haffkrankheit nicht erklärt werden.

Wie weit bei der Entstehung des Haffgiftes außerhalb oder innerhalb des Fischkörpers Mikroorganismen mitwirken, die Frage ist noch ziemlich ungeklärt. Jedenfalls ist die Suche nach entsprechenden Bakterien im Körper der verdächtigen Fische bisher ganz ergebnislos verlaufen (BÜRGERS). Es wäre aber durchaus daran zu denken, daß das Haffgift im Haffwasser unter *Mitwirkung von Kleinlebewesen* aus entsprechenden Vorstufen gebildet wird. In diese Richtung deutet der wellenförmige Verlauf der Haffkrankheitsausbrüche und die Bevorzugung der warmen Jahreszeiten (LOCKEMANN, ZU JEDDELOH).

Wird das Haffgift mit Fischspeisen aufgenommen, so lassen sich über diese Substanz noch einige weitere Aussagen machen. Nach LOCKEMANN dauert der Abstand zwischen der Fischmahlzeit und dem Ausbruch des Anfalles durchschnittlich etwa 18 Stunden. Gelegentlich kann er aber auch länger dauern.

Weiter teilt LOCKEMANN einen Fall mit, bei dem wenige Tage nach dem ersten Haffkrankheitsanfall ein zweiter aufgetreten ist, wahrscheinlich, ohne daß in der Zwischenzeit erneut Fische gegessen wurden. Daß die „Inkubationszeit“ gelegentlich länger dauern kann, ist auch aus Mitteilungen von EWIG und von LENTZ zu entnehmen. So liegen nach LENTZ in 3 Fällen Reisen in die Provinz, nach Rastenburg, nach Neidenburg und einmal nach Tannenberg zwischen dem letzten Haffaufenthalt und dem Anfall.

Die Vermutung, die von LOCKEMANN ausgesprochen wurde, daß es gelingen würde, durch sog. Hältern den Giftstoff aus den Fischen zu entfernen, hat sich nicht bestätigt. HABS teilt einen Haffkrankheitsfall mit, bei dem als Überträger der Haffkrankheit nur Fische in Frage kamen, die längere Zeit in fließendem Bachwasser aufbewahrt waren. Der fragliche Stoff dürfte also von den Fischen nicht leicht abgegeben werden.

Die Natur des in den Fischen vermuteten Haffgiftes ist trotz aller Untersuchungen noch recht unklar. Will man an der Vorstellung festhalten, daß die Haffkrankheit durch Fischgenuß entsteht, so bleibt noch die wichtige Frage zu beantworten, wie die sehr verschiedene Morbidität der verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu erklären ist. Verschieden reichlicher Fischgenuß kann, wie wir gesehen haben, bei den Haffanwohnern die sehr unterschiedliche Erkrankungshäufigkeit nicht ohne weiteres erklären. Nur die geringere Morbidität der Baggerarbeiter, der Wassersportler und vor allem auch der übrigen ostpreussischen Bevölkerung kann durch einen wesentlich geringeren Fischgenuß unschwer erklärt werden. Die Fälle in Königsberg sind meist nach einmaliger sehr reichlicher Fischmahlzeit aufgetreten. Man würde also annehmen müssen, daß ständiger „mäßiger“ oder einmaliger „übermäßiger“ Fischgenuß zur Haffkrankheit führen können (BÜRGERS). Es bleibt aber die Frage, warum die Hafffischer soviel häufiger erkranken als die übrigen Anwohner des Haffs. Hier ist schon früh an die auslösende Wirkung starker *Abkühlung* und schwerer körperlicher Arbeit gedacht worden. Experimentell konnten ROSENOW und TIETZ durch totale oder partielle Abkühlung allerdings keinen neuen Haffkrankheitsanfall auslösen. Die Bedeutung der allgemeinen Abkühlung der Fischer bei ihrer Arbeit ist von HABS auf Grund persönlicher Erfahrungen nicht sehr hoch eingeschätzt worden. Die Fischer sind auf ihren Kähnen sehr warm angezogen und noch dazu gegen Durchnässung mit Ölzeug geschützt. Es kommt höchstens zu stärkerer lokaler Abkühlung an den Händen. HABS weist aber besonders darauf hin, daß bei den Waldarbeitern mit ihrer doch nur geringen Morbidität Abkühlungen in viel ausgedehnterem Maße vorkommen als bei den Fischern, zumal die Waldarbeiter auch oft Durchnässungen ausgesetzt sind. Die eventuelle Bedeutung *körperlicher Anstrengung* ist oben schon erörtert. Auch über die Schwere der Fischerarbeit äußert sich HABS auf Grund eigener Erfahrungen. Bei der Keitel-fischerei wird das relativ kleine Netz alle 2 Stunden eingezogen. Die körperliche Arbeit dabei ist gering, doch kommen die Fischer nicht zu längerem Schlaf. Beim Fischen mit dem großen Garn ist die Arbeit vor allem bei stürmischem Wetter schwer. HABS kommt zu dem Schluß, daß ein wesentlicher Unterschied in der Schwere der Arbeit der Fischer und der Waldarbeiter nicht besteht. Als Unterschied bliebe also nur der geringere Schlaf der Fischer. Ob das aber genügt, die so sehr verschiedene Morbidität beider Gruppen zu erklären, erscheint mir doch recht zweifelhaft.

Es drängt sich meines Erachtens doch immer wieder der Gedanke auf, daß *in Verbindung mit dem Fischgenuß auf dem Haff eine besondere Schädlichkeit wirksam* ist, die am Ufer nicht oder nicht in der Quantität wie auf dem Haff vorkommt. Welcher Art diese Schädlichkeit ist, das ist zunächst noch ziemlich unklar. Ich erinnere an die oben erwähnte Verbindung von Gas- und Fischtheorie. Die Gastheorie kann bisher keineswegs als widerlegt gelten. Die Vereinigung beider Theorien könnte man sich etwa so vorstellen, daß man annimmt: Das Haffgift ist gasförmig. Es entsteht im Haffgrund oder Haffwasser. Es kann von den Fischen gespeichert und auch konzentriert werden. Der gewöhnliche Weg, auf dem das Gift vom Menschen aufgenommen wird, ist daher das Fischgericht. Die Mengen des giftigen Gases, die der Mensch auf dem Haff Gelegenheit hat einzusatmen, sind so gering, daß sie allein im allgemeinen nicht ausreichen, eine Haffkrankheit hervorzurufen. Kommt aber die Einatmung dieser geringen Mengen zu dem schon per os mit Fischgerichten aufgenommenen Gift hinzu, so ist eine besonders günstige Voraussetzung zum Ausbruch eines Haffkrankheitsanfalles gegeben. Das wäre eine Möglichkeit, die besonders hohe Morbidität der Fischer zu erklären. Aber das ist nur eine reine Vermutung, die vielleicht einmal als Arbeitshypothese dienen kann.

Weil die sog. Fischtheorie der Haffkrankheitsentstehung manche Besonderheiten der Verbreitung der Haffkrankheit nur schlecht erklärt, ist auch die Frage aufgeworfen, ob das Haffgift nicht überhaupt unmittelbar mit dem *Haffwasser* aufgenommen wird. Einen Hinweis in dieser Richtung gibt der bereits erwähnte Versuch von SCHNABEL (zit. bei LENTZ), dem es gelang, bei einem Fischer, der schon einmal haffkrank war, durch Einspritzung von Haffwasser einen Haffkrankheitsanfall auszulösen. Nun kommt unter natürlichen Bedingungen eine solche Einwirkung von Haffwasser nicht in Frage. Aber auch der Genuß von Haffwasser als Trinkwasser dürfte kaum eine größere Rolle spielen. Während der Keitzeit nehmen die Fischer Trinkwasser in einem Faß mit aufs Haff. Es ist allerdings sicher, daß dieses Wasser gelegentlich durch Haffwasser ergänzt wird. Wenn die Fischer nur tags- oder nachtsüber ausfahren, nehmen sie fertige Getränke mit. Sie werden dann kaum einmal Haffwasser trinken (HABS). Trotzdem werden Spuren von Haffwasser von den Fischern regelmäßig aufgenommen, weil sie ja mit ihren Händen immer wieder mit dem Wasser in Berührung kommen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß — ähnlich, wie das eben für Gase auseinandergesetzt wurde — diese geringe Haffwasseraufnahme etwa zusammen mit dem Fischgenuß ursächlich bedeutungsvoll ist. Die alleinige Ursache der Haffkrankheit kann sie aber ebensowenig wie die eventuelle Gaseinatmung sein. Sonst wären z. B. die Fälle in Königsberg nicht zu erklären. Daß Schädlichkeiten aus dem Haff in die Brunnen am Ufer gelangen, ist nicht sehr wahrscheinlich, läßt sich aber nicht sicher ausschließen. Untersuchungen von LOCKEMANN und Mitarbeitern ergaben, daß eine große Zahl von Brunnen in Pillau Schwankungen ihres Salzgehaltes aufweisen, die denen im Haff durchaus parallel liefen. Wasser aus einem Brunnen am Peyser Hafen schmeckte im Herbst ausgesprochen schlecht (HABS).

Wir haben bisher immer als selbstverständlich angenommen, daß das Haffgift unbelebt ist. Die Annahme, daß die Haffkrankheit eine endemische *Infektionskrankheit* ist, hat in der Tat sehr wenig Anklang gefunden. Gegen die „Infektionstheorie“ wurde vor allem der fieberlose Verlauf der Haffkrankheit angeführt. Das

Fehlen von Fieber wäre ja auch für eine Infektionskrankheit recht ungewöhnlich. Vor allem ließen aber alle üblichen bakteriologischen und serologischen Untersuchungsmethoden im Stich. Trotz reichlicher Versuche wurde mit den verschiedensten Kulturverfahren weder im Blut, noch Urin, noch Stuhl des Haffkranken irgend ein verdächtiger Erreger gefunden (SEEGER und TIDOW, LOCKEMANN, BÜRGERS und Mitarbeiter). TIDOW spritzte sich selbst 5 ccm Blut eines frisch Haffkranken intramuskulär ohne zu erkranken. Irgendein besonderer *Parasitenbefall* der Erkrankten konnte nicht festgestellt werden (LEWIN). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde nicht beobachtet. Trotz eines regen Verkehrs wurde die Haffkrankheit nicht ins Binnenland verschleppt. Insekten als Zwischenträger sind deswegen unwahrscheinlich, weil die Haffkrankheit auch während der Eisfischerei wiederholt beobachtet wurde. Trotz alledem besteht aber ohne Zweifel eine gewisse Ähnlichkeit zwischen der Haffkrankheit und bekannten Infektionskrankheiten, jedenfalls im Verlauf. Der wellenförmige Verlauf der Haffkrankheit läßt immer wieder an eine Mitbeteiligung von Mikroorganismen denken. Man könnte sich das bei den bisher negativen Untersuchungsergebnissen so vorstellen, wie es oben schon erwähnt wurde, daß nämlich Kleinlebewesen eine Rolle bei der Entstehung des Haffgiftes, etwa im Wasser oder im Körper der Fische spielen. Die Suche nach solchen Mikroorganismen im Fischkörper ist allerdings bis jetzt ergebnislos gewesen (BÜRGERS). HEIM hat die interessante Vermutung geäußert, es könne sich um sehr hinfällige *Protozoen* auf der Fischhaut handeln, die beim Hantieren mit Fischen aufgenommen werden. Diese Lebewesen würden dann im menschlichen Körper schnell zerfallen und sich dadurch dem morphologischen Nachweis entziehen. Diese Theorie würde die Morbiditätsverhältnisse recht gut erklären. Sie hat aber auch ihre schwachen Seiten. So ist es sehr fraglich, ob alle Erkrankten auch vorher den unzubereiteten Fisch berührt haben. Die Vorstellung, daß die Haffkrankheit durch den Genuß von Fischen entsteht, läßt sich selbstverständlich nicht mit irgendeiner Infektionstheorie vereinigen. Denn die verdächtigen Fische wurden ja meistens gekocht gegessen.

Schluß.

Betrachten wir das Ergebnis unserer Untersuchung, so ist festzustellen, daß die Haffkrankheit uns auch heute noch eine Reihe von Rätseln aufgibt, die bisher nicht gelöst sind. Das klinische Bild ist ziemlich genau durchforscht und auch die Pathologische Physiologie darf in großen Zügen als geklärt gelten. Dagegen scheint es mir notwendig, die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Haffkrankheit noch weiter zu klären. Ohne Zweifel sind die Ausbreitungsverhältnisse der Haffkrankheit nicht genügend untersucht worden. Ein sehr dunkles Kapitel ist das der sog. Haffkrankheit der Tiere. Das ist um so bedauerlicher, als die Versuche, die Haffkrankheit bei Katzen experimentell zu erzeugen, eine große Rolle in der Erforschung der Haffkrankheitsursache spielen. Bei der Suche nach der Ursache der Haffkrankheit sind wir auch heute noch nicht über Vermutungen hinausgekommen. Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit darf angenommen werden, daß die Haffkrankheit durch Genuß von Haffischen hervorgerufen werden kann. Die auf Grund dieser Erkenntnis aufgestellte sog. Fischtheorie läßt aber viele Tatsachen der Haffkrankheitsverbreitung ungeklärt. Auf der anderen Seite kann aber bis heute die Möglichkeit nicht

ausgeschlossen werden, daß es auch Haffkrankheit ohne Fischgenuß gibt. Wie die übrigen Probleme, so dürfte auch das Problem der Haffkrankheitsentstehung nur geklärt werden können, wenn die Haffkrankheit noch einmal ausbricht — was wir nicht hoffen wollen. Welche Untersuchungsmethoden dann imstande sein werden, dies Problem zu lösen, können wir im voraus nicht wissen. Wohl aber können wir uns überlegen, welche Wege für die Lösung in Frage kommen. Ich würde es für notwendig halten, zunächst einmal die Ausbreitungsverhältnisse der Haffkrankheit soweit wie irgend möglich zu klären. Hier bestehen noch viele bis jetzt nicht ausgeschöpfte Möglichkeiten. Die Untersuchungen, die HABS für einen begrenzten Zeitraum und für einen Ort im Haffkrankheitsgebiet angestellt hat, müßten auf das ganze Haffkrankheitsgebiet ausgedehnt werden. Es muß weiter unbedingt versucht werden, die Frage zu klären, ob es eine Haffkrankheit bei Tieren gibt und vor allem, wie eine solche Krankheit mit einiger Sicherheit diagnostiziert werden kann. Es liegt auf der Hand, daß alle Tierversuche solange nur einen bedingten Wert haben, wie wir nicht sagen können, ob ein Tier wirklich haffkrank ist oder nicht. Solange diese Frage offen ist, ist äußerste Zurückhaltung allen Tierversuchen gegenüber geboten, und es sind bei den Versuchen unbedingt alle oben ausführlich erörterten Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden. Solange Tierversuche in ihrem Ergebnis unklar sind, werden Versuche am Menschen den größten Wert haben. Ich erinnere nur an die Bedeutung, die die beiden einzigen bekannt gewordenen Einspritzungsversuche mit Haffwasser und mit Haffkrankenblut auch heute noch haben. Solche Versuche könnten in der Hauptsache nur Selbstversuche sein. Menschenversuche kämen in Frage zu entscheiden beispielsweise, ob Haffkrankheit auch ohne Fischgenuß entstehen kann, oder unter welchen Bedingungen Fischgenuß zu Haffkrankheit führen kann usw. Soviel scheint mir sicher und die Lehre muß meines Erachtens unbedingt aus den früheren Bearbeitungen der Haffkrankheitsfragen gezogen werden: Nur planmäßige, systematische Arbeit, die kein Gebiet außer acht läßt, wird vielleicht eines Tages auch die Frage nach der Entstehung der Haffkrankheit beantworten.

III. Das WELTMANNsche Hitzekoagulationsband.

Von

HELLFRIED ROSEGGER¹-Wien.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		183
Einleitung		187
Die Entwicklung der WELTMANN-Reaktion		188
A. Das Hitzekoagulationsband im Serum		189
I. Methodik		189
a) Die Originalmethode.		189
b) Methodische Modifikationen		192
II. Die klinische Verwertbarkeit		193
a) Allgemeine Bedeutung des WELTMANN-Bandes		193
b) Beziehungen der We.R. zum unspezifischen Status		195
c) Die Bedeutung der We.R. für die spezielle Diagnostik		197
1. Beziehungen zu anderen Untersuchungsmethoden		197
2. Diagnostische Erfahrungen mit der We.R.		199
α) Innere Medizin		199
β) Andere medizinische Fachgebiete		225
Anhang: Die Magnesium-Chloridprobe nach R. BAUER		228
B. Das Hitzekoagulationsband in Transsudaten und Exsudaten		229
C. Hitzekoagulation im Liquor cerebro-spinalis		230
I. Methodik		230
II. Diagnostische Erfahrungen mit der Hitzekoagulationsprobe		232
D. Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Klärung des Wesens der We.R.		233
I. Quantitative Untersuchungen		234
II. Experimentelle Beeinflussung der Länge der We.R.		238

Literatur.

- AUERBACH: WELTMANNsche Hitzekoagulationsreaktion in Punktaten. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1449.
— Über die Hitzekoagulation stark verdünnten menschlichen Serums. *Z. klin. Med.* **131**, 513 (1937).
BAUER, R.: Eine neue Seroreaktion-Magnesiumchloridprobe. *Med. Klin.* **1934 I**, 230.
— Eine neue Seroreaktion-Serumgoldsolreaktion. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1570.
BECHHOLD: *Die Kolloide in Biologie und Medizin*, 5. Aufl. Dresden: Theodor Steinkopff 1929.
BEIGLBÖCK: Über die Leptospirosen des Menschen, insbesondere den Morbus WEIL. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1088.
BENNOLD, KYLIN u. RUSZNYÁK: *Die Eiweißkörper des Blutplasmas*. Dresden: Theodor Steinkopff 1938.

¹ Aus der 2. Medizinischen Universitätsklinik Wien (Prof. Dr. N. v. JAGRĆ). Über Auf-
forderung durch die Schriftleitung.

- BOCK, LEMMEN u. ROSEGGER: Weitere Erfahrungen mit der Hitzeoagulationsprobe im Liquor cerebrospinalis. Wien. Arch. inn. Med. **1939** (im Druck).
- CARIÈRE, MARTIN et DUFOSSÉ: La séro-coagulation de WELTMANN et la Réaction de TAKATA-ARA dans la Tuberculose pulmonaire. C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 460 (1935).
- COSSU: Sul punto di coagulazione al calore del siero di sangue, e dei liquidi effusi. Fol. med. (Napoli) **1924**, 321.
- D'ALESSANDRO: La banda di coagulazione (Koagulationsband) secondo WELTMANN nelle pleuriti. Policlinico, sez. prat. **41**, 523 (1934).
- DIRR: Über zwei wichtige Verfahren zur Erkennung von Serumeiweißveränderungen. Klin. Wschr. **1939 I**, 91.
- DISSMANN: Über den Wert der WELTMANNschen Reaktion bei der Beurteilung der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **84**, 270 (1934).
- u. NASSAU: Über die Hitzeoagulation nach WELTMANN in Pleurapunktaten. Klin. Wschr. **1937 I**, 428.
- DOMARUS: Die Blutkörperchensenkungsreaktion. Neue Deutsche Klinik. Erg.-Bd. IV, S. 379. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1937.
- DOPFER: Die Elektrolytschwellenbestimmung im Blutserum. Med. Klin. **1933 I**, 32.
- DUESBERG: Über die biologischen Beziehungen des Hämoglobins zu Bilirubin und Hämatin bei normalen und pathologischen Zuständen des Menschen. Arch. f. exper. Path. **174**, 305 (1934).
- EHRENTHEIL u. WEIS-OSTBORN: Über das verschiedene Verhalten des erhitzten Serums bei Carcinom und bei Anaemia pernicioosa. Klin. Wschr. **1923 I**, 585.
- EIRICH u. SINNREICH: Zur physiko-chemischen Charakterisierung pathologischer Serumeiweißkörper. Biochem. Z. **294**, 61 (1937).
- EKHART: Die WELTMANNsche Serumkoagulation bei Tuberkulose. Med. Klin. **1931 I**, 762.
- EPPINGER: Die Leberkrankheiten. Wien: Julius Springer 1937.
- FLEISCHHACKER u. KLIMA: Beitrag zur Kenntnis des multiplen Myeloms, der plasmacellulären Leukämie und des plasmacellulären Granuloms. Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 5 (1936).
- FRIEDMANN: Beitrag zur Koagulationsreaktion nach WELTMANN bei der Tuberkulose. Klin. Wschr. **1935 I**, 132.
- FUENTA-HITA u. JUBÉS: Die Serumgerinnungsreaktion von WELTMANN. Z. Tbk. **75**, 255 (1936).
- FULDE: Wert und Methodik verschiedener Leberfunktionsprüfungen für Klinik und Praxis. Klin. Wschr. **1935 II**, 1271.
- GANTENBERG u. ROSEGGER: Bemerkenswerte Befunde bei Sklerodermie. Med. Welt **1937 I**, 597.
- GERTLER u. LACHENICHT: Beobachtungsergebnisse bei Krankheiten der Leber und Gallenwege. Z. klin. Med. **132**, 144 (1937).
- GOHR u. NIEDEGGEN: Klinische Erfahrungen mit der TAKATA-Reaktion, ihre Beziehungen zum Bilirubingehalt des Serums und zum Albumin-Globulinquotienten. Klin. Wschr. **1937 I**, 522.
- GROS: Das Blut-Eiweißbild und seine Bedeutung für den Mechanismus der TAKATA-Reaktion. Z. exper. Med. **101**, 519 (1937).
- HAVAS: Eine Mikromethode zur WELTMANNschen Reaktion der Serumkoagulation. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 711.
- HEINRICI: Über die TAKATA-Reaktion. Med. Klin. **1938 I**, 711.
- HENNES u. KEMEN: Der Wert der WELTMANNschen Reaktion in der Rheumatologie. Klin. Wschr. **1936 I**, 378.
- HOEFFT, v.: Vorläufiger Bericht über einige neue Ergebnisse der Blutkolloidchemie. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch., 85. Verslg Wien **1913**.
- JEZLER: Die TAKATASche Kolloidreaktion in Serum und Körperflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu Störungen des Eiweißstoffwechsels der Leber. Z. klin. Med. **114**, 739 (1930).
- Klinische Erfahrungen mit der modifizierten TAKATA-Reaktion. Klin. Wschr. **1934 II**, 1276.
- TAKATA-Reaktion bei Nierenkrankheiten. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 289.
- Zur Methodik der TAKATA-Reaktion. Klin. Wschr. **1937 II**, 1763.
- KAISER: Beitrag zur WELTMANNschen Serumkoagulation bei Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **83**, 271 (1933).

- KAUNITZ u. KENT: Über die klinische Bedeutung von Veränderungen der Oberflächenspannung des Blutserums. *Z. klin. Med.* **131**, 285 (1937).
- KISCH: Über die Elektrolytschwelle der Blut-Serum-Eiweißkoagulation Kreislaufkranker. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 1172.
- KLAFTEN: Die Verwertbarkeit des Koagulationsbandes in der Geburtshilfe und Gynäkologie. *Med. Klin.* **1932 I**, 259.
- KLIMA: Blutkörperchensenkung, WELTMANNsche Reaktion und Blutbild. Wien: Urban & Schwarzenberg (im Druck).
- KNÜCHEL: Untersuchungen über den Serumcholesterinwert bei Rheumatikern. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1617.
- u. KEMEN: Die WELTMANNsche Reaktion bei rheumatischen Krankheiten sowie ein Beitrag zur Vereinfachung der Versuchstechnik. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 795.
- KRETZ u. KUDLAC: Untersuchungen über das Verhalten der Serum-Eiweißkörper mittels des WELTMANNschen Bandes. *Z. klin. Med.* **127**, 590 (1934).
- KYLIN: s. BENNHOLD.
- KYRIAKIS: Versuche zur Klärung der Entstehung des WELTMANNschen Koagulationsbandes. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 828.
- LEMMEN: Untersuchungen über die Hitzekoagulationserscheinungen im menschlichen Liquor cerebrospinalis und deren diagnostische Verwertbarkeit. *Inaug.-Diss. Frankfurt a. M.* 1939.
- LIESEGANG: s. BENNHOLD.
- LONGO: La siero-reazione di WELTMANN nelle malattie nervose e mentali. *Boll. Soc. med.-chir. Catania* **2**, 827 (1934).
- LUGER, WEIS-OSTBORN u. EHRENTHEIL: Zur Kenntnis der Saponinhamolyse. *Z. Immunforsch.* **36**, 17 (1923).
- MAKTRA u. TYNDEL: Der praktische Wert des WELTMANNschen Koagulationsbandes für die Diagnose und Prognose der Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **84**, 265 (1934).
- MANCKE u. SOMMER: Die abgestufte TAKATA-Reaktion im Serum zur Diagnose von Leberkrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1707.
- MASSOBRIO e MICHAELIS: La siero-coagulazione di WELTMANN nelle epatopatie in rapporto al quadro proteico del siero. *Minerva med.* **25**, 147 (1934).
- MAYER: Über den Hitzekoagulationspunkt des Blutserums und seine Schwankungen. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1693.
- MESTREZAT: s. *Handbuch der Neurologie*, Bd. VII/1, S. 246. Berlin: Julius Springer 1935.
- MÜLLER: Über die Hitzegerinnbarkeit des menschlichen Serums. *Z. exper. Med.* **55**, 271 (1927).
- NAEGELI: Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Leipzig: Georg Thieme 1937.
- NANNINI e MARANI: La siero-coagulazione di WELTMANN nella tubercolosi pulmonare nei confronti con la velocità di sedimentazione delle emazie. *Riv. Pat. e Clin. Tbc.* **6**, 215 (1932).
- OTTSEN: *Hosp.tid. (dän.)* **1938**, 439. Zit. nach *Kongreßzbl. inn. Med.* **97**, 514 (1938). Die WELTMANNsche Reaktion, besonders bei Geschwülsten.
- PAULI u. VALKÓ: Kolloidchemie der Eiweißkörper. Dresden: Theodor Steinkopff 1933.
- PELLEGRINI e BARSINI: Il comportamento ed il significato della siero-reazione di WELTMANN in alcuni stati morbosi. Ricerche sul somportamento della soglia elettrolitica della coaguloflocculazione al calore degli essudati, trasudati e del liquido cefalarachidiano normale e patologico. *Minerva med.* **25**, 152 (1934).
- PONGOR: Über die WELTMANNsche Reaktion. *Z. Tbk.* **73**, 193 (1935).
- PURPER: Das WELTMANNsche Koagulationsband bei Adnexentzündungen. *Mschr. Geburtsh.* **97**, 138 (1934).
- Die klinische Bedeutung des WELTMANNschen Koagulationsbandes. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1124.
- REICHEL: Die Blutkörperchensenkung. Wien: Julius Springer 1936.
- ROELOFFS: Die Bedeutung des WELTMANNschen Koagulationsbandes für die Tumordiagnose. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1802.
- ROHÁČOVÁ u. WEICHERTZ: Das Koagulationsband von WELTMANN bei Tuberkulose. *Med. Klin.* **1933 II**, 1410.

- ROSEGGER: Die klinische Verwertbarkeit des WELTMANNschen Koagulationsbandes in Gemeinschaft mit der TAKATA-Reaktion. *Med. Welt* **1937 I**, 384.
- Eine Hitzeoagulationsprobe im menschlichen Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 498.
- Klinische Erfahrungen mit dem WELTMANNschen Koagulationsband. *Z. klin. Med.* **134**, 295 (1938).
- Experimentelle Beeinflussbarkeit des WELTMANNschen Koagulationsbandes. *Z. klin. Med.* **135**, 441 (1939).
- ROSENOW: Über die klinische Verwertbarkeit der Serumhitzeoagulation. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1694.
- RUBINO: Sui rapporti tra sieroreazione di WELTMANN e colesterinemia. *Bull. Soz. med.-clin. Catania* **4**, 543 (1936).
- SCHADE: Kolloidchemie und Balneologie. *Med. Klin.* **1909 II**, 1070.
- SCHILLING: Theorie, Praxis und Ergebnisse der unspezifischen Diagnose der Krankheit (unspezifischer Status). *Z. klin. Med.* **112**, 596 (1930).
- Die biologische Leukocytenkurve als Spiegel des Krankheitsablaufes und ihre praktische Auswertung. *Med. Klin.* **1932 I**, 283.
- Initialer „abdominaler Wilson“, eine polyglandulär und polyvalent wirksame Stoffwechselanomalie. *Med. Welt.* **1937 I**, 340, 380.
- SCHINDEL u. BARTH: Die Bedeutung der TAKATA-ARA-Reaktion für die Diagnose der Lebererkrankungen in ihrem Verhältnis zur Galaktose- und Bilirubinbelastung. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1329, 1355.
- SCHNEIDERBAUR: Das Koagulationsband nach WELTMANN und seine Stellung in der Klinik. *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 390.
- Die TAKATA-ARA-Reaktion bei Lungentuberkulose mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehung zum Koagulationsband und zur Senkungsreaktion. *Beitr. Klin. Tbk.* **88**, 661 (1936).
- Nephrose bei chronischer Polyarthrit. *Z. klin. Med.* **133**, 643 (1938).
- SEILER u. REHM: Über die TAKATA-Reaktion im Blutserum. *Z. exper. Med.* **100**, 736 (1937).
- SICHER u. WIEDMANN: Experimentelle Untersuchungen über die Elektrolytschwelle des Serums als ein diagnostisches Hilfsmittel bei gonorrhoeischen Adnexerkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* **1932 II**, 877.
- SKOUGE: Der Wert der TAKATA-ARA-Reaktion und der Koagulationsbestimmung bei Leberkrankheiten. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 905.
- Zur Diagnose des multiplen Myeloms mit Hilfe der Sternalpunktion. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1382.
- SOMMER: Unsere Erfahrungen mit der TAKATA-Reaktion an 585 Fällen von Gelbsucht. *Münch. med. Wschr.* **1937 II**, 1979.
- SPIEGEL-ADOLF: Hitzeveränderungen des Albumins. *Biochem. Z.* **170**, 126 (1926).
- — Neue Beiträge zur Frage der Eiweißdenaturierung. *Biochem. Z.* **231**, 475 (1929).
- TEUFL: Der diagnostische Wert der Serumkoagulation nach WELTMANN. *Wien. Arch. inn. Med.* **28**, 305, 415 (1936); **29**, 37, 297 (1936).
- Diagnose des Coronarinfarktes und Serumkoagulation nach WELTMANN. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 58.
- Die Bedeutung des WELTMANNschen Koagulationsbandes für die Tumordiagnose. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 135.
- Vereinfachte Technik der WELTMANNschen Serumkoagulation. *Med. Klin.* **1937 I**, 237.
- Studien zum Problem des Serumbilirubins. *Wien. Arch. inn. Med.* **30**, 337 (1937).
- Perniziöse Anämie und Magencarcinom. *Arch. Verdgskrkh.* **61**, 166 (1937).
- TROST-SCHERLEITNER: Beitrag zur Serumkoagulation nach WELTMANN. *Wien. med. Wschr.* **1932 II**, 1276.
- TSCHILOW: Untersuchungen über das Koagulationsband nach WELTMANN unter besonderer Berücksichtigung der Malaria. *Wien. klin. Wschr.* **1931 II**, 1164.
- VOIGTLÄNDER: Untersuchungen über die Serumkoagulationsreaktion von WELTMANN bei Lungentuberkulose. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1718.
- WELTMANN: Über die Spiegelung exsudativ-entzündlicher und fibröser Vorgänge im Blutserum. *Med. Klin.* **1930 I**, 240.

- WELTMANN u. MEDVEI: Untersuchungen über die Serumkoagulation. Z. klin. Med. **118**, 670 (1931).
- u. PAULA: Die Beurteilung der Lungentuberkulose nach Senkung, Blutbild und Koagulationsband. Z. klin. Med. **118**, 644 (1931).
- u. SIEDER: Die Bedeutung des Koagulationsbandes für die Diagnose der Leberkrankheiten. Wien. Arch. inn. Med. **24**, 321 (1934).
- WUHRMANN: Nephrose — Nephritis. Klin. Wschr. **1939 I**, 529.
- u. LEUTHARDT: TAKATA-Reaktion und Bluteiweißfraktionen. Klin. Wschr. **1938 I**, 409.
- YPSILANTI u. KYRIAKIS: Über unsere Erfahrungen mit dem WELTMANNschen Koagulationsband in der Gynäkologie. Zbl. Gynäk. **1934 II**, 1222.
- ZAMBRANO: Über den Wert der Serokoagulation nach WELTMANN bei tuberkulösen Kindern. Pediatr. (ital.) **40**, H. 23 (1932).
- ZEMPLÉN: Über den klinischen Wert und über die theoretischen Grundlagen der TAKATA-Reaktion. Z. klin. Med. **133**, 588 (1938).

Einleitung.

Die bekannte Eigenschaft der Eiweißkörper, unter bestimmten Voraussetzungen durch Hitze fällbar zu sein, wurde bisher in der medizinischen Diagnostik vorwiegend bei der Untersuchung des Harnes auf Eiweiß verwendet. Da der normale Harn praktisch eiweißfrei ist, hat die Kochprobe nur die Frage zu beantworten, ob Albumen vorhanden ist oder nicht. Nun lehren verschiedene Beobachtungen, daß die einzelnen Eiweißkörper in ihrer Reaktion auf den Erhitzungsprozeß voneinander abweichen. Erhitzungsphänomene können demnach zur Charakterisierung von Proteinen herangezogen werden. Treten irgendwelche Änderungen im Bereiche dieser Proteine auf, dann kann auch mit einer Änderung der Hitzefolgen gerechnet werden.

Diese Überlegungen berechtigten zur Vorstellung, daß der Einfluß von Hitze auf Proteine auch in obligat eiweißhaltigen Flüssigkeiten diagnostisch auswertbar sei. Es schien möglich, daß quantitative oder qualitative Schwankungen im Bereiche der Eiweißkörper mittels einer Kochprobe erfaßt werden könnten. Die Versuche mit entsprechend gerichteter Fragestellung wurden zunächst vor allem am Serum durchgeführt. Und tatsächlich zeigte sich, daß Sera verschiedener Herkunft bei bestimmten Erhitzungsmaßnahmen gelegentlich deutlich voneinander unterscheidbare Trübungs- und Flockungserscheinungen aufwiesen. Ferner schienen Beziehungen dieser Differenzen zu bestimmten Erkrankungen zu bestehen. Damit versprach die Hitzefällbarkeit des Serums der klinischen Diagnostik dienstbar gemacht werden zu können, wenn das Problem eine methodisch brauchbare Lösung fand.

Es ist das Verdienst von OSKAR WELTMANN, einem Schüler F. CHVOSTEKs, hier einen gangbaren Weg gefunden zu haben. Das von ihm angegebene *Koagulationsband* erwies sich sowohl methodisch wie diagnostisch als brauchbar. Darüber hinaus regten die Feststellungen WELTMANNs zu Untersuchungen über Kochproben in verschiedenen Punktionsflüssigkeiten an.

Die zahlreichen Mitteilungen des Schrifttums und eine Reihe ungelöster Fragen lassen es gerechtfertigt erscheinen, eine zusammenfassende Darstellung des bisher über die WELTMANN-Reaktion (We.R.) Bekannten zu geben, die, entgegen der Ansicht KYLINS, auch zeigt, daß diese Methode klinisch in reichem Maße erprobt ist.

Die Entwicklung der WELTMANN-Reaktion.

H. SCHADE wies in einem Vortrag über Kolloidchemie und Balneologie (1909) auf die Beziehungen zwischen Serum-Eiweißkörpern und Salzen hin, die sich zwar nicht durch die chemische Analyse, wohl aber durch ein geändertes Verhalten des Eiweißes gegenüber bestimmten Eingriffen erfassen ließen. Außer Änderungen der Viscosität und der Alkohol-fällbarkeit bewirken Salzzusätze auch eine Erhöhung der Koagulationstemperatur, als deren Ursache nach PAULI adsorptive Ionenbindungen anzusehen sind. SCHADE zeigte ferner, daß sich Sera gesunder von jenen kranker Personen durch ihre Hitzekoagulationspunkte unterscheiden und vermutete, „daß die Bestimmung des Hitzekoagulationspunktes vom Serum nach Einfügung entsprechender Kautelen zu einer brauchbaren Methode ausgebildet werden kann“. Auch VON HOFFETT machte ähnliche Feststellungen.

MAYER gab eine Methode an, die eine einfache Feststellung der Koagulationstemperatur gestattete. ROSENOW fand mit ihr, daß bei schweren Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels deutliche Schwankungen der Koagulationstemperatur vorkommen. Als normale Koagulationstemperatur des unverdünnten Serums wurde 73—75° C angegeben. MÜLLER bestätigte diese Werte und zeigte, daß bei experimenteller Verdünnung des Serums der Hitzekoagulationspunkt ansteigt. Er gab für verschiedene Sera die „spezifische Gerinnbarkeit“ an, die durch das Verhältnis der Gerinnungstemperatur eines Serums bekannter Eiweißkonzentration zur Gerinnungstemperatur eines Normalserums ausgedrückt wird. Die Bestimmung der spezifischen Gerinnungstemperatur pathologischer Seren ergab bei Krankheitsprozessen ohne Gewebszerfall Normalwerte. Hingegen fand sich bei destruktiven Prozessen und Niereninsuffizienz eine Erhöhung, also im allgemeinen bei Fällen, bei denen die Blutkörperchensenkung beschleunigt gefunden wird. Die Koagulationstemperatur wird hierbei nicht so sehr als Funktion der Gesamteiweißmenge, als vielmehr der Eiweißfraktionen und deren gegenseitigem Verhältnis angesehen. COSSU machte vor allem Salz- und Wasserretention für Änderungen des Hitzekoagulationspunktes verantwortlich.

Die erwähnten Untersuchungen befaßten sich alle mit der Feststellung der Koagulationstemperatur. Einen grundsätzlich anderen Weg wählten LUGER, WEIS-OSTBORN und EHRENTHEIL sowie EHRENTHEIL und WEIS-OSTBORN. Sie beobachteten bei gegebener Temperatur an verdünnten Seren die verschiedenen Trübungs- und Flockungsgrade, die hierbei zu beobachten waren. Es zeigte sich, daß gewisse Sera, z. B. jene von Perniziosen, eine auffallend starke Flockung aufwiesen, andere hingegen, z. B. Luikersera, überhaupt keine.

WELTMANN entwickelte die später nach ihm benannte Hitzekoagulationsprobe in Kenntnis der hier erwähnten wie auch jener Experimentalfahrungen, die BECHHOLD bezüglich der Theorie der Hitzegerinnung zusammengefaßt hatte. Danach war folgendes als gesichert anzusehen:

1. Durch Hitzeeinwirkung werden hydrophile Eiweißkörper hydrophob. Spuren eines Salzes bewirken an derart veränderten Proteinen eine Ausflockung.

2. Damit es zu einer Ausflockung kommt, muß ein Minimum an Elektrolyten vorhanden sein. Bei Unterschreiten dieser *Elektrolytschwelle* unterbleibt die Ausfällung. Das gleiche gilt mutatis mutandis für die disperse Phase: Dispersionschwelle.

WELTMANN stellte zunächst fest, daß 50fach verdünntes Serum beim Erhitzen zumeist klar bleibt. Zusatz eines Tropfens einer 10%igen CaCl_2 -Lösung zur kochenden Serumverdünnung bewirkt sofortige Koagulation. Ferner beobachtete er, daß bei Verwendung einer CaCl_2 -Verdünnungsreihe bei den stärksten Konzentrationen eine grobe Flockung mit Klärung der überstehenden Flüssigkeit auftritt. Mit fallender Konzentration nehmen auch die Flockungserscheinungen bei gleichzeitiger Trübungszunahme ab, bis dann auch die Trübungen, bei völligem Fehlen jeglicher Flockung, zurückgehen. Ba, Mg und NH_4 wirken ähnlich.

Die weiteren Untersuchungen richteten sich 1. auf die Feststellung der *Elektrolytschwelle* eines Serums und 2. auf die Bestimmung der Suspensionsschwelle. Diese zweite Möglichkeit erwies sich als praktisch nicht auswertbar. Daher sollen hier ausschließlich die Versuche erwähnt werden, die bei gleichbleibender Serumverdünnung mit Salzverdünnungsreihen angestellt wurden. Bei den zunächst verwendeten geometrischen Verdünnungen (0,1 ccm Serum auf 5 ccm CaCl_2 -Lösung von $1/_{00}$ bis $1/_{32}$ ^{0/100}) zeigten normale Sera nach 15 Minuten währendem Kochen eine deutliche *Flockenbildung* in den ersten 2 Versuchsröhrchen. Bei pathologischen Seren fehlte die Flockung bald, bald trat sie, an Intensität abgestuft, in 3 und mehr Röhrchen auf. Dieses Phänomen erwies sich als objektiv leichter faßbar als Änderungen der Trübungsgrade. Daher entschloß sich WELTMANN zur Vernachlässigung der Trübungserscheinungen und legte ausschließlich auf die Feststellung *jener* Elektrolytschwelle Wert, bis zu welcher eben noch eine deutliche Eiweißverklumpung statthat. Die Gesamtheit der Röhrchen, in denen Flockung auftrat, wurde als „Gerinnungsband“ bezeichnet, das bei pathologischen Seren bald „verschmälert“, bald „verbreitert“ erschien, je nachdem, ob die Koagulation in weniger oder in mehr Kochröhrchen als normal zu beobachten war.

Aber auch diese Unterschiede erwiesen sich als verhältnismäßig grob. Zu ihrer schärferen Erfassung wurde eine engmaschige arithmetische Verdünnungsreihe verwendet, mittels welcher WELTMANN das Gebiet der Elektrolytschwelle „gewissermaßen vergrößert einstellte“. Nun ergaben sich außerordentlich markante und konstante Beziehungen zwischen bestimmten Krankheitsgruppen und der Länge des Koagulationsbandes (K.B.). Diese Tatsache hatte eine rasche Verbreitung der Probe in der Klinik und das Bestreben zur Folge, die WELTMANNsche Probe auch für andere biologische Flüssigkeiten auszuwerten.

A. Das Hitzeoagulationsband im Serum.

I. Methodik.

a) Die Originalmethode.

WELTMANN ging zunächst von einer als 10%ig aufgefaßten CaCl_2 -Lösung aus; durch entsprechende Verdünnung wurden daraus Salzlösungen von 0,1—1,0^{0/100} in arithmetischer Progression hergestellt. Die so gewonnene Konzentrationsreihe umfaßte zunächst 10 Glieder. Aus Erfahrungen, die an Doppelversuchen mit 50- und 100fach verdünntem Serum gewonnen wurden, war die Interpolation eines weiteren Gliedes zwischen den Konzentrationen 0,4 und 0,3^{0/100} als vorteilhaft abzuleiten.

Berücksichtigt man den Krystallwassergehalt des Calciumchlorids nach der Formel $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, dann ergibt sich, daß die ursprünglich verwendete Lösung in bezug auf die

chemische Substanz nur rund 5%ig war. Zudem war die Konstanz dieser Konzentration nicht gewährleistet, da bei der magistraliter erfolgten Herstellung der Stammlösung der wechselnde Wassergehalt dieses so hygroskopischen Salzes unberücksichtigt blieb. WELTMANN ging daher bei späteren, gemeinsam mit SIEDER angestellten Untersuchungen von einer genau 5%igen Lösung aus, die er durch Auflösung von 99,14 g Calciumchloratum crystallisatum Merck (pro analysi) auf 1 Liter destilliertes Wasser erhielt. Die nunmehr in üblicher Weise hergestellte Konzentrationsreihe reichte, bezogen auf die chemische Substanz, von 0,5 bis 0,05⁰/₁₀₀, wird aber von WELTMANN und SIEDER weiter als von 1,0—0,1⁰/₁₀₀ reichend bezeichnet. Die gleiche Bezeichnung gebraucht TEUFL. Hingegen halten sich AUERBACH, ROSEGGER u. a. an die tatsächlich gegebenen Konzentrationsverhältnisse und bezeichnen die einzelnen Verdünnungen als 0,5—0,05⁰/₁₀₀ig. KRETZ und KUDLAC wählten, „um stärkere Abweichungen von den Resultaten früherer Arbeiten . . . zu vermeiden“, eine 8,66%ige Stammlösung.

Selbstverständlich sind dadurch die Ergebnisse der einzelnen Untersucher nicht genau miteinander vergleichbar. Weniger wegen der ungleichmäßigen Bezeichnungen, die leicht auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen sind, als wegen der Verschiedenheit der Stammlösungen, deren genaue Konzentration zum Teil nachträglich nicht mehr feststellbar ist oder bewußt von der üblichen abweicht. Man kann den Feststellungen R. BAUERS zustimmen, wonach die Koagulationsbänder um so länger werden, je mehr die sogenannte 1⁰/₁₀₀ige Lösung sich dem tatsächlichen Wert von 1⁰/₁₀₀ nähert. So fand BAUER mit einer durch Titration eingestellten 1⁰/₁₀₀igen Lösung die Elektrolytschwelle des Normalserums bei 0,3⁰/₁₀₀, also im 8. Röhrchen der Koagulationsreihe, während WELTMANN sowie TEUFL von einer 5⁰/₁₀₀igen, aus am Exsiccator getrockneten CaCl₂ hergestellten Stammlösung ausgehend, den Normalwert bei 0,5—0,4 feststellten, entsprechend den Röhrchen Nr. 6 bzw. 7. Da die meisten Untersucher die letztgenannte Normalgrenze angaben, ist anzunehmen, daß sie mit mehr oder minder genau 5%igen Stammlösungen arbeiteten. Daher ist auch für die Zukunft dieses Vorgehen zu empfehlen, um so mehr, als es auch den Vorschriften WELTMANN'S (1934) entspricht.

Die bereits erwähnte Hygroskopie des Calciumchlorids macht ein ausgiebiges Trocknen des Salzes vor dem Einwiegen notwendig, sofern man nicht die Titration der Stammlösung oder ihrer Verdünnungen vorzieht. Um nun auch dem zur chemischen Analyse bzw. mit einem Exsiccator nicht ausgerüsteten Arzt die Zubereitung einer verlässlichen Stammlösung zu ermöglichen, bezogen KRETZ und KUDLAC die Ausgangsflüssigkeit auf das spezifische Gewicht. Durch dieses wird die CaCl₂-Lösung bezüglich ihrer Konzentration eindeutig charakterisiert. Temperaturschwankungen im Rahmen der üblichen Zimmertemperaturen sind hierbei belanglos. Das spezifische Gewicht einer 5%igen CaCl₂-Lösung beträgt $s = 1040$ und läßt sich mit der Urinspindel stets bestimmen. Diese Bestimmung macht vom Krystallwassergehalt des Salzes, wie überhaupt vom Vorgange des Abwägens der Substanz, unabhängig, da eben jede, mit bidestilliertem Wasser aus reinem CaCl₂ hergestellte Lösung vom genannten Gewicht eine Konzentration von 5% haben muß. Die einfache Maßnahme und die eindeutigen Ergebnisse, die AUERBACH und ROSEGGER damit erzielten, sprechen sehr für diese Art des Vorgehens.

Genau so, wie der Zubereitung der Stammlösung sowie jener der Konzentrationsreihe genügend Sorgfalt zuzuwenden ist, muß auch auf die Einhaltung der vorgeschriebenen 50fachen Serumverdünnung geachtet werden. Wie noch näher begründet wird, können diesbezügliche Fehler zu gänzlich falschen Ergebnissen führen. Auch Hämolyse ist strengstens zu vermeiden (WELTMANN, TEUFL). Die Verwendung von nur bidestilliertem Wasser wurde bereits betont. Sie ist eine Selbstverständlichkeit, da bereits Spuren zufällig vorhandener Elektrolyte das Reaktionsergebnis fälschen können. Die Fläschchen mit den einzelnen Lösungen sollen einen eingeschliffenen Glasstöpsel haben, damit nachträgliche Konzentrationsänderungen sicher vermieden bleiben. Saubere Versuchsröhrchen und gründlich gereinigte Pipetten (salz-, säure- und alkalifrei!) sind unbedingte Voraussetzung für das gute Gelingen der Probe.

Der Zeitpunkt der Blutentnahme, insbesondere in bezug auf die Mahlzeiten, ist nach HAVAS belanglos, DORPER vermutet, daß der Salzgehalt der Nahrung eine Rolle spielen könne. Nach eigener Erfahrung wird das K.B. durch die genannten Momente nicht in einer Weise beeinflußt, daß anderes als morgens entnommenes Nüchternserum unbrauchbar wäre.

1. Ausführung der WELTMANN'Schen Probe (1930). Vorbereitung. Stammlösung: 5%iges CaCl₂; $s = 1040$. CaCl₂-Verdünnungsreihe:

In 11 Meßfläschchen mit der Marke bei 100 ccm werden der Reihe nach einpipettiert: 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,35, 0,3, 0,2, 0,1 ccm Stammlösung. Auffüllen mit bidestilliertem Wasser auf 100 ccm¹.

Pipetten: Je eine à 1 ccm (mit $\frac{1}{100}$ -Teilung) und à 5 ccm.

11 Proberöhrchen und Wasserbad.

Arbeitsgang. 5 ccm der einzelnen CaCl_2 -Lösungen werden der Reihe nach in je ein Proberöhrchen gegeben. Man beginnt bei den schwächsten Konzentrationen und geht, bei Verwendung der gleichen Pipette, schrittweise zu den stärkeren Konzentrationen über.

Zusatz von je 0,1 ccm Serum; Vermischen durch Umschwenken der mit dem Daumen verschlossenen Proberöhrchen.

Einsetzen der Proben in ein kochendes Wasserbad für 15 Minuten.

2. Ablesung und Aufschreibung. Die Ablesung erfolgt sofort nach Entnahme der Kochreihe aus dem Wasserbad. Es wird jenes Röhrchen und mithin jene CaCl_2 -Konzentration bestimmt, bei der eben noch flockige Koagulation in Form am Boden sedimentierter Gerinnsel wahrnehmbar ist. Mitunter fehlt jegliche Flockung.

Die Aufschreibung erfolgte nicht bei allen Untersuchern gleichmäßig. Einige (WELTMANN, TEUFL u. a.) bezeichneten die einzelnen Verdünnungen der arithmetischen Reihe mit den Ziffern 1—10 und den interpolierten Wert (s. oben) mit $7\frac{1}{2}$. Andere wählten die Angabe der Salzkonzentration in den einzelnen Röhrchen, wobei sich die meisten (WELTMANN, KRETZ und KUDLAC, SCHNEIDERBAUR u. a.) an die ursprünglichen Konzentrationsangaben hielten, während z. B. AUERBACH die tatsächliche Konzentration der chemisch wirksamen Substanz angibt. Da das interpolierte Röhrchen zwischen 7 und 8 heute obligat zur We.R. gehört, bezeichnete ROSEGGER die Röhrchen fortlaufend mit 1—11. Diese Schreibung ist auch im folgenden beibehalten. Es entsprechen in den verschiedenen Schreibungen:

1. ursprüngliche Röhrchen-Nr. . . .	1	2	3	4	5	6	7	$7\frac{1}{2}$	8	9	10
2. fortlaufende Röhrchen-Nr. . . .	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3. ursprüngliche Konzentrationsangabe	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,35	0,3	0,2	0,1
4. tatsächliche Konzentrationsangabe.	0,50	0,45	0,40	0,35	0,30	0,25	0,20	0,175	0,15	0,10	0,05

Am häufigsten findet man die Angaben entsprechend Zeile 1 und 3.

Wir betonen mit WELTMANN, daß die Aufschreibung der Röhrchenzahl jener der Konzentration mit Rücksicht auf die einleitend gestreiften Unterschiede in der Konzentrationsangabe unbedingt vorzuziehen ist. Will man aber dennoch den Salzgehalt angeben, dann empfiehlt es sich, die Bezeichnungswiese AUERBACHS zu wählen, die den tatsächlichen Verhältnissen besser entspricht.

Man schreibt demnach z. B. We.R. = 6 R, d. h., es besteht Flockung vom 1. bis einschließlich 6. Röhrchen. Normal. Oder We.R. = 2 R, d. h., es besteht Flockung nur im 1. und 2. Röhrchen. Verkürzung oder Linksverschiebung des K.B. Oder We.R. = 9 R, d. h., es besteht Flockung vom 1. bis einschließlich 9. Röhrchen. Verlängerung oder Rechtsverschiebung des K.B.

Zweckmäßig kann auch eine graphische Aufschreibung sein; wie sie von WELTMANN und Mitarbeitern, KRETZ und KUDLAC, ROELOFFS u. a. besonders dort mit Vorteil angewandt wurde, wo die wiederholt angestellte Reaktion diagnostisch und prognostisch bedeutsame Schwankungen zeigte. Man spricht diesfalls von einem WELTMANN-Film.

DORPER verwendet eine Serumverdünnung 1 : 200 und gibt an, daß dadurch die Probe noch empfindlicher wird, indem die Trübung weniger stört und die Flockungsgrenze noch markanter ist.

3. Fehlermöglichkeiten. a) Ungenau eingestellte Stamm- und Verdünnungslösungen. b) Ungenaue Serumzusätze. Unterlassung des Vermischens, so daß Serumtropfen an der Röhrchenwand haften und der Probe entgehen oder, zur Kuppe gesenkt, rasch koaguliert werden. c) Zu altes Serum. Das Serum darf höchstens 24 Stunden alt sein und muß vor Verdunstung bewahrt werden. d) Hämolytisches Serum; Blutbeimengungen zum Serum. e) Zu kurze Kochdauer. Nach 10 Minuten und später können noch Flockungen in solchen Röhrchen auftreten, die bis dahin frei davon waren.

¹ Bei stark „verkürzten“ Seren kann die Anfügung einiger, entsprechend abgestufter, höherer CaCl_2 -Konzentrationen zur Erfassung der Elektrolytschwelle wünschenswert sein, sofern es in der üblichen Reihe zu keiner Flockung kam (u. a. AUERBACH) (s. auch S. 193).

b) Methodische Modifikationen.

Die Originalmethode ist trotz ihrer technischen Einfachheit zeitraubend und ist deshalb, wie auch wegen der zahlreichen Reagensgläser, die zur Verwendung kommen, vor allem im Laboratorium des praktischen Arztes nicht ausführbar. Eine wesentliche Vereinfachung bringt.

1. Die Methode nach TEUFL (1937). Prinzip: Einer 50fachen Serumverdünnung werden stufenweise der Originalmethode mengenmäßig entsprechende Elektrolytmengen zugesetzt bis zum ersten Auftreten einer flockigen Koagulation.

Vorbereitung. 0,5%ige CaCl_2 -Lösung. 0,1 ccm enthält 0,5 mg CaCl_2 , das ist die Differenz des Gehaltes an CaCl_2 zwischen je zwei benachbarten Röhrchen der WELTMANN-Reihe.

Normaltropfer; Tropfengröße 0,05 ccm, so daß die erforderliche Elektrolytmenge in je 2 Tropfen enthalten ist.

Arbeitsgang. Zur Serumverdünnung 0,1 Serum auf 4,9 Aqua bidest. werden 2 Tropfen der Calciumlösung gegeben. Aufkochen über der offenen Flamme. Nunmehr abwechselnd erneute Zugabe von je 2 Tropfen und kurzes Aufkochen, bis erstmalig eine Flockung auftritt. Dauer etwa 3 Minuten.

Auswertung. Es entspricht eine Flockung nach Zusatz von 2—7 Tropfen: We.R. verlängert, 8—10 Tropfen: normal, 11 und mehr Tropfen: verkürzt.

Fehlermöglichkeiten. Zu starke Verdünnung bei „verkürzten“ Seren zufolge reichlichen Zusatzes von CaCl_2 -Lösung. Doch wird dieser Fehler nach TEUFL durch die Kochverluste praktisch aufgehoben.

Die Probe hat bisher noch keine Nachuntersuchung erfahren, dürfte aber überall, wo ausschließlich diagnostisches Interesse besteht, sich als äußerst zweckmäßig erweisen.

2. Die Methode nach KNÜCHEL und KEMEN (1938). Die genannten Untersucher maßen zunächst an Original-WELTMANN-Proben photometrisch den Trübungsgrad der über den Flocken stehenden Flüssigkeit. Sie konnten verschiedene Kurvenverläufe aufstellen, die, wie zu erwarten, Beziehungen zu den Ausfällen der We.R. zeigten. Am deutlichsten und sichersten sind diese Schwankungen des Trübungsgrades bei der von KNÜCHEL und KEMEN verwendeten CaCl_2 -Konzentration von 0,45⁰/₁₀₀.

Prinzip, Ausführung und Verwertung. Bei 0,45⁰/₁₀₀ CaCl_2 ist das Eiweiß des Normalserums ziemlich vollständig koaguliert. Bei „verkürztem“ Serum setzt die Koagulation erst ein oder fehlt völlig; bei „verlängertem“ Serum ist die Ausflockung komplett. Reziprok verhalten sich die Trübungsgrade.

Es werden 0,1 ccm Serum auf 19 ccm der genannten CaCl_2 -Lösung verdünnt. Nach 15 Minuten langem Kochen und 12 Stunden langem Stehen wird der Trübungsgrad im Stufenphotometer bei S 66 abgelesen. Es entsprechen Werte von 0,15—0,25 einer normalen We.R., 0,30—1,60 einer verkürzten We.R., 0,15 und darunter einer verlängerten We.R.

Auch diese Probe wurde bisher noch nicht nachuntersucht. Doch ist ihre Brauchbarkeit durch die Ergebnisse, die mit ihr erzielt wurden, erwiesen.

3. Die Methode nach HAVAS (1936). Es handelt sich im wesentlichen um eine We.R. mit geringen Flüssigkeitsmengen.

Ausführung und Ablesung. Aus einer 12,5%igen Stammlösung von CaCl_2 cryst. pur. werden Konzentrationen von 1,25, 1,125, 1,0, 0,875, 0,75, 0,625, 0,5, 0,375, 0,25, 0,125⁰/₁₀₀ hergestellt. Zu je 0,4 ccm dieser Lösungen je 0,1 ccm eines 10fach verdünnten Serums, das (unter Umständen aus Fingerbeerenblut) durch Mischen von 0,15 Serum mit 1,35 ccm bidest. Wasser erhalten wird. Nach 15 Minuten langem Kochen Ablesung.

Die Ergebnisse stimmen mit jenen der Originalmethode überein. Jedoch ist die Methode kaum einfacher, wenn man davon absieht, daß je 100 ccm CaCl_2 -Lösung für etwa 230 Reaktionen ausreichen, während bei der Originalmethode 100 ccm nur für 19 Proben genügen.

Nachuntersuchungen sind nicht bekannt.

4. Die Methode nach FUENTA-HITA und JUBÉS (1936). Sie ähnelt der von TEUFL angegebenen Modifikation; diese wurde später, jedoch ohne Kenntnis der hier beschriebenen Methode mitgeteilt.

Ausführung und Verwertung. Zu einer Serumverdünnung 0,1 auf 4,4 ccm Wasser werden, nach 15 Minuten langem Kochen, 0,1 ccm einer 0,5%igen CaCl_2 -Lösung gegeben. Kochen

und Zugabe werden wiederholt, bis schließlich zunächst Trübung, dann Flockung auftritt. Je mehr Lösung verbraucht wird, um so höher ist die Elektrolytschwelle, um so „verkürzter“ das Serum.

5. Das erweiterte Koagulationsband (KRETZ und KUDLAC, 1934). Es stellt eine Ergänzung des einfachen K.B. (1) dar und versucht, Gesetzmäßigkeiten der Serumgerinnbarkeit bei höheren CaCl_2 -Konzentrationen zu ermitteln.

Ausführung. 10 Röhrchen mit je 5 ccm einer 2,0-, 5,0-, 10,0-, 15,0-, 20-, 25-, 30-, 40-, 66- und 100⁰/₀₀igen Calciumlösung und 0,1 ccm Serum beschickt. Nach 15 Minuten langem Kochen Ablesung der Ausdehnung der Flockung, eventuell auch der Trübungen, welche von den Autoren in 5 verschiedenen Graden erfaßt werden.

Es ergab sich: Normale Sera mit normalem K.B. flocken bis etwa 15⁰/₀₀. „Verkürzte“ Sera brechen bei etwa 10⁰/₀₀ mit der Flockung ab, sind demnach bezüglich ihrer Flockungszone eng begrenzt. Sera mit langem K.B. zeigen Koagulation bis zu hohen CaCl_2 -Konzentrationen.

Nachuntersuchungen fehlen. Diagnostische Bedeutung erlangte die Methode bisher nicht, doch vermittelt sie zweifellos wichtige Einblicke in das Wesen der We.R.

II. Die klinische Verwertbarkeit.

a) Allgemeine Bedeutung des WELTMANN-Bandes.

Wir erwähnten bereits, daß nur diejenigen Untersuchungsergebnisse miteinander vergleichbar sind, die als normalen Koagulationswert 6—7 R bzw. die entsprechenden Konzentrationen (S. 191) angeben. Denn nur in diesen Fällen ist anzunehmen, daß die Konzentrationsreihe den oben erwähnten Bedingungen entsprach. Dies ist nun in den meisten der vorliegenden Mitteilungen der Fall. Es ist bemerkenswert, daß WELTMANN bereits in seinem ersten Bericht über das Koagulationsband das Wesentliche über die Bedeutung des Koagulationsbandes mitteilte, so daß die meisten der folgenden Untersuchungen nur Bestätigung bzw. Erweiterung des Anwendungsgebietes der We.R. brachten.

WELTMANN hatte nach Abschluß seiner ersten Untersuchungsreihe erkannt, daß eine Verkürzung des K.B. vor allem bei exsudativ-entzündlichen Prozessen zustande kommt, eine Verlängerung bei jeglicher Form der Fibrose. Wie später (S. 233) dargelegt wird, spiegelt die We.R. mit ihren zwei möglichen Ausschlägen von der Mittellage nach rechts und links Serumänderungen wider, die zwar mit großer Konstanz auftreten, jedoch mit anderen bekannten Phänomenen bzw. Beständen des Serums an Eiweiß, Ionen usw. keinen erkennbaren Zusammenhang haben. WELTMANN machte für den Ausfall der Reaktion einen hypothetischen exsudativen bzw. fibrösen Faktor im Blutwasser verantwortlich. Die Erfahrungen bei fibrösen Lebererkrankungen führten ganz allgemein zu Beobachtungen der We.R. bei Leberparenchymschäden, wobei sich ebenfalls bemerkenswerte Gesetzmäßigkeiten ergaben (WELTMANN und SIEDER). Schließlich wurde auch der Einfluß der Hämolyse (WELTMANN, WELTMANN und MEDVEI u. a.) sowie jener einer Nekrose (TEUFL) auf das K.B. erkannt, so daß in der Klinik mit einer großen Zahl von Möglichkeiten gerechnet werden mußte, bei denen die We.R. von der Norm abwich.

Darüber hinaus zeigte sich, daß die We.R., trotz des Bestehens entsprechender Erkrankungen, gelegentlich nicht ausschlug, sondern „stumm“ blieb. Und ferner war zu beobachten, daß das Nebeneinanderbestehen von Prozessen, die für sich allein eine Verkürzung bzw. eine Verlängerung bedingt hätten, zu einer Normalisierung des K.B. führen konnte. Solche scheinbar normale K.B. waren demnach als „verschleiert“ zu bezeichnen, sowie sie auch ihrerseits die Tatsache einer bestehenden organischen Erkrankung verschleierten.

Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen faßte ROSEGGER die allgemeine *diagnostische Bedeutung* der We.R. in folgendem Schema zusammen:

Flockung	0—5 R	6—7 R	8—11 R
Wertung	verkürzt	normal	verlängert
Elektrolytschwelle	erhöht	normal	erniedrigt
Bedeutung	Exsudation	normal	Fibrose
	Nekrose	stumm	Leberparenchymschaden
		verschleiert	Hämolyse

Dieses Schema zeigt bereits, daß die We.R., so interessant sie als Phänomen ist, für sich allein sich nicht zur speziellen oder gar Organdiagnostik eignet. Denn jeder Reaktionsausfall ist mehrdeutig. So findet man:

Ein normales Koagulationsband bei gesunden Menschen, bei funktionellen Zuständen, bei kurzdauernden Infekten, oberflächlichen Entzündungen (Kattarrhen), im Anfangsstadium fieberhafter Prozesse, bei Abnützungs- und Stoffwechselerkrankungen, bei abgekapselten Herden (stumm) oder beim Nebeneinander produktiver und exsudativer Prozesse (verschleiert), im Übergangsstadium von kurz nach lang (Heilung, Sepsis).

Ein verkürztes Koagulationsband bei den meisten Exsudationen (Pneumonie, Pleuritis usw.) sowie infiltrativen Prozessen, bei Absceß- und Empyembildung sowie septischen Prozessen, bei Resorption von Wundsekret, Verbrennungen, bei Thrombophlebitis, bei Nekrobiosen innerhalb eines Tumors, zufolge eines Infarktes oder aus anderer Ursache, bei Nierenkrankheiten, insbesondere Nephrosen, bei Amyloid, bei länger dauernden Infektionskrankheiten.

Ein verlängertes Koagulationsband bei fibrösen Prozessen, Schwartenbildung, bei posttraumatischer und postoperativer Reparation mit günstigem Verlauf, bei Leberparenchymschäden, bei Ausheilung von anfänglich mit Verkürzung einhergehenden Zuständen, bei chronischer Induration zufolge mangelhafter Durchblutung, bei hämolytischen Prozessen, im Alter (mäßige), im diabetischen Koma (?).

Ferner muß ein pathologisches K.B. nicht immer „Krankheit“ bedeuten. Denn vor allem die verkürzte We.R. kann zur Rückkehr zur Norm länger brauchen, als die sie erzeugende Erkrankung klinisch besteht. Man spricht vom „Nachschleppen“ der Reaktion (DISSMANN, ROSEGGER), d. h. die We.R. registriert in solchen Fällen pathologisch-anatomische Restzustände, die sich jedoch nicht mehr als Krankheit auswirken. Schließlich ist hervorzuheben, daß ein verlängertes K.B. durch verkürzende Momente nur sehr schwer beeinflußt wird: Dominanz des verlängerten K.B. (TEUFL). Komplikationen, die, für sich allein, zur Verkürzung führen würden, können so unter Umständen von der We.R. nicht registriert werden.

Aus all diesen Gründen darf das K.B. niemals für sich allein, sondern stets nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bilde beurteilt werden. Dann vermag es allerdings die Diagnostik wertvoll zu bereichern. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn man im Verlaufe einer Erkrankung den schon erwähnten WELTMANN-Film verfolgt. In dieser Form kann die We.R. auch der *Prognose* dienlich sein. Zunehmende Verkürzung wird im allgemeinen als Zeichen einer Verschlechterung anzusehen sein, umgekehrt die Abnahme einer Linksverschiebung als das einer

Besserung. Eine Verlängerung kann Zeichen eines fibrösen Reparationsstadiums sein, kann aber auch, wie bei der Sepsis, eine schlechte Bedeutung haben.

Es ist selbstverständlich, daß die We.R. stets nur jene untergeordnete Stellung in der gesamten klinischen Beurteilung einnehmen darf, die ihr als einer Laboratoriumsmethode zukommt.

b) Die Beziehungen der We.R. zum unspezifischen Status.

Der diagnostische Wert der We.R., der unter anderem auch von NÄGELI erwähnt wird, steigt, wenn gleichzeitig mit ihr andere Laboratoriumsmethoden herangezogen werden. Einerseits ergänzt das K.B. das Bild, das man sich aus den übrigen Untersuchungsergebnissen von einer Krankheit machen kann. Andererseits umschreiben die Resultate anderer Methoden die zunächst vieldeutige Aussage der We.R. schärfer.

Ganz allgemein trifft dies zu, wenn die Frage beantwortet werden soll, ob eine organische Erkrankung vorliegt oder nicht. Diese Fragestellung liegt dem unspezifischen Status (SCHILLING) zugrunde, als dessen brauchbares Element die We.R. sich erwies. Im Gegensatz zu zahlreichen anderen Reaktionen, die nur ein negatives oder positives Ergebnis kennen, sind bei der We.R. Ausschläge von der normalen Mittellage aus nach zwei Richtungen möglich. Beide Formen der Schwingung haben eine, jeweils verschiedene, pathologische Bedeutung. Nun soll nach der Vorstellung seines Urhebers der unspezifische Status an die Peripherie des objektiven Krankheitsgeschehens führen, welcher Forderung Blutbild, Blutkörperchensenkung, Temperaturmessung u. a. gerecht werden. Die We.R. weicht von diesem Grundsatz ab. Denn sie führt mit ihrem pathologisch-anatomisch bedingten und gerichteten Ergebnis zum organischen Kern einer Erkrankung. Dies wurde im Rahmen des unspezifischen Status als Vorteil erachtet, da dadurch die Ausdrucksfähigkeit dieser Sammelmethode zunehmen mußte, ohne sein Hauptmerkmal, die Klärung der Alternative „gesund“ oder „krank“ zu verlieren.

TEUFL erwähnt den Wert, der dem K.B. für den unspezifischen Status zukommt. Losgelöst von der speziellen Diagnostik betrachtete ROSEGGER statistisch die Beziehungen der We.R. zu einzelnen Elementen des unspezifischen Status; allerdings sind die diesbezüglichen Kenntnisse noch nicht ausreichend, da bisher nicht alle Teile des unspezifischen Status, wie z. B. der dicke Tropfen, das Guttadiaphot u. a. mit dem K.B. in Beziehung gebracht wurden.

1. We.R. und Blutkörperchensenkung. Die gegenseitigen Beziehungen dieser zwei Methoden wurden von zahlreichen Autoren untersucht. Zumeist steht die Frage nach dem Vorrang einer der beiden Methoden bei der speziellen Diagnostik im Vordergrund. Die einzelnen Untersucher kommen hierbei zu verschiedenen Stellungnahmen, die bei Besprechung der speziellen Diagnostik erwähnt werden.

Ganz allgemein ist mit WELTMANN, TEUFL u. a. zu sagen, daß We.R. und B.S.R. keine Konkurrenzmethoden sind. „Die B.S.R. bezieht sich vorwiegend auf den Prozeß bzw. auf seine Aktivität. Sie gibt Nachricht von der Vehemenz des Angriffs. Das K.B. führt an den eigentlichen Kampfplatz der Krankheit“ (WELTMANN). Diese Darstellung kennzeichnet die Erfahrung, daß K.B. und B.S.R. unabhängig voneinander reagieren, also wohl auch durch verschiedene Änderungen im Bereiche des Blutwassers bedingt sind; zudem wird ja die eine Reaktion im Serum, die andere im Citratblut angestellt.

Dies schließt nicht aus, daß gewisse, häufig wiederkehrende Reaktionskombinationen über den unspezifischen Status hinaus diagnostischen Wert

besitzen. Grad der Senkungsbeschleunigung und der K.B.-Änderung gehen nicht parallel (KNÜCHEL und KEMEN), wenn auch in groben Zügen zunehmende Verkürzung mit steigender B.S.R.-Beschleunigung einher geht (WELTMANN, PURPER). Man findet (ROSEGGER)

a) normale Senkung: relativ oft bei We.R.-Werten von 5—8 R. Bei extremer Verkürzung fehlt sie stets, bei extremer Verlängerung oft;

b) mäßige Senkungsbeschleunigung: bei jedem, auch beim scheinbar normalen Wert;

c) starke Beschleunigung: selten bei mittleren We.R.-Werten, häufiger mit zunehmender Verlängerung und besonders Verkürzung. Stets bei extremer Verkürzung.

Die We.R. bereichert die B.S.R., indem die Fälle mit Senkungsbeschleunigung eine Unterteilung in solche mit normalem, verkürztem und verlängertem K.B. erfahren. Umgekehrt fördert die B.S.R. die We.R., und zwar vor allem in jenen Fällen, in denen ein „normales“ K.B. vorliegt, indem z. B. eine Verschleierung erkannt wird. Eine normale B.S.R. bei kurzem K.B. läßt an das „Nachschleppen“ denken.

2. We.R. und Blutbild. Auch mit dieser Frage befassen sich mehrere Arbeiten unter Hinblick auf die spezielle Diagnostik. WELTMANN faßt die gemeinsam mit PAULA bei Tuberkulosen gewonnenen Erfahrungen bildhaft zusammen, indem er der oben erwähnten Aussage des K.B. den „Situationsbericht über die Defensivstellung des kranken Organismus“ durch das Blutbild gegenüberstellt.

Im allgemeinen läßt sich feststellen: Leukocytenzahl und We.R. sind voneinander nicht abhängig (TEUFL, PURPER). Nach ROSEGGER findet man

a) ein normales Blutbild bei mittleren We.R.-Lagen; es fehlt praktisch bei den extremen We.R.-Werten;

b) Linksverschiebung: am häufigsten und ausgesprochensten bei extremer Verkürzung, seltener bei extremer Verlängerung, jedoch auch bei allen übrigen K.B.-Lagen;

c) Lymphocytose: fehlt bei maximaler Verkürzung;

d) Eosinophilie: vorwiegend bei mittleren We.R.-Werten;

e) toxische Granulation: besonders bei kurzem K.B., aber auch bei Verlängerung bzw. Verschleierung.

Das Zusammentreffen: Linksverschiebung in Blutbild und We.R. bzw. Lymphocytose und Rechtsverschiebung ist in jenen Fällen verständlich, in denen der exsudativ-entzündliche bzw. reparativ-fibröse Charakter eines Leidens den Ausfall beider Reaktionen bestimmt. Doch gibt es z. B. für die Kombination: langes K.B. — Lymphocytose eine zweite Deutungsmöglichkeit: sie ist bei verschiedenen, mit Hämolyse einhergehenden Bluterkrankungen anzutreffen.

Der Wert der gleichzeitigen Beobachtung von We.R. und Blutbild liegt einerseits darin, daß, wenn auch selten, trotz des Bestehens einer organischen Erkrankung nur das K.B., nicht aber das Blutbild pathologische Werte zeigt. Hierbei ist natürlich auch an die Möglichkeit des „Nachschleppens“ sowie an die Verlängerung des K.B. im Alter zu denken. Ferner kann das im allgemeinen sehr empfindliche Blutbild bereits in vollem Umfang beansprucht sein, während die We.R., etwa durch den Umschlag von rechts nach links, grundlegende Änderungen im Krankheitsgeschehen annehmen läßt.

Bedeutend öfter ergänzt aber das Blutbild die We.R., die erfahrungsgemäß träger und allem Anschein nach erst bei Bluteiweißveränderungen eines bestimmten Ausmaßes reagiert. Vor allem zur Feststellung des stummen bzw. verschleierten K.B. ist das Blutbild unentbehrlich.

3. We.R. und Fieber. Fiebererzeugende Mittel sowie Krankheitsprozesse mit intermittierendem Fieber (Malaria) können gelegentlich geringgradige Verlängerungen oder Verkürzungen des K.B. hervorrufen, doch hängen diese Ausschläge nicht mit der Fieberhöhe zusammen und fallen in einen Zeitpunkt, da die Temperatur schon wieder zur Norm abgesunken ist (WELTMANN, TEUFL).

Bei verkürztem K.B. überwiegen die fieberhaften Fälle, bei normalem und verlängertem K.B. herrscht eher normale Temperatur oder Subfebrilität vor (ROSEGGER). Genetisch bestehen aber, ebenso wie bezüglich der B.S.R. und des Blutbildes, keine Zusammenhänge zwischen We.R. und Temperatur, wie die Unabhängigkeit des Ablaufes beider Reaktionen bei Sepsis, Pneumonie und ähnlichen Erkrankungen lehrt.

4. We.R. und andere Elemente des unspezifischen Status. Wie erwähnt, sind die Beziehungen des K.B. zu den Ergebnissen der Dicken-Tropfenmethode oder des Guttadiaphots, auf welche Methoden bekanntlich SCHILLING großen Wert legt, noch nicht untersucht. (Bezüglich der neurogenen Stigmata s. S. 200.)

Zusammenfassend ist zu sagen: Durch Einfügung der We.R. gewinnt der unspezifische Status an Sicherheit, indem die Wahrscheinlichkeit eines negativen Ausfalles trotz bestehender organischer Erkrankung weiter vermindert wird. Die We.R. hingegen zeigt erst im Lichte des unspezifischen Status ihren vollen Wert.

e) Die Bedeutung der We.R. für die spezielle Diagnostik.

1. Beziehungen zu anderen Untersuchungsmethoden.

Es wurde hervorgehoben, daß die We.R. für sich allein zur speziellen Diagnostik ungeeignet ist. Im Rahmen des unspezifischen Status kann sie, über die eigentliche Fragestellung dieser Methode hinaus, bereits zur Diagnose führen. Die Aussichten einer Bereicherung der Diagnose durch das K.B. steigen, wenn gleichzeitig mit ihr noch andere Untersuchungsmethoden angewandt werden. Ihre Auswahl wird je nach Lage des Falles verschieden sein. An erster Stelle ist hier die Beziehung von

a) *We.R. und TAKATA-Reaktion* zu nennen. Mit dieser Frage befaßten sich SKOUGE, SCHNEIDERBAUR, AUERBACH und ROSEGGER, wobei vor allem die Tatsache maßgebend war, daß beide Proben in erster Linie bei Leberleiden Bedeutsames leisten. Die TAKATA-Reaktion (T.R.) hat zwar keinen organspezifischen Charakter, sie grenzt aber durch ihren negativen oder positiven Ausfall den Kreis der Erkrankungen, die dem unspezifischen Status nach in Betracht kommen, erheblich ein.

Die Reaktion wird heute allgemein in der von JEZLER angegebenen Modifikation ausgeführt. Die Untersuchungen sind größtenteils mit krystallwasserhaltiger Sodalösung angestellt, so daß die angeblich 10%ige Lösung in Wirklichkeit nur 3,7%ig ist. Darauf machte bereits R. BAUER aufmerksam und zeigte, daß mit zunehmender Soda-Konzentration die Empfindlichkeit der T.R. steigt. Später hob JEZLER die Bedeutung hervor, die der Konzentration der Sodalösung zukommt. Er stellte fest, daß dennoch die mit beiden Sodalösungen angestellten Reaktionen durchaus vergleichbar sind. HILPISCH und KIRCHNER stellten Parallel-

untersuchungen an, nach denen die T.R. bei Verwendung krystallwasserfreier Soda stets positiv ist, wenn sie positiv bei Gebrauch wasserhaltiger Soda ausfällt. Da den meisten Untersuchungen mit der T.R., soweit sie im folgenden Erwähnung finden, mit wasserhaltiger Soda angestellt sind, ist die Zahl der negativen Ausfälle beträchtlich. Es ist zu erwarten, daß bei allgemeiner Verwendung einer wirklich 10%igen Lösung die positiven Ergebnisse etwas häufiger sein werden, wodurch die Bedeutung bestimmter We.R.-T.R.-Kombinationen eine gewisse Zunahme erfahren kann.

Nach bisher vorliegenden Erfahrungen haben folgende allgemeine Beziehungen Gültigkeit:

1. Die B.S.R. ist zumeist beschleunigt, wenn die T.R. positiv ist. Ausnahmen können diagnostisch bedeutsam sein. Die physiko-chemischen Grundlagen beider Reaktionen sind verschieden (SEILER und REHM).

2. Das Blutbild zeigt bei positiver T.R. am häufigsten eine Linksverschiebung.

3. Die We.R. kann bei positiver T.R. Werte von 5—11 R aufweisen. Ein K.B. unter 5 R schließt im allgemeinen eine positive T.R. aus (PELLEGRINI und BARSINI, ROSEGGER, WUHRMANN und LEUTHARDT). Eine Ausnahme bildet gelegentlich die Nephrose. Je länger die We.R. ist, um so wahrscheinlicher ist gleichzeitig mit der positiven T.R. die B.S.R. beschleunigt.

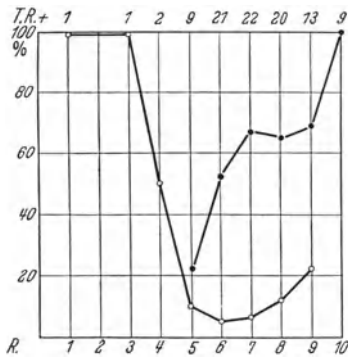


Abb. 1.
Anteil der Leber- (●—●) und Nierenfälle (○—○) an 98 T.R. positiven Fällen (s. S. 212, 216, 219).

Über die Häufigkeit des Zusammentreffens der verschiedenen We.R.-Ausfälle gibt Abb. 1 Aufschluß. Dieses aus 98 T.R.-positiven Fällen gewonnene Diagramm gibt gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit an, mit der die We.R. in Gemeinschaft mit der T.R. diagnostische Bedeutung gewinnen kann.

b) *We.R. und Cholesteringehalt* sind nach AUERBACH ohne Beziehung. Nach RUBINO sollen Hypercholesterinämie und Verkürzung bzw. Hypocholesterinämie und Verlängerung der We.R. Parallelen zeigen. KNÜCHEL sah Verkürzungen eher bei tiefen Cholesterinwerten. ROSEGGER fand bei einigen als Nephrose gedeuteten Fällen stärkere Verkürzungen bei hohem Cholesteringehalt sowie einmal zugleich mit Absinken des Cholesterinspiegels zunehmende Länge des K.B., SCHNEIDERBAUR hingegen trotz hohen Gehaltes ein verlängertes K.B. Die vorliegenden Erfahrungen reichen nicht aus, um weitergehende Schlüsse zu ziehen. Der Cholesterinestergehalt ist für den Ausfall der We.R. ohne Belang. S. auch S. 219 und S. 236.

c) *We.R. und MILBRADTSche Reaktion*. AUERBACH lehnt Beziehungen der We.R. zur Myosalvarsanreaktion ab.

d) *We.R. und Leberfunktionsproben*. Hierüber haben vor allem WELTMANN und SIEDER reiche Erfahrungen gesammelt, über die im Zusammenhang mit den Leberkrankheiten gesprochen wird.

e) *We.R. und Salzgehalt des Serums*. Nach KRETZ und KUDLAC dürfte der Eigensalzgehalt des Serums nicht ganz ohne Einfluß auf das K.B. sein, doch kommen immer wieder Befunde zur Beobachtung, die ganz aus der Reihe fallen.

Den Calciumgehalt des Serums für das K.B. verantwortlich zu machen, wie KAISER dies tat, ist nicht angängig. Injektionen von Calcium i.v. ändern den Koagulationstiter nicht (ROSEGGER, WELTMANN und MEDVEI). Der Kochsalzgehalt zeigt, zumindest bei den Pneumonien, klinisch keine Parallelen zur We.R. (TEUFL) (s. S. 236).

f) *We.R. und Serumbilirubin.* Weder der Bilirubingehalt noch experimentell zugesetzte Galle ändern den Koagulationstiter (WELTMANN). ROSEGGER bestätigte diesen Befund (s. S. 214 und 221).

g) *We.R. und Serumweiß.* Über diese Beziehungen wird im Zusammenhang mit der Erörterung der physikalisch-chemischen Grundlagen der We.R. gesprochen. Hier sei kurz erwähnt, daß nach WELTMANN, AUERBACH u. a. der Gehalt an Eiweiß sowie das Verhältnis der Eiweißfraktionen die WELTMANN-Probe nicht erklären kann.

2. Diagnostische Erfahrungen mit der We.R.

Im Rahmen wohlumrissener Krankheitsbilder kehren bestimmte Reaktionsausfälle von We.R. und anderen Methoden wieder. Solche Kombinationen ermöglichen es mitunter, diagnostische Schlüsse auf eine vorliegende Erkrankung zu ziehen. Wenn man gewohnheitsmäßig We.R., T.R., B.S.R. und Blutbild gleichzeitig untersucht, dann ergeben sich nicht zu selten feststehende Syndrome, die gewissermaßen einen „spezifischen“ Status darstellen. Diese Syndrome können gelegentlich durch andere Methoden bereichert werden (z. B. durch Leberfunktionsproben), gelegentlich können auch weniger Elemente bei entsprechender Fragestellung zur speziellen Diagnostik ausreichen (z. B. pulmonale Syndrome TEUFLs).

Im folgenden werden die wesentlichsten Erfahrungen mitgeteilt, die mit der We.R. innerhalb der einzelnen klinischen Disziplinen gemacht wurden.

Dabei ist ein gewisser Grad von Schematisierung nicht zu umgehen. Vor allem die verschiedentlich angeführten Syndrome besitzen nicht absolute Gültigkeit. Sie sollen nur dartun, daß erfahrungsgemäß mit mehr oder minder großer Wahrscheinlichkeit bei bestimmten Erkrankungen bestimmte Reaktionskombinationen gefunden werden. Ausnahmen hiervon können gelegentlich ohne erkennlichen Grund vorkommen; mitunter sind die bisher vorliegenden Erfahrungen noch als zu gering zu erachten, als daß alle Möglichkeiten bereits bekannt wären. Mitunter muß aber gerade aus dem Abweichen von sonst regelmäßig wiederkehrenden Kombinationen die Notwendigkeit zur Kritik an der klinisch gestellten Diagnose entnommen werden.

α) *Innere Medizin.*

Hier hat die We.R. begrifflicherweise die größte Bedeutung erlangt. Die wichtigsten Untersuchungen wurden von WELTMANN und seinen *Mitarbeitern*, von TEUFL, KRETZ und KUDLAC, weitere Berichte von SCHNEIDERBAUR, PELLEGRINI und BARSINI, AUERBACH, DISSMANN, ROSEGGER, KEMEN u. a. beigebracht. Unveröffentlichte eigene Erfahrungen sind berücksichtigt.

Soweit besondere Zitierungen unterlassen sind, ist auf eine der hier genannten Arbeiten Bezug genommen.

Trotz der sorgfältigen Beobachtungen, die den genannten Berichten zugrunde liegen, gibt es noch eine Reihe offener Fragen, die an entsprechender Stelle kurz erörtert werden.

1. Erkrankungen mit fehlender oder unbedeutender Beteiligung der We.R. *Neurosen* zeigen ebenso ein normales K.B., wie auch die übrigen Reaktionen normal ausfallen. In diese Gruppe gehören jene vielfältigen Erkrankungen, die, endogen oder sekundär mit einem geänderten Tonus des vegetativen Nervensystems einhergehend, sich am Gefäß-Nervensystem oder an Hohlorganen äußern.

Endokrine Störungen lassen zunächst das K.B. unbeeinflusst. Weder die Azidose des Coma diabeticum noch die Alkalose der Tetanie stören das K.B. (WELTMANN und MEDVEI). Zwei von KRETZ bzw. TROST-SCHERLEITNER berichtete Verlängerungen beim Koma können möglicherweise auf die Verwendung nicht genau standardisierter Lösungen zurückzuführen sein. PELLEGRINI und BARSINI sahen das K.B. beim Diabetes allerdings ebenfalls verlängert. Die toxische Neuritis des Diabetikers läßt die We.R. unverändert. Eine Verkürzung tritt erst auf, wenn z. B. beim Morbus Addison die verkästen Nebennieren Einfluß auf das K.B. nehmen. Auch der Morbus Basedow geht mit normaler Elektroschwelle einher.

Andere endokrine Erkrankungen, z. B. das Myxödem, Hypophysenerkrankungen oder Krankheiten zufolge einer Unterfunktion der Sexualdrüsen sind unseres Wissens bezüglich ihres Verhaltens bei der We.R. nicht untersucht.

Erkrankungen des *Magen-Darmtraktes*. Die meisten der zur Beobachtung kommenden Krankheiten des Digestionstraktes ändern am K.B. nichts. Hieran ist wohl schuld, daß es sich vorwiegend um oberflächlich sich abspielende Prozesse handelt, wobei die Entzündungsprodukte genügend Abfluß finden und kaum zur Resorption gelangen.

Eine solche Auffassung setzt, wie schon andernorts ausgeführt, voraus, daß die We.R. u. a. diejenigen Änderungen im Eiweißbestand zum Ausdruck bringt, die durch das Aufsaugen krankhaften Materials in die Blutbahn zustande kommen. Es ist aber auch an die Möglichkeit gedacht worden (WELTMANN), daß die We.R. *primäre* Reaktionen des Blutwassers wiedergibt, die ihrerseits die verschiedenen pathologisch-anatomischen Prozesse der Fibrose, Exsudation usf. einleiten. Eine solche Auffassung würde aber die häufig negativen Beobachtungen, die gerade bei den Magen-Darmkrankheiten gemacht werden, nicht erklären.

Die mannigfaltigen Erscheinungsformen der Gastro-Entero-Colitiden gehen großteils mit normalem oder zumindest kaum gestörtem K.B. einher. Selbst eine chronische, eitrige Colitis kann die We.R. ungestört lassen (s. S. 211). Dabei ist es nicht wesentlich, ob der Patient fiebert oder nicht. Da auch die Senkung und das Blutbild bei diesen Erkrankungen vielfach uncharakteristisch, die T.R. praktisch stets negativ ist, kann der „spezifische Status“ für die Diagnostik der in Rede stehenden Erkrankungen nichts Wesentliches beitragen.

Im Falle von *Komplikationen* (Perforation, schwerere entzündliche Prozesse) verkürzt sich das K.B. Dabei kann die Senkung langsam sein. Narbenbildungen führen zur Verlängerung. Dies gilt vor allem vom *Ulcus*. ROELOFFS zeigte, daß der Durchschnitt der Ulcera eine mäßige Tendenz zur Rechtsverschiebung des K.B. hat. Das gleiche gilt von perigastrischen bzw. periduodenitischen Adhäsionen. Die Ulcusblutung beeinflußt das K.B. nicht. Profuses Erbrechen verkürzt; profuse Durchfälle können es verkürzen oder unverändert lassen.

Die Zahl der Untersuchungen für dieses Gebiet ist relativ gering. Vor allem fehlen serienmäßige Untersuchungen, z. B. die verschiedenen Stadien des

Ulcus (mit Röntgenkontrolle) betreffend. Über das *Magen- und Darmcarcinom* wird an anderer Stelle berichtet.

Helminthen ändern das K.B. nicht (TEUFL). Auch durch die verschiedenen *Intoxikationen* (CO, Schlafmittel, Lysol usw.) wird die We.R. nicht berührt.

2. Kardio-vasculäre Erkrankungen. *a) Die Arteriosklerose* läßt zunächst die We.R. bei normaler Breite. Führt sie allmählich zu mehr oder minder ausgiebigen Durchblutungsstörungen, dann verlängert sich zufolge der hierbei auftretenden Indurationen das K.B. um 1 — höchstens 2 — Rörchen. Hierauf mögen im allgemeinen die geringgradigen Veränderungen beruhen, die häufig im Alter angetroffen werden. Im besonderen ist z. B. die Verlängerung des K.B. bei der Nierensklerose darauf zu beziehen. Gangrän verkürzt die We.R.

Auf dem Wege der Induration führt z. T. auch die *Stauung* zur Verbreiterung des K.B. Dabei dürfte die *Stauungsleber* ätiologisch im Vordergrund stehen, wie dies aus Untersuchungen von KISCH hervorgeht. Der Genannte glaubt, daß die diesfalls auftretende Verlängerung ein irreversibles Ereignis darstellt, so daß also auch eine Rekompensation nichts daran ändert. Nach SCHNEIDERBAUR zeigten von 41 Kreislaufkranken mit verlängertem K.B. 25 eine Stauungsleber, die anderen waren der Anamnese nach bereits wiederholt dekompensiert. Nach TEUFL sollen Sera von Kranken mit kardialer Stauung nie über 9 R verlängert sein. Höhere Grade der Verlängerung sprechen für das Bestehen einer echten Lebercirrhose. Die Grundkrankheit, die zur Stauung führt (Hypertonie, Emphysem, erworbenes oder angeborenes Vitium usf.) spielt nach bisheriger Erfahrung für die Länge des K.B. im allgemeinen keine Rolle (s. auch S. 217).

Selten wird die T.R. positiv, noch seltener die Senkung bei unkomplizierter Stauung beschleunigt gefunden.

Entwässernde Maßnahmen (Novurit!) sind ohne Einfluß auf die Länge der We.R. (WELTMANN und MEDVEI). Infarkte verkürzen sie (s. S. 203), ebenso komplizierende Katarrhe usw.

Eine besondere Bedeutung erlangte das K.B. dank der Beobachtungen TEUFLs für die Differentialdiagnose der

b) Angina pectoris. Neben selteneren Ursachen steht hier vor allem immer wieder die eine Frage zur Erörterung: Handelt es sich um eine Coronarinsuffizienz oder liegt ein Myokardinfarkt vor? Der Förderung dieser Diagnose wurden mit Erfolg zahlreiche klinisch übliche Untersuchungsmethoden dienstbar gemacht. Die We.R. stellt nach den heute vorliegenden Erfahrungen ein weiteres, zur Differentialdiagnose wertvolles Element dar.

Die Merkmale des K.B. beim Coronarverschluß sind: 1. seine rasche Reaktion, die jene der B.S.R., auch jene der Leukocyten übertreffen kann. 2. Die Sicherheit, mit der es auch bei kleiner Infarktbildung ausschlägt. Dazu kommt 3. der Umstand, daß die We.R. bei der einfachen Coronarsklerose, die mit Angina pectoris einhergeht, stets normal bleibt, während hier die B.S.R. gelegentlich schwer deutbare Beschleunigungen erfahren kann. Zur weiteren Charakteristik des Coronarinfarktes gehört 4. die Progredienz der Verkürzung des K.B.

Nicht veröffentlichte eigene Erfahrungen sowie Erfahrungen von KLIMA bestätigen die obigen Feststellungen.

Zur Beurteilung des K.B. beim Myokardinfarkt ist wichtig, daß bei leichter Dekompensation längerer Dauer (s. oben) eine mäßiggradige Verlängerung der

We.R. bestehen kann. Eine sich aufpfropfende Verkürzung äußert sich dann nur in einer „Verschleierung“ oder sie erreicht höchstens mäßige Grade. Daher ist es erforderlich, bei der Bewertung des Ausfalls der Reaktion stets an diese Möglichkeit zu denken. Das verkürzte K.B. bildet sich im Verlaufe des Heilungsprozesses wieder zurück und kann im Reparationsstadium einer leichten Verlängerung Platz machen. Diese Tatsache kann zur Beurteilung eines Infarktes herangezogen werden. Die B.S.R. bleibt anscheinend länger beschleunigt als das K.B. verkürzt (s. auch Sektionsbefunde TEUFLS). Liegt das Symptomenbild der Angina pectoris vor, dann spricht das Syndrom

We.R.	T.R.	B.S.R.	Blutbild	Temperatur
progredient kurz	0	beschleunigt	Leucocytose Linksverschiebung	vorübergehend erhöht

für einen Myokardinfarkt.

c) *Entzündliche Prozesse.* Bezüglich des *Herzens* kann gesagt werden, daß die zu erwartende Verkürzung des K.B. eintritt. Dies gilt für die Myokarditis, wobei nach eigener Erfahrung trotz Fieberfreiheit der Befund des kurzen K.B. anhaltend sein kann. Dies gilt auch für die Endokarditis, bei der jeder frische Schub zur Verkürzung führt. Beim erstmaligen Auftreten einer Endokarditis kann die verkürzte We.R. naturgemäß meist nicht zur Diagnose verwertet werden, da eine gleichzeitige Polyarthritiden an sich das K.B. in gleicher Weise beeinflusst. Bedeutung erlangt das kurze K.B. hingegen bei der Diagnose des endokardialen Rezidivs (TEUFL); allerdings gewinnen dann auch Verhältnisse Geltung, wie sie bei der Sepsis angetroffen werden (s. dort). Die Mesaortitis läßt das K.B. normal oder verkürzt es höchstens mäßig (TEUFL).

Nicht bekannt sind Berichte über die Verhältnisse bei der Endarteriitis obliterans, bei den verschiedenen Formen des Aneurysmas sowie bei arteriellen Embolien.

Hingegen wurde das Verhalten der We.R. bei *Thrombophlebitis* von KRETZ und KUDLAC, TEUFL, KLAFTEN untersucht. Die Erstgenannten vermuten, daß ein verkürztes K.B. etwa nach einer Operation u. a. die Gefahr der Thrombenbildung anzeige. Dem stehen Beobachtungen entgegen, nach denen bei blander Thrombose die We.R. bei der Norm bleibt. Erst eine Phlebitis im pathologisch-anatomischen Sinne verschiebt das K.B. nach links. Über das gleichzeitige Verhalten von Senkung und Blutbild fehlen Untersuchungen.

3. Lungenerkrankungen. Von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist die We.R. für die Diagnose und Beurteilung pulmonaler Prozesse. In erster Linie gilt dies für die

a) *Pneumonie.* TEUFL fand bei 193 Fällen von (lobären und lobulären) Pneumonien verschiedener Stadien:

We.R. .	0—1	2	3	4	5	6
Fälle .	60	17	27	43	42	4

Diese Statistik bestätigt die bereits von WELTMANN gefundene und von jedem Nachuntersucher neu belegte Tatsache, daß das K.B. bei der unspezifischen Lungeninfiltration zur stärksten Verkürzung neigt. Nicht zu selten fehlt in der ganzen Koagulationsreihe jegliche Flockung und kann erst dann gefunden werden, wenn man die CaCl_2 -Konzentrationsreihe nach links erweitert (AUERBACH).

Am 1. Krankheitstag fehlt die Verkürzung zunächst, tritt aber dann sehr rasch auf, um später mit der Rückbildung des Infiltrates schrittweise zurückzugehen. Dabei kommt es zu Überkompensationen in Form mäßiger Verlängerung (TEUFL); gelegentlich kehrt die We.R. rascher zur Norm zurück, als man es dem Krankheitsverlaufe nach erwarten würde (KRETZ).

Gerade bei den Pneumonien zeigt es sich, daß die B.S.R., vor allem aber die Leukocytenzahl, ganz unabhängig vom K.B. verlaufen. Die Regel ist allerdings die rasche Senkung bei kurzem K.B.; ferner auch die Linksverschiebung und vor allem die toxische Granulierung der segmentkernigen Leukocyten. Bei der Rückbildung kann die B.S.R. später normal werden als das K.B. (SCHNEIDERBAUR), doch kommt auch das Umgekehrte vor.

Einen typischen Verlauf zeigt ein von KRETZ und KUDLAC beobachteter Fall:

1. Tag . . .	7 R	Beginn
5. „ . . .	0 R	Wanderpneumonie
10. „ . . .	5 R	vor 3 Tagen kritisch entfiebert
18. „ . . .	7 R	geheilt.

Im allgemeinen neigen die Bronchopneumonien zu geringerer Verkürzung (PELLEGRINI und BARSINI). *Kompliziert* eine Pneumonie eine andere Erkrankung, dann hängt Bestehen und Grad einer Verkürzung des K.B. von der Grundkrankheit ab. So beobachteten TEUFL bei Cirrhosen der Leber, ROSEGGER beim Myelom trotz einer Pneumonie ein verlängertes K.B., KRETZ hingegen bei einer Lebercirrhose sowie wir bei Perniciosen Verkürzungen. Wird eine Pneumonie durch einen anderweitigen Prozeß kompliziert, so drückt sich dies im K.B. nicht aus. Entgegen einer Vorstellung TEUFLs bleibt das Serum auch der biliären Pneumonie verkürzt (eigene Beobachtungen, s. auch S. 214).

Für die *Prognose* ist die von SCHNEIDERBAUR und KRETZ getroffene Feststellung wichtig, daß eine andauernde Ungerinnbarkeit des Serums für einen schlechten Ausgang der Pneumonie spricht. Zunehmende Normalisierung bedeutet hingegen, nach eingetretener Krise, Tendenz zur Heilung.

Die T.R. fällt in allen Pneumoniefällen negativ aus, obschon sie ursprünglich gerade für die Pneumoniediagnose angegeben war (TAKATA). Die gegenüber der Originalangabe geänderte Methodik (nach JEZLER) dürfte hierfür maßgebend sein.

b) *Andere Lungenerkrankungen.* Der *Lungenabsceß* verkürzt das K.B. (TSCHILOW), vor allem bei gleichzeitiger Lungeninfiltration (EKHART), ebenso *Bronchiektasienbildung*. Größere Erfahrungen fehlen.

Die *Bronchitis* beeinflusst das K.B. nur bei längerer Dauer. Die eitrige Bronchitis verkürzt das K.B. mäßig, unter Umständen bis 0 R, bei der trockenen Luftröhrenentzündung (und beim Emphysem) können geringfügige Verlängerungen beobachtet werden. Auch das *Asthma bronchiale* läßt das K.B. oft unverändert, ja, selbst bei entzündlichen Komplikationen kann die Verkürzung ausbleiben. Gerade hier übertrifft das Blutbild alle anderen Reaktionen an Bedeutung.

Der *Lungeninfarkt* verkürzt die We.R., die *Lungenstauung* reagiert, wie dies bereits an entsprechender Stelle bei den Herzerkrankungen beschrieben wurde, mit einer Rechtsverschiebung.

Entsprechend der Nekrobiose und nicht seltenen sekundären entzündlichen Infiltration führt auch das *Bronchuscarcinom* zu einer Linksverschiebung des K.B., auch trotz vorhandener Lebermetastasen (ROSEGGER). Doch kann das

K.B. auch normal bleiben (TEUFL). Eine von SCHNEIDERBAUR beobachtete Carcinompleuritis zeigte ebenfalls eine Verkürzung. Die Senkung ist meist als beschleunigt, das Blutbild nicht wesentlich verändert zu erwarten. Die T.R. wurde von GOHR und NIEDEGGEN einmal positiv gefunden, sonst ist sie wohl stets negativ.

c) Was bezüglich der *Pleuritis* zu sagen ist, gilt ganz allgemein auch für die anderen *serösen Häute*. Die entzündliche Ergußbildung führt zu einer — nicht selten maximalen — Linksverschiebung der We.R. Die Ätiologie des Ergusses kann aus der We.R. nicht erschlossen werden, wenn auch der Eindruck gewonnen wird, daß „spezifische“ Serositiden eher weniger stark verkürzt sind. Geringe, ohne wesentliche Entzündungserscheinungen verlaufende Pleuritiden lassen die We.R. unverändert (DISSMANN). Mit der Rückbildung des Ergusses soll auch die Kürze des K.B. abnehmen, wobei allerdings das Tempo dieser Rückbildung mit dem klinischen Verlauf nicht parallel geht (DISSMANN). Eine Verlängerung, die D'ALLESSANDRO während der resorptiven Phase sah, wurde nicht immer beobachtet. Das K.B. kann sogar noch nachschleppen, wenn röntgenologisch bereits sichere Schwartenbildung besteht. Ausgiebige Schwartenbildung führt aber schließlich stets zur Verlängerung (SCHNEIDERBAUR, EKHART). Nach PELLEGRINI und BARSINI stimmt die We.R. bei der Pleuritis mit dem klinischen Bild überein, nach VOIGTLÄNDER besser als die B.S.R. Abweichungen bei bestehenden Komplikationen (Lungenprozesse, Knochentuberkulose: D'ALLESSANDRO) sind verständlich. Auf jeden Fall bedeutet eine Abnahme der Kürze des K.B. stets eine günstige Prognose (VOIGTLÄNDER).

Verjauchung dürfte wohl eine Verkürzung bedingen, doch fehlen hierüber genügende Erfahrungen.

d) Besonderes Interesse wurde dem Verhalten der We.R. bei der *Tuberkulose* entgegengebracht, in erster Linie bei der Tuberkulose der Lungen. Dabei standen vor allem zwei Fragen im Vordergrund: 1. kann die We.R. die Qualitätsdiagnose der Phthisen fördern? und 2. ist die We.R. für die Voraussage irgendwie verwertbar. Darüber hinaus wurde häufig die Frage nach dem relativen Wert des K.B. gegenüber anderen Methoden, wie vor allem der B.S.R., angeschnitten.

Die wichtigsten Studien über dieses Teilgebiet stammen von WELTMANN und PAULA, MAKITRA und TYNDEL, CARIÈRE, MARTIN und DUFOSSÉ, VOIGTLÄNDER, EKHART, NANNINI und MARANI, ferner von PONGOR, SCHNEIDERBAUR, ZAMBRANO u. a. Aus diesen wie aus einer Reihe anderer noch zu erwähnender Arbeiten lassen sich folgende allgemeinere Erfahrungstatsachen ableiten:

Wie kaum bei einer anderen Erkrankung ist gerade hier die Serienuntersuchung unumgänglich, sofern man einigen Nutzen aus dem K.B. ziehen will. Bei den Phthisen wechseln exsudative und produktive Vorgänge in bunter, oft kaum übersehbarer Folge. Beide Vorgänge lassen das K.B. nach entgegengesetzten Richtungen tendieren, so daß nicht zu selten eine algebraische Einigung auf mittlerer Basis zustande kommt. Zwar kann in ausgesprochenen Fällen die vorherrschende pathologisch-anatomische Richtung der We.R. entnommen werden (EKHART), doch sind die Ausschläge nicht zu selten gering, weil auch beim Überwiegen des einen Faktors der entgegengesetzt gerichtete andere immer noch mitbestimmend auf die Richtung und mithin Länge des K.B. einwirkt. Daher ist schon eine geringe Verkürzung des K.B. (Zurückschnellen des K.B.) von Bedeutung (WELTMANN und PAULA) und ganz allgemein muß der

„eingeschränkten Beweglichkeit“ der We.R. bei der Tuberkulose Rechnung getragen werden. Ausnahmsweise kommen wohl auch stärkste Verkürzungen vor, wofür es verschiedene Ursachen geben kann (s. unten).

Im einzelnen sind folgende Befunde zu erwarten: Bei der *Phthisis fibro-caseosa* wird zumeist eine geringgradige Verkürzung angetroffen (WELTMANN, TEUFL, PURPER, MAKITRA und TYNDEL, DISSMANN). Werte von 3 und 4 R wurden gelegentlich erreicht, tiefere nicht. Erwähnenswert ist, daß auch schwere Fälle „normal“ bleiben können. Im Intervall nimmt das K.B. normale (DISSMANN) oder leicht erhöhte (d. h. hochnormale) (WELTMANN, EKHART) Werte an. Die B.S.R. ist in all diesen Fällen vielleicht bedeutsamer, doch kann dieses Urteil entgegen EKHART nicht für das Gesamtgebiet der Tuberkulose generalisiert werden. Die entsprechenden Beziehungen sowie das Verhalten der Leukocyten, die nach WELTMANN für die Beurteilung des Endausganges immer noch am wichtigsten ist, ergeben sich aus folgendem, der Arbeit WELTMANN und PAULA's entnommenen Beispiel:

13. 8.	B.S.R. 32/54	We.R. 3	Leuko. 8000	Unseg. 16
19. 9.	26/49	5	11000	11
11. 10.	13/23	5	10000	30
5. 11.	—/15	5	8700	16
21. 11.	30/38	4	8300	31
11. 12.	15/29	5	7200	23
			Exitus	

Nimmt eine Phthise stark *exsudativen* Charakter an, dann verkürzt sich gelegentlich die We.R. beträchtlich. Dies beobachtete SCHNEIDERBAUR bei Pubertätsphtisen, VOIGTLÄNDER bei käsiger Pneumonie, ferner PURPER. Wenn nur irgendwie der exsudative Prozeß überwiegt, fand PONGOR in 100% seiner Beobachtungen das K.B. verkürzt. Extreme Werte kommen — entgegen HAVAS — vor (TEUFL).

Die *fibro-ulcerösen* Formen können nach dem oben Gesagten keine allzu wesentlichen Ausschläge des K.B. aufweisen. Es wird normal (DISSMANN) oder verlängert (TEUFL, VOIGTLÄNDER) angetroffen, verkürzt besonders bei den progressiven Formen (VOIGTLÄNDER, WELTMANN und PAULA). Ein letztgenannten Autoren entstammendes Beispiel von einer mit Larynx- und Intestinaltuberkulose gepaarten kachektisierenden Phthisis ulcero-fibrosa beleuchtet die Verhältnisse bei einem maligne verlaufenden Fall:

20. 8.	B.S.R. —	We.R. 3	Leuko. —	Unseg. —
19. 9.	33/80	3	9800	31
11. 10.	57/85	4	13800	33
11. 11.	29/67	3	11700	32
3. 12.	70/92	1	6800	36
			Exitus	

Je nach der Gut- oder Bösartigkeit des Verlaufes fand DISSMANN folgende Verhältnisse bei den in Rede stehenden Tuberkulosen:

We.R. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fälle .			1	11	26	52		5	

Bezüglich der gleichzeitig untersuchten B.S.R. lauten die Urteile verschieden: MAKITRA und TYNDEL werten sie annähernd gleich wie das K.B., EKHART und PONGOR ziehen die B.S.R. vor, hingegen TROST-SCHERLEITNER, KRETZ und KUDLAC, NANNINI und MARANI, ROHÁČOVÁ und WEICHERZ die We.R. Diese Angaben

beziehen sich zum Teil auf die Bedeutung der We.R. für die Qualitätsdiagnose, zum Teil auf ihren Wert für die Prognose. Man darf wohl mit VOIGTLÄNDER u. a. sich auf den Standpunkt stellen, daß die We.R. die B.S.R. ergänzen soll, und daß, mögen auch klinische Parallelen zwischen den beiden Reaktionen fehlen (CARIÉRE, MARTIN und DUFOSSÉ), die Gemeinschaft der beiden Methoden das Bild einer Tuberkulose plastischer gestalten hilft. Mag auch die We.R. mitunter unklare Ergebnisse erzielen, so darf nicht vergessen werden, daß das gleiche auch von der B.S.R. zu sagen ist, die z. B. bei kachektischen Kranken versagen, bei verschiedenen chronisch verlaufenden Formen „falschen Alarm geben kann“ (WELTMANN).

Die *knotigen*, zum apiko-caudalen Fortschreiten neigenden Phthisen verhalten sich ähnlich wie die eben erwähnten Formen. Auch hier ist das K.B. die Resultante aus den das K.B. entgegengesetzt beeinflussenden Komponenten des exsudativ-produktiven Mischprozesses.

Die *Fibrosa densa* sowie die übrigen, ausgedehnteren *Fibrosen* führen erwartungsgemäß zu einer Verbreiterung des K.B. meist mäßigen Grades (WELTMANN und PAULA, VOIGTLÄNDER u. a.). Nie kommt es zu einer Verkürzung (SCHNEIDERBAUR). Die B.S.R. verhält sich je nach der Lage des Falles, wobei an die von WELTMANN gemachte Erfahrung zu erinnern ist, daß die Senkung länger schwingt als das K.B., so daß z. B. ein etwaiger Fortschritt des Heilungsprozesses bereits im K.B. zum Ausdruck kommen kann, wenn die B.S.R. noch hoch ist.

Die vorliegenden Beobachtungen sprechen dafür, daß bezüglich der Bedeutung der We.R. für die *Qualitätsdiagnose* jene zusammenfassende Darstellung allgemeine Gültigkeit beanspruchen darf, die VOIGTLÄNDER seinen sorgfältigen Beobachtungen anschließt:

„1. Bei ausgesprochenen fibrösen und cirrhotischen Formen der Lungentuberkulose zeigt sich im K.B. eine Rechtsverschiebung.

2. Bei stark entzündlichen Erscheinungen der Lungentuberkulose, bei . . . Prozessen mit exsudativen Vorgängen und käsig pneumonischen Lungentuberkulosen findet sich fast immer eine Linksverschiebung.

3. Lungenprozesse, bei denen gleichzeitig exsudative und fibröse Formen der Erkrankung bestehen, können im K.B. nicht in allen Fällen sicher geklärt werden.“

Dabei sei nochmals auf die Notwendigkeit verwiesen, auch geringe Schwankungen entsprechend zu werten.

Den in dieser Hinsicht übereinstimmenden Urteilen der einzelnen Untersucher (NANNINI und MARANI, EKHART u. a.) stehen Beobachtungen von KAISER entgegen. Er hält einen Zusammenhang des Ausfalles der We.R. mit dem exsudativen bzw. produktiven Geschehen bei der Phthise für unwahrscheinlich, geht aber von Beobachtungen aus, die anscheinend mit einer zu hoch konzentrierten CaCl_2 -Lösung gemacht wurden. Dadurch liegen seine Normalwerte, die zum Teil an hämolytischen Seren gewonnen wurden, zu hoch, so daß die Möglichkeit vor allem eines Ausschlages nach links sehr eingeengt ist.

Die Frage nach dem Wert des K.B. für die *Prognose* eines Falles von Lungentuberkulose kann dahingehend zusammengefaßt werden:

1. Je kürzer ein K.B. ist, um so schwerer ist der ihm zugrunde liegende Prozeß zu beeinflussen (MAKITRA-TYNDEL). Umgekehrt ist ein Abnehmen der Verkürzung oder gar die Normalisierung des K.B. als günstiges Zeichen zu werten (VOIGTLÄNDER).

2. Bei den meist mit Kavernenbildung einhergehenden Mischformen sind schon geringgradige Verkürzungen als übles, umgekehrt auch geringfügige

Verlängerungen als gutes Zeichen zu werten (WELTMANN und PAULA). Dabei kann z. B. bei stationären Formen die Verkürzung Zeichen für die Progredienz des Leidens sein, auch wenn die Senkung nicht verändert ist (MAKITRA und TYNDEL).

3. Ein normales K.B. zeigt, im Verein mit den anderweitigen Befunden, das stationäre Verhalten einer Phthise an (VOIGTLÄNDER). Vor allem ist gleichzeitige Rückbildung einer Senkungsbeschleunigung hierbei als günstiges Zeichen aufzufassen. Das „normale“ K.B. darf für sich allein nie bewertet werden, weil es aus wiederholt hervorgehobenen Gründen zu fehlerhaften Schlüssen führen kann. Gerade für diejenigen Fälle, bei denen das K.B. um mittlere Werte schwankt, muß stets besonderer Wert auf die B.S.R. bei Beurteilung der Aktivität des Prozesses gelegt werden (PONGOR).

Komplikationen bei bestehender Tuberkulose müssen im K.B. nicht immer in entsprechender Form zum Ausdruck kommen. Nach KAISER kann das K.B. verlängert bleiben, wenn eine komplizierende Pleuritis auftritt und selbstverständlich bleibt das K.B. unverändert, wenn funktionelle Störungen z. B. kardiale Dekompensation, zur Phthise treten. An sich stark verkürzende Prozesse können allerdings das K.B. ebenfalls nach links verschieben, doch wird dann unter Umständen nicht jener Kürzegrad erreicht, der sonst dem betreffenden Prozeß zukäme, wie TEUFL bei einer durch Pneumonie komplizierten Fibro-ulcerosa beobachtete.

Intestinale Phthisen sind meist bei desolaten Fällen anzutreffen und demnach von einem kurzen K.B. begleitet. Auch hier bestimmen Art und Ausdehnung der Lungen- und Darmherde den Ausfall der We.R. Dementsprechend kommen auch normale Werte vor (TEUFL). Bei gleichzeitiger Leberzirrhose sahen wir ein langes K.B. Die Bauchfelltuberkulose führt zu starker Verkürzung (DISSMANN, KLAFTEN), doch fehlen hierfür sowie für die Fälle mit mischinfizierten Pleuraergüssen zufolge Kavernenperforation ausreichende Erfahrungen.

Die Exsudatbildung bei Spontanpneumothorax (EKHART) und während der *Pneumothorax*-behandlung führt ebenfalls zur Linksverschiebung, die mit erfolgloser Resorption der Rechtsverschiebung des K.B. weicht (VOIGTLÄNDER), auch wenn die B.S.R. noch rasch blieb. Zur Differentialdiagnose der *Staublungen*-erkrankung mag die Angabe dienlich sein, daß unkomplizierte Staublungen das Serum verlängern, während bei gleichzeitiger Tuberkulose die We.R. normal oder sogar etwas verkürzt sein kann (VOIGTLÄNDER).

Es soll in diesem Zusammenhange erneut betont werden, worauf schon eingangs hingewiesen wurde: daß die WELTMANN-Probe nur unter der kritischen Leitung der Klinik ihre Berechtigung und ihren Wert hat. Die hier ganz allgemein zusammengefaßten Erfahrungen sind zum Teil noch ergänzungsbedürftig, sind aber unbedingt dem Interesse und der Kritik vor allem der Heilstättenärzte zu empfehlen. Voraussetzung für das Erzielen wertvoller neuer Erkenntnisse ist eine sorgfältige, reproduzierbare Technik, Untersuchungen der We.R. „am laufenden Band“ und gleichzeitige Beobachtung anderer üblicher Laboratoriumsmethoden.

Ergänzend sei erwähnt, daß die *hämatogene Aussaat* im K.B. nicht zum Ausdruck kommt (MAKITRA und TYNDEL). So fand TEUFL die We.R. bei frischen Fällen von miliarer Tuberkulose normal. Erst im weiteren Verlauf kann eine mäßige Verkürzung eintreten.

Die *TAKATA-Reaktion* hat in bezug auf die Tuberkulose bisher keinen diagnostischen noch prognostischen Wert erlangt. *CARIÈRE*, *MARTIN* und *DUFOSSÉ* fanden keine Parallelen zur *We.R.* Nach *SCHNEIDERBAUR* ist die *T.R.* für die Beurteilung der Aktivität eines tuberkulösen Prozesses nicht verwertbar. Sie wird nur bei fibrösen Formen, also gleichzeitig mit verlängertem *K.B.* positiv gefunden, was ja den allgemeinen Erfahrungen bzw. der *T.R.* entspricht. Als Ausnahme sei eine schwere exsudative Phthise mit positiver *T.R.* und deutlicher Verkürzung des *K.B.* erwähnt, die *WUHRMANN* und *LEUTHARDT* beobachteten. Die Leber kann nach histologischen Untersuchungen *SCHNEIDERBAURs* für den positiven Ausfall der *T.R.* nicht verantwortlich gemacht werden. Der Eiweißgehalt ist in diesen Fällen im Serum vermehrt.

4. Infektionskrankheiten. Für diese Erkrankungsgruppe zeigt die *We.R.* ein ziemliches einheitliches Verhalten (*TROST-SCHERLEITNER*): In den ersten Tagen kommt es nicht selten zu einer mäßigen Verschmälerung des *K.B.*, die im weiteren Verlaufe der Norm weicht. Schließlich verlängert sich die *We.R.* mäßig (postinfektiöse Verlängerung); Komplikationen drücken sich in unerwarteten Ausschlägen des *K.B.* nach beiden Richtungen aus.

Im besonderen sind die Erfahrungen, die vor allem den einzelnen Krankheitsphasen gerecht werden, noch recht gering. Nachuntersuchungen sind erforderlich.

Der *Typhus abdominalis* hat in den ersten Krankheitswochen ein normales *K.B.* (*KRETZ* und *KUDLAC*, *PELLEGRINI* und *BARSINI*, *TEUFL*). Eine mäßige Verkürzung ist anscheinend selten, häufiger dagegen in der 3. Woche, wohl dem Stadium der Schorfbildung entsprechend (*TROST-SCHERLEITNER*, *TEUFL*). Die gleichzeitig untersuchte *T.R.* erwies sich in zwei Fällen negativ (*ROSEGGER*). Die Tendenz zu mäßiger Verlängerung zeigt den Ausgang in Heilung an. Eine stärkere Verlängerung, etwa bis 9 R, scheint für einen schlechten Ausgang bezeichnend zu sein (*TEUFL*). (S. bei Sepsis.)

Der *Partayphus* zeigt ähnliches Verhalten. Bei den gastro-enteritischen Formen scheinen profuse Durchfälle die schon an sich vorhandene leichte Verkürzung verstärken zu können (*TEUFL*).

Beim *Scharlach* fanden *KRETZ* und *KUDLAC* die *We.R.* von der 1.—6. Woche normal, auch bei gleichzeitiger Komplikation durch eine Nephritis. Gelegentlich wurde eine Verlängerung in der 5. Woche gesehen. Es wird vermutet, daß das Exanthemstadium eine vorübergehende Verkürzung bedingt. *ROSEGGER* nimmt hingegen an, daß die anfänglich zu beobachtende Linksverschiebung des *K.B.* auf die Scharlachangina zu beziehen ist und deren Schwere parallel geht. Das zweite Kranksein kommt in der *We.R.* nicht zum Ausdruck, so daß hier *B.S.R.* und Blutbild überlegen sind. Die *T.R.* kann gelegentlich in der 3. Krankheitswoche positiv werden, was vielleicht auf einen (latenten) Nierenschaden bezogen werden darf (s. S. 218).

Zur *Differentialdiagnose* der *akuten Exantheme* eignet sich die *We.R.* nicht, da bei Masern und Röteln ein Verhalten zu finden ist, das auch dem Scharlach zukommen kann. Doch fehlen ausgedehntere Erfahrungen.

Das *Erysipel* verkürzt das *K.B.* zumeist nicht (*TEUFL*) oder höchstens minimal. Komplizierende Erkrankungen verrücken es nach links (*KRETZ*).

Wie beim Scharlach, wird ganz allgemein bei *Angina tonsillaris* die *We.R.* verschieden kurz gefunden. Werte von 3—6 R sind bevorzugt. Eine Differenzierung der ätiologisch verschiedenen Formen scheint nicht möglich zu sein.

Die *Grippe* verkürzt in ihren leichten, rasch verlaufenden Formen das K.B. anscheinend nur wenig; erst die möglichen Komplikationen, vor allem solche seitens der Lungen, verschieben es nach links (KRETZ und KUDLAC, TEUFL). AUERBACH erwähnt (unkomplizierte?) Fälle mit stärkerer Verkürzung.

Über einige andere Infektionskrankheiten wird in anderem Zusammenhang berichtet. Hier sei nur gesagt, daß auch die *Trichinose* das K.B. verkürzen kann (TEUFL).

Ganz allgemein ist zu sagen, daß auch hier noch viele Beobachtungen zu sammeln sind, damit der Wert der We.R. voll zur Geltung kommen kann.

Bezüglich *Malaria* S. 222. Die *Sepsis* ist — aus dort angeführten Gründen — erst im letzten Abschnitt behandelt.

5. Gelenk- und Knochenkrankungen. Wichtige Beiträge für dieses Gebiet haben vor allem HENNES und KEMEN sowie KNÜCHEL und KEMEN geliefert. Daneben finden sich noch bei einer Reihe anderer Untersucher entsprechende Angaben.

Bei der *akuten Polyarthrit* ist die We.R.-Verkürzung, die erwartungsgemäß auftritt, deshalb diagnostisch wenig verwertbar, weil gleichzeitig vorhandene, ihrerseits ebenfalls verkürzende Prozesse die Deutung des Reaktionsausfalles erschweren. Wie erwähnt, verkürzen ja auch Tonsillitis und Endokarditis das K.B. Die *sekundär-chronischen* Formen verhalten sich je nach Stadium und Überwiegen mehr exsudativer oder produktiver Prozesse entsprechend verschieden (HENNES und KEMEN).

Für die *fokal-toxischen Polyarthritiden* fanden KNÜCHEL und KEMEN weitgehende Parallelen zwischen Grad der Erkrankung und Ausmaß der Verkürzung. Bei den vorwiegend exsudativen Fällen bestand eine mehr oder minder ausgeprägte Linksverschiebung im K.B., bei fortschreitender Ankylosierung näherte es sich wieder der Norm. Dabei geht der Grad der gleichzeitig zu beobachtenden B.S.R.-Beschleunigung jenem der Linksverschiebung nicht parallel; doch wurde eine Verkürzung bei normaler Senkung nie gesehen. Entsprechend schwereren Befunden sind die unsegmentierten Leukocyten im Blute vermehrt. WELTMANN und MEDVEI, TEUFL u. a. fanden bei den deformierenden Arthrosen auch mäßige Verlängerungen.

Als besonders wichtig wird die We.R. für die Differentialdiagnose chronischer Wirbelsäulenversteifungen erachtet. Nach KNÜCHEL und KEMEN handelt es sich um einen Morbus BECHTEREW, wenn — bei Ausschließung anderer „verkürzender“ Momente — das K.B. nach links abweicht. Nur eine Wirbelsäulentuberkulose kommt gleichzeitig in Erwägung. Aber auch an Ca-Metastasen ist dann zu denken (TEUFL).

Der Grad der Linksverschiebung bei *Knochenmetastasen* hängt vielleicht mit dem Ausmaße der Durchwucherung des Knochensystems mit Aftergewebe ab. Beschleunigte B.S.R., wechselvolle Blutbilder und mitunter eine positive T.R. kennzeichnen weiterhin den Zustand.

Auch hier sei erwähnt, daß hiebei eine positive T.R. nie gesehen wurde, wenn gleichzeitig die We.R. stärker verkürzt war.

Bezüglich zahlreicher anderer Erkrankungen liegen nur geringe Erfahrungen vor:

Beim *fokalen* Infekt bleibt das K.B. oft stumm (ROSEGGER). Das Zusammenspiel von normaler We.R. mit beschleunigter Senkung und vor allem mit den

gerade hierbei besonders bewährten Blutbildveränderungen charakterisieren diesen Zustand. Erst wenn Komplikationen (ausgiebigere Eiterbildung, Metastasierung) auftreten, verkürzt sich auch die We.R. Liegt eine Arthritis vor, dann darf man, bei reizlosem Fokus, die Verkürzung des K.B. auf den Gelenkprozeß beziehen.

Bei der *gonorrhöisch* bedingten Gelenkentzündung soll nach TEUFL das zunächst mäßig verkürzte K.B. rasch wieder zur Norm zurückkehren. Nach WELTMANN und MEDVEI schwankt die We.R. um mittlere Werte, SICHER und WIDMANN sahen ebenfalls Verkürzungen.

Knochenkrankungen wurden nur gelegentlich untersucht. Verkürzungen bei *Osteomyelitis* (TEUFL), wechselnde, nicht extreme Werte bei *Knochentuberkulose* (KRETZ und KUDLAC, TEUFL, FRIEDMANN, ZAMBRANO, KNÜCHEL und KEMEN) sind beschrieben bzw. selbst beobachtet. Auch hier kann, wie bei anderen infektiösen Prozessen, die Verkürzung bestehen bleiben, wenn gleichzeitig ein hepato-cellulärer Ikterus auftritt (eigene Beobachtung bei Osteomyelitis der Tibia).

6. Geschwülste. Geschwulstbildung als solche, insbesondere gutartiges Tumorwachstum, verändert das K.B. nicht. So sind wohl die zahlreichen normalen Koagulationswerte zu erklären, die KRETZ und KUDLAC bei malignen Tumoren sahen. Daher kann die Differentialdiagnose: gut- oder bösartig, aus dem K.B. oft nicht gestellt werden (OTTSEN). Erst regressive Veränderungen im Tumor verkürzen das K.B., wofür von den verschiedenen Untersuchern Beispiele vorliegen und worauf vor allem TEUFL und ROELOFFS zusammenfassend hinwiesen.

Angaben von TROST-SCHERLEITNER über normale und hochnormale We.R. bei malignen Neugebilden stellen zweifellos nur Ausnahmefälle dar (s. S. 217). Gelegentlich soll es beim Brustdrüsenkrebs vorkommen (OTTSEN).

Der diagnostische Wert der Verkürzung richtet sich nach der Lage des mit der WELTMANN-Probe untersuchten Falles und zum Teil auch nach dem Organgebiet, das vom Tumor ergriffen ist. Er setzt das Fehlen entzündlicher Komplikationen im Organismus voraus. Die gleichzeitige Beobachtung von Senkung und Blutbild ergibt Resultate, die hier im einzelnen nicht erörtert zu werden brauchen. Die T.R. ist gelegentlich positiv, spielt aber für die Tumordiagnostik im allgemeinen keine Rolle.

Eine ziemlich umfangreiche Zusammenstellung von Tumorfällen, die mit kurzem — nur selten maximal verkürztem — K.B. einhergehen, findet sich bei TEUFL. Wir erwähnen die entsprechenden Verhältnisse bei den einzelnen Organgebieten. Hier seien nur einige praktisch wichtige Sonderfälle herausgegriffen:

Bei *Magencarcinom* kann gelegentlich eine Perniciosa in differentialdiagnostische Erwägung kommen. Hier spricht ein verkürztes K.B. mit großer Wahrscheinlichkeit für den malignen Tumor. Verlängerung stempelt ein pernicioso-ähnliches Blutbild zur Perniciosa. So konnte z. B. durch ein deutlich verlängertes K.B. ein megalocytäres Blutbild, das nach Magenresektion wegen Carcinom auftrat, als agastrische Anämie erkannt, ein Rezidiv ausgeschlossen werden (TEUFL). Dabei muß allerdings beachtet werden, daß, wie schon erwähnt, unter Umständen auch das sonst verlängerte K.B. der Perniciosa durch akzessorische Prozesse verkürzt werden kann.

Dieses gegensätzliche Verhalten von Perniciosa- und Ca-Serum kommt bereits in den Untersuchungen von EHRENTHEIL und WEIS-OSTBORN zum Ausdruck, die bei der Anämie starke, beim Krebs — ähnlich wie bei fieberhaften Prozessen — schwache Flockung beobachteten (s. S. 188).

Mitunter weist die verkürzte We.R. bei anscheinend fibrösem Lungenprozeß auf die Möglichkeit des Vorliegens eines *Bronchuscarcinoms* (ROSEGGER). Im allgemeinen kommt es zur Verkürzung auch durch *Metastasen* beliebiger Lokalisation. Dies ist unter anderem für die Beurteilung der Verhältnisse bei Leberkrankheiten bedeutungsvoll, ferner zur Differentialdiagnose des Myeloms (s. S. 223).

Bei bestehender Hämaturie weist das verkürzte K.B. dann auf einen *Nierentumor* (Hypernephrom) hin, wenn schwere entzündliche Erscheinungen im Bereiche der Harnwege oder auch außerhalb dieses Systems fehlen.

Auch die Tumoren des *Genitaltraktes* beeinflussen das K.B. unter entsprechender Voraussetzung im Sinne der Verkürzung; nach OTTSEN ist die Verkürzung hierbei besonders hervortretend, nach eigener Beobachtung auch beim *Dickdarmkrebs*. KLAFTEN legte sich die Frage vor, ob aus dem Grade der Linksverschiebung ein Anhaltspunkt für die Feststellung der Operabilität einer Geschwulst zu gewinnen sei. Er kommt jedoch zu einem negativen Ergebnis.

7. Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. Die Darstellung der Verhältnisse bei diesen Erkrankungen hat sich in erster Linie an die Mitteilungen von WELTMANN und SIEDER, WELTMANN und MEDVEI, MASSOBRIO und MICHAELIS und von TEUFL zu halten. Versuche zur weiteren Auswertung der Probe, vor allem im Verein mit anderen Laboratoriumsmethoden, unternahm ROSEGGER.

Grundsätzlich liegen die Verhältnisse folgendermaßen: Entsprechend dem oben Gesagten (s. S. 193) verlängert sich das K.B. bei Erkrankungen des Leberparenchyms. Bei mäßiggradigen Verlängerungen scheint das pathologisch-anatomisch faßbare Ausmaß der Erkrankung geringgradig zu sein. Extreme Verlängerungen werden wohl ausschließlich bei schweren Störungen der Leberstruktur beobachtet. Es ist unbekannt, ob eine bestimmte Teilfunktion der Leber gestört ist, wenn das K.B. verlängert wird oder ob, was wahrscheinlicher erscheint, pathologische Abbauprodukte entstehen, durch die die Koagulation derart verändert wird. So vermutet EPPINGER, daß die Rechtsverschiebung des K.B. durch atypische Eiweißkörper bedingt ist, deren Kreisen im Blute nach spektroskopischen Untersuchungen von FUCHS und KAUNITZ wahrscheinlich ist.

Mit dieser verlängernden Tendenz treten jene Momente in Konkurrenz, die ihrerseits zu einer Verkürzung der We.R. führen. Hier sind zu nennen: 1. entzündliche Komplikationen, 2. nekrotische Vorgänge in Tumoren. Die Interferenz dieser zwei entgegengesetzt gerichteten Kräfte führt zu ähnlichen Verhältnissen, wie sie auch bei der Tuberkulose vorliegen. Denn auch bei den Leberkrankheiten spielen die mittleren Koagulationswerte, das „verschleierte“ K.B., eine beträchtliche Rolle. Dabei bestehen gewisse Gesetzmäßigkeiten, die sich zur Differentialdiagnose innerhalb des in Rede stehenden Gebietes auswerten lassen. Darüber hinaus kommen nicht zu selten extreme Verlängerungen vor, die vor allem in Gemeinschaft mit dem Ausfall anderer Proben bei Unklarheit, ob eine Lebererkrankung vorliegt oder nicht, mit weitgehender Sicherheit für eine solche sprechen.

Zunächst ist kurz die Bedeutung der sonst üblichen Leberfunktionsproben in ihrer Beziehung zur We.R. zu erörtern.

a) *Galaktosebelastungsprobe*. Diese Probe spricht bekanntlich nur bei Leberparenchymschäden an. Auch hierbei ist sie nicht konstant positiv. Die We.R. ist, wie WELTMANN und SIEDER zeigten, bedeutend empfindlicher: beim Parenchymikterus war sie (bei wiederholter Anstellung) in nur 1,6%, die Galaktoseprobe in 25% der Fälle negativ. Eigene Erfahrungen beim Icterus catarrhalis und noch mehr bei Lebercirrhosen bestätigen diese Feststellungen, ähnlich die Berichte von PELLEGRINI und BARSINI sowie MASSOBRIO und MICHAELIS. Ferner kann gesagt werden, daß zwischen dem Grad der Zuckerausscheidung und der Länge des K.B. keine Beziehungen bestehen. Sind beide Proben positiv, dann ist ein genuiner Leberzellschaden sicher (WELTMANN und SIEDER). Ein negativer Ausfall beider Reaktionen spricht gegen einen solchen.

b) *Urobilinogenprobe*. Diese Probe im Harn reagiert noch empfindlicher auf Störungen im Bereiche der Leber als die We.R. Daraus ergibt sich, daß nahezu jedes verlängerte K.B. bei Leberkrankheiten (außer beim kompletten Gallengangsverschluß) mit einer positiven Aldehydprobe einhergeht, während nicht selten trotz bestehender Urobilinogenurie das K.B. noch normal, also „stumm“ anzutreffen ist.

c) *TAKATA-Reaktion* (s. auch S. 197). Der Wert dieser Probe für die Diagnostik von Lebererkrankungen ist zur Genüge erwiesen. Er bedarf in diesem Zusammenhange keinerlei Bestätigung mehr. Aus dem Diagramm I geht hervor, daß eine positive T.R. mit um so größerer Wahrscheinlichkeit auf eine bestehende Erkrankung des hepatalen Systems hinweist, je länger die gleichzeitig angestellte We.R. ist. Ferner ist bekannt, daß die T.R. mit besonderer Häufigkeit bei der Lebercirrhose positiv gefunden wird. In einer Reihe anderer Leberkrankheiten kommen zwar auch positive Reaktionsergebnisse vor, die jedoch an Häufigkeit weit hinter jener bei den Cirrhosen zurückstehen. Dieser Hinweis ist zur richtigen Einschätzung des Wahrscheinlichkeitswertes der abschließend angegebenen Syndrome nötig. Die Galaktoseprobe kann bei positiver T.R. negativ wie positiv sein und umgekehrt (SCHINDEL und BARTH, ZEMPLÉN, eigene Beobachtung).

Überwiegen in zunächst T.R.-positiven Fällen Krankheitsvorgänge, die die vorher verlängerte We.R. verkürzen, dann wird die T.R. „ausgelöscht“ (ROSEGGER).

Die Beziehungen anderer Leberfunktionsproben zur We.R. wurden bisher nicht untersucht.

I. Verhalten der We.R. beim Ikterus. 1. *Hepatocellulär bedingter Ikterus*. Der Grad der Ausschläge der We.R. beim *Icterus simplex* ergibt sich aus folgender Zusammenstellung:

Zahl der Fälle	R	6	7	8	9	10
WELTMANN und SIEDER		4	12	20	18	3
TEUFL			2	12	28	1

Diese, unter anderem durch NANNINI und MARANI und durch eigene Nachuntersuchungen bestätigten Zahlen zeigen, daß bei dieser Form der Gelbsucht das K.B. nahezu immer verlängert ist. Zu Beginn und bei leicht verlaufenden Fällen pflegt der Koagulationswert nur geringfügig nach rechts verschoben zu sein. Mit zunehmendem Ikterus steigt auch der Grad der Verlängerung, der, wenn er

einen Wert von 10 R erreicht, Zeichen eines drohenden Leberzusammenbruches sein soll (TEUFL). Allerdings sahen WELTMANN und SIEDER 3 Fälle, die bis 10 R flockten, in Heilung ausgehen. Unter 38 eigenen Fällen fanden wir bisher einen solchen Wert nie.

Die T.R. kann bei ausgeprägten Formen positiv werden (SOMMER). Dieser Ausfall bedeutet gelegentlich den Übergang in eine akute Leberatrophie (EPPINGER). Doch wird auch, unter Rückbildung der positiven Reaktion, völlige Abheilung der Gelbsucht beobachtet (SKOUGE). Die gleichzeitig untersuchte We.R. kann verschiedene Werte haben, am ehesten solche von 8 und 9 R, wie wir an Hand von 13 eigenen Beobachtungen feststellten.

Das Blutbild weist sehr oft eine Lymphocytose auf, mitunter eine Monocytenvermehrung. Die Senkung ist gelegentlich verlangsamt, häufig normal, mitunter auch beschleunigt, wobei dann Komplikationen zu erwägen sind. Gesetzmäßige Beziehungen zur We.R. fehlen.

Hier, wie auch bei den nachfolgenden Formen des Ikterus, verdient die gleichzeitige und wiederholte Untersuchung von We.R. und T.R. besonderes Interesse, da bei reicherer Erfahrung wertvolle Ergänzungen für den differentialdiagnostischen und prognostischen Wert dieser Kombination zu erwarten sind.

Mit dem Icterus simplex treten in erster Linie andere Formen des Parenchymikterus in differentialdiagnostische Beziehung. Hierher gehört der *Salvarsanikterus*, dessen Abgrenzung vom I.s. schwierig sein kann. WELTMANN und SIEDER sowie WELTMANN und MEDVEI und PURPER finden hierbei die We.R. ebenfalls verlängert, die Galaktoseprobe positiv. 5 eigene Beobachtungen ergaben ein K.B. verschiedenen Verlängerungsgrades und stets eine beträchtliche Senkungsbeschleunigung. DOMARUS sah öfter normale B.S.R. Die T.R. war in den darauf untersuchten Fällen negativ, doch dürfte dies wohl keine absolute Regel sein.

Die stärksten Grade von Verlängerung der We.R. weisen die Fälle von akuter und subakuter *Leberatrophie* auf, die progredient ist. WELTMANN und SIEDER vermuten eine Abhängigkeit des Grades der Verlängerung vom Ausmaße der Leberdestruktion. Die B.S.R. ist stets beschleunigt, die T.R. nach SOMMER immer positiv.

Eine Sonderstellung kann der *Ikterus* bei *Gravidität* einnehmen. Die Schwangerschaft als solche ändert das K.B. nicht (KLAFTEN). Ein gleichzeitig hinzutretender Ikterus kann die We.R. verlängern (WELTMANN und SIEDER). Aber auch deutliche Verkürzungen sind beschrieben (WELTMANN und MEDVEI, TROST-SCHERLEITNER, TEUFL, ROSEGGER). Auch hier ist die B.S.R. beschleunigt, die T.R. — nach NEUWEILER — negativ. Nach eigener Erfahrung ist dies zumindest dann der Fall, wenn die We.R. nach links ausschlägt. Leukocytose und toxische Blutbefunde ergänzen unter Umständen das Bild.

Ebenso auffällig ist die Verkürzung des K.B., die mitunter bei *Morbus Weil* gesehen wird. Sie ist nicht gesetzmäßig; normale Werte (BEIGLBÖCK) und auch Verlängerung (eigene Beobachtung) werden gesehen. Dabei ist die Galaktose — unabhängig von Grad und Richtung der We.R. — oft negativ (WELTMANN und SIEDER, eigene Beobachtung). Sie kann aber auch positiv sein (s. BEIGLBÖCK), und diese Tatsache, wie auch die histologischen Untersuchungen zeigen, daß die Auffassung WELTMANNs, nach der der WEILsche Ikterus nichts mit einer Beteiligung der Leber zu tun habe, nicht zu Recht besteht.

Die gelegentlich bei der eben besprochenen Form der Gelbsucht zu findenden Verhältnisse ähneln am ehesten jenen, wie sie für den *Ikterus* bei anderen *Infektionen* kennzeichnend sind. Hier herrscht anscheinend der Infekt über die We.R. An Stelle der zu erwartenden Verlängerung wird eine mehr oder minder ausgeprägte Verkürzung gefunden. Wir sahen dieses Verhalten bei Pneumonien, beim Scharlach (anschließend an den Beginn der Krankheit) sowie bei einem Fall von Osteomyelitis. B.S.R. und Blutbild nehmen ihren durch die Grundkrankheit bedingten Verlauf, die T.R. bleibt negativ. Da bei allen diesen Formen von Gelbsucht Leberparenchymschäden (Nekrosen, Verfettung) vorhanden sind, muß man annehmen, daß die durch die Grundkrankheit gesetzten Bluteiweißveränderungen von jenen nicht überdeckt werden können, die durch den Leberzelldefekt entstehen.

Ob bei diesen Formen des *Ikterus* auch Hämolyse eine Rolle spielt, ist in diesem Zusammenhange belanglos; denn vermehrter Blutzerfall führt an sich zwar zur Verlängerung, die We.R. könnte aber ebenfalls durch den verkürzenden Grundprozeß bestimmt werden.

Ein Umschlag des K.B. nach „lang“ kann eintreten, wenn es zum Zusammenbruch der Leber kommt. Die einzelnen Reaktionen nehmen Richtung und Ausmaß an, wie es bei der akuten Leberatrophie beschrieben ist (s. auch Sepsis).

Untersuchungen über *toxischen* *Ikterus* liegen nicht vor. Vermutlich verhält sich dessen Serum ähnlich dem des Salvarsanikterus.

2. *Mechanischer Ikterus*. Kurz dauernder *Ikterus* zufolge mechanischer Verlegung der Gallenwege ändert am K.B. nichts. Erst längere Dauer der Unwegsamkeit führt zu Leberzellschäden, die im K.B. ihren Ausdruck finden. Dieser verlängernden Tendenz wirken Infekte oder Tumorzerfall entgegen, so daß die verschiedenen Grade von mäßig langem, mäßig kurzem oder normalem (verschleiertem) K.B. resultieren. Herrscht die verlängernde Komponente vor, so erreicht sie doch selten stärkere Grade. Auffällig lange K.B. müssen zur Kritik der Diagnose eines einfachen Verschlusikterus anregen.

Nach dem Gesagten wie nach den Angaben der einzelnen Untersucher ist es nicht möglich, einheitliche Regeln für die Diagnose des mechanisch bedingten *Ikterus* oder gar für die Differentialdiagnose: Steinverschluß oder maligner Verschluß anzuführen. Auf Grund eigener Erfahrungen kann jedoch mit TEUFL gesagt werden: fehlen mit Sicherheit entzündliche Veränderungen bzw. deren Zeichen bei mechanischem *Ikterus*, dann ist Verschluß durch einen bösartigen Tumor wahrscheinlich.

Die T.R. wird von der Stauungsgelbsucht nicht beeinflusst, sie bleibt negativ. Erst wenn Lebermetastasen bestimmter Mächtigkeit auftreten, kann sie gelegentlich positiv werden (JEZLER, SOMMER, SKOUGE u. a.). Der Wert der We.R. schwankt hierbei zwischen 5 und 8 R. Aber auch ascendierende Gallenwegsinfekte können die T.R. positiv werden lassen (s. S. 215).

Die B.S.R. kann sowohl beim Stein- wie beim malignen Verschluß normal sein. Nach eigener Beobachtung ist dann auch das K.B. meist normal. Bei längerer Dauer der Gelbsucht ist die Senkung wohl stets, oft beträchtlich, beschleunigt. Das Leukocytenbild verhält sich je nach der Intensität der begleitenden Entzündungsvorgänge, des Tumorzerfalls usf. In den nicht fiebernden Fällen beobachtet man nicht selten Lymphocytosen.

Überwiegt der *Infekt* der *Gallenwege* oder ist dieser überhaupt die einzige Ursache der Gelbsucht, dann drängt die We.R. nach links. Werte bis 3 R wurden gesehen (WELTMANN und SIEDER, TEUFL). Aber auch mittlere Werte mit labilen Ausschlägen um die Normallagen kommen zur Beobachtung (MASSOBRIO und MICHAELIS, ROSEGGER). Ist diesfalls die T.R. positiv, dann spricht diese Kombination sehr für das Bestehen einer Cholangiolitis. Naturgemäß ist dieses Syndrom, auch in Gemeinschaft mit beschleunigter B.S.R. und toxischem Leukocytenbild, nicht zur Differentialdiagnose gegenüber entsprechend liegenden Fällen von Ikterus bei infektiösen bzw. septischen Prozessen zu verwerfen.

3. *Hämolytischer Ikterus*. Die Tendenz zur Verlängerung des K.B. wird bereits von WELTMANN und MEDVEI angeführt. Einzelheiten hierüber folgen in anderem Zusammenhang. Hier sei nur erwähnt, daß auch bei diesen Formen der Gelbsucht neben dem rechtsverschobenen K.B. positive T.R. gesehen werden. Hierbei bestehen ebenfalls keine festen Bindungen zu bestimmten Längen des WELTMANN-Bandes.

Der bedingte Wert der We.R. für die Diagnose des *Ikterus* läßt sich in folgendem Schema zusammenfassen:

a) Erst kurze Zeit bestehend:

	We.R.	T.R.	B.S.R.	Blutbild	Galaktose
Icterus simplex	Tendenz zur Verlängerung	0	normal	uncharakteristisch	0
Ikterus bei Infekten	kurz	0	beschleunigt	Linksverschiebung	0
Ikterus durch Verschuß	normal	0	normal	o. B.	0

b) Längere Zeit bestehend:

Icterus simplex	lang, bis 9 R	bisweilen +	eher normal	Lymphocytose	+
Ikterus durch Neo-Salvarsan	lang	0 ?	eher beschleunigt	gelegentlich Leukopenie	+
Leberatrophie	maximal lang	stets +	beschleunigt	toxisch	+
Ikterus durch Verschuß	mäßig lang	0	eher normal	uncharakteristisch	0
kompliziert durch Infekt:	verschleiert, kurz	bisweilen +	beschleunigt	toxische Zeichen	0
durch Tumorzerfall:	verschleiert, kurz!	0	beschleunigt	toxische Zeichen	0
Hämolyse	Tendenz zur Verlängerung	bisweilen +	charakteristische	Befunde	0

II. Verhalten der We.R. bei der Lebercirrhose. WELTMANN wies bereits in seiner ersten Mitteilung über die Hitzekoagulationsprobe im Serum auf die gesetzmäßige Verlängerung des Flockungsbandes bei Lebercirrhose hin. Diese Beobachtung trug wesentlich zur Erkennung des Wesens der We.R. bei, wie dies oben dargestellt wurde (s. S. 193). Der genannte Autor konnte in gemeinsamer Arbeit mit SIEDER seine anfänglichen Feststellungen bestätigen. Befunde von KRETZ und KUDLAC, SCHNEIDERBAUR, TEUFL, AUERBACH, SKOUGE, MASSOBRIO und MICHAELIS u. a. brachten gleichgerichtete Ergebnisse.

Die Koagulationswerte, die gefunden werden, gehen am besten aus einer Zusammenstellung TEUFLs hervor:

We.R.	7	8	9	10	11
Zahl der Fälle.	5	5	17	13	2

Ähnlich verteilen sich die Werte, die WELTMANN und SIEDER bei 24 Fällen fanden sowie bei 43 eigenen Fällen. 30 Sera wurden auch mit der T.R. untersucht (s. S. 198).

Es zeigt sich, daß bei der Cirrhose nicht nur eine Verlängerung an sich besteht, sondern daß diese Verlängerung sehr oft beträchtliche Grade erreicht. Ist, vor allem bei schwach ausgeprägtem Ikterus, eine wesentliche Verlängerung für sich allein schon ein bedeutender Hinweis dafür, daß eine Lebercirrhose vorliegen könnte, so ist sie es noch mehr, wenn gleichzeitig auch die T.R. positiv ist. In beginnenden Fällen ist das K.B. nach MASSOBRIO und MICHAELIS normal.

Die Häufigkeit, mit der die T.R. bei Cirrhosen positiv gefunden wird, wurde bereits erwähnt. Wir fanden:

TAKATA-positiv bei We.R.	6	7	8	9	10	11
Zahl der Fälle	1	5	6	5	5	1

Aus der Abb. 1, S. 198 geht hervor, daß eine mit positiver T.R. einhergehende Verlängerung des K.B. um so eher für eine Erkrankung der Leber spricht, je höhere Grade die Verlängerung erreicht. Scheidet man die Fälle von parenchymatösem Ikterus aus, dann spricht das Syndrom: beträchtlich verlängerte We.R. und positive T.R. in besonders starkem Maße für das Bestehen einer Lebercirrhose. Als seltene Ausnahmen sind das Myelom (s. S. 223), leukämische Leberinfiltrate und die Stauungsleber zu nennen, schließlich auch chronische Nierenleiden (s. S. 219). Bei den Cirrhosen wird das Bild durch Leukopenie und Veränderungen im roten Blutbild, häufig auch durch eine Beschleunigung der B.S.R. weiter charakterisiert. Allerdings kommen mitunter auch annähernd normale Senkungswerte zur Beobachtung, wobei weder bestimmte WELTMANN-Werte bevorzugt werden noch die T.R. negativ sein muß.

Eine besondere Bedeutung gewinnt nun diese Verlängerung des K.B. dann, wenn gleichzeitig Prozesse bestehen, die erfahrungsgemäß zur Verkürzung Anlaß geben. Beherrschen solche Prozesse das klinische Bild, dann überrascht der Befund einer Rechtsverschiebung. Erfahrungen, wie sie vor allem von TEUFL eindringlich dargestellt und beschrieben wurden, zeigen, daß man über solche Befunde nicht hinweg gehen darf, sondern sie als Aufforderung ansehen soll, nach einer bisher unerkannt gebliebenen Cirrhose zu suchen. Umgekehrt läßt sich auch folgendes sagen: Liegt eine deutliche Lebercirrhose vor und das K.B. ist nur wenig, oder gar nicht verändert, dann muß eine nicht unbeträchtliche Komplikation (Pneumonie, entzündlicher Erguß, Tuberkulose usw.) vorliegen. Und schließlich dürfte auch folgende Regel weitgehend Gültigkeit besitzen: Liegt bei Verdacht auf eine Lebercirrhose ein verkürztes K.B. vor, dann ist die Lebercirrhose unwahrscheinlich. SCHILLING sah maximale Rechtsverschiebung des K.B. bei einem als „abdominalen Wilson“ gedeuteten Fall, bei dem ebenfalls cirrhotische Veränderungen an der Leber nachweisbar waren.

Wir selbst sahen allerdings zweimal eine geringfügige Verkürzung bei klinisch sicherer, anscheinend unkomplizierter Cirrhose. Die Möglichkeit technischer Fehler oder klinisch nicht faßbarer Komplikationen muß jedoch offengelassen werden.

Über die Genese der Cirrhose sagt das K.B. nichts aus. *Alkoholabusus* führt an sich entweder zu keiner Veränderung des K.B. (TEUFL, ROSEGGER) oder zu mäßiger Rechtsverschiebung (PELLEGRINI und BARSINI). *Blutungen* aus Oesophagusvaricen lassen das K.B. meist unbeeinflusst. Geringe Abnahme der Verlängerung ist nach eigener Beobachtung möglich. Die T.R. kann dadurch vorübergehend negativ werden (GROS u. a.).

III. Verhalten der We.R. beim Carcinom im Bereiche der Leber. Das grundsätzliche Verhalten maligner Tumoren wurde oben (s. S. 210) erörtert. Die Verhältnisse beim malignen Verschlußikterus wurden S. 214 gestreift. Hier sind kurz zu erwähnen:

Die Verhältnisse beim *Carcinom* der *Gallenblase*. Nach TEUFL kommen Werte zwischen 3 und 6 R. vor. Das Vorhandensein und der Grad der Verkürzung hängen vermutlich vom Ausmaß der nekrobiotischen Vorgänge im Tumor ab. Entzündliche Komplikationen vermehren die Tendenz zur Linksverschiebung, ein gleichzeitig bestehender Ikterus kann, muß aber nicht zur Verlängerung führen.

Die *Metastasenleber* geht ebenfalls mit einer Verkürzung des K.B. einher (MASSOBRIO und MICHAELIS u. a.). Diese kann trotz vollständigen Gallenwegverschlusses beträchtlich sein (eigene Beobachtung), kann aber bei gleichzeitigem Ikterus fehlen oder sogar einer geringgradigen Verlängerung weichen (WELTMANN und SIEDER).

Die Feststellung SCHNEIDERBAURs, daß bei ausgiebigen Metastasen eine deutliche Verlängerung der We.R. auftrate, konnten wir nicht bestätigen. So sahen wir bei drei besonders ausgedehnten, autoptisch sichergestellten Fällen Werte von 3 bzw. 4 R. S. auch TEUFL.

Die T.R. kann, wie JEZLER u. a. zeigten, bei genügend ausgiebiger Metastasierung positiv werden. Auch hier fanden wir bestätigt, daß sie stets negativ ist, wenn das K.B. verkürzt gefunden wird.

Auch beim *primären Lebercarcinom* kommt es zur Verkürzung (TEUFL), bei der *Cirrhosis carcinomatosa* sowie bei einem malignen *Hepatom* (eigene Beobachtung, Autopsie) hingegen zur Verlängerung.

Zusammenfassend muß hier erneut festgestellt werden, daß ein verlängertes K.B. bei gleichzeitigen Zeichen eines Infektes stets gegen Carcinom und für Cirrhose spricht.

IV. Verhalten der We.R. bei Stauungsleber. Wir erwähnten bereits, daß KISCH sowie SCHNEIDERBAUR bei chronisch Dekompensierten die We.R. um so eher verlängert fanden, je länger und ausgiebiger die Dekompensation bestanden hatte. Als maßgebend für die Verlängerung wurde die durch die Stauung bedingte Leberzellschädigung und Stauungsinduration angesehen. Werden Werte von über 9 R. erreicht, so sprechen diese für das Bestehen einer Lebercirrhose (TEUFL). Da auch bei Leberstauung die T.R. positiv sein kann, ergeben sich gelegentlich ähnliche Syndrome wie bei den schon besprochenen Erkrankungen der Leber. Die meist langsame Blutkörperchensenkung und die Erythrocythämie läßt die verlängerte We.R. als durch Stauung bedingt deuten.

Bei gleichzeitigem Pleuraerguß wurde von AUERBACH sowie ROSEGGER trotz einer We.R. von 4 R. eine positive T.R. gesehen.

Erfahrungsgemäß kommen in der Klinik gerade bei Fällen von Verhärtung der Leber mit und ohne Ascites diagnostische Schwierigkeiten vor. Hier hilft mitunter die abwägende

Bewertung des Koagulationsbandes weiter. Der Übersichtlichkeit halber wird eine schematische Zusammenfassung der häufigsten Befunde gegeben:

	We.R.	T.R.	B.S.R.	Blutbild
Cirrhose.	verlängert, oft maximal	meist positiv	meist beschleunigt	Leukopenie
kompliziert durch Infekt	verschleierte Verlängerung	meist positiv	beschleunigt	Leukocytose
Metastasenleber	verkürzt	meist negativ	beschleunigt	nicht typisch
Stauungsleber	verlängert	seltener positiv	langsam	Erythrocytämie

Die positive T.R. bei Leberkrankheiten, besonders bei Cirrhosen, ist meist besonders stark ausgeprägt. Eine Auswertung der Intensität der Reaktion im Vergleich zu den Verlängerungsgraden ist bisher nicht erfolgt.

Über die We.R. bei Erkrankungen des *Pfortadersystems* fehlen noch Erfahrungen. Das Serum im Falle einer eigenen Beobachtung von Pfortaderthrombose koagulierte bis 5 R.

V. Verhalten der We.R. bei entzündlichen Erkrankungen der Gallenblase. Erwartungsgemäß verkürzen Gallenblasenentzündungen das K.B. Bei chronisch intermittierend verlaufenden Formen kann ein Übergreifen des Krankheitsgeschehens auf das Leberzellgewebe mäßiggradige Verlängerungen verursachen (WELTMANN und SIEDER). Blutbild und B.S.R. sind hierbei oft empfindlicher als die We.R.

Für die Fülle der Komplikationsmöglichkeiten treffen die Verhältnisse zu, wie sie in den vorangehenden Abschnitten besprochen sind.

8. Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Bekanntlich nehmen unter anderem auch die Nieren Einfluß auf Bestand und Zusammensetzung des Bluteiweißes. Diese Beeinflussung drückt sich auch im Verhalten der We.R. aus. Bereits die ersten Untersuchungen über das Verhalten des Serums bei Erhitzen zeigten, daß den Nierenkrankheiten eine gewisse Sonderstellung zukommt. So fand v. HOEFFT eine erniedrigte Koagulationstemperatur für Sera von Nephritis, MÜLLER eine Erhöhung der spezifischen Gerinnungstemperatur. ROSENOW stellte fest, daß pathologische Schwankungen des Hitze-koagulationspunktes sich vor allem bei schweren Störungen des Wasser- und Kochsalzhaushaltes ergeben. WELTMANN erkannte das gesetzmäßige Verhalten der Koagulationsprobe bei bestimmten Nierenkrankheiten. WELTMANN und MEDVEI, KRETZ und KUDLAC, TEUFL, SKOUGE sowie AUERBACH bestätigen auf Grund von zum Teil reicher Erfahrung die ursprünglichen Beobachtungen, und ROSEGGER erweiterte die diagnostische Verwertbarkeit der We.R. bei Nierenleiden durch Einfügung der T.R., die von JEZLER u. a. bei Nephritis, von GROS u. a. bei Nephrose positiv gefunden wurde.

a) *Erkrankungen des Nierenparenchyms.* Von wesentlicher Bedeutung ist die von WELTMANN gemachte Feststellung, daß das K.B. eine Trennung von Nephritis und Nephrose gestattet.

Unter „Nephrose“ sei im folgenden der nephrotische Symptomenkomplex verstanden. Die schwierige Frage nach der Existenz einer genuinen Nephrose wird nicht gestreift. Die We.R. bietet anscheinend keine Anhaltspunkte, die eine Trennung von primärer Nephrose und Nephritis mit nephrotischem Symptomenkomplex gestatten würde.

Bei *akuter Glomerulonephritis* schwankt das K.B. um mittlere Werte. Im Falle stärkerer Verkürzung ist das Bestehen anderweitiger Entzündungsprozesse wahrscheinlich (Tonsillitis u. a.).

Die T.R. wurde von JEZLER sehr häufig, von ROSEGGER gelegentlich positiv gefunden. Einmal konnte beobachtet werden, wie die anfänglich bei normalem K.B. negative T.R. positiv wurde. Gleichzeitig verlängerte sich die We.R. auf 9 R und es trat Urobilinogenurie auf. Es kommen demnach bei länger bestehender Glomerulonephritis nicht unbeträchtliche Verlängerungen des K.B. vor, wodurch möglicherweise der Übergang in eine *chronische Nephritis* angezeigt wird. Denn auch sie zeigt mitunter mäßige Verlängerungen des K.B., die selbst bei gleichzeitig bestehender extrarenaler Eiterung nicht abnehmen muß. Auch die T.R. ist hierbei gelegentlich positiv. Hierin liegt vielleicht — so weit nach vorliegenden Erfahrungen über die We.R. und T.R. (GROS, SEILER und REHM u. a.) gesagt werden kann, ein Unterschied gegenüber den *genuinen Nephrosklerosen*, daß diese praktisch niemals eine positive T.R. aufweisen, während eine solche bei den *sekundären Schrumpfnieren* gelegentlich gesehen wurde.

Im Gegensatz zur verlängernden Tendenz der Sera von vor allem chronischen Nephritiden steht die nahezu stets anzutreffende Verkürzung des K.B. bei *Nephrosen*. Folgende Zahlen illustrieren die hier anzutreffenden Verhältnisse (ROSEGGER):

We.R.	0/12	3	4	5	6	7	8	9	10
Nephritis, akut und chronisch	1 ¹	1 ¹	1	2	8	3	5	2	
Nephrosklerosen				1	1	1	2		
Nephrosen	4	2	3	1	3	1			

Die Verkürzung weist als weiteres Charakteristikum auf, daß sie, wenn auch nur selten, mit einer positiven T.R. einhergehen kann. Die erste entsprechende Angabe von AUERBACH wurde durch drei² T.R.-positive Fälle von ROSEGGER bestätigt. Diese Feststellungen gaben Anlaß zu folgender Formulierung: „Während im allgemeinen eine stark verkürzte We.R. eine positive T.R. ausschließt, macht die Nephrose hiervon mitunter eine Ausnahme.“ Vielleicht gibt die T.R. diesfalls einen ersten Hinweis auf eine steigende Beteiligung „nephritischer“ Vorgänge, der eine Rechtsverschiebung des K.B. nachfolgt³.

SCHNEIDERBAUR beobachtete allerdings in zwei Fällen, in denen die Nephrose als Komplikation zu einer chronischen Polyarthritiden getreten war, ein deutlich verlängertes K.B. In einem der Fälle war auch die T.R. positiv. Auch ROSEGGER sah bei einer Nephrose ein hochnormales K.B. Man muß hier mit folgenden Möglichkeiten rechnen: 1. Es handelt sich um den Übergang einer chronischen Nephritis mit nephrotischem Symptomenkomplex in eine Schrumpfniere³, oder 2. eine Grundkrankheit modifiziert die We.R. in solcher Intensität, daß die Nephrose mit ihrem verkürzenden Einfluß nicht durchdringen kann.

¹ Extrarenale Entzündungsherde.

² Im Falle mit 1 R in 2 T.-Röhrchen deutliche, im 3. eben angedeutete Flockung (Abb. 1).

³ Anmerkung während des Druckes: WUHRMANN berichtet von einer Nephrose mit kurzem K.B. und — wie bei Nephrosen von ihm stets beobachtet — negativer T.R. Gleichzeitig mit dem Übergang in eine letal endende Glomerulonephritis nimmt die We.R. an Länge zu, die T.R. wird positiv. Es handelt sich hier grundsätzlich wohl um gleiche Vorgänge, wie wir sie oben erwähnten. Sie verdienen in Hinkunft besondere Beachtung.

In den meisten Fällen von Nephritis, vor allem aber bei der Nephrose, ist die B.S.R. stark beschleunigt. Liegt eine Entzündung (z. B. Tonsillitis) vor, dann ist dieser Befund, ebenso wie eine mäßiggradige Verkürzung, nur schwer zu werten. Im übrigen müssen bezüglich des Zusammenspieles der drei Reaktionen: We.R., T.R. und B.S.R., bei Nierenleiden noch ausgedehnte Erfahrungen an serienmäßigen Untersuchungen gesammelt werden. Bezüglich We.R. und Cholesterin s. S. 198; We.R. und A:G-Quotient s. S. 235.

Es liegt die Deutung nahe, daß das gegensätzliche Verhalten der We.R. bei Nephritis und Nephrose Ausdruck des verschiedenartigen pathologisch-anatomischen Geschehens bei diesen beiden Krankheitsformen ist.

Es darf vermutet werden, daß in Hinkunft die verkürzte We.R., gelegentlich in Verbindung mit einer positiven T.R., mit zu den Kennzeichen des nephrotischen Symptomenkomplexes gehören wird. Beim *Amyloid* der Niere, wobei ebenfalls Verkürzungen des K.B. (TROST-SCHERLEITNER, WELTMANN und MEDVEI, KRETZ und KUDLAC, TEUFL) gesehen wurden, dürfte diese Kombination ebenfalls möglich sein.

Die *Urämie* als solche läßt das K.B. unbeeinflusst. Demnach werden bei ihr, und zwar sowohl bei der eklamptischen wie bei der azotämischen Form, verschiedene Werte gefunden, die dem Stande des jeweiligen Grundleidens entsprechen (s. oben genannte Autoren). Der Ausfall der *Nierenfunktionsproben* sowie das Ausmaß der *Retention harnpflichtiger Substanzen* stehen zur We.R. in keiner Beziehung.

Von TEUFL wurden Verkürzungen beim *Hypernephrom* beobachtet. Wir verweisen auf diesbezügliche Angabe auf S. 211, die Auswertung dieses Befundes bei Hämaturie betreffend. Die *Tuberkulose* der Nieren scheint das K.B. in ähnlicher Weise zu beeinflussen wie die Tuberkulose der Lungen. Ausgedehnte Erfahrungen fehlen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf den verkürzenden Einfluß des *Niereninfarktes* hingewiesen.

b) *Die Erkrankungen der ableitenden Harnwege.* Nach dem relativ geringen Beobachtungsmaterial zu schließen, das in einzelnen Arbeiten der eingangs genannten Untersucher enthalten ist, ist der Einfluß dieser Erkrankungsgruppe auf die We.R. nicht groß. Einfache Bakteriurien mit und ohne *cystitischem Befund* verändern das K.B. kaum, vermutlich zufolge des guten Abflusses, den die Entzündungsprodukte haben. Bei stärkerer Eiterbildung kommen mäßige Verkürzungen vor (KLAFTEN), bei gleichzeitiger Beteiligung der Nieren kann auch die T.R. positiv werden, wie ROSEGGER bei einer *Pyonephrose*, JEZLER bei *Pyelonephritis* und AUERBACH bei *Pyelitis* sah, wobei die We.R. kaum verkürzt oder mäßig verlängert ist.

Um mittlere Werte schwankt das K.B. auch bei der *Hydronephrose* (TEUFL). In gleicher Weise fällt die Reaktion beim Carcinom der *Prostata* und der *Harnblase* aus (TEUFL).

9. Erkrankungen des Blutes. Die Erfahrungen über dieses Teilgebiet stammen wieder in erster Linie von WELTMANN und seinen *Schülern*, ferner von TEUFL, TROST-SCHERLEITNER, KRETZ und KUDLAC, TSCHILOW, ROSEGGER. Über ein besonders großes, zur Zeit in Veröffentlichung befindliches Material verfügt KLIMA.

a) *Mit Hämolyse einhergehende Prozesse.* WELTMANN sowie WELTMANN und MEDVEI machten, wie schon hervorgehoben, auf den Einfluß der Hämolyse auf die We.R. aufmerksam. Spontanhämolyse in vitro verändert das K.B. im Sinne einer mäßigen Verlängerung, so daß z. B. Werte, die in hämolytischem Serum gewonnen wurden, nie als „Normalwerte“ angegeben werden dürfen, wie etwa KAISER dies tut.

Zum Studium des Einflusses der Hämolyse auf die Länge des K.B. untersuchte ROSEGGER mit einer „verfeinert abgestuften We.R.-Reihe“ serienweise das Blutserum von Patienten vor und nach Hämoglobinbelastung. Methodische Einzelheiten sowie Einzelresultate können hier übergangen werden. Zusammenfassend ließ sich feststellen:

Sofort nach intravenöser Hämoglobinbelastung steigt der „Koagulations-titer“ rasch an, d. h. das K.B. wird deutlich verlängert. Sofort nach der Injektion setzt auch, wie dies DUESBERG zeigte, der Abbau des Hämoglobins ein, dem ein Ansteigen des Bilirubinspiegels parallel geht. Nach Stunden ist das Hämoglobin mehr oder minder vollständig aus dem Kreislauf verschwunden. Der Bilirubingehalt kann noch erhöht sein. In jedem Falle aber wird auch jetzt noch eine Verlängerung des K.B. angetroffen. Man muß annehmen, daß mit dem Hämoglobin ein Körper in das Blutwasser gelangte, der die We.R. im Sinne der Rechtsverschiebung beeinflusst, der auch nach mehreren Stunden, unabhängig vom Gehalt des Blutwassers an Farbstoffen, noch im Blute kreist. Es ist am zwanglosesten, wenn man als diesen Körper das *Globin* betrachtet. Diese Vorstellung entspricht auch den Vermutungen, die WELTMANN und MEDVEI bezüglich der Verlängerung des K.B. bei hämolytischen Anämien haben. Sie ziehen daraus den Schluß, daß im Falle einer perniziösen Anämie eine mäßige Verlängerung nach Kompensation der Krankheitserscheinungen auch bei Fehlen von Hämatin (bzw. Bilirubin) im Serum einen gegen die Norm gesteigerten Blutumsatz und mithin das latente Fortbestehen des Krankheitsgeschehens anzeige.

Während also in allen anderen Fällen nicht bekannt ist, welche Substanzen die Verziehung des K.B. von der Normallage bewirken, kann bei mit Hämolyse einhergehenden Prozessen gesagt werden, daß es mit großer Wahrscheinlichkeit das hierbei freiwerdende Globin ist, das die We.R. verlängert. Vereinzelt muß allerdings die Frage aufgeworfen werden, ob nicht auch hier Leberfunktionsstörungen mitbeteiligt sind.

Wir kommen darauf noch einmal zurück.

Unter den eigentlichen Blutkrankheiten stehen die *perniziöse Anämie* sowie der *hämolytische Ikterus* an erster Stelle. Wir erwähnten bereits (S. 215), daß bei durch vermehrten Blutzerfall bedingter Gelbsucht ebenfalls Syndrome gefunden werden, die jenen bei Leberzellgewebsikterus ähneln. Die Verlängerung des K.B. erreicht nach TEUFL beim hämolytischen Ikterus höchstens Werte von 8 R, bei der Perniciosa hingegen solche von 9 R. Diese sicherlich häufigen Befunde stellen aber keine absolute Gesetzmäßigkeit dar, da auch beim hämolytischen Ikterus gelegentlich ganz hohe Werte (WELTMANN und MEDVEI) vorkommen und wir andererseits auch, trotz dekompensierter Anämie, ein normales K.B. sahen. Siehe auch KLIMA. Strenge Parallelen zum Bilirubinspiegel wurden bisher nicht festgestellt (ROSEGGER).

Die T.R. kann bei beiden der genannten Bluterkrankungen positiv ausfallen. Dabei liegen die Verhältnisse gleich wie bei anderen Ikterusformen:

es läßt sich nicht sagen, daß eine bestimmte Länge des K.B. mit zwingender Notwendigkeit zu einer positiven T.R. führt.

Kommt es zur Kompensation der Anämie durch eine entsprechende Therapie (Leber, Milzexstirpation), so sinkt, entgegen TROST-SCHERLEITNER, der Koagulationstiter, die We.R. nimmt normale bis hochnormale Werte an (SCHNEIDERBAUR), und die vorher etwa positive T.R. wird negativ (FULDE).

Komplizierende Prozesse, die zu einer Linksverschiebung des K.B. führen, löschen eine vorher positive T.R. anscheinend ebenso aus, wie dies für die hepatischen Erkrankungen gilt.

Das Verhalten anderer Formen von hämolytischer Anämie, etwa bei leukämischen Prozessen, bezüglich der We.R., ist bisher nicht bekannt bzw. nicht beschrieben. Hingegen ist hier die *Malaria* zu erwähnen.

TSCHILOW zeigte an Hand von 46 Fällen, daß bereits im akuten Beginn eine Verlängerung des K.B. zu beobachten ist. Später fehlt die Rechtsverschiebung in keinem Falle. Die Verlängerung kann selbst dann durchdringen, wenn gleichzeitig ein exsudativ-entzündlicher Herd besteht (YPSILANTI und KYRIAKIS). Der Autor konnte eine Erklärung für dieses Verhalten nicht geben, schloß aber vor allem für die erst kurz dauernden Fälle das Bestehen eines Leberzellschadens als verlängernde Ursache aus. Wir dürfen heute annehmen, daß es der gesteigerte Blutzerfall ist, der die WELTMANNSCHE Reaktion bei der *Malaria* beeinflusst. Wir erwähnten schon das von TSCHILOW hervorgehobene Fehlen eines Zusammenhanges mit dem Fieber selbst. TEUFL vermutete auf Grund zweier eigener Beobachtungen, daß die Impfmalaria sich anders verhält, indem sie nämlich zu einer Verkürzung des K.B. führen soll. Eine Bestätigung dieser Angaben bzw. deren Nachprüfung ist bisher nicht erfolgt.

b) *Anderweitige Anämien.* Bei der *essentiellen hypochromen Anämie* dürfte das Typische das normale, höchstens mäßig verlängerte K.B. bei negativer T.R. sein. Der Anämiegrad beeinflusst das K.B. nicht (KLAFTEN). Die Therapie führt eine bestehende Verlängerung zur Norm zurück.

Bei *toxisch bedingter Anämie* verkürzt das Grundleiden die We.R. Im Zweifelsfalle wird eine Verkürzung gegen eine *Perniciosa*, für einen Tumor zu verwerthen sein. *Blutungen* scheinen das K.B. nicht zu beeinflussen, außer gelegentlich bei Lebercirrhose (s. S. 217). Für *aplastische Anämieformen* gibt es keine Regel. Die verschiedenen Komplikationen, vor allem jene, die aus der etwa gleichzeitig vorhandenen Granulocytopenie entspringen, bestimmen den Ausfall des K.B.

c) *Erkrankungen des leukopoetischen Systems.* *Leukämien* lassen zunächst, wie auch TEUFL hervorhebt, die We.R. unverändert. Kommt es zu Zerfallsherden (Tonsillen), dann treten Verkürzungen auf, wohl zufolge des jauchigen Sekundärprozesses. Hingegen vermag eine Infiltration der Leber das K.B. zu verlängern, die T.R. positiv zu machen.

Verlängerungen ohne diese Komplikation beschreibt TROST-SCHERLEITNER. Doch muß bei diesen wie bei einer Reihe anderer Befunde dieser Autorin angenommen werden, daß die verwendeten CaCl_2 -Lösungen zu stark konzentriert und Verlängerungen nur vorgetäuscht waren.

Das *Lymphogranulom* führt viel häufiger zu einer Linksverschiebung des K.B. Man wird daher, wie TEUFL hervorhebt, bei Lymphombildung und unkompliziertem Verlauf eine Verkürzung des K.B. eher für das Bestehen eines Lymphogranuloms verwerthen dürfen. Beobachtungen über das Verhalten der We.R.

bei vorwiegend abdominalem Verlauf des Granuloms (Leberinfiltration) fehlen. Bei langer Erkrankungsdauer kommen nach PELLEGRINI und BARSINI Verlängerungen vor.

Die *Agranulocytose*, sowohl die genuine wie die symptomatische, ändert das K.B. ebenfalls nur dann, wenn Nekrosen und entzündliche Prozesse hinzutreten.

d) *Erkrankungen des Thrombocytenapparates*. Auch hier scheint ein regelmäßiges Verhalten nicht vorzuliegen. Mäßige Verlängerungen (TSCHILOW) wie Verkürzungen werden beobachtet. Wie weit die T.R. gleichzeitig aufschlußreich sein kann, läßt sich zur Zeit nicht sagen.

e) *Myelom und Knochenmarksmetastasen*. Diese beiden Erkrankungen werden nebeneinander erwähnt, weil sie klinisch mitunter zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten Anlaß geben. FLEISCHHACKER und KLIMA sowie ROSEGGER geben eine beträchtliche Rechtsverschiebung an, TEUFL und in einem weiteren Falle KLIMA fanden beim Myelom das K.B. verkürzt. Für die Verlängerung spricht die Tatsache, daß die T.R. beim Myelom ebenfalls meist (SKOUGE, ROHR, GROS u. a.), wenn auch nicht stets (ZEMPLÉN, KLIMA) positiv ist, da wir ja die allgemeinen Wechselbeziehungen zwischen We.R. und T.R. kennen.

Es läßt sich nicht sagen, wie weit der Ausfall von We.R. und T.R. mit bestimmten Verhältnissen der Eiweißfraktionen im Serum, mit dem Vorhandensein oder Fehlen des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers oder mit bestimmten Graden der Knochenmarksdurchsetzung mit plasmacellulärem Gewebe zusammenhängt. Hierüber sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Wenn sich weiterhin die Kombination: verlängerte We.R. und positive T.R. als häufig beim Myelom erweisen sollte, dann stellt sie einen Gegensatz zu den Verhältnissen dar, wie sie bei Knochenmarksmetastasen angetroffen werden. Hierbei kommt es zu mehr oder minder ausgesprochener Verkürzung des K.B. Die T.R. kann bei 5 R positiv sein, bei stärkeren Graden der Linksverschiebung wurde sie stets negativ befunden (ROSEGGER).

Der Übersicht halber seien die in diesem Abschnitt angeführten Beobachtungen schematisch zusammengefaßt:

	We.R.	T.R.	B.S.R.	Blutbild
Mit Hämolyse einhergehende Anämien:				
dekompensiert	verlängert	gelegentlich positiv	beschleunigt	typisch
kompensiert	Tendenz zur Norm	negativ	normal	
Hypochrome Anämien:				
essentielle	gelegentlich mäßig verlängert	negativ	normal	typisch
toxisch	verkürzt	negativ	beschleunigt	typisch
Myelom	oft verlängert	oft positiv	beschleunigt	typisch
Knochenmarkmetastasen . .	kurz	negativ	beschleunigt	myeloische Elemente

Blutübertragungen können im K.B. dann zum Ausdruck kommen, wenn Spender- und Empfängerblut sehr differente Koagulationswerte aufweisen.

So zeigte ein Fall vor der Transfusion einen Wert von 1 R, sofort nach Übertragung von 400 ccm Blut des Wertes 6 R ein K.B. von 2—3 R. Diese Befunde erhalten ihre Erläuterung durch Reihenversuche mit Mischungen zweier Sera von differentem Koagulationstiter, wobei der Koagulationswert jeweils annähernd der Hälfte der algebraischen Summe der beiden Grundwerte unter Berücksichtigung des Mischverhältnisses entsprach (ROSEGGER).

Die Größe der *Milz* nimmt auf das K.B. keinen Einfluß. Ein langes K.B. bleibt auch nach Milzentfernung verlängert, außer wenn Hämolyse die Ursache der Verlängerung war.

10. Erkrankungen septischer Natur. Dieser Abschnitt wird abschließend erörtert, weil hierbei gewissermaßen alle jene Möglichkeiten eine Rolle spielen können, die in einem der vorangehenden Abschnitte beschrieben wurden. Soweit man auf Grund des vorliegenden Befundmaterials (ROSEGGER, TEUFL, ROELOFFS, TROST-SCHERLEITNER) urteilen kann, lassen sich etwa folgende Regeln aufstellen:

Bei der einfachen Bakteriämie scheint das K.B. nicht wesentlich verändert zu werden. Kommt es zu einer Klappenentzündung am Herzen, dann verkürzt sich die We.R., wobei der Grad der Verkürzung kein Maß für den Grad des Krankheitsprozesses am Klappenapparat ist. Weitere Gründe für eine *Verkürzung* können sein: 1. entzündliche Metastasenbildungen oder Aufflackern des entzündlichen Primärherdes. 2. Infarktbildung. Unabhängig davon können gleichzeitig oder zeitlich hintereinander Krankheitsfolgen auftreten, die auf das K.B. im Sinne einer *Verlängerung* einwirken. Hierher gehören: 1. Leberzellschäden (Parenchymverfettung, Nekrosen usw.), 2. hämolytische Vorgänge und 3. Schwielenbildungen.

Aus diesen Tatsachen erklärt sich, warum bei der Sepsis eine allgemeine Regel nicht aufzustellen ist (TROST-SCHERLEITNER). Dort, wo verlängernde wie verkürzende Faktoren einander die Waage halten, wird man keine oder nur unwesentliche Ausschläge des K.B. finden. Es handelt sich um charakteristische Fälle von Verschleierung. Kommt es zu extremen Verkürzungen, dann wird dadurch das Überhandnehmen der zu Exsudat- und Nekrosenbildung führenden Prozesse angezeigt. Ein schlechter Ausgang ist dann die Regel (ROELOFFS). Diese Feststellung steht in keinem Gegensatz zu jener, die von einer „ominösen Verlängerung“ des K.B. bei Sepsis spricht (TEUFL). Dieser Ausdruck will nur besagen, daß diese progressive Verlängerung nicht Ausdruck einer Heil-tendenz ist, sondern daß erfahrungsgemäß hierdurch ebenfalls, wie durch die extreme Linksverschiebung, ein schlechter Ausgang der septischen Erkrankung angezeigt wird.

An von TEUFL angeführten Beispielen läßt sich für verschiedene Formen von Sepsis erkennen, daß die fortschreitende Verlängerung des K.B. auch bei Infektionskrankheiten, wie etwa beim Typhus, schlechte Bedeutung hat. Die verlängernde Tendenz kann über jene Einflüsse hinweggleiten, die ihrerseits verkürzend wirken würden, so daß hier also ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie dies bei den Cirrhosen der Leber erörtert wurde. Der mitunter sprunghafte Wechsel von Verkürzung und Verlängerung, bedingt durch wechselhafte Komplikationen, geht eindrucksvoll aus einem von ROSEGGER mitgeteilten Beispiel hervor, indem ein verschleiertes K.B. bei Pneumokokkensepsis von einer starken Verkürzung zufolge eines Infarktes einer Niere gefolgt war. Terminal kam es

zu einer starken Verlängerung als Ausdruck des mit Ikterus einhergehenden Leberzusammenbruches. Folgende Zusammenstellung kennzeichnet die Verhältnisse:

	We.R.	T.R.	B.S.R.	Stabk.	Bemerkung
19. 3.	6	+	49/88	33	Subikterus
30. 3.	6	0		35	Ikterus fehlt
14. 4.	0	0	40/74	14	Niereninfarkt
14. 5.	9	0		52	Icterus gravis

In solchen Fällen ist das Verhalten des K.B. deshalb besonders wertvoll, weil B.S.R. und Blutbild, deren Wert für die Diagnostik septischer Prozesse hier nicht weiter hervorgehoben werden muß, oft schon maximal beansprucht sind, so daß einzig die markanten Ausschläge der We.R. laboratoriumsmäßig die Änderungen in der Gesamtsituation anzeigen.

Die T.R. ist oft positiv, wenn stärkere Leberschäden vorliegen und wenn die zur Verkürzung der We.R. führenden Momente nicht überwiegen.

Ganz allgemein läßt sich sagen, daß die We.R. zur Diagnose einer Sepsis nicht geeignet ist. Jedoch leistet sie Wertvolles bei der Beurteilung des Verlaufes sowie für die Voraussage.

β) Andere medizinische Fachgebiete.

Die Trennung derjenigen Erfahrungen, die vor allem für den Internisten Bedeutung haben, von jenen, die sich vorwiegend auf bestimmte Sonderfächer beziehen, geschieht willkürlich. Sie ist durch das Bestreben bedingt, das bis heute vorliegende Erfahrungsgut übersichtlich darzustellen.

1. Chirurgie. Soweit uns bekannt ist, hat die Chirurgie bisher nur wenig Gebrauch von der We.R. gemacht. Es wäre zweifellos eine dankbare Aufgabe, das Verhalten der We.R. bei den verschiedensten Erkrankungen, die vorwiegend der chirurgischen Behandlung unterliegen, zu beobachten und diagnostisch wie prognostisch auszuwerten.

Die Grundlagen für diese Auswertung ergeben sich 1. aus der bei verschiedener Gelegenheit hervorgehobenen und gewürdigten Erfahrung, daß Entzündungsprozesse zur Verkürzung führen, wobei gewisse Parallelen zwischen Ausmaß des Prozesses und Kürze des K.B. bestehen. Appendicitis, Perityphlitis, Absceßbildung verschiedenster Lokalisation, Empyeme, Knocheneiterungen und maligne Tumoren seien aus dem Beobachtungsgut von KRETZ und KUDLAC, PURPER sowie TEUFL erwähnt, bei denen ebenso wie bei einer Reihe anderer Erkrankungen mehr oder weniger ausgedehnte Linksverschiebungen des K.B. gesehen wurden. 2. weisen KRETZ und KUDLAC darauf hin, daß nach operativer Entfernung von Eiterherden die Verkürzung zurückgeht und bei günstigem Heilverlauf einer leichten Verbreiterung Platz macht. Kommt es hingegen zu Komplikationen, dann wird dies durch eine neuerliche Verkürzung angezeigt. Bei ungünstig verlaufenden Fällen bleibt die Linksverschiebung der We.R. bestehen, sofern nicht anderweitige, unter „Sepsis“ beschriebene Momente bestimmend werden. 3. Bereits der operative Eingriff an sich verkürzt das K.B. in mäßigem Grade. Größe des Eingriffes und Grad der Verkürzung scheinen parallel zu gehen (KLAFTEN).

Folgendes Beispiel entnehmen wir KRETZ und KUDLAC:

Ca recti	Datum	We.R.	Anmerkung
	16. 12.	7	Amputatio recti, Anus praeter
	21. 12.	4	38° Temperatur
	4. 1.	0	subfebril
	9. 1.	5	subfebril
	15. 1.	6	afebril
	20. 1.	7	geheilt

Bezüglich des K.B. bei Thrombophlebitis s. S. 202.

2. Frauenheilkunde. Auf diesem Gebiete hat KLAFTEN ausgiebige Erfahrungen gesammelt. Er zeigte, daß *Menses* und *Gravidität* die We.R. nicht beeinflussen. PURPER,

der ebenfalls zur Kenntnis des K.B. bei gynäkologischen Leiden beitrug, bestätigt diese Angabe. Intrauteriner Fruchttod ändert das normale K.B. nicht.

Entzündliche Adnexerkrankungen verkürzen das K.B., wobei wiederum Grad der Linksverschiebung und Stärke des Prozesses eine gewisse Gemeinsamkeit zeigen (KLAFTEN, YPSILANTI und KYRIAKIS, PURPER). Wenn man im Intervall operieren will, soll möglichst die Rückkehr des K.B. zur Norm abgewartet werden, da erst dann ein genügender Rückgang der akuten Entzündungserscheinungen angenommen werden darf. B.S.R. und Leukocytenzahlen zeigen bei solchen entzündlichen Erkrankungen weitgehende Parallelen, doch kommen gelegentliche Ausnahmen vor, die um so mehr die gleichzeitige Anwendung mehrerer Untersuchungsmethoden rechtfertigen. YPSILANTI und KYRIAKIS nehmen an, daß ein verlängertes K.B. für eine Tuberkulose des Genitaltraktes spräche.

Die We.R. kann bedeutungsvoll werden, wenn eine *extrauterine Gravidität* in Erwägung steht. Hier soll nach KLAFTEN das K.B. normal im Gegensatz zur Verkürzung bei *Pyosalpinx* sein (s. S. 213). YPSILANTI und KYRIAKIS bestätigten dies jedoch nicht.

Cysten der Eierstöcke lassen das K.B. unverändert; Myome verkürzen es bei stärkerer ödematöser Durchtränkung, bei stärkerer Bindegewebsbildung verlängern sie es. *Carcinome* verkürzen das K.B., falls regressive Veränderungen vorliegen. Noch stärkere Verkürzungen beobachtete KLAFTEN jedoch bei *Peritonitis*.

Schwangerschaftskomplikationen können im K.B. zum Ausdruck kommen. Das dauernde Erbrechen bei Hyperemesis verschiebt es nach links, der drohende Leberzusammenbruch nach rechts. Je nach der Lage des Falles wurden demnach auch verschiedene Werte gefunden (KLAFTEN, YPSILANTI und KYRIAKIS).

3. Kinderheilkunde. Hier fehlen Erfahrungen praktisch vollkommen. Zu nennen ist ZAMBRANO, der das Verhalten der We.R. bei kindlicher *Tuberkulose* untersuchte und im allgemeinen Ergebnisse hatte, die den oben angeführten (s. S. 204) entsprechen. Er sah Verkürzungen des K.B. auch bei der Hilusdrüsentuberkulose. Beim Primärkomplex besteht kein einheitliches Verhalten (EKHART).

Ferner sind Beobachtungen von KLAFTEN anzuführen. Er fand, daß das *Nabelschnurblut* ein längeres K.B. hat als das Blut der Mutter. Dieses Verhalten wird mit der Neigung der Neugeborenen zu Ikterus in Zusammenhang gebracht.

Bezüglich der *Infektionskrankheiten* der Kinder verfügen wir über eigene Erfahrungen, wobei zu sagen ist, daß sich das Verhalten der We.R. hierbei nicht von jenem unterscheidet, wie es bei entsprechender Erkrankung Erwachsener zu finden ist.

4. Haut- und Geschlechtskrankheiten. SICHER und WIEDMANN untersuchten *gonorrhöisch* erkrankte Personen mit der We.R. und fanden bei unkomplizierten

Urethritiden ein normales K.B. Erst die verschiedenartigen Komplikationen verkürzen es, wie unter anderem ja auch nach den Mitteilungen KLAFTENS und DOPFERS angenommen werden kann. Besserung und Verschlechterung spiegeln sich im K.B. wider. Bisweilen ist das K.B. empfindlicher als die Komplementbindungsreaktion, so daß vorgeschlagen wurde, die Heiratserlaubnis unter anderem auch von der erfolgten Normalisierung der We.R. abhängig zu machen.

Die *Lues* verändert die We.R. scheinbar wenig. Die Zahl der Untersuchungen ist gering. Beim Primäraffekt wurden Verlängerungen gesehen (PELLEGRINI und BARSINI). Die *Lues latens* kommt im K.B. nicht zum Ausdruck, gelegentliche Verkürzungen bei visceralen Formen werden beobachtet (TEUFL).

Unter den Erkrankungen des Hautorgans sind vereinzelt Fälle von *Sklerodermie* untersucht worden, wobei zum Teil mäßige Verlängerungen (GANTENBERG und ROSEGGER), gelegentlich auch normale Werte (HENNES und KEMEN) gesehen wurden. Ausgedehnte *Ekzembildung* (DISSMANN) sowie *Verbrennungen* (TEUFL) verkürzen die We.R. Betreffend der *Kampfstoffveränderungen* fehlen Untersuchungen.

5. Nervenheilkunde. Unter den zahlreichen Beobachtungen, die TEUFL auf diesem Gebiete angestellt hat, verdient vor allem das gegensätzliche Verhalten der We.R. bei cerebraler *Hämorrhagie* und *Encephalomalacie* hervorgehoben zu werden. Der Genannte fand:

We.R.	0/1	2	3	4	5	6	7	8	9
Zahl der Fälle .	1	1	2	4	14	13	8	2	

Es zeigte sich, daß praktisch alle Fälle, die eine Verkürzung aufwiesen, Erweichungsherde hatten, und zwar um so wahrscheinlicher, je stärker die Verkürzung war. Die Konstanz dieser Befunde, die autoptisch belegt sind, veranlassen TEUFL, der We.R. bei der Differentialdiagnose fraglicher Fälle eine große Bedeutung einzuräumen.

Verschiedene entzündliche Hirn- und Rückenmarksprozesse können Verkürzungen bedingen, chronisch verlaufende Nervenleiden, wie z. B. die Syringomyelie, postencephalitischer Parkinsonismus (PELLEGRINI und BARSINI, RUBINO), mäßige Verlängerung. Eher verlängert ist das Serum auch bei der *Lues* (TEUFL, KRETZ und KUDLAC) und bei der *Tuberkulose* (TEUFL) im Bereiche des ZNS. (S. auch Miliartuberkulose, S. 207.) Auffällig starke Verlängerungen sah LONGO bei verschiedenen Luesformen, bei *Epilepsie*, *Schizophrenie* und anderen Prozessen. Eine Kontrolluntersuchung dieser Befunde erscheint zweckmäßig.

Zusammenfassende Beurteilung des Wertes der We.R.

Aus der Fülle des an sich nüchternen Beobachtungsmateriales, das im vorliegenden Abschnitt zusammenfassend dargestellt ist, ergibt sich die nicht unbeträchtliche Brauchbarkeit der in Rede stehenden Reaktion für Diagnostik und Prognosestellung. Die kritische Verwertung der erhobenen Befunde, ihre serienmäßige Wiederholung und die Einordnung in das gesamte klinische Bild sind Voraussetzungen, ohne die die Verwendung der WELTMANN-Probe sinnlos bleibt.

Von zahlreichen Untersuchern wurde aus dem Ausfall der Reaktion bei bestimmten Krankheitsgruppen Schlüsse gezogen, die über deren diagnostische Dignität hinausreichen. Wir verwiesen bereits auf die Betrachtungen, die

WELTMANN den Befunden beim Morbus Weil anschloß. KRETZ und KUDLAC vermuteten eine weitgehende Einflußnahme des Hautorganes auf das K.B. und ROSEGGER erwägt, ob das verlängerte K.B. bei länger bestehender Nephritis (und positiver T.R.) auf eine Mitbeteiligung der Leber im Sinne einer Hepato-Nephritis bezogen werden dürfte. Ferner taucht die Frage auf, ob bei mit Hämolyse einhergehenden Anämien die Verlängerung der We.R. eher auf die Hämolyse, oder ob sie doch gelegentlich auf eine partielle Leberfunktionsstörung bezogen werden müsse. TROST-SCHERLEITNER meint, daß die We.R. mehr die Toxizität eines Prozesses anzeigt als das Vorhandensein entzündlicher Exsudationen. Und so ließen sich eine Reihe theoretischer Erwägungen anführen, die ihren Ausgangspunkt im Ausfalle der We.R. haben.

Es ist nicht zu bestreiten, daß die Erkenntnis der Antithese: exsudativ-kurz, fibrös-lang in den meisten Fällen die richtige Deutung des jeweils vorliegenden Reaktionsergebnisses ermöglicht. Die ergänzenden Erkenntnisse, die hinzukamen und in der Tabelle S. 194 zusammengestellt sind, ermöglichen nunmehr in nahezu jedem Falle, das K.B. entsprechend auszuwerten. Es muß aber stets bewußt bleiben, daß auch die We.R. nur *eine* von *vielen Möglichkeiten* darstellt, ein pathologisches Geschehen im Organismus sinnfällig darzustellen. Wir kennen wohl die pathologisch-anatomischen Bedingungen, die das K.B. abwandeln. Doch fehlt uns jegliche Kenntnis darüber, in welcher Art durch den Krankheitsprozeß normale Funktionen gestört oder pathologische Substanzen gebildet werden müssen, damit sie die We.R. verändern. Daher ist auch nicht angängig, zu weitgehende Rückschlüsse von der We.R. auf patho-physiologische Vorgänge zu machen. Bei vorsichtiger Verwertung ist es jedoch vorstellbar, daß die WELTMANN-Probe auch für dieses Gebiet gelegentlich nutzbringend oder richtungweisend angewandt werden wird.

Abschließend sei bemerkt, daß das K.B. auch bei einzelnen Tieren untersucht wurde. HAVAS stellte die We.R. im *Kaninchenserum* an, teilt aber über die Ergebnisse nichts mit. PELLEGRINI und BARSINI untersuchten *Pferdeserum*, das anscheinend mäßig verlängerte Werte (0,35—0,30₀₀) ergibt.

Anhang:

Die Magnesium-Chloridprobe nach R. BAUER.

Nach BAUER verhindert $MgCl_2$ die Hitzeflockung von Albuminen, nicht aber von Pseudo- bzw. Euglobulin. Je mehr Globulin im Blutwasser vorhanden ist, um so eher ist unter bestimmten methodischen Voraussetzungen eine Hitze-koagulation nach $MgCl_2$ -Zusatz zu erwarten. Auf dieser Vorstellung wurde folgende Probe aufgebaut:

Zu je 1 ccm einer Serumverdünnungsreihe von 1 : 2 bis 1 : 16 wird 1 ccm einer $\frac{1}{3}$ gesättigten $MgCl_2$ -Lösung zugesetzt. Nach 15 Minuten langem Kochen wird abgelesen:

Normalerweise ist der Inhalt des 1. Röhrchens koaguliert. Reicht die Flockung bis zum 3. oder gar bis zum letzten Röhrchen, dann handelt es sich um ein als positiv bzw. hochpositiv zu wertendes Ergebnis. Die Stärke der Reaktion geht dem Globulingehalt parallel.

BAUER fand in 13% seiner Untersuchungen ein positives Ergebnis. Die positiven Werte verteilten sich auf 1. Cirrhosen und Fälle von akuter Leberatrophie. Oft war der Parenchymikterus, wenig deutlich das Serum bei Stauungsleber positiv. 2. Perniciosa, auch im Remissionsstadium. 3. Tuberkulose, besonders deren miliare und ossäre Formen. 4. Carcinome nur dann, wenn sie zu einem Leberparenchymschaden geführt hatten. Auch ausgedehnte Lebermetastasen konnten negative Resultate aufweisen. 5. Unklare Fälle.

Es zeigt sich, daß Parallelen zur WELTMANN-Probe bestehen, mit der die BAUERSche Probe die grundsätzlichen Züge gemeinsam hat. Einzelne Untersucher haben beide Proben gleichzeitig angestellt. Wir erwähnen die Reaktion, da es sich zweifellos um eine klinisch brauchbare Hitzekoagulationsprobe handelt. Ob sie in demselben Ausmaße, wie die WELTMANN-Probe, Eingang in die Klinik finden wird, läßt sich zur Zeit nicht sagen.

Wir verfügen bezüglich der $MgCl_2$ -Reaktion über keine eigene Erfahrung und unterlassen es daher, auf das über sie vorliegende Schrifttum einzugehen.

B. Das Hitzekoagulationsband in Transsudaten und Exsudaten.

COSSU stellte in seiner Studie über den Hitzekoagulationspunkt bei biologischen Flüssigkeiten fest, daß Exsudate bei einer höheren Temperatur koagulieren als die zugehörigen Blutsera. Untersuchungen mit der WELTMANNschen Methode haben WELTMANN und SIEDER, KRETZ und KUDLAC, vor allem aber PELLEGRINI und BARSINI, AUERBACH, ROSEGGER sowie DISSMANN und NASSAU angestellt.

In *Ödemflüssigkeiten* ist, nach eigener Erfahrung wie nach AUERBACH, mit der üblichen We.R. eine Flockung nicht zu erzielen. Man darf annehmen, daß jene Mindestkonzentration an Eiweiß nicht vorhanden ist, damit das Flockungsphänomen auftritt.

Die verschiedenen Pleura- und Bauchhöhlenpunktate wurden vor allem unter zwei Gesichtspunkten untersucht: einerseits sollte festgestellt werden, ob sich das Exsudat zufolge seiner Hitzekoagulationseigenschaften vom Transsudat unterscheidet. Andererseits interessierte, ob Parallelen zwischen der Länge des K.B. im Punktat und im zugehörigen Serum gegeben sind.

Transsudate koagulieren durchschnittlich bei mittleren bis erniedrigten Elektrolytkonzentrationen. Dabei bestehen recht häufig insoweit Beziehungen zum zugehörigen Serum, als bei bestehender Verlängerung, etwa bei Cirrhosen, auch der Erguß „verlängert“ ist. Ja, diese Verlängerung kann im Erguß stärker ausgeprägt sein als im Serum (AUERBACH). Das umgekehrte Verhalten erscheint nach eigener Beobachtung häufiger zu sein. Besonders stark ausgeprägt fanden WELTMANN und SIEDER die Rechtsverschiebung beim Chylothorax.

Exsudate weisen meist eine deutlich nach links verschobene Koagulationsschwelle auf, die zu einer solchen Verkürzung führen kann, daß erst eine Erweiterung der Konzentrationsreihe auf Seite der höheren $CaCl_2$ -Konzentrationen Flockung entstehen läßt. Die Linksverschiebung ist durchwegs stärker als im zugehörigen Serum (KRETZ und KUDLAC, PELLEGRINI und BARSINI), was besonders deutlich in Untersuchungen von DISSMANN und NASSAU zum Ausdruck kommt. Die Genannten fanden:

bei einer We.R. von

Exsudat .	1,1—1,5	1,1—1,5	1,1—1,5	2,1—10 ⁰ / ₀₀ $CaCl_2$
Serum . . .	0,4—0,5	0,7—0,8	0,9—1,0	0,4—1,5

Aus dieser Angabe geht aber auch hervor, was auch WELTMANN betont, daß im einzelnen der Ausfall der We.R. in Serum und Punktat ohne gesetzmäßige Beziehung ist. Zwar geht im allgemeinen die Richtung des Koagulations-

ausschlages in beiden Flüssigkeiten parallel (AUERBACH), doch kann aus der Länge des einen We.R.-Wertes nicht auf jene des zugehörigen anderen geschlossen werden.

Geht ein Transsudat in ein Exsudat über, dann scheint sich dies früher als im Serum, in der We.R. der Punktionsflüssigkeit auszudrücken (PELLEGRINI und BARSINI). Eine Mittelstellung nimmt gelegentlich der Erguß bei *Pneumothorax* ein. Hierbei sahen DISSMANN und NASSAU zwar auch nach links verschobene Werte, vereinzelt war aber diese Linksverschiebung nur geringgradig und überragte jene des zugehörigen Serums kaum. Es wurde angenommen, daß dieses Verhalten ein Ausdruck dafür sei, daß der Erguß bei der Gasbrust nicht allein entzündlichen Momenten seine Entstehung verdanke, sondern zum Teil auch als Transsudation (ex vacuo) zu erklären sei.

Von mehreren Untersuchern wurde untersucht, ob Beziehungen zum *Eiweißgehalt*, *spezifischen Gewicht* oder *Ätiologie* des Ergusses bestehen. Die erhobenen Befunde sprechen gegen derartige Annahmen. Hier ist zu erwähnen, daß auch Ergüsse gleicher Genese (z. B. beim Carcinom) sich nicht einheitlich gegenüber der We.R. verhalten. Gelegentlich mag das lange Bestehen eines Ergusses hierfür maßgebend sein (PELLEGRINI und BARSINI).

C. Hitzeoagulation im Liquor cerebro-spinalis.

I. Methodik.

Cossu beobachtete, daß der Hitzeoagulationspunkt im Liquor einer tuberkulösen Meningitis auffällig hoch lag und daß eine deutliche Koagelbildung vermißt wurde. Er vermutet, daß die Hitzeoagulation, die ein sehr komplexes Geschehen darstellt, auf ein Eiweißminimum von 24⁰/₁₀₀ angewiesen ist. PELLEGRINI und BARSINI machten ähnliche Feststellungen und zeigten, daß es nicht gelingt, den Liquor mit der üblichen WELTMANN-Probe zu untersuchen. Hingegen entstehen feinflockige Koagel, wenn entsprechende Liquormengen mit höheren CaCl₂-Konzentrationen gekocht werden. Dies fanden sie bei 12 normalen Liquoren, von denen je 2 ccm mit 0,5 ccm einer 10%igen CaCl₂-Lösung erhitzt wurden. Bei einigen Meningitiden und im xanthochromen Liquor lag die zur Flockung nötige Salzkonzentration wesentlich tiefer, und zwar bei 0,3—0,4⁰/₁₀₀.

Unabhängig von diesen Autoren machte ROSEGGER ähnliche Feststellungen. Er beobachtete, daß beim Erhitzen des normalen Liquors opaleszierende Trübungen und, bei stärkerem Eiweißgehalt, auch fädige Gerinnselbildung entsteht. Während MESTREZAT versuchte, die Hitzefolgen dadurch deutlicher zu gestalten, daß er den Liquor mit Trichloroessigsäure kochte und die hierbei entstehenden Trübungsgrade mit jenem einer Testlösung verglich, ging ROSEGGER einen ähnlichen Weg, wie ihn die oben genannten Autoren beschritten. Es wurde eine gegenüber der üblichen WELTMANN-Reihe hochkonzentrierte CaCl₂-Konzentrationsreihe aufgestellt, deren rechts gelegene Glieder kleinere Differenzen aufwiesen als die linksgelegenen, da sich gezeigt hatte, daß die ersten als pathologisch anzusprechenden Reaktionen bei den niederen Salzbeständen zustande kamen.

Die Ablesung der Reaktionsergebnisse erfaßt in erster Linie die *Koagelbildung*, wobei deren *Intensität* sowie die *Zahl der Röhrchen* berücksichtigt wird, in der sie zustande kommt. Bis zu einem gewissen Grade ist ein Vergleich mit dem „erweiterten K.B.“ im Serum erlaubt. Doch unterscheidet sich die hier angewandte Probe grundsätzlich dadurch von der We.R., daß es sich hierbei zunächst nicht um die Bestimmung einer Elektrolytschwelle, sondern um die kurvenmäßige Erfassung von Erhitzungsfolgen unter bestimmten methodischen Gegebenheiten handelt.

Weitere Untersuchungen, deren Einzelheiten von LEMMEN bzw. BOCK, LEMMEN und ROSEGGER beschrieben sind, führten dazu, daß jenes Grenzgebiet, das den Übergang von Flockung zur Trübung in sich schließt, mit einer wesentlich verfeinerten Konzentrationsreihe gewissermaßen in Vergrößerung erfaßt wurde. Bei solchem Vorgehen gelingt es, mit einiger Sicherheit die *Elektrolytschwelle* zu erfassen.

a) Die ursprüngliche Methodik nach ROSEGGER.

1. *Ausführung. Vorbereitung:* In 10 sorgfältig gereinigte Kochröhrchen werden der Reihe nach von einer genau 5%igen CaCl_2 -Stammlösung (S. 190) gegeben: 1,00, 0,75, 0,50, 0,40, 0,30, 0,20, 0,15, 0,10, 0,5 und 0,1 ccm. Hierauf wird mit Aqua bidest. auf je 1 ccm aufgefüllt. Es entsteht demnach eine Konzentrationsreihe von

Röhrchen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CaCl_2 -Konzentration	5	3,75	2,50	2,00	1,50	1,00	0,75	0,50	0,25	0,05%

Vereinfacht wird die Arbeit, wenn man die entsprechenden Konzentrationen in 10 entsprechenden Meßfläschchen bereit stellt.

Zu je 1 ccm Versuchslösung kommen 0,4 ccm Liquor. Einsetzen in ein kochendes Wasserbad für 15 Minuten.

2. *Ablesung.* Es zeigte sich, daß es, entgegen einer anfänglichen Vorstellung, nicht nötig ist, die Ablesung im noch heißen Zustande vorzunehmen. Da jedoch die Flocken, und vor allem die feinen, nicht selten an der Röhrchenwand haften und dann leicht der Beurteilung entgehen, soll vor jeder Ablesung kurz aufgeschüttelt werden. Zu kräftiges Schütteln kann die Flockengröße ändern, den Trübungsgrad vermehren.

Die — für das Gesamturteil weniger wichtige — *Trübung* wird als Opalescenz und als ausgesprochene Trübung erfaßt. Eine differenziertere Bewertung erfolgte bisher nicht.

Die *Flockung*, ursprünglich in drei Grade geteilt, wird leichter in Form von 4 Stufen festgelegt. Man unterscheidet:

Flockung 1. Grades: Bildung feinsten Flocken, an Schneeflockentreiben erinnernd.

Flockung 2. Grades: Größere, an Zahl meist spärlichere Flocken, in weitgehend geklärtem Medium schwebend.

Flockung 3. Grades: Fetzig, bald lockere, bald dicht gebaute Koagel, die sich rasch senken.

Flockung 4. Grades: Ganz grobe, vielgestaltige Flockung, entweder am Boden des Röhrchens befindlich oder die Flüssigkeitsoberfläche wie eine Kruste überziehend.

3. *Beurteilung.* Zur Bewertung des Reaktionsresultates werden die in den einzelnen Röhrchen abgelesenen Werte in ein Koordinatensystem eingetragen und zu einer Kurve verbunden. Man unterscheidet zweckmäßig (s. Abb. 2):

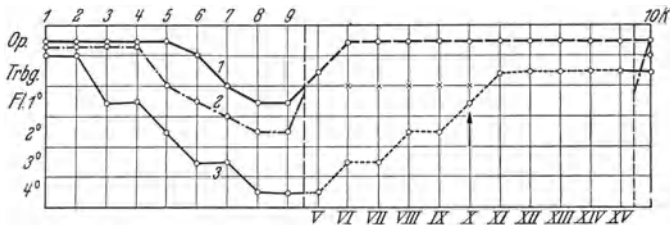


Abb. 2. Hitzekoagulationsproben im Liquor. a. arabische Ziffern: Flockungskurven; 1 Normalkurve, 2 mäßig pathologische Kurve, 3 stark pathologische Kurve. b. römische Ziffern: zwischen 9. und 10. Röhrchen interpolierte Reihe zur Feststellung der Elektrolytschwelle; 1. die E.S. liegt zwischen 9 und V, in VI bis X nur uncharakteristische Gerinnsel (*); 3. E.S. bei X (Pfeil).

a) Normale Kurven. In den ersten 6 Röhrchen besteht mehr oder minder stark ausgeprägte Opalescenz. Im 7.—9. Röhrchen kommen Flockungen 1. Grades vor. Am häufigsten ist dies in Röhrchen 8 und 9 der Fall; mitunter fehlt eine verwertbare Flockung in allen Proben.

b) Fraglich und mäßig pathologische Kurven. Die Flockung erreicht, zunächst im 9. Röhrchen oder in mehreren links anschließenden Proben, den 2. Grad. Gleichzeitig verlängert sich die Flockungsreihe nach links und umfaßt das 6., gelegentlich auch das 5. Röhrchen.

c) Stark und hochgradig pathologische Kurven. Ausgesprochene Koagelbildung des 3. und 4. Grades, wiederum vor allem in den rechts gelegenen Kurvenabschnitten, stärkere Trübung und gleichzeitige Verbreiterung des Flockungsbildes nach links kennzeichnen diesen Typ.

4. *Fehlermöglichkeiten.* In nahezu allen Röhrchen mit höherer CaCl_2 -Konzentration kommen auch bei normalem Liquor feinste, an „Sonnenstäubchen“ erinnernde Flockungsphänomene vor, die in den Kurven nicht mit erfaßt werden. Ihre Trennung von der

Flockung 1. Grades kann schwierig sein. Ähnliche Schwierigkeiten bestehen gelegentlich bei der Differenzierung von Flockung 1. und 2. Grades. Hier hilft, daß um so eher Flockung 2. Grades angenommen werden darf, je früher die bewertbare Koagelbildung in der Konzentrationsreihe beginnt.

Auf die Möglichkeit, daß der Wand anhaftende Gerinnsel der Beurteilung entgehen, wurde bereits aufmerksam gemacht. Fädige und spinnewebartige Koagel, die vereinzelt in nahezu allen Proben anzutreffen sind, werden nicht verzeichnet.

Weitere Einzelheiten s. Dissertationsschrift von LEMMEN.

b) Die Bestimmung der Elektrolytschwelle.

Hier bestehen deshalb nicht unbedeutende Schwierigkeiten, weil, je nach dem wechselnden Eiweißgehalt der untersuchten Liquoren, die Flockungsintensitäten außerordentlich schwanken und dadurch der Maßstab nur schwer gefunden wird, wann man noch eine gesicherte Gerinnselbildung werten soll. Nimmt man an, daß die erwähnte, sonnenstäubchen-ähnliche Gerinnselbildung sowie fädige, oft kaum sichtbare Koagel bei der Beurteilung auscheiden, dann kann man unter Verwendung einer entsprechenden Verdünnungsreihe Kurvenbilder finden, deren rechts gelegener Teil den Bereich der Flockung bei einer bestimmten CaCl_2 -Konzentration verläßt und damit die Elektrolytschwelle des Liquors unter den gegebenen Versuchsbedingungen angibt. Eine solche Konzentrationsreihe lautet:

Röhrchen	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
CaCl_2 -Konzentration . . .	0,12	0,115	0,11	0,105	0,10	0,095	0,9	0,085
ccm Stammlösung	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
Röhrchen	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	
CaCl_2 -Konzentration . . .	0,08	0,075	0,070	0,065	0,06	0,055	0,05	
ccm Stammlösung	1,6	1,5	1,4	1,3	1,2	1,1	1,0	

wobei die angegebenen Mengen der Stammlösung auf 100 ccm aufzufüllen sind, damit die gewünschte Konzentration erreicht wird.

Die weitere Ausführung und Ablesung erfolgt wie unter a) (s. Abb. 2).

Die Normalwerte liegen etwa bei V—VIII R.

II. Diagnostische Erfahrungen mit der Hitzekoagulationsprobe.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse sind noch zu spärlich, als daß bindende Einzelheiten über den Wert der Probe mitgeteilt werden könnten. Vorläufig läßt sich auf Grund von eigenen, an 120 Liquoruntersuchungen gemachten Erfahrungen folgendes sagen:

Es bestehen gewisse klinische *Beziehungen* zwischen einigen der *üblichen Liquorproben* und der Koagulationsprobe (K.P.). Normale Kurven gehen stets mit negativem Pandy, negativer NONNEScher Reaktion und fast stets mit normaler Zellzahl einher. Umgekehrt finden sich bei deutlich positiven Kurvenbildern stets pathologische Werte der angeführten Proben. Bei den fraglich bis schwach positiven Reaktionen wird die NONNESche Probe selten, häufig hingegen die PANDYsche Probe positiv, der Zellgehalt oft vermehrt gefunden. Eine der drei genannten Methoden ist nahezu immer positiv im Sinne eines pathologischen Liquorverhaltens. Gelegentlich trifft man jedoch auf Kurven, die an sich als pathologisch zu werten wären, bei denen aber die üblichen Liquorproben negativ ausfallen. Hier könnte es sich um Liquorveränderungen handeln, die ausschließlich in der K.P. zum Ausdruck kommen; es könnte aber auch angenommen werden, daß der Normalbereich der K.P. gelegentlich weiter nach links ausgreift, als dies zunächst angenommen wurde. Zucker- und Kochsalzgehalt bzw. deren pathologische Schwankungen haben zur K.P. keine Beziehung. Das gleichzeitige Verhalten der T.R. wurde bisher nicht geprüft.

Beziehungen zum Eiweißgehalt bestehen insoferne, als praktisch alle pathologisch zu wertenden Kurven erhöhte Eiweißwerte im Liquor aufweisen. Die Elektrolytschwelle liegt oft um so weiter rechts, je stärker die Eiweißvermehrung ist und je pathologischer die grobe Flockungsreihe ausfällt. Es scheinen hier Parallelen zum „erweiterten“ K.B. vorzuliegen (s. S. 193). Strenge Parallelen zwischen Höhe des Eiweißwertes, dem A : Q-Quotienten, Intensität der Deformierung der K.P. und Lage der Elektrolytschwelle bestehen jedoch nicht (BOCK, LEMMEN und ROSEGGER).

Für die *spezielle Diagnostik* kann gelten, daß eine sicher normale K.P. einem *normalen Liquor* entspricht. Als bemerkenswert aber ist hervorzuheben, daß bei *hochfieberhaften*, mit *meningealen Erscheinungen* einhergehenden Erkrankungen (Pneumonien, Scharlach) wiederholt Kurvenbilder beobachtet wurden, bei denen es überhaupt zu keiner oder nur zu höchst schwacher Flockung in wenigen Röhrchen kam. Die Elektrolytschwelle ist hierbei oft kaum bestimmbar und liegt scheinbar bei den stärkeren Konzentrationen.

Bei *Encephalitis*, inzipienten Fällen von *Poliomyelitis*, bei manchen Formen der *Lues* und *Meningitis* (M. serosa) werden schwach positive Kurven gesehen; die Elektrolytschwelle wandert hierbei weiter nach rechts, doch ist dieses Verhalten, wie angedeutet, kein gesetzmäßiges.

Bei den meisten *Meningitisfällen* verschiedenster Genese, aber auch bei der *Paralyse* oder nach *Serum*verabreichung intralumbal werden mehr oder minder hochgradig pathologische Kurven gefunden, die durch das Ausmaß ihres Abweichens von der Norm und durch dessen Wechsel bei wiederholter Untersuchung gewisse Anhaltspunkte für Schwere und Tendenz der vorliegenden Erkrankung abgeben. Die Elektrolytschwelle liegt oftmals weit nach rechts verschoben. Eine Ausnahme machen hierbei scheinbar die Tuberkulosen. Bei 4 bisher untersuchten Fällen lag die E.S. etwa bei V, was gelegentlich wohl auch bei eitrigen Meningitiden der Fall ist. Hingegen sahen wir bisher keine Hirnhauttuberkulose, bei der die Flockung, trotz beträchtlicher Deformierung der groben Flockungskurve, in der verfeinerten Reihe bis zu den tiefsten CaCl_2 -Konzentrationen reichte. Daraus irgendeine diagnostische Regel ableiten zu wollen, wäre verfrüht.

Einzelheiten über dieses Gebiet sind in den obengenannten Arbeiten nachzulesen. Nachuntersuchungen liegen bisher nicht vor. Es erscheint möglich, daß die Methodik noch gewisse Abwandlungen bzw. Vereinfachungen erfährt. Es läßt sich zur Zeit nicht sagen, ob die Hitzekoagulationsprobe im Liquor eine gleiche Bedeutung gewinnen wird, wie die WELTMANNsche Probe, aus der sie hervorging.

D. Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Klärung des Wesens der We.R.

WELTMANN stellte gleichzeitig mit seinen ersten klinischen Untersuchungen Versuche an, die der Klärung der physikalisch-chemischen Grundlagen des K.B. dienen sollten. Er kam zur Feststellung, daß für die verschiedenen Ausfälle der Reaktion ein „exsudativer“ bzw. „fibröser“ Faktor verantwortlich zu machen sei, der zunächst mit nichts anderem verglichen werden könne. Die Kenntnisse bezüglich des klinischen Wertes der Serumkochprobe nahmen in rascher Folge zu. Die theoretischen Erkenntnisse konnten mit dieser Entwicklung nicht Schritt halten.

Auch heute noch muß das Wesen der We.R. als unbekannt gelten.

Die folgende Darstellung soll in knappen Zügen die Bemühungen zusammenfassen, die bisher unternommen wurden, um dem genannten Problem näher zu kommen.

Hitzeoagulation ist eine der möglichen Formen der Eiweißfällung. Sie wird im allgemeinen als ein irreversibles Ereignis angesehen und ist komplexer Natur (PAULI und VALKÓ): 1. kommt es unter dem Einfluß der Hitze zur Denaturierung, deren Chemismus unbekannt ist (LIESEGANG). Es folgt 2. die Flockung, vorausgesetzt, daß ein gewisses Minimum an Elektrolyten (Elektrolytschwelle) und Eiweiß (Suspensionsschwelle) vorhanden ist.

Erhitzt man 50fach mit Aqua bidest. verdünntes Serum, so kommt es zu keinerlei sichtbarer Zustandsänderung. Erst Zusatz von Salz oder Säure zur erhitzten Probe bewirkt Flockung. Derselbe Zusatz zur bereits erkalteten Lösung ruft jedoch keinerlei Änderung hervor. Diese Feststellungen (SPIEGEL-ADOLF) stehen in gewissem Gegensatz zu Angaben BECHHOLDS, auf denen WELTMANN seine Probe aufbaute (S. 188). SPIEGEL-ADOLF nahm an, daß ein gelöstes Eiweiß mit einem Salz eine Verbindung eingehe, die nunmehr hitzeempfindlich sei.

Es ist im Rahmen dieser Mitteilung nicht möglich, auf das ungemein komplizierte Gebiet der Hitzeoagulation weiter einzugehen. Die We.R. befaßt sich ausschließlich mit der Feststellung derjenigen Elektrolytkonzentration, bei der es zu sichtbarer Flockung kommt. Es wird hier also willkürlich, wenn auch mit aus der Praxis abgeleiteter Berechtigung, ein bestimmter Anteil des Hitzeoagulationsgeschehens betrachtet. Dieser steht allerdings unmittelbar mit den verschiedenen Trübungserscheinungen, die ebenfalls der 2. Phase der Hitzeagerinnung angehören, in Zusammenhang. Dies kommt unter anderem in der von KNÜCHEL und KEMEN angegebenen Modifikation der We.R. zum Ausdruck (s. S. 192).

Das Verhalten 50fach verdünnter Sera gegenüber dem aus Elektrolyt- und Hitzewirkung sich zusammensetzenden Eingriff der We.R. ist zweifellos für die Charakterisierung eines bestimmten Serums ebenso geeignet, wie eine Reihe anderer Labilitätsreaktionen. Die jeweils verschiedene Stabilität der Serumeiweißkörper drückt sich bereits, wenn auch in wenig markanter Weise, bei der Zubereitung der Kochreihe vor dem Erhitzen aus: „Kurzes“ Nephroseserum trübt die CaCl_2 -Lösungen nur im Bereiche der hohen Konzentrationen. „Langes“ Serum von Cirrhosen ruft deutliche Trübung in allen Röhrcchen hervor. Die Eiweißkörper verschiedener Sera erfahren also bereits durch den Zusatz gleicher Elektrolytmengen eine verschiedene große Einbuße ihrer Stabilität. Durch die Erhitzung wird diese in der Natur der Eiweißkörper gelegene gesteigerte Labilität besonders augenfällig.

Begreiflicherwise versuchte man, eine Erklärung für dieses Verhalten durch quantitative Serumanalysen zu gewinnen. Man hoffte, Parallelen zwischen absoluten Mengenwerten bzw. deren Relation und den verschiedenen Ausfällen der We.R. zu finden. Ein anderer Weg war, durch bestimmte Eingriffe am Serum das im übrigen so starr fest gehaltene K.B. zu ändern und hieraus Schlüsse auf die We.R. ziehen zu können.

I. Quantitative Untersuchungen.

1. Eiweißkörper.

WELTMANN stellte in seiner 1. Mitteilung fest, daß der absolute Eiweißgehalt des Serums für den Ausfall der Kochprobe ohne Bedeutung ist. Dies war schon deshalb zu vermuten, weil es bei 100facher Verdünnung zu einer nur mäßigen Verlängerung kommt, obwohl bei solchem Vorgehen der Eiweißgehalt auf die Hälfte vermindert ist. Unter pathologischen Verhältnissen kommen derartige Schwankungen kaum vor und dennoch schlägt das K.B. hierbei oft bedeutend stärker aus als unter den eben erwähnten Bedingungen. *Plasma* (Citrat und Oxalat) ergibt im Vergleich zum zugehörigen Serum eine geringere Gerinnungsfähigkeit, die sich in etwas schwächerer Flockung sowie Verschmälerung des Intervalles der Flockungsgrenzen im einfachen und erweiterten K.B. ausdrückt. Im übrigen zeigt es ebenfalls das WELTMANN-Phänomen (KRETZ und KUDLAC).

Versuche mit abgestuften Serum-Eiweißkonzentrationen ergeben keine Resultate, die auf die Verhältnisse übertragen werden könnten, wie sie im gewöhnlichen Serum vorliegen. Wie WELTMANN, WELTMANN und MEDVEI, konnten auch ROSEGGER am Serum, BOCK, LEMMEN und ROSEGGER am Liquor zeigen, daß zunehmende Verdünnung und mithin Reduktion des Eiweißgehaltes zu zunehmender Verlängerung des K.B. bzw. Rechtsverschiebung der Elektrolytschwelle führt. Experimentell erhöhte Eiweißkonzentration verkürzt das K.B. In vivo werden aber gerade besonders kurze K.B. bei ausgiebiger Eiweißverarmung des Serums (Nephrose), wenn auch nicht ausschließlich bei solcher, gefunden. Und beträchtliche Eiweißvermehrungen (Myelom, Cirrhosen) gehen mit verlängertem K.B. einher.

SKOUGE, KRETZ und KUDLAC, MASSOBRIO und MICHAELIS, AUERBACH u. a. bestätigen, daß der *Eiweißgehalt* eines Serums den Ausfall der We.R. nicht erklären kann.

Das gleiche ist von den *Eiweißfraktionen* zu sagen (AUERBACH, KNÜCHEL u. a.). WELTMANN und MEDVEI zeigten, daß nach Dialyse gegen Aqua destillata das Adialysat entsprechend dem Ausfall von Globulin und der dadurch bedingten Eiweißverarmung eine mäßige Verlängerung der We.R. zeigt, daß sich aber dieses Adialysat im übrigen grundsätzlich wie das Nativserum verhält. Es wurde daher angenommen, daß die Eigenschaften, die die Länge des K.B. bedingen, an die Albuminfraktion gebunden sind. Deshalb untersuchte AUERBACH den Albuminanteil des Serums in sechs Ammonium-Sulfatfraktionen, ohne zu einem verwertbaren Ereignis zu kommen. Ebenso wenig fanden KYRIAKIS in drei Fällen Beziehungen zur Globulin- und Fibrinogenfraktion (im Serum?), PELLEGRINI und BARSINI u. a. keine Parallelen zum Fibrinogengehalt des Plasmas, obwohl zweifellos zumindest dem Globulin ein gewisser Einfluß auf die Länge des K.B. zugesprochen werden muß.

Schließlich ist zu erwähnen, daß auch der *Albumin-Globulinquotient* keine Rückschlüsse auf das K.B. gestattet. Zwar beschreiben MASSOBRIO und MICHAELIS bei Cirrhosen und hepatocellulärem Ikterus gewisse Gesetzmäßigkeiten: sie sahen gleichzeitig mit verlängertem K.B. Erhöhung der absoluten Eiweißwerte und gleichzeitige Erniedrigung des A.:G.-Q. Bezüglich des absoluten Eiweißgehaltes wurden, wie bereits erwähnt (S. 233), ähnliche Befunde gelegentlich auch im Liquor erhoben. Der Liquor stellt zufolge der besonders ausgiebigen Eiweißschwankungen, die in ihm anzutreffen sind, ein günstiges Modell für die Prüfung des Einflusses verschiedenen Eiweißgehaltes auf die Kochprobe dar. Doch auch hier konnte nur der Eindruck gewonnen werden, daß gerade eiweißreiche Liquoren — im Gegensatz zu den oben angeführten Beobachtungen an abgestuften Serumverdünnungen, eher eine Tendenz zur Verschiebung der Flockungsgrenze nach rechts aufweisen. Der A.:G.-Q. erwies sich jedoch ebenfalls als ohne Einfluß auf die Lage der Elektrolytschwelle (BOCK, LEMMEN und ROSEGGER). Das gleiche gilt von der Beziehung: Gesamteiweiß : A./G.-Quotient. Bezüglich des *Aminostickstoffs* sah AUERBACH, daß die höchsten Werte den „verlängerten“ Seren entsprechen. Weitere Parallelen bestehen nicht.

Bezüglich anderer Punktionsflüssigkeiten liegen ähnliche negative Ergebnisse vor (PELLEGRINI und BARSINI).

Die Serumviscosität ist für die We.R. ohne Belang.

Es darf jedoch nicht vergessen werden daß die bisher angewandten Methoden zur quantitativen Bestimmung etwa vorhandener, gesetzmäßiger Änderungen des Eiweißgehaltes als Grundlage der We.R. relativ grob sind. Die verwendeten Fällungsmethoden ändern die Eiweißmoleküle, so daß z. B. dem A./G. nicht zu

große Bedeutung beizumessen ist (KYLIN). Sie gehen auch an der Möglichkeit vorbei, daß unter pathologischen Umständen Eiweißkörper im Blute kreisen, die dem „gesunden“ Serum fremd sind. Untersuchungen von KAUNITZ und KENT, WUHRMANN und LEUTHART, von KYLIN, BENNHOLD und von EIRICH und SINNREICH weisen hier Wege, die die zahlenmäßige Erfassung gesetzmäßiger Änderungen der Serumzusammensetzung bei bestimmten Ausschlägen der We.R. ermöglichen könnten.

2. Salze.

Diesbezügliche Untersuchungen lagen deshalb nahe, weil ja gerade in der We.R. der differente Effekt verschiedener, mengenmäßig voneinander nur ganz minimal abweichender Salzzusätze zum Ausdruck kommt.

In erster Linie wurde auf das *Calcium* geachtet. KAISER äußerte die Ansicht, daß das Calciumion der die We.R. bestimmende Faktor sei. Diese Ansicht widerlegte PONGOR, der bezüglich des Ca-Gehaltes folgende Angaben macht:

	erniedrigt	normal	erhöht
bei kurzem K.B.	25%	61,4%	13,6%
bei langem K.B.	20%	64,1%	15,6%

Auch Calciuminjektionen scheinen das K.B. selbst bei intravenöser Verabreichung nicht zu stören (WELTMANN und MEDVEI); selbst mit verfeinert abgestufter Calciumverdünnungsreihe („verfeinertes K.B.“) sind Änderungen des Koagulationstiters nicht festzustellen. Doch sah KAISER bei verkürztem K.B. unmittelbar nach Kalkinjektion eine Zunahme des Koagulationswertes um 1 Röhrchen.

Gegen die Bedeutung des Calciums für die We.R. spricht ferner, daß sich Citrat- wie Oxalatplasma im Koagulationsversuch gleich verhalten, obwohl im letzteren der Hauptteil des Calciums ausgefällt ist (KRETZ und KUDLAC). Auch perorale Kalkzufuhr ist ohne Einfluß (WELTMANN und MEDVEI) (s. S. 237).

ROSEGGER versuchte, mit dem erwähnten verfeinerten K.B. geringe Schwankungen des Koagulationswertes während eines VOLHARDSchen Versuches gleichzeitig mit Änderungen des Calciumwertes zu verfolgen, fand aber keine Gesetzmäßigkeiten.

Das *Kochsalz* hat in vitro deutlichen Einfluß auf das K.B. Verwendet man an Stelle von Calciumlösungen solche von NaCl, so kommt es nur zu Trübungen und erst bei hoher Konzentration zur Flockung. Setzt man hingegen Kochsalz zur WELTMANN-Reihe zu, so verhindert es um so eher eine sonst nachweisbare Flockung, je höher die zugesetzte Salzmenge ist (WELTMANN und MEDVEI, ROSEGGER). Es liegt ein ausgesprochenener — vermutlich paradoxer — Ionenantagonismus vor.

Dieser kommt auch bei Untersuchungen des Liquors zum Ausdruck. BOCK, LEMMEN und ROSEGGER fanden, daß nach Dialyse von Meningitis-Liquor gegen eine CaCl₂-Lösung, deren Konzentration der Ca-Konzentration des Liquors entsprach, die Form der Flockungskurve unverändert, die Flockungsgrenze aber in der verfeinerten Reihe mäßig verschoben und im nativen Liquor eine stärkere Trübung beobachtet wird. Bei diesem Vorgehen wird das NaCl, das im Liquor mengenmäßig zufolge der dort angewandten Methodik immerhin in Betracht kommt, praktisch vollkommen entfernt, so daß die Differenz zwischen

dem Ausfall der Proben im Normalliquor und dem dialysierten Liquor auf den Einfluß des NaCl bezogen werden dürfen.

Es wäre denkbar, daß schwere Chlorverluste, etwa bei dauerndem Erbrechen, sich zufolge der hierbei entstehenden Hypochlorämie auswirkten. Zahlenmäßige Angaben hierüber fehlen.

Die Schwankungen des Kochsalzgehaltes, wie sie bei den durch das K.B. sich markant unterscheidenden Krankheitsgruppen beobachtet werden, sind nach den Feststellungen von KRETZ und KUDLAC ohne Einfluß auf das K.B. Innerhalb ein und desselben Serums ändert sich der Koagulationstiter nicht in einer Weise, daß er in Beziehungen zu gleichzeitigen Änderungen des NaCl-Spiegels gebracht werden könnte (ROSEGGGER).

Der Gehalt des Serums an *anderen Salzen* dürfte bei den hierfür in Betracht kommenden niederen Werten kaum eine Rolle spielen. In vitro hemmt Kalium die Calciumwirkung, während Magnesium und Barium gleichsinnigen Einfluß haben (WELTMANN und MEDVEI). Die Wirkung ist jedoch, bei gleicher Konzentration der gleichwertigen Ionen, verschieden groß (PELLEGRINI und BARSINI).

In diesem Zusammenhang ist eine Mitteilung DOPFERS zu erwähnen. Er gewann den Eindruck, daß Kalium-, Magnesium- und Calciumverabreichung (peroral), wenn längere Zeit durchgeführt, in einem beträchtlichen Prozentsatz zur Verkürzung des K.B. führt. Ferner sah er nach Einnahme von Kationen, gleichzeitig mit Milch, eine Tendenz zur Rechtsverschiebung des K.B., nach Gaben von Fleischbrühe mit NaCl eine Linksverschiebung. Diese Angaben stehen in Widerspruch zu jenen von WELTMANN und MEDVEI, soweit bei der etwas abweichenden Methodik DOPFERS ein Vergleich möglich ist. Eine Nachprüfung dieser Fragen wäre wünschenswert.

Anschließend sei hier erwähnt, daß KNÜCHEL vom *Lecithingehalt* des Serums annimmt, es könne einer der Faktoren sein, die das K.B. bestimmen.

Nicht streng hierher gehörig, aber erwähnenswert ist, daß im „erweiterten“ K.B. bei erhöhtem Rest-N unvollständige Gerinnung beobachtet wurde, die sich über das gesamte Versuchsintervall erstreckte, ohne abzurechnen. Gelegentlich brach sie bei etwa 20⁰/₀₀ ab, um bei 66⁰/₀₀ wieder aufzutreten. Dieses Fadingphänomen beobachtete ROSEGGGER wiederholt bei Verdünnungsversuchen am Liquor bzw. bei Mischversuchen mit Seren verschiedenen Koagulationstiters. Irgendwelche Schlüsse lassen sich zur Zeit aus diesen vereinzelt und nicht immer voraussehbaren Beobachtungen nicht ziehen.

3. Wasserstoffionenkonzentration.

Wir erwähnten, daß Azidose wie Alkalose die We.R. unbeeinflusst lassen (s. S. 200). In ähnlicher Richtung weisen die Angaben über Resultate der We.R. bei Urämie.

Hingegen ist der p_H des Milieus, in dem sich die We.R. abspielt, zweifellos von Bedeutung.

Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf verschiedene Fällungsreaktionen ist bekannt. Er wird aus der Erfahrung abgeleitet, daß Eiweißkörper ihren Solzustand einem elektrischen Potential verdanken. Wird das Ausmaß dieser Ladung verringert und erfolgt dadurch eine Annäherung an den isoelektrischen Punkt, dann nimmt die Stabilität ab, bis schließlich, wenn ein „kritisches Potential“ erreicht ist, Flockung eintritt.

Das Serumeiweiß stellt ein Gemisch verschiedener Eiweißkörper dar. Sie besitzen verschiedene und für die einzelnen Fraktionen nicht immer eindeutig definierbare isoelektrische Punkte (KYLIN), die in ihrer Gesamtheit die Stabilität

bzw. Labilität des ganzen Systems bestimmen. Es ist vorstellbar, daß eine Änderung des p_H und mithin der Ionisation der Serum-Eiweißkörper zu jeweils verschiedenen Effekten führt, die ihrerseits größenmäßige Beziehungen zu den Ergebnissen der gleichzeitig untersuchten We.R. bieten.

Solche Beziehungen wurden von AUERBACH aufgedeckt; ihre diesbezüglichen Untersuchungen sind für die Vorstellung, die man sich vom Wesen der We.R. bilden soll, zweifellos von besonderer Bedeutung.

Nach einleitenden Versuchen mit Essigsäure und ermutigenden Ergebnissen bei Verwendung von Acetatpuffern ging sie zu Versuchen mit Biphthalatpuffern über. Nach erfolgter Feststellung, daß die molare Pufferkonzentration für die Lage der Flockungsgrenze ohne Belang ist, konnten Befunde erhoben werden, die auszugsweise in folgender Tabelle enthalten sind:

Prot. Nr.	Diagnose	We.R.	höchster p_H , bei dem Koagulation auftritt
1	Lebercirrhose	9	6,19
2	Neoplasma, Perniciosa	9	6,19
5	Myodegeneratio cordis	7	6,03
6	Lebercirrhose	7	5,93
8	Status nach Grippe	7	5,19
10	Myodegeneratio cordis	6	5,19
13	Leukämische Myelose	6	5,18
17	Peniscarcinom	6	5,14
25	Ca. ventriculi	5	5,09
26	Funktionelle Beschwerden	5	5,06
29	Myodegeneratio, Transsudat	4	5,07
28	Tbc. pulmonum dupl. cavern.	4	5,04
31	Influenza	3	4,95
34	Tbc. pulmonum exsudativa	2	4,93
38	Tbc. pulmonum exsudat.	1	4,82

Den Untersuchungen wird folgende zusammenfassende Erklärung beigegeben:

„Das 1 : 50 mit Essigsäure, Acetatpufferlösung oder Biphthalatpufferlösungen verdünnte Serum zeigt beim Erhitzen eine Koagulationsgrenze, die der WELTMANNschen Reaktion parallel verläuft. Bei entzündlichen Erkrankungen tritt die Koagulation bei höherer Wasserstoffionenkonzentration als normalerweise ein, bei gewissen anderen Erkrankungen (vor allem Leberschädigungen) tritt sie bei niedrigerer Wasserstoffionenkonzentration ein.“

II. Experimentelle Beeinflussung der Länge der We.R.

Daß durch Krankheiten verschiedenster Art das K.B. in weiten Grenzen in seinem Ausfall beeinflußt wird, wurde in den vorangehenden Abschnitten zur Genüge dargelegt. Hingegen gelingt es nur schwer, die Länge der We.R. durch experimentelle Eingriffe abzuwandeln.

1. *In vitro*. WELTMANN und MEDVEI prüften die Bedeutung von *Bestrahlungen* sowie des Vorganges der *Inaktivierung* für die We.R. Sie hatten negative Ergebnisse, ebenso wie bei Versuchen mit Adsorption an *Tierkohle*. In ähnlicher Weise fehlt, wie AUERBACH mitteilt, irgendeine Beziehung zwischen der Länge We.R. und der Farbstoffmenge, die aus dem Serum mittels Kohle adsorbiert wird. Nur Ausschüttelung mit *Bolus alba* führt zu Verlängerung; nach wiederholter Behandlung des Serums folgt jedoch eine Verkürzung. Aber auch hier bestehen

nicht deutbare Regellosigkeiten. KNÜCHEL fand Linksverschiebung nach Ausschüttelung durch *Äther* oder *Chloroform* und nimmt an, daß fettlösliche Körper irgendwie am Ausfall der We.R. beteiligt seien.

Hier sind auch nochmals die *Austauschversuche* (ROSEGGER) zu erwähnen, durch die die Übertragbarkeit derjenigen Eigenschaften gezeigt wurde, die der We.R. zugrunde liegen (S. 223).

2. *In vivo*. Durch *Proteinkörpertherapie* kann nach Abklingen des Fiebers (S. 197) eine mäßige Verlängerung erzielt werden, die als Zeichen der zweckmäßigen Umstimmung des Organismus durch die Behandlung aufgefaßt wurde (WELTMANN und MEDVEI). Die Tatsache der Verlängerung durch Behandlung mit Eiweißkörpern wird durch Beobachtungen PELEGRINI'S und BARSINI'S am Pferdeserum bestätigt:

im Verlaufe der Behandlung eines Pferdes mit Diphtherietoxin zwecks Serumgewinnung wurde laufend die We.R. bestimmt. Folgendes Ergebnis wurde gewonnen:

Toxineinheiten.	25	75	100	200	500	650	1000
We.R.	0,35	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,1

Die Wirkung des *Wasser-* und *Durstversuches* auf den Koagulationstiter ist außerordentlich gering. Vor allem sind die Änderungen, die nur mit der verfeinerten We.R. erfaßbar sind, nicht einheitlich gerichtet, so daß weitergehende Schlüsse auf das Wesen der We.R. nicht möglich sind (ROSEGGER). Jedenfalls scheint der Hydratationszustand der Serumeiweißkörper — entgegen einer Vermutung von PELLEGRINI und BARSINI — die We.R. nicht bestimmend zu beeinflussen.

Schließlich ist in diesem Zusammenhang nochmals auf die Möglichkeit hinzuweisen, durch *Bluttransfusionen* gelegentlich die Flockungsgrenze des Empfängerserums zu verschieben (S. 223), ebenso wie dies durch Injektion von *hämolyisiertem Blut* möglich ist (S. 221).

Die immerhin beträchtliche Zahl der Untersuchungen, die der physikalisch-chemischen Seite der We.R. gewidmet sind, haben nur vereinzelt nennenswerte Ergebnisse erzielt. Alles in allem kann gesagt werden, daß die *mengenmäßige* Zusammensetzung des Blutserums die We.R. unmittelbar nicht bestimmt. Zahlreiche Versuche weisen in die Richtung, daß Änderungen im Aufbau einzelner Eiweißkörper oder das Kreisen pathologischer Eiweißsubstanzen, mithin *qualitative* Änderungen für das K.B. maßgebend sind. Die We.R. würde demnach *qualitative Eiweißveränderungen* erfassen, wie sie regelmäßig im *Verlaufe bestimmter Krankheitsgruppen* vorkommen.

Nur so können die erwähnten Gegensätze erklärt werden, die bezüglich des Einflusses verschieden großer Eiweißmengen festzustellen sind, je nachdem, ob diese primär dem Serum zukommen oder ob sie experimentell bei der Serumverdünnung herbeigeführt werden (S. 234). Nur so ist zu erklären, warum die Hämolyse, oder warum Erkrankungen der Leber, welches Organ mit der Bildung von Eiweißkörpern in besonderem Zusammenhang steht, dem K.B. eine besondere Prägung verleihen. Wie die Änderung des Serums im einzelnen vorzustellen ist, bleibt jedoch ungeklärt.

ROSEGGER stellt sich vor, daß jedem Serumeiweißgemisch, wie es z. B. in einem WELTMANN-Röhrchen vorliegt, eine mengenmäßig bestimmte Bindungs-

fähigkeit für Ca^{++} zukommt. Diese *hypothetische* Größe wird *spezifische Calciumempfindlichkeit* genannt. Im Sinne der bereits erwähnten Angaben von SPIEGEL-ADOLF käme durch die Verbindung Eiweiß-Calcium eine *Hitzesensibilisierung* des Proteins zustande. Sie wird geringer oder unterbleibt, wenn die zur Verfügung stehende Calciummenge in bezug auf die spezifische Calciumavidität zu gering ist. Genügt sie aber, dann kommt es unter nachfolgender Einwirkung von Hitze zur Flockung.

Nach dieser Vorstellung würde die Flockungsbereitschaft der Serumeiweißkörper bei der We.R. in unmittelbarem Zusammenhang mit deren, unter wechselnden Bedingungen verschiedenen Bindungsfähigkeit für Ca^{++} stehen. Hierdurch würde erklärt, warum die Flockung immer nur bis zu einer bestimmten Calciumkonzentration erfolgt.

Die We.R. darf auf jeden Fall als eine Methode bezeichnet werden, die verdient, Eingang in alle klinischen Laboratorien zu finden. Darüber hinaus ist das Phänomen auffällig genug, um auch dem theoretischen Forscher, der über größere Möglichkeiten verfügt als der klinisch tätige Arzt, Anlaß zu weiteren Untersuchungen über die Grundlagen der WELTMANNschen Probe zu sein.

IV. Die Stellung der Erythrocyten im Mineralhaushalt¹.

Von

FRIDA SCHMITT-Göttingen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	241
I. Einleitung	246
II. Methoden.	247
III. Die Acidose.	249
IV. Die Alkalose	252
V. Das Stauungsödem	254
VI. Maligne Tumoren und intestinale Erkrankungen	255
VII. Blei und seine Beziehungen zum Mineralstoffwechsel	257

Literatur.

Methoden.

- ANDERSON: Brit. J. Childr. Dis. **21** (1935). Zit. nach GULASCY: Über den Calciumgehalt der roten Blutkörperchen im menschlichen Blut. Biochem. Z. **251/252**, 162 (1932).
- BUNGE: Z. Biol. **1876**. Zit. nach OBERST: Die Bestimmung von Natrium in menschlichen roten Blutkörperchen. J. of biol. Chem. **108**, 153—160 (1935).
- BUTTLER, ALLAN and MACKAY: Der Einfluß des Natrium- und Kaliumgehaltes der Nahrung auf den Natriumgehalt zentrifugierter, menschlicher, roter Blutkörperchen. J. of biol. Chem. **85**, 759—764 (1930).
- COWIE and CALHOUN: J. of biol. Chem. **37**, 505 (1919). Zit. nach HIBOFF: Die Abwesenheit von Calcium in menschlichen roten Blutkörperchen. J. of biol. Chem. **85**, 759—764 (1930).
- DILL, TALBOTT and ALWARDS: J. of Physiol. **69**, 267 (1930). Zit. nach OBERST.
- FELDMANN u. ULANOCOSKAJA: Über die Chloridverteilung im Blut in Abhängigkeit vom Zustand des Säure-Alkali-Gleichgewichtes und über die Bedeutung, die die gesonderte Chloridbestimmung in Plasma und den Erythrocyten für die Klinik hat. Acta med. scand. (Stockh.) **87**, 65—79 (1935).
- GULASCY: Über den Calciumgehalt der roten Blutkörperchen im menschlichen Blut. Biochem. Z. **251/252**, 162 (1932).
- HAMBURGER: Hoppe-Seylers Z. **69** (1909). Zit. nach GULASCY.
- HEUBNER u. RONA: Hoppe-Seylers Z. **93** (1919). Zit. nach GULASCY.
- HIBOFF: Die Abwesenheit von Calcium in den menschlichen roten Blutkörperchen. J. of biol. Chem. **85**, 759—764 (1930).
- HÖGLER u. ÜBERSACK: Über die Verteilung der Chloride auf Plasma und Körperchen im menschlichen Blut. Biochem. Z. **150**, 18—22 (1924).
- HOLZ: Persönliche Mitteilung.
- JANSEN: Kalkstoffwechsel, Blutkalkgehalt u. Kalkwirkung. Beitrag zur biologischen Wertigkeit verschiedener Kalksalze nach experimentellen Untersuchungen am Menschen. Klin. Wschr. **1924 I**, 715—719.

¹ Aus der Medizinische Klinik (Stellvertr. Dir. Prof. Dr. W. BREDNOW) Göttingen.

- JONES and NYE: The distribution of calcium and phosphoric-acid in the blood of normal children. *J. of biol. Chem.* **47**, 321—333 (1921).
- KRAMER and TISDALL: The direct quantitative determination of sodium, potassium, calcium and magnesium in small amounts of blood. *J. of biol. Chem.* **48**, 223—232 (1921).
- LARIZZA: Über den Kalkgehalt der roten Blutkörperchen des Menschen. *Biochimica e Ter. sper.* **22**, 280 (1935). *Kongreßzbl. inn. Med.* **84** (1936).
- LAUDAT: Chlor plasmatique et chlor globulaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1820 (1928).
— *Studie de la chlorémie plasmatique et globulaire chez l'homme normal. C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 701 (1929).
- MARIOT and HARLAND: *J. of biol. Chem.* **37** (1917). *Zit. nach HIBOFF.*
- OBERST: The determination of sodium in human red blood cells. *J. of biol. Chem.* **108**, 153—160 (1935).
- ROTTWELL: Direct precipitation of calcium in human milk. *J. of biol. Chem.* **75**, 23—26 (1927).
- SCHMIDT: Hipsis and Mitan, Charakteristik der epidemischen Cholera. *Zit. nach HIBOFF.*
- SCHMITT: Ionenverteilung zwischen Plasma und Erythrocyten bei Normalen und hypochlorämischen Diabetikern. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **181**, 563 (1936).
— u. BASSE: Einfluß größerer Blutentziehungen auf die Ionenverteilung zwischen Plasma und Erythrocyten II. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **184**, 531—537 (1937).
- SCHÖNEBERGER: Über den Calciumgehalt der roten Blutkörperchen im menschlichen Blute. *Biochem. Z.* **251/252**, 167 (1932).
- STANFORD: *Biochemic. J.* **19** (1925). *Zit. nach GULASCY.*
- STREEF: Über den Austausch von Kalium, Natrium und Calcium zwischen Blutkörperchen und Plasma und über den Gehalt dieser Stoffe in Blutplasma und Serum. *Hoppe-Seylers Z.* **242**, 1 (1936).
- THOMAS: The distribution of calcium between bloodplasma and erythrocytes. *Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci.* **11**, 109—118 (1933).
- WAELSCH: Über den Austausch von Natrium, Kalium, Calcium zwischen Blutkörperchen und Plasma und über den Gehalt dieser Stoffe in Blutplasma und Serum. *Bemerkungen zu der Arbeit von STREEF. Hoppe-Seylers Z.* **242**, 1 (1936).
- WANACH: *Jber. Tierchem.* **18** (1888/89). *Zit. nach OBERST.*

Die Acidose.

- ATCHLEY, BENEDICT: The distribution of electrolytes in intestine. *J. of biol. Chem.* **75**, 697 (1927).
- LOEB, BENEDICT and PALMER: Phys. and chem. studie of human blood-serum III. A study of miscellaneous conditions. *Arch. int. Med.* **31**, 616 (1923).
- BLUM: *Ann. de Physiol.* **3** (1927). *Zit. nach KLIENKE: Mineralstoffwechsel. Leipzig u. Wien 1931.*
- et CAULAERT: La composition du sang dans la rétention chlorurée sèche. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 283—285 (1925). La rétention chlorurée hydropigne. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 285—287 (1925).
- DELAVILLE et v. CAULAERT: Sur la rapports entre le chlore, le sodium et l'eau. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 287—289 (1925).
- et FUSÉ: Les néphrites à rétention chlorée mixte. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 883, 884 (1926).
- GRABAR et CAULAERT: L'azotémie par manque de sel dans la diabète graves. L'azotémie par manque de sel. Son mécanisme. *Ann. Méd.* **23**, **24**, **25** (1929).
- 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 (1927).
- et WEINERT: *C. r. Soc. Biol. Paris* **94** (1926). *Zit. nach KLIENKE: Mineralstoffwechsel. Leipzig u. Wien 1931.*
- BOYD and COURTNY, McLACHLON: Metabolism of salts in nephritis III. Chlorides and sodium. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 218—233 (1927).
- CIPRIANO e MOLFESE: Contenuto in calcio potassio e sodio del siero di sangue nelle varie nefropatie. *Arch. Sci. med.* **49**, 561—590 (1927).

- DENNSTEDT u. RUMPF: Weitere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes und verschiedener menschlicher Organe in der Norm und in Krankheiten. *Z. klin. Med.* **58**, 84 (1906).
- HARTWICH u. HESSEL: Der Kalium-, Calcium-Kochsalzspiegel bei verschiedenen Formen der experimentell erzeugten Urämie. *Klin. Wschr.* **1928 II**.
- HEILMEYER: Die Natrium-Chlor-Regulation. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **156**, 200 (1927).
- KLEIN u. HOLZER: Über einen weiteren Nachweis der „trockenen Na-Cl-Retention“ beim schweren Diabetiker. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1692, 1693.
- LANG: Über die Chlorionenpermeabilität der Erythrocyten bei Diabetes mellitus. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **152**, 168 (1930).
- LEBERMANN: Die Säuren- und Basenbelastung als Nierenfunktionsprüfung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **159**, 241 (1928).
- MARRACK: The balance of anions and cations in the plasma in nephritis. *Biochemic. J.* **17**, 240—259 (1923).
- MEYER-BISCH: Untersuchungen des intermediären Natrium- und Chlorstoffwechsels am pankreaslosen Hund und ihre Bedeutung für die Klinik. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1926**, 309—311. Über die Regulation der Pankreassekretion durch das Blut. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1928**, 254—258.
- u. BOCK: Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel des pankreaslosen Hundes. I. Der Einfluß der Pankreasexstirpation auf die Zusammensetzung von Blut und Urin. II. Der Einfluß der Pankreasexstirpation auf den Na- und Cl-Gehalt und auf die Quellbarkeit verschiedener Organe. *Z. exper. Med.* **54**, 131, 145 (1927).
- u. THYSEN: Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel beim Zuckerkranken. I. *Biochem. Z.* **135**, 308 (1923).
- u. WOHLBERG: Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel von Zuckerkranken. III. Die Veränderungen des Salz- und Kochsalzstoffwechsels im diabetischen Koma. Die Berechtigung der Alkalitherapie. *Z. klin. Med.* **103**, 260 (1926).
- SCHMITT: Ionenverteilung zwischen Plasma und Erythrocyten bei verschiedenen nephritischen Zustandsbildern. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **181**, 570—574 (1936).
- STUBER u. NATHANSON: Diurese und Diuresestudien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **146**, 145 (1925).
- TRINKER u. SAIDENBERG: Über die Na-Cl-Ausscheidung bei Diabetikern und die Einwirkung des Insulins. *Russk. Klin.* **8**, 223 (1927). *Zit. nach Ber. Physiol.* **44**, 642.
- TCHIMBER: La calcémie dans quelques états pathologiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 195 bis 197 (1924).
- et HIRTH: Technique de l'ultrafiltration du plasma, détermination du p_H et du calcium du magnésium, du sodium et du phosphore dans l'ultrafiltrat. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93** (1925).
- ZONDEK, PETOW u. SIEBERT: Die Bedeutung der Calciumbestimmung im Blute für die Diagnose der Niereninsuffizienz. *Z. klin. Med.* **99**, 129 (1923).

Die Alkalose.

- BRINKMANN: The occurrence of carbonic-anhydrase in lower marine animals. *J. of Physiol.* **80**, 143 (1933).
- and MARGARIA: The influence of haemoglobin on the hydration and dehydration velocities of CO_2 . *J. of Physiol.* **72**, 6 (1931).
- GOLLWITZER-MEYER: Tetaniestudien III. *Z. exper. Med.* **40**, 83 (1924).
- HENRIQUE: Über den Nachweis von komplexgebundenem CO_2 (Carbohämoglobin) im Blut. *Biochem. Z.* **260**, 58—71 (1933).
- MELDRUM and ROUGHTEN: Carbonicanhydrade und der Zustand von Kohlendioxyd im Blut. *Nature (Lond.)* **131**, 874 (1934).
- ROUGHTEN: Neue Kritik über die Beförderung von Kohlendioxyd durch das Blut. *Physiologic. Rev.* **15**, 241 (1935).
- SCHMITT: Die Carboanhydrase und ihre Beziehung zum Mineralstoffwechsel. *Erscheint im Dtsch. Arch. klin. Med.* **1939**.
- VAN GOOR: Der Einfluß der Kohlensäureanhydrase auf das Herz des Säugetiers. *Acta brevia neerl. Physiol.* **3**, 4 (1933, 1934, 1935).

Das Stauungsödem.

- ARNOVLYOWITSCH: Echanges chlorées entre le plasma et les globules rouges. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1374 (1926).
- ASCHEBRENNER: Über renale und extrarenale Chlorausscheidung Herzkranker durch Salyrgan. Dtsch. Arch. klin. Med. **174** 180 (1933).
- BÖGER u. NOTHMANN: Über das Verhalten der Alkalireserve bei der Salyrgandiurese. Klin. Wschr. **1932 II**, 2146.
- BURGER: Untersuchungen über den Ionengehalt des Blutes bei Herzkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 79 (1928).
- DELL'AQUA: Curve glico-chloro proteinemiche negli individui normale nei diabetici dopo iniezioni di estratto ipofisario posteriore. Boll. Soc. Biol. sper. **10**, 423 (1935).
- KISCH: Tierexperimentelle Studien über die Beeinflussung des Kreislaufs durch die endovenöse Einverleibung hypertonischer Lösungen. Klin. Wschr. **1927 II**, 1505.
- KYLIN: Über Blut- und Ödemkalkgehalt bei Herzinsuffizienz. Z. exper. Med. **43**, 368 (1924).
- MESSINA: Calcanie e potassiemia nei cardiaci prima e dopo sommini stazione insulina-glucosio. Fol. med. (Napoli) **21**, 652—663 (1935).
- NOGOUCHI: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Novasurolwirkung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **111**, 295 (1926).
- NOTHMANN: Weitere Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei der Salyrgandiurese. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **172**, 402 (1933).
- SCHMITT u. BASSE: Der Mineralgehalt von Plasma und Erythrocyten Herzkranker und seine Beeinflussung durch Pharmaka. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 32 (1937).

Maligne Tumoren und intestinale Erkrankungen.

- ACHARD, PARIETY et CODOUNIS: Sur l'équilibre lipidique du sérum sanguin chez le chien normal. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 623—625 (1931).
- ADLER u. JABLONSKY: Alkalireserve des Blutes bei Leberkrankheiten. Klin. Wschr. **1924 I**, 1124—1127.
- BECKMANN: Leber und Mineralhaushalt I. Die Wasser und Ionenabgabe der normalen Leber an das Hepaticablut. Z. exper. Med. **59**, 76 (1928). Die Störungen des Mineralhaushaltes bei Leberschädigungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1929**, 482. Leber und Mineralhaushalt II. Die Wasser- und Ionenabgabe der normalen Leber an das Blut und die Lymphe nach Verschluss der Gallenwege. Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 309 (1929).
- COLOMBO: Influenza dell'interombo operatoeio nell'equilibrio acido-basico studiato sub sangue arterioso. Giorn. Accad. Med. Torino **98**, 188—200 (1935).
- CONTI: Turte della regolazione dell'equilibrio electrolitico del sangue negli ammalati di fegato. Arch. Pat. e Cli. med. **11**, 261—281 (1931).
- ELEK u. MOLNÁR: Klinische Stoffwechseluntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Leberkrankheiten. Z. exper. Med. **51**, 673—697 (1926).
- GAUJOUX, BRAHIG et ANDRAC: Recherches sur la clorémie des cirrhotique. C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 461 (1932).
- HATAKEYAMA: Über den Eiweißstoffwechsel und Phosphorsäurebestand bei dem experimentellen, hämolytischen und Stauungsikterus. J. of biol. Chem. **8**, 261—273 (1927). Zit. nach Ber. Physiol. **45**, 635.
- KOCHIG: The calcium content of the blood in pathologie conditions. J. Labor. a. clin. Med. **9**, 679—685 (1924).
- LOEPER, GARCIN et LESÛRE: Sur la fonction thiopexique et thiooxydante du foie. Progres. méd. **1**, 9 (1927).
- ROFFO: Das lipolytische Verhältnis und der Wassergehalt in normalen und pathologischen Geweben. Bol. Med. exper. **1**, 333—339 (1925). Zit. nach Ber. Physiol. **32**, 761.
- Le calcium ultrafiltrate dans le sérum des cancéreux. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **7**, 522—525 (1925).
- u. GIORGI: Die elektrische Leitfähigkeit des normalen und nephritischen Gewebes. Bol. Med. exper. **1**, 256—264 (1925).
- u. LASERRE: Das Zink im normalen und plastischen Gewebe. Bol. med. exper. **1**, 617 bis 621 (1925). Zit. nach Ber. Physiol. **36**, 372. Verhältnis zwischen Kern und Protoplasma in den neoplastischen Geweben. Bol. Med. exper. **1**, 879—898 (1925). Zit. nach Ber. Physiol. **38**, 210.

- SANÈ et PAYRE: L'équilibrium acide-basique au cours du cancer. Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **1**, 199—212 (1926).
- SCHMITT: Ionenverteilung zwischen Plasma und Erythrocyten bei intestinalen Erkrankungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **181**, 575 (1936).
- u. BASSE: Elektrolytgehalt von Plasma und Erythrocyten bei Lebererkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 22 (1937).
- SCHNEIDER u. ACHELIS: Acidotische oder alkalotische Stoffwechsellösung beim Carcinom-Kranken. Klin. Wschr. **1928 II**, 1955—1958.
- STRAUB: Störungen der physikalischen-chemischen Atmungsregulation. Erg. inn. Med. **25**, 1—191 (1925).
- THEIS and BENEDIKT: The determination of phenols in the blood. J. of biol. Chem. **61**, 67—71 (1924).
- THIERS: A propos des syndrômes chloropéniques. Les chloropénies cirrhotiques. État du chlore tissulaire. J. Physiol. et Path. gén. **78**, 86 (1930).
- WOHLFAHRT: Zur Frage des Phosphorgehaltes des Blutes bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere beim Carcinom. Dtsch. Z. Chir. **186**, 2024 (1924).
- ZERNER: Über den relativen Phosphorgehalt des Blutes bei Krebskranken. Z. Krebsforsch. **21**, 157—159 (1924).

Blei und seine Beziehungen zum Mineralstoffwechsel.

- BEHRENS u. BAUMANN: Zur Pharmakologie des Bleies. X. Mitteilung. Die Beziehung der Bleiablagerung zum Calciumstoffwechsel. Z. exper. Med. **92**, 251 (1933).
- u. PACHUR: Zur Pharmakologie des Bleies. Die Verteilung und der Zustand kleinster Bleimengen im Blute. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **122** (1927).
- BISCHOFF and MAXWELL: The praecipitation of blood calcium by lead. J. of biol. Chem. **79**, 5 (1928).
- BLUMBERG u. MACNAIRSPOTT: Über die Verteilung des Bleies in Plasma und Zellen des Blutes bei klinischer Bleivergiftung. Bull. Hopkins Hosp. **56**, 311 (1935).
- BROOKS: The interaction of a finely divided lead suspension with blood serum, ringier solution and aqueous phosphate solution. Biochemic. J. **21**, 766—776 (1927).
- CELCOV: Zit. nach VIGDORCIK 1927, 1928. Zbl. Hyg. **17**, 297 (1928).
- DAWE: Arch. internat. Pharmacodynamie **17** (1907).
- FAIRHALL and Mitarbeiter: Lead poisoning. Baltimore: Williams and Wilkins Comp. 1926.
- and SHAW: Lead studies X. The deposition of lead salts, with a note on the solubilities of di-lead-phosphate in water at 25° and of di-lead and tri-lead phosphate in lactic acid ad 25°. J. ind. Hyg. **6**, 159 (1924).
- FLURY: Handbuch der experimentellen Pharmakologie von HEFFTER u. HEUBNER, Bd. 3, 3, S. 1738—1746. 1934.
- HENRIQUES u. ØRSKOW: Untersuchungen über die Schwankungen des Kationengehaltes der roten Blutkörperchen II. Änderungen des Kaliumgehaltes der Blutkörperchen bei Bleivergiftung. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **74**, 78—85 (1936).
- JOWETT: The reactions of lead compounds with serum and serum models. Biochemic. J. **26**, 2108—2122 (1932).
- MASCHBITZ u. URJEW: Ref. Chem. Zbl. **1** (1937).
- MAXWELL and BISCHOFF: Reaction of lead with the erythrocytes. Amer. J. Physiol. **90**, 287 (1929). The reaction of lead with the constitution of the erythrocytes. J. of Pharmacol. **37**, 413—428 (1928).
- PEREGUD: Zit. nach VIGDORCIK. Arb. Leningrad. Inst. Stud. Berufskrankh. **1927 II**. Zbl. Hyg. **17**, 297 (1928). — SCHMIDT u. BARTH: Über den Mechanismus der Bleiwirkung auf das Blut. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 326—333 (1925).
- SCHMITT u. BASSE: Über die Ausnutzung verschiedener peroral verabreichter Kalksalze durch den Organismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **184**, 538—540 (1937).
- — Beeinflussung des Bleispiegels im Blut und der Bleiauscheidung durch verschiedene Kalkpräparate und seine Beziehung zum Phosphatstoffwechsel. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **184**, 541—546 (1937).
- — Tagesschwankungen der Mineralbewegung zwischen Plasma und Erythrocyten, beobachtet bei Blei, Calcium und Phosphor an Gesunden unter verschiedenen Versuchsbedingungen. Bleigehalt der Galle. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 193 (1938).

- SCHMITT u. LOSSIE: Beobachtungen über die Wirkung von S-Hydril bei Bleivergiftung. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 200 (1938).
 — u. TAEGER: Bleimobilisierung und Mineralstoffwechsel bei Bleikranken. Z. exper. Med. **101**, 21 (1937).
 TEISINGER: Biochemische Reaktionen im Blute. Biochem. Z. **277**, 78 (1935).

I. Einleitung.

Stoffwechselforgänge, soweit sie chemischer Natur sind, können von organischen und anorganischen Substanzen ausgehen. Die Umsetzungen, die an organischem Material im Organismus vollzogen werden, sind energetischer Natur; diejenigen, die an anorganische Stoffe gebunden sind, der sog. Mineralstoffwechsel, dienen der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Zustandes des Eiweißes, der Eiweißquellung und katalytischen Prozessen. Der Mineralstoffwechsel ist an den Begriff der Ionen geknüpft und ebenso lebenswichtig wie die übrigen Stoffwechselforgänge. Eine Zelle ohne Asche ist nicht denkbar. Da die Ionen jedoch nicht aufgebraucht werden können, verbindet sich mit dem Begriff Mineralstoffwechsel auch derjenige der Bilanz. Weit wichtiger und aufschlußreicher für den Ablauf von normalen und pathologischen Prozessen, jedoch auch noch weniger erforscht ist der intermediäre Stoffwechsel, also die Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Körperflüssigkeiten und dem Gewebe, wie z. B. zwischen Plasma und Gewebe.

Die Schwierigkeiten, auf die man bei der Betrachtung von Austauschvorgängen zwischen Gewebe und Körperflüssigkeiten stößt, ist die Gewinnung reinen Gewebes. Es stehen uns im Körper zahlreiche Gewebsarten mit ganz verschiedenem Aufgabenbereich zur Verfügung. Je nach Art der Aufgabe, die von dem betreffenden Gewebe im Gefüge des Ganzen zu leisten ist, wird seine Zusammensetzung und auch seine räumliche Anordnung im Organismus sein. Die großen Antipoden im Aufgabenbereich des Gewebes sind hier Depot — da Schleuse mit ihren Unterfunktionen, jedoch beide eingestellt dem wechselnden Bedarf des Ganzen gerecht zu werden. Diese Umstände sind es auch, die die zahlenmäßige Begrenzung der Normalwerte beeinflussen müssen. Aber außerdem ist dem Untersucher Gewebe am gesunden Lebenden kaum zugänglich, an der Leiche jedoch steht fast nur pathologisch verändertes Gewebe zur Verfügung, entweder beeinflusst durch Krankheit oder durch die Umsetzungen nach dem Tode. Deshalb erschien uns die Betrachtung der Erythrocyten unter dem Gesichtswinkel ihrer Funktion als Gewebe so wertvoll für die Erkenntnisse des intermediären Mineralstoffwechsels. Die Erythrocyten stellen als Gewebe ähnlich wie die Amöbe ein geschlossenes Ganzes dar — sie sind einfachstes Gewebe, man kann sie jederzeit am Lebenden gewinnen und sie sind von allen Geweben am reinsten zu erhalten. Natürlich stellen auch sie nicht die restlose Lösung des Problems der Gewebsanalyse dar; jedoch bringt ihre Betrachtung als Gewebe insofern einen Fortschritt, als man vom indirekten Schluß aus der umgebenden Körperflüssigkeit auf die Zelle, zum zahlenmäßigen Beweis am wenigsten einer Zellart gelangt, und zwar einer Zellart, die fast alle übrigen Gewebe durchdrängt und die man auch beim Analysieren der meisten Gewebe nicht ganz entfernen kann. Als Bausteine jeder Zelle findet man neben organischem Material, Phosphor Schwefel, Mangan, Eisen und Kalium und in den verschiedenen Zellarten wechselnd, Chlor, Brom, Jod, Silicium, Natrium und Calcium; ferner ubiquitär,

jedoch nicht dem Körper nutzbar zu machen, das Blei. Das Eisen soll seiner besonderen Stellung wegen außer acht gelassen werden. Ganz allgemein ist bei der Analyse der Erythrocyten als „Gewebe“ zu bedenken, daß ihr Ionengehalt viel schwankender ist, als der des Plasmas, das nach den Gesetzen der Osmose die Konstanz seiner Zusammensetzung zu wahren bestrebt ist, natürlich auf Kosten des umspülten Gewebes. Die Ionenschwankung der Erythrocyten ist abhängig von dem Spannungszustand der Kohlensäure des Blutes, der für Normalpersonen in bestimmten Grenzen liegt. Die Einflußgröße der Blutgase ist für die einzelnen Ionen gegeben durch die für sie verschieden große Permeabilität der Erythrocytenmembranen. Man wird bei der Gewinnung von Erythrocyten zu Analysenzwecken vor allem auf der Erhaltung der jeweilig herrschenden CO_2 -Spannung des Blutes bedacht sein müssen, da sonst Ausgleichsvorgänge zwischen Plasma und Erythrocyten einsetzen können, die vom Ort des höheren Gefälles zu dem des niederen verlaufen. Diese Überlegung ist es auch, die das Waschen der getrennten Erythrocyten zum Zwecke der Befreiung von Plasmaspuren untersagt.

II. Methoden.

Methodisch kann man 2 Untersuchungsgruppen aufstellen: die einen bestimmen die Ionen der Erythrocyten auf indirektem Wege aus Plasma, Gesamtblut und Hämatokritwert, die anderen auf direktem Wege, d. h. sie arbeiten mit den getrennten Erythrocyten, die gewaschen oder ungewaschen verascht und analysiert werden. Die Verschiedenheit der Methode dürfte auch die schwankenden Resultate erklären, die dann prozentual wenig bedeuten, wenn die Werte hoch sind, jedoch sehr ins Gewicht fallen bei an sich kleinen Mengen.

Am einheitlichsten sind die Resultate beim Erythrocytenchlor, ob sie direkt bestimmt oder errechnet sind. So findet LAUDAT in seinen Arbeiten Werte von 184—216 mg-%. Ferner macht er die Beobachtung, daß dann, wenn das Verhältnis Plasma zu Erythrocyten in einer Form geändert wird, die stark vom Normalen abweicht, der Fehler zwischen direkt bestimmtem und errechnetem Chlorwert der Erythrocyten sich enorm vergrößert und auch dann, wenn der Chlorgehalt der Erythrocyten wesentlich unter den Normalwerten liegt. Also Hämatokritwerte von 13—22 können nach seinen Beobachtungen einen Fehler bis zu 25% ergeben. Aber schon der Hämatokritwert allein kann Fehlermöglichkeiten schaffen, da er keine absolut genaue Methode ist. Nach den Untersuchungen von HÖGLER und ÜBERSACK im Hirudinplasma wurden für die Erythrocyten von Normalen Werte von 212—253 mg-% durch indirekte Methode gefunden. Niedrige Werte finden FELDMANN und ULANOCOSKAJA am unveraschten Erythrocytenbrei: sie bestimmen Chlor nach BANG, um eine klinische Methode zur Hand zu haben. Die von mir (SCHMITT) in mit Novirudin behandelten Erythrocyten im Arterienblut von Normalpersonen gefundenen Werte bewegen sich zwischen 226 und 279 mg-%. Es sind Nüchternwerte. Aber bei all diesen Werten muß man bedenken, daß sie keine individuelle Konstante sind, als auch bei denselben Menschen an verschiedenen Tagen schwanken können. So hat LAUDAT Werte von 207, 206 und 216 mg-% Erythrocytenchlor bei demselben Menschen an verschiedenen Tagen beobachtet. Man sieht aus all dem, daß man bei Beurteilung von Mineralverschiebungen im Gewebe nur große Ausschläge verwerten darf. Selbstverständlich ist bei der Erythrocytengewinnung wichtig,

daß unter Paraffin aufgefangen wird und daß das Blut sofort nach der Entnahme zentrifugiert wird.

Mehr umstritten ist der *Natrium*gehalt der Erythrocyten. Die erste Untersuchung fällt in das Jahr 1888. Sie wurde von DANATH nach der Methode von BUNGE ausgeführt. Es wurden in den ungewaschenen Zellen Werte von 81,5 mg-% gefunden. Später schätzten KRAMER und TISDALL den Natriumgehalt der Erythrocyten. Den Natriumgehalt von 100 ccm Plasma kennend, bestimmten sie dann den von 100 ccm Blut und berechneten den der Erythrocyten. Sie fanden positive und negative Werte. In der Größenordnung von ± 32 mg-% und schlossen daraus, daß beim normalen menschlichen Jugendlichen kein Natrium in den Zellen enthalten sein könne. Spätere Untersucher DILL, TALBOTT und ALWARDS finden in ungewaschenen, zentrifugierten Erythrocyten 28—40 mg-% Natrium. OLTERT und FRED bestimmen den Natriumgehalt veraschter roter Blutkörperchen bei schwangeren Frauen. Sie wuschen die Erythrocyten mit isotonischen Lösungen aus KCl, KHCO_3 , die mit dialysiertem Serum bereitet waren. Bei den ungewaschenen Erythrocyten fanden sie Werte von 27,7 mg-%; je nach der Art des Waschmittels werden 17,4 und 16,9 mg-% gefunden. Diese Werte wurden nach einmaligem Waschen ermittelt: nach zweimaligem Waschen beträgt der Natriumwert nur 15,9 mg-%. Die letzte Beobachtung liefert einen Beitrag zur Frage des Ionenverlustes durch Waschen der Erythrocyten. Dieselben Autoren bestimmten Natrium durch die indirekte Methode und fanden Schwankungen von -18 bis $+106,5$ mg-%. BUTTLER, ALLEN fanden ebenfalls Natrium in den roten Blutzellen, obwohl sie den Gehalt durch Differenz ermittelten, und zwar Werte von 17—24 Millimol im Liter. STREEF hat unter dem Gesichtspunkt der Ionenwanderung zwischen Plasma und Erythrocyten indirekte Mineralanalysen an Blutkörperchen ausgeführt und fand im Mittel 39 bzw. 40 mg-% Natrium, je nachdem er seinen Berechnungen Plasma oder Serum zugrunde legte. Die von mir im Arterienblut des Menschen gefundenen Natriumwerte liegen ziemlich hoch, zwischen 140—150 mg-%. Bei Hunden haben wir oft Natriumwerte gefunden, die die des Menschen erheblich übersteigen (SCHMITT). Allerdings haben spätere Untersuchungen, die zu Vergleichszwecken im Venenblut der Cubitalvene ausgeführt worden sind, auch Werte von 70—90 mg-% ergeben.

Beim Kaliumgehalt der Erythrocyten liegen die Verhältnisse ähnlich wie beim Chlor. Die Werte sind hoch, die Abweichungen infolgedessen bei den einzelnen Untersuchern prozentual geringer, als beim Natrium. STREEF findet im Mittel 325 mg-%, WAELSCH 420 mg-%. Unsere Werte liegen zwischen 290 und 330 mg-% im Arterienblut.

Ähnlich wie beim Natriumgehalt der Erythrocyten liegen die Verhältnisse beim Calciumgehalt derselben. Es haben sich bei den Untersuchern diametrale Gegenstände herausgebildet, indem eine Reihe von ihnen kein Calcium in den Erythrocyten gefunden hat, so z. B. ABDERHALDEN, der die Erythrocyten von Kuh, Ochse, Schaf, Pferd, Schwein, Kaninchen, Hund und Katze untersucht und sie frei von Calcium gefunden hat. Beim Menschen fanden MARIOT und HARLAND, ebenso ROTWELL, LAMERS (1912), KRAMER und TISDALL (1922) kein Calcium in den roten Blutzellen. HIBOFF fand Werte von 0,1—0,3 mg-%, also praktisch kein Calcium, ebenso waren die Befunde von ZOLTAN VON GULACSY und STEFAN SCHÖNEBERGER negativ. THOMAS bestimmte den Calciumgehalt der Erythrocyten von Mensch, Schwein und Rind und fand nur bei

letzteren 6,1 mg-%. An Autoren, die positive Befunde aufzuweisen haben, sind zu nennen: C. SCHMITT, der 33% des gesamten Calcium in den Zellen fand, ferner fanden HAMBURGER (1909) beim Rind etwa 10 mg-%, HEUBNER und RONA (1918) 0—6 mg-% bei der Katze, COWIE und CALHOUN (1921) beim Mensch und Rind 2—5 mg-%, JONES NYE beim Kind 5—8,7 mg-%, JANSEN 1924 beim Menschen 1,2—2,4 mg-%, ANDERSON (1924) beim Kind 3,1—5,5 mg-%, STANFORD (1925) beim Menschen 1,4—3 mg-%, LARIZZA beim Menschen 2,06 bis 5,11 mg-%, STREEF im Mittel 2,4 und 2,35 mg-%, je nachdem Plasma oder Serum den Berechnungen zugrunde gelegt ist. HOLZ gibt Werte von 1—5 mg-% an. Ich habe Calciumbestimmungen an Erythrocyten des menschlichen Arterienblutes ausgeführt und Werte von 7,2—9,2 mg-% gefunden; im Venenblut etwas tiefer liegende Werte von 4,8—7 mg-%.

Zusammenfassend wird man sagen können, daß man mit der indirekten Methode der Ionenbestimmung in den Erythrocyten dann Werte findet, die denen der direkten Methode angeglichen sind, wenn die Werte an sich hoch sind, also um 200 mg-% liegen und das Verhältnis Plasma zu Erythrocyten nicht zu sehr von der Norm abweicht. Bei kleinen Werten, wie z. B. bei Natrium und Calcium entstehen dann die großen Differenzen, die in der Literatur verzeichnet sind. Man wird also bei der Beurteilung der Austauschvorgänge von Plasma zu Erythrocyten einmal nicht zu kleine Ausschläge werten dürfen, dann sich streng an die methodischen Bedingungen halten müssen, unter denen die Normalwerte gewonnen sind.

Die von mir ausgeführte *Methode*, die früher genau beschrieben ist, läßt sich kurz folgendermaßen zusammenfassen: Unter Paraffinabschluß entnommenes Arterien- bzw. Venenblut wird in einem besonders konstruierten Zentrifugenglas $\frac{1}{2}$ Stunde bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Zum Ungerinnbarmachen wird Novirudin verwendet. Das Chlor wird im unveraschten Plasma nach von KORANYI-RUSZNAK bestimmt. Das übrige Plasma wird nach TSCHOPP verascht. Zur Bestimmung des Chlors in den roten Blutkörperchen muß die Veraschungsmethode etwas abgeändert werden. Zu je 10 ccm Blutkörperchenbrei wurden 2 ccm n/l Silbernitratlösung gegeben und dann verascht wie beim Plasma. Nachdem verascht ist, wird das Chlor nach VOLHARD bestimmt. Durch einige Tropfen Salzsäure wird das überschüssige AgNO_3 als AgCl aus den veraschten roten Blutkörperchen ausgefällt. Sodann können die Kationen bestimmt werden, und zwar Natrium nach GRABAR, Kalium und Calcium nach KRAMER und TISDAL.

Von den Regulationsmechanismen des Blutes ist das Säure-Basengleichgewicht für den Normalbereich ziemlich genau erforscht. Die im Durchschnitt auftretenden Schwankungen sind bekannt. Man weiß, daß Veränderungen von größerem Ausmaße nach der einen oder anderen Seite hin, Ionenverschiebungen von Plasma zum Gewebe oder umgekehrt zur Folge haben — sie können dabei Ursache oder Wirkung sein. Die folgende Kapitel sollen die acidotischen bzw. alkalotischen Vorgänge bei einzelnen Krankheiten behandeln.

III. Die Azidose.

Bei den verschiedenen, mit Azidose einhergehenden Erkrankungen finden wir im Blute als Ausdruck dieser Azidose eine Verschiebung der aktuellen Reaktion des Blutes auf niedrige pH -Werte und Herabsetzung seiner Kohlensäurebindungs-

fähigkeit. Das klinische Bild kann dabei mannigfaltig und voneinander ganz verschieden sein. Es sind hauptsächlich 2 Krankheitsbilder, die diesen Zustand relativ häufig im Gefolge haben: einmal der Diabetes mellitus im Coma diabeticum, dann die BRIGTSche Nierenkrankheit in ihrem Finalstadium der Urämie.

Die Verschiebung des Säure-Basengleichgewichts nach der sauren Seite hin wird beim *Coma diabeticum* durch Bildung von Acetonkörpern verursacht (Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure). Azidose und Schwere des Krankheitsbildes laufen parallel. Als Folge der Säuerung treten Mineralverschiebungen auf, die am eklatantesten beim intermediären Chlorstoffwechsel zutage treten. Wir kennen diese Vorgänge unter dem Begriff der *trockenen Chlorretention*. Bei diesem Vorgang wird das Chlor des Plasmas in die Gewebe abgedrängt, wir finden also im Plasma eine Hypochlorämie, ohne daß das Natrium denselben Weg geht. Eine Wasserbindung im Gewebe kann infolgedessen nicht erfolgen, da das Natrium als quellungförderndes Agens fehlt. Die trockene Chlorretention hat außer beim Diabetes noch bei anderen Erkrankungen eine große Bedeutung erlangt. Für den Diabetes mellitus hat MEYER-BISCH für diesen Vorgang den Ausdruck der „Gewebsstarre“ für Kochsalz bei intakter Nierenfunktion geprägt. Die Hypochlorämie des Plasmas ist von zahlreichen Autoren immer wieder beobachtet worden: MEYER-BISCH-BOCK-THYSSEN-WOHLBERG, BLUM-GRABAR-THIERS-CAULERT. Ebenso ist bekannt, daß der Hypochlorämie eine Hypochlorurie vorausgeht, MEYER-BISCH-BLUM-TUIKER-SAIDENBERG. Es liegt also nahe, eine Abwanderung des Chlors in die Gewebe zu folgern. Unter diesem Gesichtspunkt hat BLUM eine im Coma diabeticum gestorbene Patientin untersucht und Chloranreicherung im Gehirn, Leber und Niere, eine Chlorverarmung im Muskel nachweisen können. MEYER-BISCH fand unter denselben Bedingungen eine Chlorverarmung der Leber und eine Chloranreicherung im Muskel. Mag der Ort des Depots umstritten oder individuell verschieden sein, so ist doch die Tatsache der *Chlorabdrängung ins Gewebe* damit sicher gestellt. Erythrocytenanalysen an lebenden komatösen Patienten ergaben Chlorwerte, die nicht nur die Normalwerte für Erythrocytenchlor, sondern auch die Chlorwerte des Plasmas weit überschreiten (SCHMITT). Erklärt wird dieses Phänomen durch die für Chlorionen herabgesetzte Permeabilität der Erythrocyten beim Diabetes, die von LANG gefunden wurde. Insulinbehandlung schafft wieder normale Diffusionsbedingungen, so daß das Chlor wieder ins Plasma zurückströmen kann. BLUM fand ferner beim schweren Diabetes den *Natriumgehalt* des Plasmas erniedrigt, er schloß daraus, daß durch die erniedrigte Alkalireserve des Blutes Natrium frei werden müsse, das dann ins Gewebe wandere, um dort fremde Säuren zu binden. Dies ist schon überlegungsgemäß deshalb unwahrscheinlich, da mit dem Abwandern von Natriumionen auch entsprechend der physiologischen Aufgabe dieses Ions eine Wasserbindung zu erwarten sein dürfte. Eigene Untersuchungen bestätigen diese Überlegung auch für die Erythrocyten, denn die Natriumwerte derselben sind normal, meist sogar erniedrigt. Natrium wurde auch von DENNSTEDT und RUMPF in allen Organen, außer im Muskel, vermindert gefunden. Dieselben Autoren fanden Kalium und Chlor in denselben Organen vermehrt. Bei unseren Untersuchungen war der Kaliumgehalt des Plasmas hochnormal, der Calciumgehalt erhöht, während die Erythrocyten an diesen beiden Ionen verarmt waren. Man hat aus der Tatsache der trockenen Chlorretention

beim Coma diabeticum für die klinische Behandlung desselben den Schluß gezogen, daß neben der Insulinbehandlung und Natrium-Bicarbonicum-Infusionen auch NaCl-Infusionen zweckmäßig sind, besonders deshalb, weil erfahrungsgemäß das ganze Natriumcarbonat von den Chlorionen der Gewebe abgefangen wird und dann dort zu Wasseransammlungen und — wie BLUM beobachtet hat — zu einer Azotämie im Plasma führt (0,5% Harnstoff). Der Harnstoff war im von BLUM beschriebenen Fall zur Regulation des osmotischen Druckes zurückgehalten worden und konnte durch NaCl-Infusion beseitigt werden. Mit der Besserung des Diabetes tritt eine überschießende NaCl-Ausscheidung ein, so daß eine Kochsalzinfusion keinen Schaden anrichten kann.

Die verschiedenen Varianten der *BRIGHTSchen Nierenkrankheit* haben naturgemäß recht wechselnde Veränderungen im Mineralhaushalt zur Folge. Zu jedem Analysenprofil gehört ein scharf umrissenes Krankheitsbild, was um so schwerer ist, als zahlreiche Mischformen vorkommen und im Laufe der meist über sehr langen Zeitraum gehenden Erkrankung dem ursprünglichen Krankheitsbild Züge einer anderen Verlaufsform aufgepropft werden können. Vorbedingung für das Zustandekommen einer Azidose beim Nierenkranken ist die Niereninsuffizienz. Sie kann nach HEILMEYER entweder entstehen durch Verminderung der Gesamtbasen oder durch Vermehrung nicht näher bestimmbarer saurer Valenzen, die wir zahlenmäßig im Reststickstoff bestimmen. Reststickstoff-erhöhung im Plasma wird aber zur Erhaltung der Isotonie mit einer Chlorverschiebung in die Gewebe beantwortet, so daß als Funktion der Azidose im Mineralhaushalt die *trockene Chlorretention* (Retention chlorurée sèche) resultiert. Sie kommt ausschließlich bei der Nephritis vor und ist charakteristisch durch erniedrigte Chlor- und Natriumspiegel des Plasmas und durch vermehrten Chlorgehalt der Gewebe. Das aus der Blutbahn verschwindende *Natrium* soll zum kleinen Teil in die Gewebe wandern, in der Hauptmenge jedoch im Urin erscheinen und zur Neutralisation der vermehrt ausgeschiedenen organischen Säuren verbraucht werden. Tatsächlich zeigen Nephritiker im urämischen Stadium mit erniedrigter Alkalireserve und Hypochlorämie erhöhten Chlorgehalt der Erythrocyten (SCHMITT). Das Plasma-Natrium ist durchweg erniedrigt und das Erythrocyten-Natrium nur wenig erhöht. Der *Kalium*gehalt des Plasmas ist meist erhöht (HARTWICH-HESSEL-BOYD-CEURTNEY), derjenige der Erythrocyten erniedrigt (SCHMITT). Das Serum-*Calcium* wird erheblich erniedrigt gefunden (CIPRIANO-MOLFESE, TSCHIEMBER), sein Absinken geht nach Beobachtungen von ZONDEK-PETEW-SIEBERT, M. LEBERMANN mit der Schwere der Erkrankung parallel, so daß diese Autoren in der Bestimmung des Serum-*Calciums* eine diagnostische Methode erblicken. Sie haben Werte von nur 5 mg-% angegeben. Der *Calcium*gehalt der Erythrocyten liegt ebenfalls niedrig.

Neben dem klassischen Bild der Hypochlorämie mit trockener Chlorretention findet man ganz häufig Formen von Glomerulonephritis mit *Hyperchlorämie*. Sie zeigen ähnliche Voraussetzungen, also Reststickstoff-erhöhung und Erniedrigung der Alkalireserve, wenn auch geringer, einen normalen, bzw. erhöhten Chlorspiegel und unveränderten Natriumspiegel im Plasma, erhöhte Chlorwerte der Erythrocyten bei normalen und erhöhten Natriumgehalt derselben. Die weniger ausgeprägte Azidose allein kann diese Vorgänge kaum erklären, möglicherweise ist jedoch die Art des Funktionsausfalles der Niere als Ursache zu betrachten.

Eine besondere Stellung nimmt die *eklamptische Urämie* ein, ihre Entstehung setzt sowohl Säuerung wie Wasserbindung voraus. Man muß also sowohl eine Chlor- wie eine Natriumanreicherung der Gewebe finden, was für die Erythrocyten auch geschehen ist (SCHMITT). Darüber hinaus sind alle Elektrolyte der Erythrocyten vermehrt, besonders auffällig das Calcium. Nach den bisherigen Erfahrungen sind Säuerung und Wasserbindung ein Gegensatz, da Säuren im allgemeinen entwässernd wirken. Die durch Säuerung hervorgerufene Chloranreicherung der Gewebe spielt nach STUBER nur die Rolle der Vorbereitung für die Wasserspeicherung. Die letzten Ursachen des verschiedenen Verlaufes sind noch nicht geklärt.

Rufen saure Valenzen verschiedener Genese eine trockene Chlorretention hervor, so findet man bei Nierenkranken noch eine andere Form, nämlich die *feuchte Chlorretention* (Retention chlorurée hydropigène). Sie tritt *fast nur bei den Nephrosen* auf und ist nach BLUM-FUSÉ eine humerale im Gegensatz zur trockenen, die er als Gewebsretention bezeichnet. Bei der trockenen Chlorretention wird das Natrium zur Regulation des Säure-Basengleichgewichtes verwendet, bei der feuchten hat es gemeinsam mit dem Chlor osmotische Funktionen, es wirkt quellungsfördernd. Klinisch drückt sich dieser Vorgang in Ödembildung aus. Das Chlor des Plasmas bewegt sich an der oberen Grenze der Norm (ACHTLEY-LOEB-BENEDIKT und PALMER, BOYD-CONTNEY-MIE-LACHLON und KLEIN), der Natriumspiegel im Plasma ist normal (MARROCK). Der Chlorgehalt der Erythrocyten ist erniedrigt (BLUM-DELAVILLE-CAULAERT-WEINERT).

Die Bedeutung dieser Befunde für die Klinik, besonders der Nachweis der Chlorvermehrung im Gewebe liegt darin, daß der durch die Hypochlorämie vorgetäuschte Salz-mangel des Organismus tatsächlich nicht besteht und daß neuerdings erörterte Versuche, solche Kranke kochsalzreich bzw. mit kochsalzhaltigen Salzgemischen zu ernähren, erheblichen Schaden anrichten können.

IV. Die Alkalose.

Stoffwechselforgänge, die zu einer ausgesprochenen Alkalose führen, werden vom internen Kliniker sehr viel seltener beobachtet als Azidosen. Meist handelt es sich um *Tetanien*, die entweder das Gebiet der Kinderheilkunde betreffen oder wie die parathyreooprive Tetanie, die der Chirurg beobachtet. Es liegen zahlreiche Untersuchungen über diese Krankheitsbilder vor; sie betreffen, bis auf wenige Beobachtungen, den Kalkstoffwechsel und das Säure-Basengleichgewicht. Meist wird beim Erwachsenen ein Krankheitsbild beobachtet, das schwer von der Urämie zu unterscheiden ist, die sog. Magentetanie. Sie tritt auf im Anschluß an heftiges Erbrechen, das seine Ursache in Pylorusstenose, hochsitzenden Dünndarmstenosen und Pylorusspasmus hat. Neben dem großen Wasserverlust tritt entscheidend der Verlust an sauren Valenzen hinzu. Der Verlust an Chlorionen wird durch Bicarbonationen ausgeglichen, es resultiert eine vermehrte Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes und, da das Atemzentrum die Kohlensäurespannung des Blutes nicht ausreichend erhöhen kann, eine Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite. Da die Aufrechterhaltung des Säure-Basengleichgewichtes in einer bestimmten Schwankungsbreite für den Organismus lebensnotwendig ist, ist er bestrebt, das Natrium aus dem Blute zu entfernen. Dies geschieht durch Abtransport in den Urin, wo es gebunden an

Kohlensäure und organische Säuren und besonders an Ketonkörper erscheint. Infolge toxischer Gewebszerstörung tritt oft Azotämie auf.

Ein Fall G. (Pylorusstenose) mit seit Jahren bestehendem Erbrechen, das sich in den letzten Wochen vor der Klinikaufnahme enorm gesteigert hatte, ergab folgendes Analysenprofil: Alkalireserve: 59,9 Vol.-%, Hämatokrit: 48, Reststickstoff: 125 mg.-%, $\delta = 0,58^{\circ}$.

	Cl	Na	K	Ca in mg.-%
Plasma	220	245	28,4	11,2
Erythrocyten . . .	124	40,2	310,0	4,4

Tetanische Krämpfe wurden nur in geringen Ausmaßen beobachtet. Kochsalzinfusion konnte diesen Zustand beheben. Einige Tage danach ausgeführte Analysen ergaben folgendes Bild: Alkalireserve: 48 Vol.-% CO_2 , Hämatokrit: 44, Reststickstoff: 52 mg.-%, $\delta = 0,56^{\circ}$.

Es sind fast normale Werte.

Die Chlorabnahme im Serum ist schon früher von GOLLWITZER-MEIER beobachtet worden. Ferner fand sie bei diesen

	Cl	Na	K	Ca in mg.-%
Plasma	340	349	25,2	10,8
Erythrocyten . . .	256	95	310,0	5,2

Kranken die Kohlensäure des Blutes erhöht, jedoch nicht in dem Ausmaße des Chlorverlustes; das Natrium war vermindert, Kalium, Calcium und Phosphat zeigten normale Werte; das p_{H} des Blutes war alkalisch.

Analysenmäßig ähnlich, wenn auch klinisch nicht bis zum Krampfstadium kommend, waren *hypochlorämische intestinale Erkrankungen* ganz verschiedener Genese, die früher beobachtet wurden (SCHMITT). Sie zeigten neben der Tendenz zum Anstieg der Alkalireserve Chlorverluste des Plasmas und der Erythrocyten. Die Natriumverluste waren hierbei gering, Kalium im Plasma etwas erhöht. Es sind diese Erkrankungen echte Hypochlorämien mit Salzangel im Gewebe, die therapeutisch durch Kochsalzinfusionen gut beeinflußt werden können. Ihnen gegenüber stehen die Pseudohypochlorämien, die Folge azidotischer Stoffwechselforgänge, bei denen nur eine Chlorverschiebung in die Gewebe vorliegt. Der Salzangel wird bei ihnen durch erniedrigtes Plasmachlor vorge-täuscht. Als Substanz, die eine alkalische Stoffwechselrichtung hervorrufen kann, muß auch die Carboanhydrase bezeichnet werden.

Die Carboanhydrase, das Ferment der Erythrocyten, katalysiert den Atmungs-vorgang, in dem sie die Bildung gasförmiger Kohlensäure beschleunigt. Klinisch gewinnt sie deshalb an Bedeutung bei Kreislaufinsuffizienz, Phthisen, Pneumonien, Pneumonosen, Gewebsasphyxien und Gangrän. Am unbehandelten Hunde bewirkt sie nach 2 Stunden eine Verschiebung der Kohlensäurebindungs-fähigkeit und des p_{H} des Blutes nach der alkalischen Seite und eine Chlorab-wanderung vom Gewebe zum Plasma. Die alveoläre Kohlensäurespannung wird erhöht, nach 2 und 7 Stunden steigen Natriumgehalt von Plasma und Ery-throcyten an. Werden dieselben Versuche bei mit Chlor angereicherten Hunden ausgeführt, so zeigt sich, daß sowohl der Gas- wie der Mineralstoffwechsel kaum beeinflußt wird, daß das Enzym also praktisch unwirksam ist. Man muß deshalb bei klinischer Anwendung durch Verabreichung von kochsalzreicher bzw. -freier Kost dafür sorgen, daß Kochsalz möglichst aus dem Gewebe gleichzeitig ent-fernt wird.

V. Das Stauungsödem.

Die Erscheinungsformen des Ödems sind so mannigfaltig wie seine Genese. Neben dem Ödem des Nierenkranken bekommt der Kliniker besonders oft das *Stauungsödem des Herzkranken* zur Beobachtung. Skizziert man seinen Entstehungsmechanismus, so findet man, daß die Erhöhung des venösen Druckes in den Capillaren Herzkranker zum Flüssigkeitsaustritt aus dem Blute ins Gewebe führt und die Insuffizienzerscheinungen verursacht, die wir am Krankenbette als Ödem bzw. Hydrops zu sehen bekommen. Da dem Flüssigkeitsstrom zum Gewebe nicht der entsprechende Impuls zum Abfluß gegenübersteht, muß als Folge der Druckerhöhung eine Stase eintreten oder mindestens eine starke Verlangsamung der Flüssigkeitsbewegung. Da mit dem Flüssigkeitsstrom zum Gewebe auch eine Mineralwanderung verbunden ist, liegt es nahe, bei dem mangelnden Abtransport eine Speicherung von Mineralbestandteilen im Gewebe zu erwarten. Man hat, basierend auf der bekannten pharmakologischen Wirkung des Calciums bzw. Kaliums — Verstärkung der systolischen bzw. diastolischen Herzphase — den Mineralgehalt dekompenzierter Herzkranker untersucht. KYLIN fand bei Kranken mit Herzinsuffizienz — mit Ödemen — den Calciumspiegel des Serums unterhalb der Norm liegend, im Ödem selbst fand er die Calciumwerte erhöht; BÜRGER stellte bei insuffizienten Kreislaufkranken normalen Calcium- und Natriumgehalt des Serums fest, fand aber in Übereinstimmung mit KISCH den Kaliumspiegel solcher Kranker im Serum erhöht. Steht jedoch Leberschwellung im Vordergrund der Dekompensationserscheinungen, so werden unter der Norm liegende Werte gefunden. Nach Entwässerung mit Novasurol werden wieder erhöhte Kaliumwerte gefunden. Diese Beobachtung ist früher von NOGUCHI ebenfalls schon gemacht worden. Neuere Arbeiten von MESSINA zeigen folgende Resultate: kompensierte Aortenfelder haben normale Calciumwerte im Blute, kompensierte Mitralfehler leicht erhöhte Werte dieses Ions; bei beiden Vitien in dekompenziertem Zustand sind die Calciumwerte erhöht; Kalium fand er bei beiden Formen des Herzfehlers im kompensierten und dekompenzierten Zustand erhöht, beim letzteren in größerem Ausmaße. Tierexperimente, mit Folgeerscheinungen an Herz und Kreislauf, die der Kreislaufinsuffizienz gleichzusetzen sind, hat ARNOVLJOVITSCH ausgeführt; sie ergaben einen Anstieg des Erythrocytenchlors um 30—100 %. Eigene Versuche ergaben, daß je nach Art und Ausbildung der Insuffizienzerscheinungen die Mineralbefunde verschieden sein können. Sind neben anderen Insuffizienzerscheinungen noch erhebliche Ödeme vorhanden, wurde im Plasma Kalium erhöht und Calcium erniedrigt gefunden, die Erythrocyten waren stark mit Chlor angereichert, jedoch auch die Werte für Natrium, Kalium und Calcium waren erhöht. Bei geringen Ödemen neben sonstigen Insuffizienzerscheinungen war nur ein erhöhter Kaliumspiegel des Plasmas vorhanden und ein wenig erhöhte Chlor- und Kaliumwerte der Erythrocyten, Natrium- und Calciumspiegel derselben waren erniedrigt. Die Beobachtung der Natrium- und Chloranreicherung in den Erythrocyten bei den Patienten mit ausgebildeten Ödemen, dürfte wohl ursächlich mit der Ausbildung der Ödeme im Zusammenhang stehen, besonders durch die quellungsfördernden Eigenschaften des Natriums. Einen geringeren Einfluß schreibt man der Chlorretention zu. Ferner ist anzunehmen, daß der Natriumspeicherung in den Erythrocyten eine viel größere im übrigen Gewebe gegenübersteht. Dem Chloranstieg im Gewebe steht eine Verminderung

des Chlors im Urin gegenüber bei wachsendem Ödem. Kompensierte Hypertoniker zeigen kein von der Norm abweichendes Analysenprofil. Von den Veränderungen des Mineralhaushalts durch Pharmaca ist folgendes zu sagen: eine kombinierte Strophanthin-Salyrgan-Behandlung hat einen Anstieg der Alkalireserve des Blutes zur Folge (BOGER, NOTHMANN, SCHMITT und BASSE). Der Chlorüberschuß der Erythrocyten verschwindet nach Salyrganinjektionen. Diese Beobachtung findet ihre Parallele in den Befunden von DELL'AQUA, der bei Diabetikern nach Salyrganinjektionen eine Chlorabwanderung feststellte und mit denjenigen ASCHENBRENNERS, der eine Chlorvermehrung im Urin nach subcutanen Salyrganangaben fand. NOGUCHI beobachtet einen Kaliumanstieg im Plasma nach Novosuroil-Injektionen, NOTHMANN einen solchen nach intravenöser Salyrganverabreichung. Unsere Beobachtung deckt sich mit diesen Beobachtungen in den Fällen, bei denen nur ein vorübergehender Erfolg erzielt wurde. Beim Dauererfolg sinkt auch der Kaliumspiegel des Plasmas ab. Bei nur Strophanthinbehandlung geht der Elektrolytabtransport aus dem Gewebe nicht so gründlich vor sich. Das Chlor wird wohl aus dem Gewebe eliminiert, ist jedoch noch im erhöhten Chlorspiegel des Plasmas nachweisbar. Der Kalkspiegel im Plasma steigt nach Strophanthin ebenfalls an.

VI. Maligne Tumoren und intestinale Erkrankungen.

Am eingehendsten ist bei *malignen Tumoren* der Gasstoffwechsel untersucht, jedoch sind die Ergebnisse nicht einheitlich. SCHNEIDER und ACHELIS finden in schweren Stadien ein normales Blut- p_H und eine Verminderung der Alkalireserve, also eine azidotische Stoffwechselrichtung, die sich mit dem Auftreten der Kachexie vereinbaren läßt. Bei leichteren Fällen finden sie keine Veränderung der Alkalireserve. Andere Autoren (SANNIÉ-PAYRE) fanden Erhöhung der Alkalireserve ohne eine solche des Blut- p_H . Sie deuten diesen Befund als kompensatorische Alkalose. Die von mir untersuchten Fälle zeigten durchweg normale Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes.

Man hat von verschiedenen Seiten aus versucht, das Wachstum des Krebses experimentell zu beeinflussen, und unter diesem Gesichtspunkt auch den *Mineralstoffwechsel* untersucht. Meist hat man Tumorgewebe als Untersuchungsmaterial genommen und bei ihm, wie bei allen wachsenden Geweben erhöhte Kaliumwerte gefunden; der Calciumgehalt des Gewebes war erniedrigt, bei unbeeinflusstem Calciumspiegel des Blutes. Auch im Serum Karzinomkranker wurde keine Veränderung des Calciumgehaltes gefunden (KOECHIG, ROFFO-CORREA, THEISS-BENEDIKT). Der Phosphatgehalt der Erythrocyten soll erhöht sein (WOHLFAHRT, ZENER). Das Letztere wird als Ausdruck der Kachexie gedeutet. Bei manchen Fällen wird ein fast chlorfreier Urin gefunden. Eigene Untersuchungen konnten den erhöhten Kaliumspiegel, der von anderer Seite auch früher beobachtet wurde, bestätigen. Der Wassergehalt der Erythrocyten war herabgesetzt. Der auffallendste Befund waren jedoch die stark erniedrigten Chlorwerte der Erythrocyten, die dem Grade der Kachexie parallel gingen. Patienten in gutem Allgemeinzustand mit operablen Tumoren zeigten die Chlorverarmung der Erythrocyten nicht. Wir fanden als niedrigste Chlorwerte 92 mg-% dieser Wert wurde nur bei Lungentumoren nach Bestrahlung unterschritten. Da wurden allerdings vereinzelt Werte von 91,8 und 35,5 mg-% gefunden.

Meist war bei den kachektischen Carcinomkranken der Natriumgehalt, oft auch der Kalium- und Calciumgehalt der Erythrocyten herabgesetzt. Maligne Tumoren, gleichgültig ob es sich um Magencarcinome oder Lungentumoren handelt, verhalten sich in Bezug auf ihren Mineralstoffwechsel gleich. Absinken des Chlorgehaltes der Erythrocyten bedeutet beginnende Kachexie. Fälle von Lymphogranulomatose zeigen nur relativ geringe Veränderungen, der Kaliumspiegel des Plasmas wird erniedrigt gefunden, das Erythrocytenchlor liegt an der unteren Grenze der Norm. Versucht man nun den Chlorgehalt des Gewebes durch Kochsalzzulagen aufzufüllen, so erreicht man zwar eine Chlorvermehrung des Plasmas und einen geringen Chloranstieg in den Erythrocyten, es gelingt jedoch nicht bis auf Normalwerte aufzufüllen, ebenso beim Natrium, d. h., daß die Erythrocyten nicht mehr imstande sind, ihren normalen Bestand wieder herzustellen. Als Ursache dürften wohl Permeabilitätsveränderungen der Erythrocytenmembranen anzusprechen sein, die den ionalen Ausgleich hindern. Die Röntgenbestrahlung in kleinen Dosen ruft bei malignen Tumoren einen geringen Chloranstieg hervor, große Dosen einen starken Abfall; im Plasma wird ein Anstieg von Chlor und Natrium gefunden, von Kalium und Calcium ein Abfall. Beim Lymphogranulom wird ein Anstieg von Erythrocytenchlor und Natrium bewirkt, ebenso steigt das Plasmachlor an. Die Chlorwerte der Erythrocyten entsprechen wieder der Norm. Patienten, deren Kachexie die verschiedensten Ursachen hatte, zeigten ebenfalls die bei Carcinomkranken beobachteten Verluste des Erythrocytenchlors bei erhaltenem normalem Chlorspiegel im Plasma.

Von den *Lebererkrankungen* weiß man durch verschiedene Untersucher (ADLER-JABLONSKI, ELEK-MOLUAR, STRAUB), daß bei Lebercirrhosen die Alkalireserve im Blute erniedrigt ist; wahrscheinlich sind die in Erscheinung tretenden sauren Valenzen Aminosäuren und Milchsäure, die vermehrt im Blute vorhanden sind. Jedoch gehen Schwere des Krankheitsbildes und Azidose nicht exakt parallel, da ja die Leber sehr vielseitige Funktionen hat, so daß sich diese Umsetzungen nicht allein auf den Säure-Basenhaushalt auswirken können. An sonstigen Abweichungen vom Normalen sind bei Leberkranken die Erhöhung des Restschwefels im Blute bekannt (LOEPER-GARCIN-LESURE), als Folge mangelnder Oxydationsfähigkeit des erkrankten Organs. HATAKEYAMA fand weiterhin bei länger bestehendem Ikterus eine Phosphaturie. Von experimentellen Untersuchungen über die Stellung der Leber im Mineralhaushalt sind besonders die Versuche von BECKMANN von Interesse, weil sie zeigen, daß die Leber imstande ist, aus angebotenen Salzlösungen Ionen, besonders Natrium zurückzuhalten und dosiert dem Organismus zur Verfügung zu stellen und den Überschuß durch Galle und Lymphe abzugeben. Ebenso kann die Leber Chlor und Bicarbonat retinieren und das erstere in den Kreislauf, das letztere in die Galle leiten. Als Ausscheidungsorgan für Calcium hat die Galle wenig Bedeutung, das Calcium wählt den Blutweg. ACHARD fand bei Lebercirrhosen den Kaliumgehalt des Plasmas erhöht, den Natrium- und Calciumgehalt solcher Kranker in serösen Ergüssen niedriger als im Plasma. Von THIERS ist bei Lebercirrhosen das auch bei anderen Krankheiten gefundene chloropenisch-azotämische Syndrom, also Hyperchlorämie und Reststickstofferrhöhung festgestellt worden, gefolgt von einer Chlorvermehrung in den Erythrocyten. GANJOUX fand bei Lebercirrhosen ebenfalls eine Chlorverschiebung zugunsten des Erythrocyten-

chlors; dagegen stellte CONTI keine Elektrolytabweichung vom Normalbereich fest. Einige an der hiesigen Klinik beobachteten Fälle (SCHMITT-BASSE) ergaben beim Coma hepaticum ein Absinken der Alkalireserve, eine Erhöhung von Eiweißrefraktometerwert und δ und eine Vermehrung von Natrium im Plasma und Erythrocyten, wahrscheinlich bedingt durch den vermehrten Gewebszerfall und der Unfähigkeit der erkrankten Leber das Überangebot an Natrium auf dem sonst üblichen Wege über die Galle zu eliminieren. Das Analogon dazu liefern die Versuche BECKMANNs, der bei übermäßigem Angebot ebenfalls das Blut als Transportweg feststellte und erhöhten Natriumspiegel fand. Bei Lebercirrhosen verschiedener Ätiologie waren Kaliumgehalt von Plasma und Erythrocyten erhöht, Natrium im Plasma und Natrium und Chlor in den Erythrocyten erniedrigt; in der Ascitesflüssigkeit waren ebenso wie bei ACHARD Natrium-, Kalium- und Calciumwerte erniedrigt. Hypochlorämische Fälle standen uns leider nicht zur Verfügung.

VII. Blei und seine Beziehungen zum Mineralstoffwechsel.

Die Eigenart der Bleikrankheit macht je nach dem klinischen Zustandsbild, das zum Zeitpunkte der Behandlung besteht, entweder eine Fixation des Bleis im Depot oder eine Mobilisation des Bleis aus seinen Depots wünschenswert. Diese beiden Bleibewegungen sind richtunggebend gewesen für die Therapie und sind auch Arbeitshypothesen vieler Arbeiten. Die Rolle, welche die Erythrocyten beim Umlauf des Bleis im Organismus spielen, ist eine viel bedeutendere als beim übrigen Mineralstoffwechsel, da sie im Blute fast ausschließlich Träger des Bleies sind. Der Gehalt des Plasmas an Blei ist sehr gering. Über die chemische Bindung des Bleis an die Erythrocyten gibt es zahlreiche Arbeiten. So glaubten MAXWELL und BISCHOFF, und TEISINGER, daß die Bleiionen größtenteils an kolloidales Eiweiß gebunden sind, die Verbindung von Blei mit den Phosphaten ist wohl möglich, jedoch wenig bedeutungsvoll. Gewaschene Erythrocyten nahmen fast alle Bleiionen auf, dadurch erhöhte sich ihre Resistenz gegenüber hypotonischen Lösungen. Erklärt wird dieses Phänomen von den Autoren, indem sie eine Schädigung der Zellwand annehmen infolge Ausfallens von $Pb_3(PO_4)_2$ auf der Oberfläche oder durch örtliche Wirkung von freigegebenen Säuren. Andere Metallvergiftungen, wie solche mit Cerium, Aluminium, Kadmium, Kupfer und Arsen haben diese Wirkung auf die Erythrocyten nicht, so daß der Schluß nahe liegt, daß es sich hierbei um etwas für Blei Spezifisches handelt. Systematische Untersuchungen von BEHRENS und Mitarbeitern ergaben, daß Blei im Blutserum sowie im Blutplasma vornehmlich in nicht dialysierbarer Form vorhanden ist und nur zum kleinen Teil in dialysierbarer Form, d. h. in ionisiertem Zustand. An die Erythrocyten ist das Blei größtenteils durch Adsorption einer kolloidalen Bleiverbindung an die Oberfläche gebunden. Der ionisierte Anteil des Bleis kann mit der Substanz der Erythrocyten eine chemische Verbindung eingehen. Dieser Vorgang hat beim normalen Geschehen jedoch nur untergeordnete Bedeutung. Die Bindung des Bleis an die Erythrocyten verläuft im venösen Blut rascher als im arteriellen. Wie fest die Bindung des Bleis an die Erythrocyten ist, geht aus den Versuchen BLUMBERG's hervor, der fand, daß Blei aus den abgetrennten Erythrocyten durch mehrmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung nur in Spuren entfernt

werden konnte. Diese Untersuchungen illustrieren die Bedeutung der Erythrocyten für den Bleistoffwechsel.

Es sind Pharmaca von recht verschiedenen Angriffspunkten durch die in Bezug auf Blei der gleiche Effekt, nämlich die Mobilisation, erzielt wird. So führen vor allem Gaben von Jodkali, Säuren, Alkalien, Calciumentziehung bzw. Zuführung und Parathormon zu diesem Ergebnis. Da der Organismus neben anderen Depots hauptsächlich im Knochen größere Mengen Blei festhält, ist es verständlich, daß Wechselbeziehungen zwischen den übrigen Hauptbestandteilen des Knochens, nämlich dem Calcium und Phosphor, bestehen. Die Zusammenhänge wurden durch AUB und Mitarbeiter dargelegt. Daß die Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit des in den Depots vorhandenen Bleiphosphats eine Rolle spielt, wurde von FAIRHALL und SHAW dargetan. Als Mittel, die die Bleiausschwemmung fördern, sind ferner noch zu nennen Bestrahlungen, Mineralwässer, Schwefelwasser und Arzneilimonaden. Über die Veränderungen des Mineralhaushaltes bei Bleivergiftung weiß man, daß der Blutkaliumgehalt desselben erhöht ist (CELCOV). Im Tierversuch (Kaninchen) fanden V. HANRIQUES und S. L. ØRSKOW eine Abnahme des Kaliumgehaltes der Erythrocyten bis zu 75% und eine Schrumpfung derselben. Gleichzeitig sollte die Durchlässigkeit der Erythrocyten für Natriumionen größer geworden sein. Der Calciumgehalt des Blutes soll vermindert werden, während der Koliken allerdings vermehrt (BISCHOFF und MAXWELL). CELCOV konnte nur geringe Veränderungen des Calciumspiegels im Blute finden. Der anorganische Phosphor wird bei Bleivergiftung erniedrigt gefunden, dagegen bei Bleikolik erhöht (PEREGUD). Die Blutchloride sollen nach DAUVE vermehrt gefunden werden. Keine Gesetzmäßigkeiten konnten MASCHBITZ und URJEWA finden, was den Kalium- und Calciumstoffwechsel anbetrifft. Sie glauben, daß nicht nur die Ausnutzung von Kalium und Calcium gestört sei, sondern auch die Assimilation. Eigene Versuche (SCHMITT und TAEGER) ergaben, daß alkalische Gemüsekost mit intravenöser und peroraler Kalkzufuhr, Natriumbikarbonat, Sauerkost mit Ammoniumchlorid, calciumarme und calciumreiche Kost, Parathormon, A.T.10, Gaben von Jodkali und Elityran bei Bleikranken bleiausschwemmend wirken. Gemeinsam ist all diesen Maßnahmen die Änderung des Calciumgehaltes von Plasma und Erythrocyten. Wichtig erscheint dabei, daß es sich um Änderung in der Calciumverteilung zwischen Plasma und Erythrocyten handelt, die bei den einzelnen Pharmaca verschieden ist. So vermindern Sauertage sowohl Plasma- wie Erythrocyten calcium, calciumreiche Kost vereinigt mit intravenöser Kalkzufuhr führt zur Anreicherung in den Erythrocyten bei gleichbleibendem Plasmakalkspiegel. Parathormon erhöht den Calciumspiegel des Plasmas, führt zur Verarmung der Erythrocyten an Calcium. Aus der Größenordnung der Kalkverschiebung muß man annehmen, daß der Kalkbedarf aus tieferliegenden Geweben gedeckt wird. A.T.10 ruft eine Kalkvermehrung, sowohl im Plasma als auch in den Erythrocyten hervor. Durch Jodkali tritt eine Kalkverschiebung aus dem Plasma zugunsten der Erythrocyten ein. Durch Gaben von Elityran steigt Plasmacalcium an, während es in den Erythrocyten absinkt. Sucht man nach dem ursächlichen Zusammenhang zwischen erniedrigtem Erythrocyten calcium und erhöhtem Bleigehalt derselben — denn bei Bleikranken wird auffallend niedriges Erythrocyten calcium gefunden — so muß man an Umsetzungen zwischen Blei und Calcium denken, die sich im Knochen

abspielen — Ersatz des Calciums durch Blei — die von BISCHOFF, von MAXWELL, BROOKS und JOWETT gefunden werden konnten. Da man ferner weiß, daß die Erythrocytenkerne Blei enthalten und die Erythrocyten direkt mit Bleiionen reagieren, könnte man den Schluß ziehen, daß durch die geschädigten Erythrocytenoberflächen ein ionaler Ausgleich zwischen Calcium und Blei vonstatten gehen könnte. Bemerkenswert erschien uns bei den Bleivergiftungen auch das Verhalten des Erythrocytenchlors (SCHMITT und LOSSIE), es war bei den ausgesprochenen Fällen immer erniedrigt und stieg mit sinkendem Bleiwert der Erythrocyten an. Es schien so, als ob durch das abgewanderte Blei wieder bessere Diffusionsmöglichkeiten für die Chlorionen geschaffen worden wären. Spätere eigene Untersuchungen ergaben, daß diese Beziehung zwischen Blei- und Chlorspiegel der Erythrocyten nur bei Bleikranken, nicht aber bei Gesunden besteht, denn bei ihnen kann man bei Mobilisationsversuchen neben hohen Bleiwerten auch hohe Chlorwerte finden. Der Wert der Bleimineralprofile liegt in den therapeutischen Ausblicken, die sie gewähren. Da jeder Eingriff in das Säure-Basen-Gleichgewicht — Sauer- und Basentage — bleimobilisierend wirkt, wird man die Reaktionsänderung so dosieren müssen, daß die Ausschläge nach der einen oder anderen Seite nicht zu groß werden und dadurch eine Bleikolik vermieden wird. Unter diesem Gesichtspunkte wird man auch die übrigen Pharmaca auswählen. Da man weiß, daß intravenöse Calciumgaben starke Steigerung des Bleispiegels im Blute verursachen, wird man sie zu vermeiden (SCHMITT und BASSE) suchen.

V. Einiges über die Serumeiweißkörper und deren Bedeutung¹.

Von

K. DIRR-München.

Inhalt.

	Seite
Literatur	260
1. Einleitung	262
2. Einzelne Theorien über den Bau der Eiweißkörper	263
3. Die Struktur der Serumeiweißkörper und ihre Umgebung als Grundlage ihres Verhaltens	268
a) In mehr physikalischer Hinsicht (Viscosität, Molekulargröße, Quellung, osmotischer Druck)	268
b) In physikalisch-chemischer Beziehung (Verhältnis zum Wasser, Pufferwirkung)	271
c) In mehr chemischer Richtung (Vehikelfunktion, Immunkörperbildung)	276
4. Bausteinanalysen der Serumproteine gesunder und kranker Menschen (eigene Untersuchungen)	279
5. Serumeiweißkörper und Aminosäurenbelastung (eigene Untersuchungen)	279
6. Serumeiweiß und Krebsproblem	281
7. Bedeutung der Serumeiweißkörper	286
a) Für Therapie, Ernährung, Antikörperbildung und Toxine	286
b) Für die Beeinflussung der Wirkung bei den Wirkstoffen und Heilmitteln	289
8. Ort der Bildung und Schicksal der Serumproteine	290
9. Bestimmungsmethoden (Albumin-Globulinbestimmung, Bausteinanalyse, Messung des Farbstoffbindungsvermögens, Takata, WELTMANN'Sches Koagulationsband, Blutkörperchensenkungsreaktion)	293
10. Schluß	296

Literatur.

- ABDERHALDEN, E.: Naturwiss. **12**, 716 (1924). — ADOLF: Die Globuline. Dresden 1929. — ALCOCK: Physiologic. Rev. **16**, 1 (1936). — ANSELMINO u. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1931 II**, 2380, 2383; **1934 I**, 1048, 1052.
- BARÁTH: Z. klin. Med. **114**, 702 (1930); **120**, 370 (1932). — BARKAN, G.: Z. physiol. Chem. **171**, 194 (1927). — BENDIEN u. SNAPPER: Acta brevia neerl. Physiol. **1** (1931). — Biochem. Z. **260**, 105 (1933); **261**, 1 (1933). — BENNHOLD, H.: Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1537. — Dtsch. Arch. klin. Med. **142** (1923). — Z. exper. Med. **48** (1925). — Kolloid-Z. **42**, 328 (1927). — Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1929**, **1930**, **1931**, **1933**, **1934**, **1936**. — Erg. inn. Med. **42**, 273 (1932). — Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — BENNHOLD u. SCHUBERT: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**. — BERG, W.: Pflügers Arch. **195**, 543 (1922); **214**, 243 (1926). — Z. mikrosk.-anat. Forsch.

¹ Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik München. Direktor: Professor Dr. A. SCHITTENHELM.

Ausgeführt mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen der von Prof. SCHITTENHELM begonnenen „Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Ernährung auf den Stoffwechsel bei Ruhe und körperlicher Betätigung verschiedenen Grades“.

30, 38 (1932). — BERGMANN and NIEMANN: J. of biol. Chem. **115**, 77 (1936); **118**, 301 (1937). — BERGMANN, M.: Klin. Wschr. **1932 II**, 1569. — Harvey Lectures **31**, 37 (1936). — BERGMANN, M. u. H. SCHLEICH: Z. physiol. Chem. **205**, 65 (1932). — BLOCK, J. R.: J. of biol. Chem. **94**, 647 (1932); **103**, 261 (1933); **104**, 339, 343, 347 (1934); **105**, 455, 663 (1934). — Yale J. Biol. a. Med. **9**, 478 (1937). — BONOT, A. J.: J. Chim. physique **31**, 258, 383 (1934). — BREINL u. HAUROWITZ: Z. physiol. Chem. **192**, 45 (1930); **205**, 259 (1932); **214**, 211 (1933). — BURK, N. F. and GREENBERG: J. of biol. Chem. (Amer.) **87**, 197 (1937). — BUZÁGH, A. VAN: Kolloidik. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1936.

CLARA, S.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **31**, 193 (1932); **34**, 379 (1933); **35**, 1 (1934). — Z. Zellforsch. **21**, 119 (1934). — CONRAD, R. M. and C. P. BERG: Proc. amer. Soc. Biol. Chem. **117**, 351 (1937).

DIRR, K.: Z. exper. Med. **104**, 328 (1938). — Klin. Wschr. **1939 I**, 91. — DIRR, K. u. K. FELIX: Z. physiol. Chem. **205**, 83 (1932); **209**, 5 (1932). — DIRR, K. u. LANG: Z. physiol. Chem. **225**, 79 (1934). — DIRR, K. u. LOGEL: Z. exper. Med. (im Druck). — DIRR, K. u. MAYER: Z. exper. Med. **104**, 310 (1938). — DIRR, K. u. PLATIEL: Z. exper. Med. **104**, 292 (1938). — DIRR, K. u. SERESLIS: Z. exper. Med. **104**, 337 (1938). — DIRR, K. u. SPÁTH: Z. physiol. Chem. **237**, 121 (1935).

EDLBACHER: Lehrbuch der physiologischen Chemie, S. 154. Berlin: Walter de Gruyter 1936. — EPPINGER: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917.

FARKAS, G. VAN: Die Eiweißkörper des Blutplasmas, S. 149. 1938. — FELIX, K.: Klin. Wschr. **1930 I**, 9, 293. — FELIX u. DIRR: Z. physiol. Chem. **176**, 192 (1928); **184**, 111 (1929). FELIX, K., DIRR u. HOFF: Z. physiol. Chem. **212**, 50 (1932). — FELIX, K., HIROHATA u. DIRR: Z. physiol. Chem. **218**, 269 (1933). — FELIX, K., INOUE u. DIRR: Z. physiol. Chem. **211**, 187 (1932). — FELIX, K. u. MAGER: Z. physiol. Chem. **249**, 111 (1937). — FELIX, K., FR. SCHEEL u. W. SCHULER: Z. physiol. Chem. **180**, 90 (1929). — FISCHER, E.: Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 1095 (1902); **39**, 530 (1906). — Untersuchungen über Aminosäuren usw. Berlin: Julius Springer 1906. — FREUDENBERG: Z. physiol. Chem. **202**, 192 (1931).

GABBE, E.: Klin. Wschr. **1937 I**, 482. — GILDEMEISTER, H.: Inaug.-Diss. Hamburg 1937. — Z. exper. Med. **102**, 58 (1937).

HAHN, A.: Sitzgsber. Ges. Morph. u. Physiol. München **1938**. — HARDY, W. B.: J. Physiol. et Path. gén. **33**, 251 (1905). — HATZ, E.: Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — HAUROWITZ, F.: Kolloid-Z. **74** (1936). — Z. physiol. Chem. **245**, 23 (1936). — Klin. Wschr. **1937 I**, 257. — Med. Klin. **1938 I**, 873. — HEIDELBERGER u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **104**, 655 (1934); **118**, 79 (1937). — Nature (Lond.) **138**, 165 (1936). — HEILMEYER: Münch. med. Wschr. **1928 II**, 2092. — HEILMEYER u. KREBS: Biochem. Z. **223**, 352 (1930). — HEINLEIN, H.: Erg. Hyg. **20**, 274 (1937). — HERZFELD u. KLINGER: Biochem. Z. **83**, 228 (1927); **94**, 204 (1919). — HIJMANS VAN DEN BERGH: Der Gallenfarbstoff im Blut. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1918. — HIJMANS VAN DEN BERGH and GROTEPASS: Brit. med. J. **1934**, Nr 3834, 1157. — HOFMEISTER, T.: Erg. Physiol. **1**, 759 (1902).

IVÁNÓVICS, C. u. V. BRUCKNER: Z. physiol. Chem. **247**, 281 (1937).

JACKSON, R. W. and R. J. BLOCK: Proc. amer. Soc. Biol. Chem. **122**, 425 (1938). — JACOBS, W. A. and L. C. CRAIG: J. of biol. Chem. **110**, 522 (1935). — JEZLER: Z. klin. Med. **111**, 48 (1929); **114**, 739 (1930).

KALLÓS u. HOFFMANN: Biochem. Z. **266**, 132 (1933). — KEILHACK, H.: Arch. f. exper. Path. **180**, 1 (1936). — KLINKE, K.: Klin. Wschr. **1937 I**, 791. — Erg. Physiol. **26**, 241 (1928). — KÖGL, F. u. H. ERXLÉBEN: Z. physiol. Chem. **258**, 57 (1939). — KOSSEL, A.: Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3214 (1901). — KOSSEL, A. u. SCHENCK: Z. physiol. Chem. **173**, 278 (1928). — KREBS, H. A.: Z. physiol. Chem. **217**, 191 (1933); **218**, 157 (1933). — Biochemic. J. **29**, 1620, 1951 (1935). — KYLIN: Med. Klin. **1935 I**, 171.

LANDSTEINER u. Mitarb.: Biochem. Z. **86**, 343 (1918). — J. of exper. Med. **50**, 407 (1929); **64**, 625, 717 (1936); **66**, 337 (1937). — LESZLER u. PAULICZKY: Z. exper. Med. **91**, 86 (1933). — LIANG, TSE-YEN and SIN-WAI WU: Chin. J. Physiol. **12**, 125 (1937).

MACLEOD, J. J. R.: Physiology in modern medicine. London 1935. — MANN and MAGATH: Arch. int. Med. **30**, 73. — Erg. Physiol. **23**, 212 (1914). — MARACK: Zit. nach HAUROWITZ: Med. Klin. **1938 I**, 874. — MARBURG u. KREBS: Zit. nach BENNHOLD. Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Leipzig u. Dresden: Theodor Steinkopff 1938. — MATÉPHY: Med. Klin. **1923 I**. — MATHEWS, A. P.: Amer. J. Physiol. **3** (1899). — MIESCHER, F.: Histo-

chemische und physiologische Untersuchungen. Leipzig 1897. — MOLL: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **4**, 563 (1904). — MORAWITZ u. REHN: Arch. f. exper. Path. **58** (1907). — MÜNDEL: Beitr. Klin. Tbk. **59**, 4.

NONNENBRUCH: Arch. f. exper. Path. **91**. — NONNENBRUCH u. BOGENDÖRFER: Dtsch. Arch. klin. Med. **133**.

ORCUTT and HOWE: J. of exper. Med. **36**, 291 (1922). — OSTWALD: Kolloid-Z. **1**, 291 (1907). — OSTWALD u. KUHN: Kolloidchem. Beih. **14**, 147 (1921); **20**, 412 (1925).

PARASKEVAS, TH.: Inaug.-Diss. München 1935. — PEDERSEN, K. O. u. WALDENSTRÖM: Z. physiol. Chem. **245**, 152 (1937). — PODHRADSKY: Zit. nach FARKAS: — POLÁNYI: Zit. nach FARKAS.

REICHEL: Blutkörperchensenkung. Wien: Julius Springer 1936. — ROCHE, J.: Die Physik der Proteine. Paris: Hermann & Cie. 1935. — RONDONI, P.: Klin. Wschr. **1938 II**, 1601. — ROTHMANN, H.: Z. exper. Med. **40**, 255 (1924). — RUSZNYÁK, St.: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938.

SACHS u. KLOPSTOCK: Dtsch. med. Wschr. **1925 I**. — SCHENCK, E. G.: Erg. inn. Med. **46**, 269 (1934). — SCHITTENHELM, A.: Ödemkrankheit in Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1926. — Pathologie und Therapie der Ernährungskrankheiten. Berlin: Julius Springer 1939. — SCHITTENHELM, A. u. FRANK: Z. physiol. Chem. **70**, 98 (1910). — SCHITTENHELM u. SCHLECHT: Z. exper. Med. **9** (1919). — SCHÖRNER: Inaug.-Diss. München 1935. — SIEGMUND, H.: Klin. Wschr. **1922 II**, 2566. — Beih. zu Med. Klin. **1937 I**. — SÖRENSEN, S. P. L.: C. r. Trav. Labor. Carlsberg **5**, 1 (1930). — Kolloid-Z. **53**, 102 (1930). — SÜNDER, L.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **41**, 541 (1937). —

THE SVEDBERG: Kolloid-Z. **51**, 10 (1930). Nature (Lond.) **127**, 438 (1931). — Chem. Rev. **20**, 81 (1936). — J. of biol. Chem. **103**, 311 (1933). — Nature (Lond.) Suppl. **139**, 1057 (1937).

VICKERY, H. B.: Yale J. Biol. a. Med. (Mendel Anniversary Number) **4**, 595 (1932). — VICKERY, H. B. and T. B. OSBORNE: Physiologie Rev. **8**, 393 (1928). — VIGNAUD, V. DU and O. J. IRISH: Proc. amer. Soc. Biol. Chem. **29**, XCIV (1935).

WEIMARN, v.: Kolloid-Z. **2**, 76 (1907). — WELTMANN: Med. Klin. **1930 I**, 240. — WELTMANN u. MEDVEI: Z. klin. Med. **118**, 670 (1931). — WHIPPLE, G. H.: Amer. J. Physiol. **33**, 50, 70. — WHIPPLE, G. H. and HURWITZ: J. of exper. Med. **25**, 231 (1917). — WILLSTÄTTER, R. u. M. ROHDEWALD: Z. physiol. Chem. **229**, 251 (1934). — WRINCH, D. M.: Nature (Lond.) **137**, 411 (1936); **138**, 241 (1936). — WRINCH u. LLOYD: Nature (Lond.) **138**, 758 (1936).

ZÁRDY, v. u. v. FARKAS: Z. exper. Med. **78**, 367 (1931). — ZSIGMONDY u. SIEDENTOFF: Ann. Physik **10**, 1 (1903).

1. Einleitung.

„Da die Proteinstoffe bei allen chemischen Prozessen im lebenden Organismus auf die eine oder andere Weise beteiligt sind, so darf man von der Aufklärung ihrer Struktur und ihrer Metamorphosen die wichtigsten Aufschlüsse für die biologische Chemie erwarten. Es ist deshalb kein Wunder, daß das Studium jener Stoffe, von dem die Chemiker sich seit länger als einem Menschenalter fast ganz zurückgezogen haben, weil sie lohnendere Arbeit in der Ausbildung der synthetischen Methoden oder dem Studium einfacherer natürlicher Verbindungen fanden, von den Physiologen in immer steigendem Maße und mit unverkennbarem Erfolge gepflegt wurde. Trotzdem werden die Eingeweihten niemals daran gezweifelt haben, daß die organische Chemie, deren Wiege bei den Proteinen gestanden hat, sich ihnen schließlich wieder zuwenden werde. Nur über den Zeitpunkt, wo ein Zusammenwirken von Biologie und Chemie erfolgreich sein werde, gingen und gehen noch heute die Ansichten auseinander.“

So schrieb EMIL FISCHER im Jahre 1906, er könnte es beinahe auch heute geschrieben haben; denn in dieser langen Zeit ist die chemische Forschung nur einen kleinen Schritt vorwärts gekommen, da die Chemiker immer noch weit lohnendere Naturstoffe zu bearbeiten hatten und sich heute noch nur in geringer Zahl an dieser undankbaren Aufgabe beteiligen und auch die Physiologen nur zögernd und teilweise pessimistisch an das Problem herangehen. Und

gerade die Arbeiten auf diesem Gebiete verlangen den größten Optimismus, um nur zu einigem Erfolg zu kommen. So begreiflich also die Zurückhaltung bei diesen Forschern ist, um so erfreulicher ist es, daß sich die Medizin in steigendem Maße mit dieser Körperklasse befaßt und Probleme stellt, die auch den Chemiker und Physiologen immer mehr anreizen werden, das Eiweißgebiet wieder kräftig in die Hand zu nehmen. Der in der Chemie bewanderte Mediziner wird sich ja weniger direkt in die rein chemischen Reservatrechte der Synthese und Konstitutionsaufklärung begeben, sondern mehr die Wirkungen der Eiweißstoffe im normalen und besonders pathologischen Geschehen des Organismus betrachten und aus solchen Tatsachen dann gewisse Schlüsse auf das Vorhandensein von Atomgruppierungen im Kern oder an der Peripherie des Eiweißmoleküls ziehen, die einmal auch den chemischen Forschern ein wertvoller Beitrag bei der endgültigen Errichtung des Gebäudes dieses Stoffes sein werden.

Ganz von selbst wird der Mediziner dann in seinen Gedankengängen wieder auf die schon vorhandenen Ergebnisse der chemischen Forschungen zurückgreifen und versuchen, seine Ergebnisse mit dieser Kenntnis in Einklang zu bringen und sie nach chemischen und physikalischen Gesetzen zu erklären. Es ist deshalb ohne weiteres verständlich, daß man sich am Anfang einer Abhandlung *über Eiweiß ein Bild* darüber macht, was man heute über die chemischen und daraus ableitend über die physikalisch-chemischen Eigenschaften weiß, und aus diesen Grundlagen heraus sich einen Einblick in das biologische und physiologische Verhalten verschafft, das letzten Endes von dem Bau des einzelnen Moleküls abhängt und von der Umgebung, in der sich dieses bewegt.

Die Reaktionsfähigkeit gelöster Stoffe ist ja ungleich größer als die von festen oder halbfesten, in welche letztere wir auch — vielleicht mit einiger Übertreibung — die lebenden Organe einreihen möchten. So werden wir gerade im Organismus von den Plasmaeiweißkörpern und hier wieder von den leichter löslichen, den *Serumeiweißkörpern*, die meisten, ich möchte sagen biologischen, Reaktionen erwarten dürfen. Es lohnt sich also, diese Körperklasse etwas näher ins Auge zu fassen.

2. Einzelne Theorien über den Bau der Eiweißkörper.

Unserer Aufgabe entsprechend, müßten wir naturgemäß jetzt mit der *Struktur*, speziell der Serumalbumine und Globuline, beginnen. Aber da stoßen wir schon auf Eigenschaften, durch die sich diese Proteine von den meisten anderen unterscheiden, nämlich, daß sie eben leichter löslich sind und nur in gelöstem Zustande vorkommen. Diese Eigenschaften sind aber auch fast die einzigen, durch die sie sich von anderen Eiweißstoffen unterscheiden, d. h. ihr größerer Aufbau, die Verkettung der Aminosäuren usw. ist gemeinsam mit den anderen. Es ist deshalb berechtigt, daß wir uns zunächst die Eiweißkörper überhaupt betrachten und unser Wissen um diese Körper skizzieren, da wir dieses ohne weiteres dann auch fast vollständig auf die Serumeiweißkörper übertragen können. Aus ihrem chemischen Aufbau und den physikalischen Eigenschaften versuchen wir dann ihr Verhalten und ihre Bedeutung zu erklären.

Drei Eigenschaften sind es, die ihnen ihren besonderen Stempel aufdrücken und die Erklärung für ihr physiologisches Verhalten bieten, nämlich

1. die Tatsache, daß sie aus Aminosäuren, also Körpern mit amphoterem Charakter in peptidartiger Verknüpfung zusammengesetzt sind,

2. daß sie kolloidale Körper darstellen und

3. daß sie in einer Umgebung in Lösung sind, die sie mit dem lebenden Organismus stets und überall in engste Berührung und Wechselwirkung bringt, und zwar mit allen organischen und anorganischen Bestandteilen desselben.

Wenn wir einmal um das Eiweißmolekül gleichsam herumgehen, so stoßen wir neben CH_2 und CH_3 -Gruppen, die gewöhnlich als stabil und wenig reaktionsfähig betrachtet werden, auch auf solche, denen man erfahrungsgemäß eine *mehr oder weniger starke chemische Reaktionsfähigkeit* zuschreiben muß. Es sind dies die Guanidin-, die Imidazol-, die Amino-, die Iminogruppe, die basischen Charakter besitzen, neben der Carboxylgruppe, die sauer reagiert und der Keto-, Hydroxyl-, Schwefel- und Sulphydrilgruppe, die im allgemeinen mehr neutralen Charakter besitzen. Dann fällt uns oft eine besondere Nachbarstellung solcher Gruppen auf, die die Reaktionsfähigkeit der einzelnen noch erhöhen können, wie die NHCO -Bindung, die durch Verschiebung des H-Atoms im Bedarfsfall in eine $\text{N}=\text{COH}$ -Gruppe übergehen kann und neben der nun entstandenen OH-Verbindung als besonders reaktions- und anlagerungsfähig eine Doppelbindung erhalten hat, ja es ist gar nicht ausgeschlossen, daß einmal auch eine CH_2 -Gruppe in einer Anordnung im Molekül ist, die die beiden H-Atome außerordentlich labil und für weitere Bindungen geneigt macht, ähnlich wie bei dem Acetessigester.

Alle die genannten Gruppen konnte der Chemiker verhältnismäßig unschwer nachweisen. Er hat aber schon mit den größten Schwierigkeiten zu kämpfen, wenn er daran geht, die genauere Lage derselben im Molekülbau festzulegen, wenn er also mehr in das Innere des Baues eindringen will, mit einem Wort, wenn er die *Konstitutionsermittlung* in Angriff nimmt. Ohne auf alle hier gangbaren Wege überhaupt einzugehen, wollen wir uns nur das Ergebnis eines derselben, der hauptsächlich beschritten wurde, vor Augen führen, nämlich die hydrolytische Aufspaltung der Proteine in Aminosäuren. Damit erfuhr man auch, wem diese Gruppen angehören, wobei aber sehr oft auch der umgekehrte Weg gegangen wurde, daß nämlich aus dem Vorhandensein einer Aminosäure nach der Hydrolyse auf die Anwesenheit der dieser angehörigen charakteristischen Gruppe im Molekül geschlossen wurde. Wir kennen heute so gegen 27 Aminosäuren als hydrolytische Spaltprodukte der Eiweißkörper und bezeichnen sie als *Bausteine* derselben, wobei man sich aber klar sein muß, daß sie *nur stabile Endprodukte jeder Hydrolyse* darstellen und daß wir den Wirkungsmechanismus dieser Hydrolyse, auch der fermentativen, die Verschiebungen im inneren Bau des Moleküls während derselben, in keiner Weise kennen. Solange uns dies aber nicht möglich ist, und nicht die Synthese eines Eiweißkörpers gelungen ist, sind alle Ergebnisse nur als „vielleicht“ zu buchen; denn die Tätigkeit vieler Fermente, die wir als einzige im Endresultat sehen, hat sich bei näherer Forschung als eine Kette von zwei und mehr Teilreaktionen entpuppt, die das Molekül gewissermaßen vorbereiten zu der letzten Veränderung, die uns dann als irgend ein wohldefinierter chemischer Körper imponiert. Ich erinnere nur an den Reaktionsmechanismus der Urikolyse, bei der FELIX und Mitarbeiter zwei gut erkennbare, scharf umrissene Vorgänge festlegen konnten. Gerade solche Teilverschiebungen innerhalb des Moleküls, die oft ohne Atomverlust, also ohne quantitative Veränderung vor sich gehen, dürfen nicht vergessen werden, wenn man die biologische Bedeutung der Eiweißkörper begreifen will.

Die *Grundlage aller modernen Theorien* über die Struktur der Eiweißstoffe wurde in den Jahren 1901 und 1902 von dem physiologischen Chemiker HOFMEISTER und dem organischen Chemiker EMIL FISCHER gelegt. Von allen möglichen Bindungen zwischen den einzelnen Aminosäuren ist weitaus überwiegend die sog. Peptidbindung anzutreffen, in dem eine Carboxylgruppe einer Aminosäure mit der α -Aminogruppe einer anderen unter Wasseraustritt und Bildung der charakteristischen NHCO-Bindung in Wechselwirkung tritt. Man erhält so lange Ketten, die man als die eigentlichen Strukturelemente der Eiweißkörper ansieht. Diese Ketten sind durch *Hauptvalenzkräfte* gebildet, d. h. es sind sehr starke Bindungskräfte, die die einzelnen Aminosäuren zusammenhalten. Damit sind aber die Bindungskräfte nicht erschöpft. Stellen wir uns eine solche Kette vor, so stoßen wir auf Gruppen, die zu leichterem Bindung befähigt sind, Carboxyl-, Amino-, Imino-, Guanidin- und Imidazolgruppen zu salzartiger Bindung, Carboxyl- und Hydroxylgruppen zu esterartiger, NHCO durch Enolisierung zur Laktimbindung, SH zu Disulfidbindung. All diese Kräfte sind schwächer und wir bezeichnen sie zusammen als *Nebenvaleanzkräfte*, durch die solche Hauptvalenzketten dann zu Bündeln oder Micellen zusammengefaßt werden. Die Nebenvaleanzkräfte sind ihrem Grade nach sehr verschieden. Selbst nach dem Zusammentritt in Bündeln bleiben immer noch schwächere Restvalenzen übrig, die diese Bündel wieder zu Strängen anordnen können. Bei einer solchen Anordnung bleiben wieder Restvalenzen, so daß jedenfalls stets die Möglichkeit für eine beliebige Vergrößerung des Moleküls gegeben wäre. Während nun bei allen chemischen Umsetzungen die Hauptvalenzen eine maßgebende Rolle spielen, treten die Nebenvaleanzkräfte bei allen kolloidchemischen Wirkungen in den Vordergrund, deren Kenntnis besonders für die biologischen Eigenschaften der Eiweißkörper von größter Wichtigkeit ist. Es sei nur an das Quellungswasser erinnert, dessen Vorhandensein und Menge in engster Beziehung zu eben diesen Restvalenzen steht.

Während nun nach der FISCHERSchen Hypothese nichts über die Reihenfolge der Aminosäuren ausgesagt ist, im Gegenteil eine wahllose Beteiligung und Veränderung derselben im ganzen Molekül angenommen werden kann, tritt KOSSEL für einen *stabilen Kern von Aminosäuren* ein, der bei der Umbildung des Eiweißes nicht verändert wird. An diesen Kern können sich dann je nach Bedarf oder je nach der Funktion, die das betreffende Eiweiß gerade zu erfüllen hat, eine mehr oder weniger große Zahl von Aminosäuren anheften. Auch BONOT und ROCHE hängen einer solchen Anschauung an. Den Grund hierfür legte MIESCHER bei seinen Untersuchungen über Salmin, die dann besonders von KOSSEL in seinen klassischen Arbeiten über die Protamine weiter untermauert wurde; denn in der Laichzeit ist in den Spermatozoen trotz absoluten Hungers des Salms ein sehr hexonbasenreiches Protamin, das aus Muskeleiweiß gebildet sein muß. KOSSEL prägt für diesen Prozeß das Wort „biologische Reduktion“, die man sich nach folgendem Schema vorzustellen hat: Muskelprotein \rightarrow Histon \rightarrow Triprotamin \rightarrow Diprotamin \rightarrow Monoprotamin. Es wären also gleichsam immer mehr Monoaminosäuren vom Kern abgespalten worden, so daß am Schluß das Protamin als Kern zurückbleibt.

Sei dem wie da wolle, jedenfalls stellen die Protamine die einfachsten Eiweißkörper dar, die man bis heute kennt, und deren Struktur am besten erforscht ist. An erster Stelle steht hier das Clupein, das Protamin des Heringsspermas,

dessen Konstitutionsaufklärung vornehmlich durch die Arbeiten von KOSSEL, FELIX und DIRR schon weit vorgetrieben worden ist. Alle Eiweißforscher sind sicher mit der Anschauung ACKERMANNs einig, daß am einfachsten Eiweißkörper der Hebel angesetzt werden muß, um überhaupt einige Aussicht auf Erfolg zu haben, den Schleier um das Eiweißgeheimnis zu lüften. Erkenntnisse, die hier gewonnen werden, werden in weitem Maße auf die anderen Eiweißkörper und dementsprechend auch auf die Serumeiweißkörper übertragen werden können.

SÖRENSEN bezeichnet die *Eiweißmoleküle als reversibel dissoziablen Komponentensystem*. Er hat durch Fraktionierung in Salzlösungen die Serumeiweißkörper und andere Proteine in mehrere Komponenten zerlegt und sie nachher wieder zu dem ursprünglichen Molekül vereinigen können. Doch glaubt er nicht an eine Mischung von verschiedenen Eiweißkörpern, sondern hält an einer festen Bindung derselben miteinander fest. Man kann sich diesen Vorgang als Dissoziation eines Salzes vorstellen, wobei eine saure Gruppe eines Eiweißsteiles mit einer basischen einer anderen reagiert hat. Damit wäre aber ohne weiteres die Möglichkeit gegeben, daß nach Dissoziation bei der Wiedervereinigung einmal Körper zusammentreten können, die vor derselben nicht beieinander waren.

Auf dieser Vorstellung fußend entwickelte BLOCK seine Hypothese, daß das gesamte *Serumeiweiß ein einheitliches Ganzes* darstelle, das er als „Orosin“ bezeichnet, und erblickt einen Beweis dafür darin, daß nach seinen Befunden das molekulare Verhältnis der Hexonbasen konstant bleibt, auch wenn sich der Albumin-Globulinquotient verschiebt. In zahlreichen interessanten Arbeiten über Eiweiß begründet er seine Ansicht.

Nicht unerwähnt soll auch die Theorie von BERGMANN und seinen Mitarbeitern bleiben, die eine bestimmte *Periodizität der Aminosäuren* in den Peptidketten annehmen. Die gleiche Aminosäure soll entsprechend ihrer Häufigkeit, in regelmäßigem Abstand wiederkehren.

WRINCH wiederum ist der Meinung, daß die einzelnen Aminosäuren säureamidartig zu Peptiden vereinigt sind, daß sich diese aber ringförmig in Form von Sechseringen miteinander verknüpfen. Man erhält so Gebilde, die mehr flächenhaft aus vielen Ringen zusammengesetzt sind, wobei die *einzelnen Ringe kettenartig* miteinander in Verbindung stehen.

Ebenfalls eine, wenn auch nur teilweise Ringstruktur vertrat ABDERHALDEN in seiner *Diketopiperazinhypothese*. Die Diketopiperazine, also Aminosäureanhydride, sollen einen elementaren Komplex bilden, der seinerseits wieder mit anderen solchen Gebilden vereinigt werden kann. Es wäre dies also eine Mischung von Ketten und Ringform.

Es sind noch lange nicht alle Theorien über die Proteinstruktur aufgezählt. Man kann eine ausführlichere *Zusammenstellung* bei VICKERY und OSBORNE finden. Alles in allem wird man den bisherigen Ergebnissen in der Konstitutionsaufklärung am besten dadurch gerecht, daß man Ketten- und Ringsysteme annimmt. Für die Bedeutung der Serumeiweißkörper ist das auch weniger wichtig, da man die aus dem Aufbau ableitbaren Eigenschaften sowohl einer Ring-, als auch einer Kettenstruktur zuschreiben kann.

Die Erörterungen der Hypothesen über den Bau der Eiweißkörper möchte ich nicht abschließen, ohne hier *eigene Gedanken zu diesem Kapitel* beizusteuern;

denn in vorliegender Arbeit will ich auf Grund meiner langjährigen Beschäftigung mit den Eiweißkörpern mich nicht damit begnügen nur eine Aufzählung oder eine mehr oder minder gute Aneinanderreihung aller Ergebnisse in der Eiweißforschung zu bringen — es wäre dies im Rahmen einer kurzen Abhandlung auch nicht möglich — sondern ich werde oft meine eigenen Ergebnisse und die anderer auf meine eigene Art auszulegen versuchen und dabei natürlich die Hypothesen an Zahl noch bereichern. Das ist nicht unberechtigt und eine Hypothese bildet oft die Leitschnur für weiteres Forschen; denn von dem Ehrgeiz dürfte sich jeder Eiweißforscher bald frei gemacht haben, daß er allein das Problem meistern wird, sondern jedes Ergebnis und auch jeder neue Gedanke bedeutet ein Bausteinchen oder einen Kitt an dem Riesengebäude des Eiweißmoleküls.

Als ich vor Jahren das Studium der Eiweißkörper aufnahm, studierte ich besonders gründlich die einfachsten Bausteine derselben, die Aminosäuren. Dabei fielen mir nun folgende Tatsachen auf: Bringt man die Aminosäuren rein formelmäßig zur Deckung, so sieht man nicht nur, daß Carboxyl und α -Aminogruppe allen gemeinsam sind, sondern auch, daß am β - und γ -C-Atom oft Methyl, SH, OH, Phenylgruppen sitzen. In meinen Gedankengängen suchte ich auch in den Reihen der Naturstoffe nach Analogien der Stickstoff- und Sauerstoffverbindungen, wobei O und NH, OH und NH₂, Ammonium und Oxoniumsalz sehr viel vertreten sind, wogegen ich das Stickstoffanalogon zu der COOH-Gruppe, das Amidin, vermißte. Nur einmal vermutete FREUDENBERG bei seinen Insularbeiten ein Amidin, hat aber diese Annahme, wie mir scheint, wieder fallen lassen. Nachgewiesen jedenfalls wurde es nie. Nur das Guanidin, das im Argininmolekül vorkommt, wurde von DIRR und LANG einmal als das stabile Analogon zu Amidin bezeichnet. OH-Gruppen entstehen oft durch Hydrolyse (H/OH), CH₃-Gruppen können dabei aus CH₂-Gruppen gebildet werden.

Wollten wir nach diesen Überlegungen einmal einen einfachen Körper mit 6 C-Atomen anschreiben, so ergäbe sich eine α,δ -Diamino- β,γ -Dimethyl- ε -Amidino-Caprönsäure. Wären nun zwei solcher Moleküle miteinander über die Methylgruppe, also primär durch C-C-Bindung derselben in Reaktion getreten, so wären beide durch einen hydrierten Benzolring miteinander verbunden. Durch Dehydrierung könnte der Phenylrest, durch Hydrolyse OH-Gruppen entstehen. Ich weiß wohl, daß eine solche Annahme eine verhältnismäßig leichte C-C-Lösung voraussetzt. Dabei stoße ich naturgemäß auf den heftigsten Widerstand der Chemiker. Ich werde aber später Beispiele anführen, daß diese bei natürlichen Körpern mit Hilfe der Fermente lange nicht so schwer erfolgt, als im Reagensglas. Wenn auch für den tierischen Organismus eine andere Eiweißbildung als durch säureamidartige Verknüpfung der Aminosäuren allgemein abgelehnt wird, so wäre wenigstens für die Bildung in der Pflanze ein solcher Weg denkbar. Mir scheint das Stagnieren in der Eiweißforschung hauptsächlich damit zusammenzuhängen, daß ein Mangel an grundsätzlich neuen Gedanken eingetreten ist, die vielleicht am Anfang phantastisch erscheinen. Es gehört immer bei Aufstellung eines Planes eine gewisse Phantasie dazu.

Was ich da kurz andeutete, ist eine Theorie und jede Theorie muß sich den Vorwurf gefallen lassen, daß sie noch nicht den Wert besitzt als ein einziges Experiment. Aber gerade die Theorien, die ja alle als Ursprung doch irgendein experimentelles Ergebnis haben, sind sehr oft für das Experiment außerordentlich

befruchtend. Mir schwebt im Prinzip auch so etwas Ähnliches vor wie KOSSEL bei seiner Protamintheorie: *Ein Urgebilde, aus dem durch Wegnahme einzelner Gruppen, intramolekulare Hydrolyse, Hydrierungen und Dehydrierungen Körper entstehen, die nachher bei Hydrolyse Aminosäuren liefern.* Wenn ich einen Vergleich wählen darf, dem natürlich alle Mängel eines Vergleichs anhaften, so stelle ich mir es vor, wie wenn der Bildhauer einen Marmorblock vor sich hat und nun durch Meißeln und Hämmern die Figur modelliert, die seinen Gedankengängen und seiner gestellten Aufgabe entspricht.

Ob nicht ALCOCK, dessen Arbeiten ich vorerst nur aus dem ausgezeichneten Referat RONDONI kenne, mit seinem „*Urprotein*“ etwas Ähnliches meint? Er glaubt, daß keine enzymatische Kondensierung von Aminosäure in vivo stattfindet, sondern daß die differenzierten Proteine aus einem Urprotein entstehen und dieses aus einer Umgestaltung und Kondensierung tieferer Abbauprodukte der Aminosäuren herkommt, daß also die Tiere ebenso wie die Pflanzen über hohe synthetische Fähigkeiten verfügen und keine fertige Aminosäure in das Gefüge der Eiweißkörper einführen.

3. Die Struktur der Serumeiweißkörper und ihre Umgebung als Grundlage ihres Verhaltens.

Wenn wir nun auf die *Serumeiweißkörper* ihre *Struktur* als *Grundlage für ihr Verhalten im Organismus* übertragen wollen, so ergibt sich folgerichtig, daß auch sie mit zahlreichen Gruppen besetzt sind, die infolge ihrer Reaktionsfähigkeit imstande sind, alle möglichen Körper, eiweiß- oder nichteiweißartiger Natur durch Restvalenzen an sich zu binden, daß sie gewisse Veränderlichkeiten besitzen und ihre Haftstellen dadurch nach Bedarf vergrößern oder verkleinern können. Manche solche zu bindende Körper verlangen zwei oder mehr Haftstellen, die das Eiweiß, infolge der Fähigkeit sein Äußeres für sich zu verwandeln, oft sehr rasch bereitstellen kann. Es bedarf für den Kundigen keines Beweises, daß sich daraus Verwendungsmöglichkeiten für die Tätigkeit des Eiweißes in zahlloser Art ergeben, und man kann sich schon theoretisch eine große *Vielseitigkeit* desselben *aus der Tatsache der Aminosäurezusammensetzung* allein erwarten.

a) In mehr physikalischer Hinsicht.

Nimmt man dazu noch den *kolloiden Charakter*, so wird die Zahl der Bindungen noch vermehrt, wobei man freilich nicht vergessen darf, daß der letzte Grund hierfür eben wieder an Restvalenzen liegt. Aber man pflegt die darauf beruhenden Erscheinungen speziell der Kolloidnatur zuzuschreiben; denn die im vorigen Abschnitt erwähnten Eigenschaften könnten ja auch kleineren Polypeptiden zukommen und doch finden wir dort trotz ähnlicher äußerer Form diese meistens nicht. Es muß also weitgehend vom Molekulargewicht und von der kolloiden Form abhängen.

Im Gegensatz zu den krystallisierten Stoffen durchdringen *Kolloide* die Membran nicht bzw. ist ihnen diese Fähigkeit nur in beschränktem Maße eigen. Diese sehr allgemeine Definition der früheren Jahre wurde erst etwas genauer gefaßt, als 1903 ZSIGMONDY und SIEDENTOPF das Ultramikroskop erfanden und als OSTWALD 1906 und WEIMARN 1907 zeigen konnten, daß der Kolloidzustand ein Einzelfall des dispersen Zustandes und damit ein allgemein möglicher

Zustand der Materie ist, daß man also theoretisch jeden beliebigen Stoff in den kolloidalen Zustand versetzen kann. Es gibt keine scharfen Grenzen zwischen mechanischen Suspensionen, Kolloiden und echten Lösungen. Die Kolloidlösungen nehmen eine Mittelstellung zwischen den grobdispersen (mechanische Suspensionen) und molekulardispersen (molekulare Lösungen) Systemen ein. Die Abgrenzung erfolgt durch die Grenzwellenlänge des sichtbaren Lichtes einerseits und die Molekulardimensionen andererseits. Die Größenordnung liegt zwischen Licht-Wellenlänge $500\text{ m}\mu$ und durchschnittlicher Molekülgröße $1\text{ m}\mu$.

Eine Eigenart der Kolloide ist, daß sie *koagulieren* können und zwar um so leichter, je gröber ihre Teilchen sind. Die Elektrolyse, also die Fähigkeit Elektrizitätsmengen zu transportieren, hängt ab von der Teilchengröße, ferner von der Art und Konzentration der anwesenden fremden Ionen. Der osmotische Druck, die Gefrierpunktniedrigung und Siedepunktserhöhung kolloidaler Lösungen sind nicht proportional der Konzentration.

Bei den Kolloiden haben wir *Adsorption*, also keine stöchiometrische Zusammensetzung. Der Adsorption kommt es auf die Neutralisation der entgegengesetzten Ladungen an. Positiv geladene Kolloidteilchen werden bevorzugt durch negative Adsorbentien, negative Kolloidteilchen durch positive aufgenommen. Ein amphoterer Adsorbens ist Kohle. Die Adsorption beruht auf einer Absättigung von Restvalenzen. Es gilt also das Gesetz der konstanten und multiplen Proportionen nicht, auch nicht das Gesetz von der Konstanz der Valenzen. Der Kolloidzustand vieler Naturstoffe und auch der Serumeiweißkörper ist ein ihrem Wesen koordiniertes Kennzeichen. Wird er zerstört, so wird damit zugleich ihr ursprüngliches Wesen vernichtet. Weiterhin können sich Kolloide vergesellen, aggregieren und dann Aggregate verschiedener Größe, Form und Struktur bilden. Ändert sich die Teilchenform, so tritt vor allem in den Adsorptionsverhältnissen eine Änderung ein.

Bezüglich der *Viscosität* zeigen lyophile Sole, zu denen auch die Serumeiweißkörper zählen, sehr charakteristische Abweichungen von den normalen Flüssigkeiten. Bei letzteren ist das ausgeflossene Flüssigkeitsvolumen dem Druck proportional. Bei lyophilen Solen ist das ausgeflossene Volumen geringer als das berechnete, bei kleinen Fließgeschwindigkeiten erhält man also größere Viscositätswerte. Die Viscosität der Mehrzahl lyophiler Sole ändert sich durch Schütteln in dem Sinn, daß die Abweichung vom normalen Verhalten weniger stark wird. Viele Gele und Gallerten können z. B. durch Schütteln zum Sol verflüssigt werden und erstarren wieder beim Stehen. Diese Erscheinung spricht dafür, daß beim Schütteln gegenüber den inneren Attraktionskräften Arbeit geleistet wird wie v. BUZÁGH annimmt. Sicher kommt es auf die Stärke des Schüttelns an. Einen verwandten Vorgang haben wir ja schließlich auch beim Fließen der Serumeiweißkörper in der Blutbahn und dementsprechend auch hier bei Veränderung der Fließgeschwindigkeit Veränderung der kolloiden Eigenschaften.

Kolloide zeigen weiter die Eigentümlichkeit zu *koagulieren*, d. h. vom Sol in den Gelzustand überzugehen. Allgemein geschieht dies, wenn sie ihre elektrische Ladung und die schützende Sorptionshülle (Solvathülle) verlieren. Diese Hülle äußert infolge ihrer größeren inneren Reibung einen mechanischen Widerstand gegen das Zusammenballen. Die mechanische und elektrische Abstoßung

ist um so intensiver, je dicker die Solvathülle und je größer die elektrische Ladung ist.

Die Eigenschaften der Proteine lassen sich nicht alle rein chemisch erklären. Z. B. sollten theoretisch für die Bindungsfähigkeit ausschließlich die Stärke der Säure, also die H-Ionen maßgebend sein. Die Erfahrung zeigt aber, daß auch das Anion eine Rolle spielt. Die meisten Proteine binden Essigsäure in größerem Umfang, als z. B. Salzsäure. Auch zwischen Lösefähigkeit und Stärke der Säure findet man keinen Zusammenhang. ADOLF führt diese Abweichung darauf zurück, daß die Eiweißkörper mit Säuren nicht nur ammoniumsalzartige Verbindungen, sondern auch Additionsverbindungen (Molekülverbindungen) eingehen. Neben der H-Ionenkonzentration hat also für die Quellbarkeit des Proteins auch die Art des Anions der Säure Bedeutung (OSTWALD und KUHN).

Als weitere Eigenschaft der Kolloide muß ihre *Peptisation* angeführt werden. Darunter versteht man nach BUZÁGH alle Dispersionsvorgänge, die von makroheterogenen oder von groben Suspensionen und Emulsionen ausgehend zur Entstehung von mehr oder minder stabilen Lyosolen führt. In weiterem Sinne würde auch ein Peptisationsvorgang bei der Umwandlung von Globulinen in Albumine stattfinden. Es tritt eine größere Solvatation der Teilchen ein, wobei jedoch auch elektrische Prozesse nicht ausgeschaltet sind.

Hinsichtlich der *Molekulargröße* konnte THE SVEDBERG zeigen, daß unter den homodispersen Eiweißstoffen nach dem Dispersitätsgrad ihrer Primärteilchen zwei Gruppen unterschieden werden können. Zur ersten Gruppe gehören die Eiweißstoffe, deren Molekulargewicht zwischen 35000 und 210000 liegt, zur zweiten die Eiweißstoffe mit einem Molekulargewicht von mehreren Millionen. In der ersten Gruppe gibt es entsprechend dem Molekulargewicht wieder 4 Untergruppen:

I.	Untergruppe	Molekulargewicht = etwa	34500
II.	„	„	= „ 71500 (etwa 2×34500)
III.	„	„	= „ 105500 („ 3×34500)
IV.	„	„	= „ 211000 („ 6×34500)

Die einzelnen Glieder innerhalb einer Gruppe zeigen gleiche physikalische Eigenschaften z. B. Viscosität. Nach SVEDBERG ist es nicht ausgeschlossen, daß die Micellen der verschiedenen Eiweißstoffe nach einem einheitlichen Bauprinzip aufgebaut sind, derart, daß das Molekulargewicht 34500 einem Submolekül entspricht, innerhalb dessen verschiedene Variationen möglich sind. Das Submolekül würde also etwa einer Elementarzelle bei den Kristallen entsprechen.

Die *Quellung* der Kolloide haben wir schon einmal kurz berührt. Darunter versteht man nach BUZÁGH Flüssigkeitsaufnahme unter Volumenvergrößerung. Es ist ein Dispersionsvorgang, bei dem die Flüssigkeit in das Innere des quellenden Körpers zwischen seine Bausteine hineindringt und diese auf einen größeren Abstand auseinanderdrückt. Bei den Serumeiweißkörpern liegt schon der Endzustand der Flüssigkeitsaufnahme vor, da sie als Sole vorhanden sind. Die Quellungsflüssigkeit kann zwischen den einzelnen Zellen eintreten — intermicellare Quellung — oder die Flüssigkeit kann sich zwischen die einzelnen Hauptvalenzketten einlagern — intramicellare Quellung. Beide Arten hängen natürlich letzten Endes von besonderen Atomgruppierungen wie NHCO , NH_2 usw. ab.

Von dem *Quellungsgrad ist auch die Viscosität abhängig*. Es ist also hierfür die Stärke der Wasserbindung von Bedeutung. Selbstverständlich erhöht auch ein höherer Gehalt von Eiweißstoffen die Schwerflüssigkeit. Da die Quellbarkeit sich mit der Säure und Basenverteilung, also dem p_H ändert, besteht die Möglichkeit, daß arterielles und venöses Blut verschiedene Viscosität haben.

Jede Lösung hat einen bestimmten *osmotischen Druck*. In verdünnten Lösungen ist der osmotische Druck nach dem Gesetz von VAN T'HOFF einfach proportional der Anzahl der voneinander unabhängig beweglichen gelösten Teilchen und zwar haben Lösungen gleicher molarer Konzentration gleichen osmotischen Druck. Eiweißlösungen haben infolge der sehr großen, in ihnen enthaltenen Teilchen bei gleicher Gewichtskonzentration verhältnismäßig wenig Teilchen. Deshalb ist ihr osmotischer Druck auch gering. Alle Messungen in dieser Richtung sind daher mit großer Vorsicht aufzunehmen, da schon geringe Verunreinigungen niedrig molekularer Substanzen bereits einen weit höheren osmotischen Druck erzeugen können als das gelöste Eiweiß.

Im Blutplasma beträgt der kolloidosmotische Druck ungefähr 25 mm Hg = 1/30 Atm. Der gesamte osmotische Druck des Blutes ist etwa 7 Atm. Allgemein wird behauptet, daß gerade dieser kolloidosmotische Druck eine hohe Bedeutung für die Flüssigkeitsbewegung im Körper hat, für die Bildung des Gewebswassers und für die Wasserausscheidung in der Niere. Das Gewebswasser soll gebildet werden, indem Wasser durch die Capillarwände aus der Blutbahn ausgepreßt wird. Die überragende Bedeutung des kolloid-osmotischen Druckes erscheint einem merkwürdig, da doch der gesamte osmotische Druck des Blutes 210mal stärker ist.

b) In physikalisch-chemischer Beziehung.

Wir haben jetzt Eigenschaften der Eiweißkörper und damit auch der Serumproteine kennengelernt, die sie für sich allein besitzen, also gewissermaßen Eigenschaften im Reagensglas. Nun sind aber die *Serumeiweißkörper im lebenden Organismus* meist *in steter Verbindung mit den Formelementen des Blutes*, sie umströmen mit diesen dauernd *sämtliche Gewebe* und die einzelnen *Zellen und sind ständig in engem Kontakt mit dem Protoplasmaeiweiß*. Diese Umgebung weist ihnen dauernd ihre Aufgabe zu, die sie auf Grund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften zu erfüllen haben und die sie bei normalem Bau und normaler Zusammensetzung auch erfüllen können. Sie sind in gelöstem Zustand in der Blutflüssigkeit und *begegnen auf ihrer Wanderung* dauernd *sämtlichen Stoffwechselzwischen- und Endprodukten*, ebenso den *Hauptlieferanten* derselben, auch den *Fermenten, Vitaminen und Hormonen*, die für den normalen Lebensablauf unbedingt notwendig sind, weiterhin Stoffen, die diesen zu stören versuchen, wie *Bakterien*, deren Stoffwechselprodukte, *Toxine* usw.

Es ist zweckmäßig, wenigstens einzelne davon aufzuzählen, besonders solche, deren chemische Natur man kennt, um sich leichter eine Vorstellung einer allenfälligen Wechselwirkung zwischen Serumeiweißkörper und diesen machen zu können. Wir nennen nur an anorganischen Bestandteilen H_2O , Na, das K, das Ca, Fe, Mn, weiter therapeutisch oder durch Vergiftung zugeführte, wie As, Pb, Bi, an Säuren oder Säureresten Cl, Br, J, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, andere gasförmige Körper z. B. der Methanreihe. An organischen: Fette, Eiweißkörper, Glykogen und deren sämtliche

Zwischenabbau- und Abbauprodukte, wie Glycerin, Fettsäuren, Oxyfettsäuren, die Acetonkörper, Essigsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Aminosäuren, Peptide, Harnstoff, Harnsäure, Kreatin und Kreatinin und die vielen nicht isolierten Zwischenprodukte, deren Zahl bei weitem die der stabileren bekannten Produkte übertrifft. Im Vergleich zu all diesen überragen die Serumeiweißkörper alle an Masse und schon dadurch allein müssen sie mit sämtlichen in irgendeiner Form in Wechselwirkung treten.

Mengenmäßig steht das *Wasser*, das in engstem Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus der Serumproteine überhaupt unlösbar verknüpft ist, im Vordergrund. Mit ihm zusammen sind sie zu einer Einheit verschmolzen, in der die Blutzellen suspendiert sind. Es sind auf 100 g Serum beim Normalen rund 90—92 g Wasser und 8—10 g Eiweiß, wie wir in wiederholten Versuchen feststellen konnten. Dabei sind geringe Gewichtsmengen anderer Stoffe nicht berücksichtigt. Dies scheint das optimale Verhältnis zu sein, damit das Serumeiweiß seine beste Wirksamkeit entfalten kann. Hier scheint es auch in der Molekülgröße vorzuliegen, die für den Organismus am günstigsten ist. Nach den Forschungsergebnissen der letzten Jahre ist, wie wir schon aus verschiedenen Theorien über die Struktur der Eiweißstoffe entnehmen konnten, das Molekulargewicht keine konstante Größe. So zeigen die Eiweißkörper in konzentrierter Harnstofflösung sowohl nach der Größe des osmotischen Druckes als auch nach der Sedimentation in der Ultrazentrifuge ein niedrigeres Molekulargewicht als in reinem Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien oder verdünnten Salzlösungen (BURK und GRENNBERG, THE SVEDBERG). Es tritt also eine *Desaggregation* ein, die auch durch andere stickstoffhaltigen Verbindungen erfolgen kann, wie z. B. Acetamid, Formamid und Aminosäuren.

Sicher kommt diese Fähigkeit noch einer großen Anzahl verschiedenartigster Körper zu und sogar bei den Eiweißkörpern selbst besteht diese Möglichkeit. Z. B. zerfallen Serumalbumine, Eialbumin und Lactoglobulin unter dem Einfluß des Clupeins in kleinere Moleküle. MACFARLANE bestimmte das Molekulargewicht in der Ultrazentrifuge und das Verhältnis zwischen Albumin und Globulin im unveränderten Serum und im gleichen Serum, das mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt war. Im unverdünnten Serum bestand das Eiweiß zum größten Teil aus einer Fraktion von dem Molekulargewicht des Albumins, im verdünnten Serum erhielt er ungefähr das Verhältnis zwischen Albumin und Globulin, wie man es durch die übliche Natriumsulfattrennung erhält. Schon 1905 machte HARDY die Beobachtung, daß beim Filtrieren des Serums durch porösen Ton fast das ganze Eiweiß im Filtrat erscheint, während bei der gleichen Behandlung von Serum, das mit Wasser, Salzlösungen, Säuren oder Basen verdünnt war, ein großer Teil des Eiweißes auf dem Filter blieb. Auch die p_H -Verschiebung zeigt ähnliche Wirkung. *Alle diese Desaggregationen sind reversibel.* Wir selbst wiesen in unseren Untersuchungen über den Mechanismus der Takatareaktion darauf hin, daß die sog. optimale Flockungsbereitschaft bei einer Verdünnung von ungefähr 1:50 damit zusammenhängen müsse, daß eine Verschiebung der Serumeiweißkörper in dieser Verdünnung in Richtung Globuline erfolgen müsse. Letzterer Befund wiese mehr auf eine mögliche Aggregation, d. h. Vergrößerung des Moleküls hin, liegt aber im Prinzip in der gleichen Richtung.

Der gesunde Organismus ist bestrebt, das optimale Verhältnis Eiweiß zu Wasser sich zu erhalten und wir möchten sagen, *damit das Serumeiweiß in der aktivsten, stets bereiten Form hinsichtlich seiner Aufgaben.* Schon kleine Schwankungen im Wassergehalt werden kleine Veränderungen dieses so labilen Proteinmoleküls bedingen, ohne daß wir es methodisch nachweisen können, aber auch umgekehrt werden Verschiebungen in der Eiweißzusammensetzung z. B. Vermehrung der Globuline Schwankungen dieser optimalen Wasserbindung verursachen. Es müssen Zustände eintreten, bei denen einmal zu wenig Wasser, ein anderes Mal zuviel für die jeweils vorhandene Serumeiweißmenge im Blut zur Verfügung steht. Die Entstehung der Ödeme wird ja weitgehend mit diesen Tatsachen in Verbindung gebracht. Ich will hier nicht in den Streit um die Entstehung der Ödeme eingreifen und auch nicht die vorhandenen Theorien darüber bringen. Es sei nur auf die Ausführungen RUSZNYÁKs verwiesen. Ich will auch vermeiden, allzuviel mit den Begriffen Quellungsdruck, kolloid-osmotischer Druck, Donnan-gleichgewicht zu operieren, sondern die Verhältnisse nur im Zusammenhang Wasser — Eiweiß aufzeigen, ohne hier auf die vielen anderen Faktoren einzugehen.

Angenommen, es sei eine Serumeiweißherabsetzung durch irgendeine Ursache wie Albuminurie, mangelhafte Eiweißzufuhr usw. eingetreten, so wäre ein nicht benötigter Überschuß an Wasser da, also eine stärkere Verdünnung des Eiweißes und damit eine Aggregation und Verschiebung nach der Globulin- und Fibrinogenseite hin, wie man es bei Ödemen ja tatsächlich oft beobachten kann. Das optimale Wasser — Eiweißverhältnis wäre geringer geworden, das Blut sucht sich des überschüssigen Wassers zu entledigen, um wieder zum Optimum zu gelangen. Es kann durch die Niere ausgeschieden werden oder es tritt Ansammlung in Gewebsspalten und Körperhöhlen auf. Zu diesem Zweck wird es durch die Blutgefäßwände hindurch filtriert, diese selbst haben die Funktion eines Filters. Dieses Filter ist ein lebendes Filter, dessen Porengröße (Zellspalten) je nach Bedarf vergrößert oder verkleinert werden kann, ja selbst die Zellen mit ihrem Protoplasma können sich an der Filtration beteiligen durch Wasseraufnahme und Weitergabe desselben. Das Verdünnungsbestreben der hinter dem Filter liegenden Säfte stellt eine aktive Leistung zur Unterstützung der Filtration dar. Ich wollte absichtlich eine isolierte Betrachtung der unbedingten Zusammengehörigkeit von Wasser und Serumeiweiß in einem ganz bestimmten Verhältnis anstellen. Selbstverständlich ist das Kochsalz und andere Salze an diesen Vorgängen stark beteiligt.

Auch diese sind in der unmittelbaren und ständigen Umgebung der Serumeiweißkörper. Die *Salzkonzentration* allein hat ja, wie wir oben sahen, infolge des kleinen Molekulgewichtes eine weitaus größere Beteiligung an der Verschiebung des osmotischen Druckes, vorausgesetzt, daß sie als solche allein in der Blutflüssigkeit vorkommt. Das ist jedoch keineswegs der Fall. Ein Salz kann als ganzes Salzmolekül oder als dessen Ionen in das Eiweißmolekül eindringen, womit sie natürlich als selbständige Faktoren auch für den osmotischen Druck ausgeschaltet sind. Das ergibt wieder Verschiebungen und es leuchtet ohne weiteres ein, daß es auf die Beschaffenheit des Eiweißmoleküls ankommt, ob es viel oder wenig Salz oder Ionen aufnimmt. Eine solche Aufnahme bleibt nicht ohne Rückwirkung auf das Eiweißmolekül selbst. Bei der Beweglichkeit desselben dürfte dieser Vorgang wieder von einer Verschiebung in der Molekül-

größe und damit Veränderung der Viscosität, des kolloid-osmotischen Druckes usw. begleitet sein. Besonders Kationen scheinen eine besondere Vorliebe zu solchen Eiweißverbindungen zu haben, wie aus den quantitativen Bestimmungen der Niederschläge bei Takatareaktion und WELTMANN'SCHEM Koagulationsband, die wir an unserer Klinik durchführten, deutlich hervorgeht. Die Bindung selbst ist verschieden stark, ein Teil dissoziiert leicht ab oder kann durch Dialyse unschwer wieder abgetrennt werden, ein anderer Teil besitzt aber größte Haftfestigkeit und selbst tagelange Dialyse ist nicht imstande, die letzten Reste anorganischer Salze zu entfernen. Vom chemischen Standpunkt aus betrachtet oder besser gesagt im Hinblick auf die Struktur des Eiweißes, kann es eine Ionenbindung der Kationen an die Carboxyl- und Hydroxylgruppen sein, der Anionen an stickstoffhaltige Gruppen oder eine lockere Molekülverbindung des Salzes. Jedenfalls ist sie bedingt durch die Struktur des Eiweißes und den Zwitterionencharakter seiner Bausteine.

Letzterer ist auch die Ursache für die ausgezeichnete *Pufferwirkung der Serumeiweißkörper*, die neben den anderen Puffersystemen des Blutes ein gut Teil Pufferkapazität ausmacht. Die Serumproteine sind also in der Lage, etwa auftretende Säuren oder Alkalien ihrer momentanen Gefährlichkeit zu berauben und helfen mit, das p_H des Blutes zwischen 7,28 und 7,42 zu halten.

Sie halten weiterhin das *spezifische Gewicht der Blutflüssigkeit* zum großen Teil aufrecht, so daß die Blutkörperchen gewissermaßen darin schweben können. So ist der gleichmäßige Weitertransport derselben im Flüssigkeitsstrom gewähleistet, ja man möchte fast denken, daß die Serumeiweißlösung gleichsam teilweise als Schmiermittel wirkt zur Abschwächung der Stöße der Formelemente gegeneinander.

Versuchen wir nun über das riesige Material der Messung des *kolloid-osmotischen Druckes* einen Überblick zu gewinnen, d. h. eine gemeinsame Ursache, so wollen wir uns nochmals vor Augen führen, was ihn eigentlich bewirkt. Es ist ein Verdünnungsbestreben der Eiweißkörper, eine Kraft, die das Blutwasser in der Blutbahn zurückhält. Wir können dabei deutliche Unterschiede zwischen leichtgebundenem Wasser und solchem, das sehr fest am Eiweiß haftet und nur durch stark verminderten Druck und erhöhte Temperatur restlos entfernt werden kann, machen. Letzteres beträgt nur einen geringen Teil und ist immer in ausreichendem Maße vorhanden. Ein anderer Teil lagert sich lose um das Molekül herum. Die Vorstellungen der Chemie hinsichtlich der Löslichkeit sind die, daß diese um so besser ist, je mehr sich Wassermoleküle um den zu lösenden Körper herumlagern können, so daß er ganz in diesem eingemauert ist, und nun die Eigenschaften des Wassers selbst weitgehend annimmt. Wir stellen uns dies vor wie bei den Schutzkolloiden, bei denen sich diese ebenfalls schützend um das zu schützende Kolloid herum lagern und ihm seine eigenen Eigenschaften verleiht. Ich glaube, wir kommen am weitesten, wenn wir uns die Vorstellungen der klassischen Chemie zu eigen machen, da die Kolloidchemie ja schließlich keine eigentliche Chemie darstellt und keine prinzipiellen, sondern nur graduelle Unterschiede von dieser aufweist.

Nach den einleitenden Ausführungen mußten wir zu der Anschauung kommen, daß die *Serumeiweißkörper absolut keine feste Größe* darstellen, auch nicht beim normalen Organismus. Sie sind lebendes Material in Lösung und lassen ihre Lebenserscheinungen gerade dadurch erkennen, daß sie einem dauernden Wechsel

unterliegen. Dieser macht nicht etwa nur in der groben Verschiebung von Albuminen zu Globulinen Halt, sondern zeigt sich gerade innerhalb des Albumins in Verschiebung von kleinerem zu größerem Molekül, von gestreckter zu eingerollter Anordnung derselben, von Ketten zu Ringform. Wir müssen uns von dem Gedanken freimachen, daß das Eiweiß, mit dem wir experimentieren, noch dasselbe ist, das im Lebensverband vorhanden ist, auch nicht bei den sog. schonendsten Methoden. Selbstverständlich haben deswegen trotzdem alle Experimente ihren Wert und man kann aus den Eigenschaften, die durch sie ans Licht kommen, Rückschlüsse auf die der ursprünglichen Eiweißstoffe und ihr Wesen und ihre Eigenschaften ziehen.

Nach diesen erklärenden Auslassungen könnte man z. B. *folgende Reihenfolge* annehmen: Kleines Albumin — großes Albumin, kleines Globulin — großes Globulin. Dazwischen kann man zwanglos noch eine große Zahl Zwischenstufen zwischen den einzelnen einschalten. Hinsichtlich der Wassermenge, die diese binden können (Kolloiddruck) besteht die umgekehrte Reihenfolge: Je größer das Molekül, desto kleiner die Wassermenge.

Steht nun alles Wasser des Blutes in Beziehung zu den Serumeiweißkörpern? Diese Frage muß aus chemischen Überlegungen heraus unbedingt bejaht werden, da ja das Eiweißmolekül im ganzen Wasser gelöst ist. Im allerweitesten Sinn steht jeder Körper des Weltalls mit jedem anderen desselben in Beziehung und macht seinen Einfluß darauf geltend, wie das gleiche auch von einem Molekül zum anderen gilt, wenn auch die Kräfte zwischen den einzelnen nicht gemessen werden können. Je kleiner aber die Entfernungen sind und je größer die Masse des einzelnen ist, desto größer ist die Wechselwirkung aufeinander. Dazu kommen aber noch spezifische chemische Kräfte, die um so mehr in den Vordergrund treten, je kleiner der Körper wird und die die anderen Erscheinungen beim Molekül und Atom stark in den Hintergrund drücken.

Wenn auch zweifellos alles Blutwasser mit den Eiweißproteinen des Serums in Verbindung steht, so ist die *Stärke der Bindung* doch *nicht von allen Wassermolekülen die gleiche*. Eine kleine Menge Wassers ist, wie schon erwähnt, im Molekül fest eingelagert, man möchte fast sagen hauptvalenzartig. Diese Menge scheint wenigstens in großen Zügen für Albumine und Globuline keine großen Unterschiede aufzuweisen. Dann kommt ein Kreis sog. Hydratationswasser in nebenvalenzartiger Bindung um das Molekül. Dieser wird allgemein für das Globulin als kleiner angenommen wie für das Albumin. Man geht aber sicher fehl in der Annahme, daß dieser Kreis nun eine festgelegte Größe darstellt. Es werden die Wassermoleküle, die dem Eiweißmolekül am nächsten sind, auch fester haften und mit der Entfernung wird diese Haftfestigkeit abnehmen. Daher ist es kaum abwegig und wird den Erscheinungen eher gerecht, wenn man viele Kreise annimmt, die bei den Proteinen mit Albumincharakter vermöge der größeren Nebenvalenzsumme zahlreicher und von größerer Haftfestigkeit sind.

Über die *Größe der Wassermengen* wissen wir gar nichts Sicheres. Nach VAN FARKAS „begehen wir vielleicht keinen allzu großen Fehler, wenn wir den gesamten nicht lösenden Raum im Serum auf 10—25% schätzen und hinzufügen, daß er sich sowohl mit der Eiweißkonzentration als auch mit den Eiweißquotienten ändert“. Unter nichtlösendem Raum versteht POLÁNYI den Raum, den das Eiweiß und das Hydratationswasser zusammen einnehmen. Für das Quellungswasser wäre das, auch wieder nur in grober Annäherung, 3—18%. Das ist eine

erhebliche Breite, würde aber meinen Vorstellungen über die Schwankungen des Hydratationswassers im lebenden Eiweiß am ehesten Rechnung tragen. Dabei sind aber diese Zahlen schätzungsweise aus Messungen des kolloid-osmotischen Druckes an Blutmaterial gewonnen, das die Adern verlassen hat, und deshalb tot ist.

Über diesen Punkt der Wasserbindung möchte ich zusammenfassend nur sagen, daß dem Bau des Eiweißes hinsichtlich der Molekülgröße wohl SÖRENSEN am gerechtesten wird mit seinem reversibel dissoziablen Komponentensystem und meiner Meinung nach besonders für die lebenden Serumproteine. Nach der *Zusammensetzung dieses Komponentensystems muß sich auch die Menge und die Haftfestigkeit des gebundenen Wassers richten und ist außerdem abhängig von dem Zustand des Filters* (Zellen der Ader- und Capillarwände) *und der wasserentziehenden Kräfte jenseits dieses Filters* (osmotischer Druck in den Gewebsflüssigkeiten, Capillardruck). Betrachtet man nur die Serumeiweißkörper, so bedeutet Abnahme des Kolloiddruckes 1. einseitige Verringerung des Albuminanteils (z. B. Nephrose), 2. Verminderung der Gesamtproteine (z. B. Blutverlust), 3. in geringem Maße einseitige Verminderung der Globuline ohne Albuminvermehrung. Bei gegenteiligen Erscheinungen müssen wir mit einer Zunahme des Kolloiddruckes rechnen.

Dabei betrachten wir nur die letzten Wirkungen, also die Menge des jeweils gebundenen Wassers und die Menge des bindenden Eiweißanteiles. Den Ort der auslösenden Ursachen können wir sehr oft nicht einmal genau angeben und es scheint, daß manchmal sogar ein übergeordnetes Zentrum hereinspielt, wodurch Hormone regulierend eingreifen (BARÁTH, VON PODHRADSKY).

c) In mehr chemischer Richtung.

Alle diese bisher genannten *Eigenschaften*, die in der Hauptsache das mehr physikalische Geschehen betreffen, treten aber ganz zurück hinter solchen, die wir vorwiegend *chemische* nennen möchten. Eine scharfe Trennung von Chemie und Physik läßt sich nie durchführen und die Einteilung der Erscheinungen der Natur in Materie und Energie erfolgt nur zwangsweise aus Zweckmäßigkeitsgründen und besonders bei den Serumeiweißkörpern kann die Beobachtung nur schwer auf die Materie allein oder auf die treibenden Kräfte der Energie konzentriert werden, weil sie zu eng mit dem Leben zusammenhängen. Gleichwohl sind die Eigenschaften, die wir nunmehr aufzeigen wollen, viel deutlicher ein Ausdruck des Molekülbaues, so daß vorwiegend chemische Erklärungen hierfür gerechtfertigt erscheinen.

An die erste Stelle gehören hier die „*Vehikelfunktionen*“ der *Serumeiweißkörper*, auf deren überragende Bedeutung BENNHOLD schon seit 13 Jahren in Schriften und Vorträgen hinweist, die trotzdem immer noch nicht die Stelle und Anerkennung in der Wissenschaft einnehmen, die ihnen gebührt. Die Serumproteine sind befähigt, eine Menge Stoffe mehr oder minder fest an sich zu binden vermöge ihrer chemischen Kräfte und sie weiter zu befördern und an den Stätten des Verbrauchs oder der Ausscheidung wieder abzuladen. Diese grundlegende Erkenntnis hat BENNHOLD zu einer Reihe erfolgreicher Versuche veranlaßt. Er stellte mit Hilfe des Kataphoreseapparates, der wohl die bis heute schonendste Methode darstellt, eine weitergehende Veränderung der Eiweißkörper hintanzuhalten, Prüfungen über die Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen

Feld an und konnte so finden, mit welchem Serumeiweißkörper, Albumin oder Globulin, der betreffende Stoff wandert.

Es zeigte sich, daß *eine Menge körpereigener Stoffe ganz oder teilweise ans Eiweiß gebunden* ist. *Bilirubin* wandert in seiner Gesamtheit mit den Albuminen zusammen. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um „direktes“ oder „indirektes“ Bilirubin handelt. PEDERSEN und WALDENSTRÖM konnten diese Versuche auf ganz andere Weise bestätigen und wir selbst (DIRR und SERESLIS, DIRR) kamen zum Schluß, daß direktes Bilirubin gleichbedeutend ist mit lockerer Bindung, indirektes mit sehr fester Haftfestigkeit. Wir betrachteten ersteres lediglich als feines Reagens einer Leberschädigung in Richtung Eiweißumbau. Für uns ist diese Feststellung gleichzeitig ein Beweis dafür, daß die Leber sehr eng mit dem Aufbau und Umbau des Eiweißes zusammenhängt. Das Bilirubinmolekül selbst dürfte kaum verändert sein, wie aus Untersuchungen HEILMEYERS hervorgeht. Der Wert der direkten Proben ist oft angezweifelt worden, unsere Deutung über das Wesen derselben gibt aber denen recht, die stets neben der quantitativen Bestimmung auch den qualitativen Nachweis des vorhandenen direkten Bilirubins führen, wie es beispielweise an der SCHITTENHELMschen Klinik aus guten Erfahrungen heraus von jeher durchgeführt wurde. Direktes Bilirubin bei normalen indirekten Werten zeigt uns ein gegenüber der Norm verändertes Serumeiweiß an und damit eine Leberschädigung, die oft noch bei abklingendem Ikterus zu erkennen ist, wenn längst Bilirubinwerte nach HIJMANS VAN DEN BERG von 0,5 mg-% und darunter gefunden werden.

Auch andere Umwandlungsprodukte des Blutfarbstoffs haften am Albumin wie das *Urobilin* und *Koproporphyrin I und III* (GILDEMEISTER). Auffallend ist, daß eine Bindung von Uroporphyrin I und III, die beide sehr starke Toxizität aufweisen, nicht gefunden werden. Man sollte eigentlich erwarten, daß die Zweckmäßigkeit der Vehikelfunktion gerade da einsetzt, wo eine Gefahr für den normalen Ablauf der Körperreaktion droht. Es scheint aber, daß der Organismus doch nicht in jedem Fall so schnell in der Lage ist, das gerade passende Eiweiß zu formen, bevor ein Schaden eingetreten ist.

Cholesterin scheint in der Hauptsache eine Vorliebe für Globuline zu haben (BENNHOLD, WOLF und FRANKENTHAL), *Harnsäure* kommt teils an Albumine gebunden, teils frei vor, während *Harnstoff* wenigstens nach den Kataphoreseversuchen keinerlei Bindung eingeht. *Aromatische Oxy Säuren* werden bis zu einer gewissen Konzentration vom Albumin aufgenommen, ebenso *Melanogen*. Der *Blutzucker* scheint vollständig unberührt zu bleiben, ebenso wie die *Milchsäure*.

K und *Na* sollen in freiem Zustand im Plasma vorhanden sein, dagegen *Mg* wahrscheinlich und *Ca* sicher zum Teil an Eiweiß gebunden (KLINKE), und zwar vermutlich an Albumine. Auch bei *Fe* (BARKAN) und *Cu* (MARBURG und KREBS) wird eine lockere Bindung an Serum angenommen.

Über *Hormone* liegen in diesem Zusammenhang noch wenig beweisende Untersuchungen vor. Uns erscheint es trotzdem als wahrscheinlich, daß ein großer Teil davon ebenfalls die Serumeiweißkörper als Transportmittel benützt und diese vielleicht sogar dadurch eine Verstärkung ihrer Wirkung erfahren. Die *Vitamine* verhalten sich nicht einheitlich. Es scheint die Molekülgröße und besonders auch die Löslichkeit eine große Rolle zu spielen. *Carotin* soll an den Globulinen haften (BENDIEN und SNAPPER), *Lactoflavin* ebenfalls (BENNHOLD und SCHUBERT), *Vitamin C* dagegen soll keinerlei Bindung eingehen (GABBE).

Die Bindung von *fremden Stoffen* an die Serumeiweißkörper wurde vorwiegend von BENNHOLD untersucht. Neben einer Menge basischer und saurer Farbstoffe richtete er sein Hauptaugenmerk auf die *Medikamente*. Pyramidon, Atropin, Pilocarpin, Strychnin, Morphinum, Novocain, Cocain scheinen alle vom Serum gebunden befördert zu werden, vom Chinin wurde es von BENNHOLD bewiesen. In diese Reihe fallen noch Atoxyl, Antimonpräparate, Wismutsalze, Digitoxin, Germanin, Natrium salicylium, die Schlafmittel Evipan, Somnifen und Medinal, weiterhin Neosalvarsan, Prontosil, Thorotrast, Atebrin, ja sogar Silber.

Ganz von selbst führen diese Betrachtungen auf das *Gebiet der Immunchemie*; denn auch hier werden chemische Individuen von Serumeiweißkörpern gebunden. Die gebundenen Körper werden *Antigene* genannt, ihre Haftstellen, die vorwiegend saure Gruppen darstellen, sind die *determinanten Gruppen* (MARACK 1934). Sie können der Kohlehydrat-, der Lipoid- oder der Eiweißreihe angehören, z. B. ist das Tuberkulinantigen ein Spaltprodukt eines Eiweißkörpers, nämlich ein Polypeptid (KALLÓS 1933). Die bindenden Körper sind ausnahmslos Eiweißkörper und heißen *Antikörper*. Man kann wohl die determinanten Atomgruppen auch an andere Moleküle binden und man erhält dann Substanzen, die von LANDSTEINER als „*Haptene*“ bezeichnet werden. Mit ihnen kann man aber nicht immunisieren, sondern dafür ist offenbar die Eiweißkomponente unentbehrlich (HAUROWITZ).

Die *Antikörper* finden sich *stets in der Globulinfraktion*, es sind zweifellos Globuline selbst, da sie die gleichen Eigenschaften, die gleiche elementare Zusammensetzung, die gleiche Bausteinmenge besitzen wie normale Serumglobuline (HAUROWITZ und BREINL 1930), ebenso das gleiche Molekulargewicht (HEIDELBERGER 1936). Auch ihre *Bildung* findet sehr wahrscheinlich wie die der Globuline in den Zellen des reticuloendothelialen Systems und zwar vorwiegend in Leber, Milz und Knochenmark statt. Nach ORCUTT und HOWE (1922) fehlen im Serum neugeborener Kälber Globuline und Antikörper. Wenn die Tiere Colostrum bekommen haben, treten diese beiden zugleich auf. Stört man nach HAUROWITZ (1938) durch Tuscheblockade oder durch andere Schädigungen des Reticuloendothels die Bildung der Serumproteine, so stört man auch die Bildung der Antikörper. Für die *Spezifität* ist es aber notwendig, daß die Antikörper eine Gruppe enthalten, welche der determinanten Gruppe des Antigens angepaßt ist, so daß beide leicht aneinander gebunden werden können. Sie müssen also zueinander, um den Vergleich EMIL FISCHERS zu gebrauchen, passen, wie der Schlüssel zum Schloß. Eine ähnliche Auffassung findet sich bereits in EHRLICHs Seitenkettentheorie. Die gegenseitige räumliche Anpassung von Antigen und Antikörper ist als unmittelbare Ursache und als Grundlage aller Immunitätsreaktionen anzusehen. Denn sie führt zur gegenseitigen Anlagerung und Verknüpfung der beiden Teilchen.

Nach diesen Ausführungen sieht es so aus, als ob trotz Verschiedenheiten an determinanten Gruppen doch die Aminosäurezusammensetzung von Antikörpern und Globuline ganz die gleichen wären. Die allermeisten Untersucher gehen nur schwer an den Gedanken einer verschieden starken Beteiligung der Bausteine im Serumeiweiß überhaupt heran, obwohl theoretisch eine solche zu fordern wäre. Ein Hauptverfechter dieser Anschauung ist ja BLOCK, der bei wiederholter Bausteinanalyse von Serumproteinen stets ungefähr die gleichen

Aminosäurenwerte erhielt. SCHÖRNER konnte dagegen doch in einigen pathologischen Seren Unterschiede in mehreren Aminosäuren gegenüber der Norm finden.

4. Bausteinanalysen der Serumproteine.

Der Streit der Meinungen verschiebt sich nach unseren Untersuchungen über den Mechanismus der Takatareaktion sehr zugunsten einer *wechselnden Zusammensetzung auch hinsichtlich der Bausteine*. Selbstverständlich können kleine Verschiebungen mit unseren heutigen Methoden — auch die besten sind im Hinblick darauf noch mit einer verhältnismäßig großen Fehlerbreite behaftet — noch nicht erfaßt werden. Aber wenn man in einigen Fällen doch eine unlegbare Vermehrung oder Verminderung einzelner Aminosäuren findet, so ist der Schluß berechtigt, daß man überhaupt mit solchen Verschiebungen rechnen muß; denn das *biologische Geschehen setzt nie sprunghaft ein, sondern wir finden stets Übergänge*.

Wir führten Hydrolysen und *Bausteinanalysen* in Seren mit stark positiver *Takatareaktion* durch und wählten die Aminosäuren Arginin, Tyrosin, Tryptophan und Cystin zur quantitativen Bestimmung mit neuen Methoden und zum Vergleich dazu auch bei normalen Serumeiweißkörpern. Bei Arginin konnten wir eine leichte Vermehrung feststellen, die wir aber bei unserer vorsichtigen Einstellung nicht als Beweis einer Bausteinveränderung ansehen möchten, da wir uns nur zu gut, trotz wiederholter Versuche, der Fehlermöglichkeiten bewußt sind. Beim Tyrosin blieben die Werte zwischen normal und pathologisch gleich. Dagegen war *Tryptophan bei Takatapositiven Seren deutlich vermehrt* und *Cystin zweifellos vermindert*. Da das System Cystin-Cystein ein Redoxpotential aufweist, knüpften wir daran Betrachtungen, ob nicht vielleicht eine Verminderung desselben einen Ausgangspunkt für Serumeiweißveränderungen darstellt. Hier wollen wir aber nur die Tatsache festhalten, daß eine quantitative Eiweißkörperverschiebung oft mit einer qualitativen Änderung deren Zusammensetzung einhergeht. Die Beträge der Aminosäurenverschiebung waren aber doch noch so gering, daß ein notorischer Zweifler immer noch keinen Beweis für eine wirkliche Erhöhung oder Erniedrigung von Bausteinen darin erblickt.

Unsere letzten Versuche aber, deren ausführliche Beschreibung mit Zahlenangaben erst folgt, sind der Schlußstrich unter das Kapitel: *Können auch in der Bausteinanalyse Verschiedenheiten der Serumeiweißkörper gefunden werden*.

5. Serumeiweißkörper und Aminosäurebelastung.

Bei *Belastung mit Aminosäuren* (peroral oder intravenös) wird allgemein die Beobachtung gemacht, daß man sehr große Mengen verwenden muß, um eine verwertbare Erhöhung im Serumfiltrat zu finden. Der Organismus und vor allem die Leber sollen sich sehr rasch an die oxydative Desaminierung machen, was ja auch an der Erhöhung der Harnstoffausscheidung erkenntlich ist. Verschiedene Beobachter schreiben aber, daß es auffällt, daß dieser zusätzliche Harnstoff bei manchen Aminosäuren erst spät auftritt. Der Grund hierfür wird meist mit „Retention in den Geweben“ abgetan. Alle diese Ergebnisse sind auch Schuld, daß sich eine Aminosäurebelastung als Leberfunktionsprüfung noch nicht so eingeführt hat, wie man eigentlich nach dieser unumstrittenen Haupttätigkeit der Leber als Desaminierungsorgan hätte erwarten sollen. Auch wir haben uns

an unserer Klinik mit diesem Problem befaßt, konnten aber seinerzeit in der Hauptsache nur längst bekannte Befunde bestätigen (PARASKEVAS).

Mit diesen Ergebnissen konnte ich mich aber nicht zufrieden geben. Wir führten also *Argininbelastungen* durch mit einem ganz reinen l(+)-Arginin, das wir selbst nach unserem Verfahren (FELIX und DIRR 1928) dargestellt hatten. Zu dem Entschluß, daß wir gerade diese Aminosäure wählten, brachte uns die Vorstellung, daß speziell in der Leber, wie wir aus den Ergebnissen EDELBACHERS wissen, die Hauptmenge der Arginase ist und, wie wir annahmen, wahrscheinlich auch dort gebildet wird. Wir erwarteten also bei manchen Leberkrankheiten eine Schädigung der Zellen der Leber, die Arginase bilden, und damit einen langsameren Abbau des Arginins in Ornithin und Harnstoff. Im Hinblick darauf verliefen die ebenfalls noch nicht veröffentlichten Versuche, wie ich heute schon mitteilen kann, ergebnislos.

Schon wiederholt vor uns wurden die gleichen Versuche einer Argininbelastung, aber meist vom rein physiologischen Standpunkt aus, angestellt. Arginin wurde abgebaut und man fand als Endergebnis die entsprechende Mehrausscheidung an *Harnstoff*. Nur über die Zeit der Ausscheidung liegen Angaben vor, in denen von auffällender *Spätausscheidung eines Teiles* berichtet wird mit der Erklärung, daß der aus dem Guanidin stammende Harnstoff sehr rasch, dagegen der übrige aus Ornithin stammende erst später das Blut verläßt. In großen Zügen decken sich unsere Ergebnisse damit hinsichtlich der Harnstoffausscheidung.

Im Serum und auch im Vollblut konnten wir schon wenige Minuten nach Injektion oder nach Resorption durch den Darm nur einen ganz geringen Anstieg an Arginin verzeichnen, der rein rechnerisch hätte ein Vielfaches betragen müssen. Verfolgten wir dann den Verlauf einige Stunden hindurch, so war immer wieder Anstieg, dann wieder Abfall zu beobachten. Das sagte doch, daß das Arginin irgendwo sein müsse und gewissermaßen immer wieder zur Ausschüttung kommen mußte. *Es war also gar nicht so, daß gleichsam das ganze Arginin zunächst von der Guanidgruppe geköpft wurde* (erster Harnstoffanstieg!), *sondern so, daß längere Zeit noch unverändertes Arginin irgendwo steckt.*

Aber wo war der Ort? Hauptsächlich durch die ausgezeichneten Arbeiten von CLARA und vielen anderen (BERG, ROTHMANN, SÜNDER) wissen wir, daß *die Leber* befähigt ist, nicht nur Glykogen, sondern auch bis zu einem gewissen Grade Eiweiß zu *speichern*. MACLEOD führt an, daß die Aminosäuren nach Resorption im Verdauungskanal größtenteils in der Leber gestapelt werden. Arginin ist eine Eiweißkomponente, die bisher noch in jedem Eiweißkörper gefunden wurde, also sicher einen wichtigen körpereigenen Baustein darstellt. Kommt plötzlich ein Überangebot an einem Baustein, so lagert der Organismus, der immer auf Zweckmäßigkeit eingestellt ist, diesen zunächst ein. Er muß ihn aber gegen die anstürmenden Fermente *schützen*. Das geschieht am besten *durch eine Synthese*, sagen wir einmal Eiweißsynthese, gelingt aber auch, wenn auch weniger durch eine lockerere Bindung an dasselbe ähnlich den früher entwickelten Ausführungen. Damit sind wir zum springenden Punkt gelangt und ich will vorerst die weiteren Ergebnisse unserer Untersuchungen schildern.

Wir bestimmten also auch den Arginingehalt der Serumeiweißkörper in kurzen Zwischenpausen während der Versuche. Er blieb ziemlich konstant am Anfang und *erst 60—90 Minuten nach der Belastung* — die Zeit schwankt bei den

verschiedenen Personen — *steigen die Eiweißargininwerte manchmal sprunghaft an*. Erst im Verlauf einiger Stunden fallen die Argininzahlen wieder zu den Werten des normalen Arginingehaltes der Serumeiweißkörper ab.

Jetzt verstehen wir viele Ergebnisse und können ihnen eine *Deutung* geben. *Das Arginin wird rasch dem Blutstrom entzogen, im Gewebe deponiert* — wir nehmen an in der Leber — und hier zum größten Teil zu *Eiweiß synthetisiert*. Ein Teil verbleibt im Depot, ein anderer wird in den Blutstrom abgegeben und erscheint am Serumeiweißkörper oder als Serumeiweißkörper. Nun hat der Organismus ganz allgemein das Bestreben, sich immer auf normale Verhältnisse einzustellen. Für die Norm bedeutet so ein „*Arginineiweißkörper*“ einen Fremdkörper, dessen sich der Körper zu entledigen sucht. Das weitere Schicksal haben wir experimentell noch nicht verfolgt, jedenfalls verschwindet er wieder. Vermutlich tritt wieder Spaltung ein und es erfolgt allmählich Abbau und Umwandlung in Harnstoff usw.

Wir begreifen jetzt, daß sich die Erhöhung der Harnstoffausscheidung bei Argininbelastungen so lange hinzieht, wie dies meines Wissens auch bei einigen anderen Aminosäuren der Fall ist. Ob dieser Vorgang bei allen Aminosäuren stattfindet, muß erst geklärt werden, weiterhin, ob er nur auf die natürlichen Aminosäuren beschränkt bleibt. Ich bin der Meinung, daß *natürliche Aminosäuren allgemein diesen oder einen ähnlichen Weg gehen, bezweifle dies aber, wenigstens in diesem Ausmaße, bei den unnatürlichen*. Wenn das zutrifft, hätten wir auch eine Erklärung dafür, daß bei Belastungen unnatürliche anders abgebaut werden als natürliche. Alle Forscher, die sich mit Aminosäurenstoffwechselversuchen befaßten, fanden dies als „auffällig“ (HAHN). Hier hätten wir eine einleuchtende Erklärung dafür.

6. Serumeiweiß und Krebsproblem.

So schrieben wir im vorigen Jahr. Äußere Gründe verhinderten uns die vorliegende Arbeit zur Veröffentlichung zu bringen. In der Zwischenzeit haben wir unsere *Versuche* gerade in dieser Richtung weiter *fortgesetzt* und können sagen, daß sich bis jetzt unsere Vermutungen bestätigt haben. *Genau so wie l(+)-Arginin wird auch l(-)-Tyrosin zunächst in das Eiweißmolekül eingebaut, während dies bei d(+)-Histidin überhaupt nicht der Fall ist. Der Weg des Abbaus der d-Form verläuft also vermutlich direkt, der des Abbaus der l-Form vermutlich über eine Synthese an Serumeiweißkörper*. Selbstverständlich müssen diese Versuche für jede einzelne Aminosäure durchgeführt werden, um zu sehen, ob diese Gesetzmäßigkeit wirklich allgemein gültig ist. Die Wichtigkeit unserer Befunde erfuhr aber eine ganz besondere Beleuchtung durch die bahnbrechenden Mitteilungen von KÖGL und ERXLBEN, die sie zur *Ätiologie der malignen Tumoren* machten. Sie haben den Nachweis erbracht, daß in Tumorproteinen im Gegensatz zu den Proteinen normaler Gewebe zum mindesten Leucin, Lysin, Valin sowie ganz besonders Glutaminsäure teilweise in der nichtnatürlichen d-Form als Bausteine auftreten. Damit ist das Eiweißproblem mit einem Schlag in den Mittelpunkt des allgemeineren Interesses gerückt worden. Daß dieses auch für das Krebsgewebe eine ausschlaggebende Rolle spielen muß, war für den Eiweißchemiker nichts Überraschendes, da ja dieses wie das normale, vorwiegend von dieser Körperklasse aufgebaut wird. Der Gedankengang KÖGLs jedoch, daß d-Formen der Aminosäuren an dem Aufbau dieses Eiweißes beteiligt sein

könnten, stellt eine überragende gedankliche Leistung dar; denn auf diese Idee wäre auch der Fachmann, der sich mehr mit Proteinen befaßt, nicht so schnell gekommen, da bei den Eiweißbausteinen früher niemals d-Aminosäuren gefunden wurden und erst in neuester Zeit einige wenige Fälle von dem Vorkommen solcher in Eiweißkörpern bekannt wurden. W. A. JACOBS und CRAIG erhielten 1935 bei der Hydrolyse von Ergotin d(+)-Prolin und C. IVÁNOVICs und BRUCKNER 1937 bei der Hydrolyse der Kapselsubstanz der Milzbrandbacillen ausschließlich d(-)-Glutaminsäure.

Wir erblicken in *unseren Ergebnissen eine wertvolle Ergänzung zu den Feststellungen KÖGLs*. Schon heute wagen wir die Behauptung, daß die *Mehrzahl der l-Aminosäuren* im gesunden Organismus, also unter Bedingungen, die wir als physiologisch bezeichnen, vermutlich in der Leber *vor dem Abbau zu eiweißähnlichen Stoffen synthetisiert* werden, wobei wir als Synthese entweder Bildung eines isolierten Polypeptids oder Kupplung mit dem vorhandenen Serumweiß oder ziemlich stabile Bindung an dasselbe im Sinne der BENNHOLDschen Vehikelfunktion verstehen. Für die weiteren Überlegungen ist die Entscheidung dieser Frage zunächst noch belanglos. In einer dieser Formen gelangt die l-Aminosäure ins strömende Blut und damit schließlich zu allen Zellen des Körpers. Im weiteren Verlauf erfolgt dann allmählich Desamidierung, was an der Harnstoff-erhöhung im Blut und an der vermehrten Harnstoffausscheidung zu erkennen ist. Die Schnelligkeit des Abbaus kann aber ganz verschieden sein, wie auch die Schnelligkeit der Ausschüttung aus der Leber, in der der synthetisierte Körper zunächst deponiert wird. Beim Ab- oder Umbau bleibt vorerst ein *Restkörper* zurück, der dann seinerseits ebenfalls langsam dem Ab- oder Umbau anheimfällt. Wo alle diese Veränderungen vor sich gehen, kann nicht gesagt werden. Es kann die Leber sein, es können die Zellen des strömenden Blutes sein, es kann das Protoplasma der Zellen insgesamt sein, jedenfalls stellt der Restkörper für die Serumproteine einen *Fremdkörper* dar und der Organismus ist bestrebt, diesen an die Globuline zuerst zu binden und dadurch unschädlich zu machen und dann umzuwandeln, so daß wieder normale Serumweißzusammensetzung zur Verfügung steht. Wir erblicken einen Beweis für diese Anschauungen in der *Vermehrung der Globuline* bei der Argininbelastung, wenn man nicht annehmen will, daß der gebildete „Arginineiweißkörper“ zu den Globulinen überhaupt zu rechnen ist, wofür wir aber noch keine eindeutigen Zahlen vorliegen haben.

Im *Serumfiltrat* fanden wir bei Belastung mit den beiden genannten *l-Aminosäuren keinen* nennenswerten *Anstieg* derselben. Sie scheinen also in ihrer Gesamtheit den eben beschriebenen Weg zu gehen. Ganz anders ist es bei Belastung mit *d(+)-Histidin*. Hier nahmen die *Werte im Serumfiltrat zu*, während bei den *Serumweißkörpern überhaupt keine Vermehrung zu erkennen war*. Damit sind in groben Strichen die Unterschiede im Abbau der beiden Formen gezeichnet und die Verwertung im normalen gesunden Organismus, also die physiologische Verwertung. Die d-Formen werden ein Opfer der d-Aminosäureoxydase, die nach H. A. KREBS neben der l-Aminosäureoxydase im intakten Gewebe vorkommt. Wenn die Aminosäuren bei Überbelastung in zu großer Menge angeboten werden, so werden sie zum Teil unverändert ausgeschieden. Bei den d-Formen scheint aber eine Überbelastung viel schneller einzutreten als bei den l-Formen, die zur Synthese herangezogen werden und gespeichert werden können.

Nach den obigen Ausführungen sieht es so aus, als ob die *l*-Aminosäureoxydase am ganzen Eiweißmolekül angreifen würde. Es hätte ja sonst die Synthese keinen rechten Sinn, außer vielleicht den des langsameren Abbaus als Sparmaßnahme, wenn dann doch wieder Hydrolyse und normale Desaminierung einträte. Für die Wirksamkeit der *l*-Aminosäure-desaminase müßte also eine Synthese vorausgehen. Die *Synthese* ist aber ein *vorwiegendes Reservatrecht* der *lebenden Zelle* und wird um so besser durchgeführt werden können, je gesünder diese ist. Eine absterbende Zelle hat diese Funktion vielleicht noch am Anfang, mit zunehmender Todeserscheinung wird sie geringer werden und zuletzt ganz aufhören. Dafür sprechen alle Versuche, die mit Gewebsschnitten, also absterbendem Gewebe, meist im WARBURG-Apparat durchgeführt wurden. In der Hauptsache wurden hier *l*-Aminosäuren überhaupt nicht mehr abgebaut, während dies bei überlebenden durchströmten Organen noch einige Zeit möglich ist. Bei letzteren tritt der Tod eben langsamer ein. Bei allen Gewebsextrakten, bei Zellzerstörung durch Trocknen, durch Octylalkohol oder durch Cyanid geht die Wirksamkeit der *l*-Aminosäureoxydase vollständig verloren, während die der *d*-Aminosäureoxydase erhalten bleibt. Deshalb wohl kommt man zu der Vorstellung „zellgebunden“ und „nichtzellgebunden“, oder wie WILLSTÄTTER und RHODEWALD es nennen: Lyo- und Desmoenzyme.

Es treten also vor der *l*-Aminosäureoxydase synthetische Fermente in Tätigkeit. Diese synthetische Funktion wird den *Cathepsinen*, endocellulären Proteinasen, zugeschrieben, über deren Wirkungsmechanismus wir noch sehr wenig wissen. Das eine kann aber gesagt werden, daß sie ein *sehr labiles Ferment-system* darstellen, eine Eigenschaft, die wir dem lebenden nativen Eiweiß überhaupt zuerkennen müssen. Verläßt dieses auch nur für kurze Zeit den lebenden Zellverband, so ist es mehr oder weniger stark denaturiert und durch einfache Eingriffe nicht mehr lebendig zu machen. *Die synthetischen Fermente sind also im allgemeinen ein Bild des Lebens, die abbauenden das des Sterbens.* Im gesunden Leben sind aber beide fein aufeinander abgestimmt, da schließlich Leben in der Zelle und Aufbau nur möglich ist durch dauerndes Zugrundegehen anderer Teile und Abbau, ähnlich wie Licht und Schatten nebeneinander notwendig sind, das eine zur Erkennung des anderen. Die Tatsache, daß die *d*-Aminosäuren natürlicherweise möglichst rasch dem Abbau unterliegen ohne vorherige Synthese und die Tatsache der Wirkungsmöglichkeit der *d*-Aminosäureoxydase auch über das gesunde Leben der Zelle hinaus beweisen, daß der gesunde Organismus bestrebt ist, jede Möglichkeit eines Einbaus einer *d*-Form in das Eiweißmolekül weitgehend zu verhindern.

Wenn wir uns über den Einbau eine Vorstellung machen wollen, so müssen wir uns mit der Frage beschäftigen, welche *chemischen Vorgänge* überhaupt dem *Wachstum* zugrunde liegen. Das ist einmal eine *Eiweißsynthese*, dann eine *Zustandsänderung* des Eiweißes, also Übergang von dem flüssigen in den halbfesten bzw. festen Zustand. Letzteres findet zweifellos im Protoplasma der Zelle selbst statt. Ist das aber auch für die Synthese unbedingt der Fall? Uns erscheint das gar nicht so sicher zu sein. Im allgemeinen schreibt man jeder *Zelle weitgehende synthetische Fähigkeiten* zu, so daß sie also befähigt ist, aus den Aminosäuren das Protoplasmaeiweiß aufzubauen. Es ist aber doch nicht so abwegig, auch eine Aufnahme des im Blut kreisenden Eiweißes in die Zelle anzunehmen. Freilich wird das von den meisten Forschern abgelehnt und nur ganz wenige halten einen

Austausch in beschränktem Maße für möglich. Eine Ausnahme macht SCHENCK wie wir weiter vorn erörterten. Diese Ablehnung einer *direkten Verwertung der Serumeiweißkörper* ist doch merkwürdig, da sie mit der Annahme begründet wird, als könnten Eiweißstoffe nicht durch die semipermeable Wand der Zelle eindringen. Es bereitet aber niemand in seinem Denken erhebliche Schwierigkeiten die Phagocytose sogar corpusculärer Elemente in die Blutzelle anzunehmen. Und da sollte es nicht möglich sein, daß ein viel kleinerer Körper, das Eiweißmolekül, in den Zelleib wandert und als solches ohne tiefgreifende Veränderungen zum Aufbau Verwendung findet? Bei dieser Annahme freilich müssen wir der *Leberzelle* eine besondere Aufgabe zuweisen, nämlich die der vorwiegenden *Synthese für alles Eiweiß*. Die *anderen Zellen* hätten dann in erster Linie eine *Umformung* vorzunehmen, während der Synthese aus Bausteinen eine untergeordnete Rolle zufiele. Wir begeben uns hier auf ein ganz schwieriges Gebiet, auf dem fast noch gar keine experimentellen klaren Versuchsergebnisse vorliegen. Unseren Vorstellungen würde es vorerst am ehesten gerecht werden, wenn wir beide Vorgänge kuppelten, eine grobe Eiweißsynthese in den Leberzellen oder vielleicht allgemeiner in den Zellen des reticuloendothelialen Systems und eine feinere Differenzierung im Protoplasma aller Zellen, je nach der Funktion der betreffenden Zelle. Fällt eine der beiden Funktionen aus, oder ist sie auch nur gestört, dann tritt fehlerhaftes Wachstum der Zelle ein.

Eine *Störung der Synthese* in der Leberzelle — wir sagen kurz Leberzelle und meinen damit alle grob synthetisierenden Zellen — kann eintreten 1. wenn zu viel oder zu wenig natürliche Aminosäuren angeboten werden, also auch bei Überernährung und Unterernährung. 2. Wenn wohl das Angebot normal, aber die synthetisierenden Fermente verringert sind. 3. Wenn zuviel unnatürliche Aminosäuren angeboten werden, und dafür 4. zu wenig d-Aminosäuredeaminase vorhanden ist, so daß die d-Formen lange im Blut kreisen und schließlich doch eingebaut werden. Weiterhin kann eine *Störung in der Umformung*, in der Differenzierung und im Einbau der Körperzelle stattfinden, so daß also ein falscher Organisator vorhanden ist und dementsprechend ein falsches Vorbild für die eigene Neubildung (RONDONI). Es tritt schließlich ein *Circulus vitiosus* ein, bei dem es schwer ist, das Anfangsglied zu finden.

Nimmt man primär eine Störung in der groben Synthese an, so müßte man auch primär eine Schädigung der Leberzellen annehmen. Auffallend ist jedenfalls, daß so häufig bei Krebs Leber- und Knochenmarksmetastasen auftreten, also ein Angriff auf vorhergeschädigte Zellen, die ein Bestandteil der Organe sind, die mit der Eiweißsynthese am meisten zu tun haben.

Wenn wir nunmehr den KÖGLschen Gedankengängen folgen, so müssen wir uns die Frage vorlegen, *wie überhaupt d-Aminosäuren in den Organismus gelangen*. Allgemein lautet die Antwort: 1. Durch Zufuhr, 2. durch eigene Neubildung im Körper. Wenn wir zuerst den 2. Punkt ins Auge fassen, so wissen wir wohl, daß d-Aminosäuren in die l-Form umgewandelt werden können (V. DU VIGNAUD und O. I. IRIS, R. M. CONRAD und C. P. BERG, R. W. JACKSON und R. J. BLOCK). Ob es auch umgekehrt der Fall ist, entzieht sich unserer Kenntnis; aber die Möglichkeit ist zweifellos gegeben, wenn man bedenkt, *wie leicht Aminosäuren im Verband der Racemisierung anheimfallen* können (BERGMANN, BERGMANN und SCHLEICH). Das wäre ohne weiteres vorstellbar, wenn eine kranke Zelle vorliegt, wodurch dann als Störung neben anderem auch eine Teilracemisierung eintreten

kann. Gerade die letzte Überlegung muß unbedingt auf die Möglichkeit auch einer *Zufuhr von d-Aminosäure durch die Nahrung* hinweisen. Es ist noch kaum genauestens untersucht worden, ob und wieviel d-Formen unter den Aminosäuren der Nahrung vorhanden sind.

Wenn wir diesen Gedankengang näher verfolgen, so stoßen wir auf die *Wichtigkeit der Ernährung für diese Frage*. Wir pflichten jedoch KÖGL absolut bei, „daß Ernährungsfaktoren und Konzentration der verschiedenen zirkulierenden Wirkstoffe für sich allein niemals für den fundamentalen Unterschied zwischen sinnvollem und sinnlosem Wachstum verantwortlich sein können“. Aber gerade im Zusammenhang mit dem Vorkommen der d-Formen im Krebsgewebe wollen wir der Nahrung doch den Raum gewähren, der ihr eben dann zustehen muß. Im allgemeinen ist das natürliche Eiweiß aus natürlichen Aminosäuren zusammengesetzt. Wenn die Raubtiere ihr Eiweiß zu sich nehmen, liegt es in einer fast ganz natürlichen Form vor, oder wenn der Hase oder die Schnecke ihr Gras fressen ebenfalls. Ganz anders ist es beim Kulturmenschen. Da wird das Eiweiß vorher, vom physiologischen Standpunkt aus betrachtet, meist sehr stark geschunden, bis es zur Aufnahme gelangt. Es wird gekocht, gesalzen, gebraten und weiß was noch, also jedenfalls werden ganz massive Eingriffe in das natürliche Eiweiß vorgenommen und es treten strukturelle Verschiebungen innerhalb des Moleküls ein, oder zum mindesten eine starke Anhydrierung. Wie wir vorhin sagten, fand BERGMANN gerade für Aminosäuren im Verband oft eine besonders leichte Racemisierung durch die genannten Eingriffe und wir haben gar keinen Zweifel, daß man bei genauerer Analyse, wie sie KÖGL beim Krebs-eiweiß durchgeführt hat, manchmal auf erhebliche Mengen racemischer Aminosäuren in der Nahrung stoßen wird.

Wollten wir nun nach unseren Befunden und Erörterungen uns ein *Bild über die Tätigkeit der Zelle* machen, so müssen wir uns klar sein, daß man im Organismus nicht Zelle gleich Zelle setzen kann. Wenn wir es im folgenden trotzdem tun, so geschieht es nur deshalb, um mit unseren Vorstellungen leichter durchzukommen in dem Bemühen uns wenigstens in diesen Gedanken möglichst vor Verwirrung freizuhalten. Wir möchten deshalb nur unterscheiden zwischen 1. gesunder, vollwertiger Zelle, 2. kranker Zelle, wozu wir auch die alternde rechnen wollen und 3. der Krebszelle. Weiterhin dehnen wir unsere Betrachtungen nur auf die aufbauenden und abbauenden Fermente aus. Das ganze muß also von vornherein lückenhaft bleiben.

Wir betrachten also nur die *d-Aminosäureoxydase* und das *synthetisierende Fermentsystem*, das der l-Aminosäureoxydase vorausgeht. Beide stehen in enger Beziehung zueinander und sind bei der gesunden Zelle gut aufeinander eingespielt, d. h. ein Ferment wirkt auf das andere so, daß das andere seine Tätigkeit nicht zu viel ausüben kann, also gewissermaßen hemmend. Es besteht zwischen beiden ein optimales Verhältnis. Eine kranke Zelle leidet Schaden, natürlich zunächst am empfindlicheren Ferment, dem synthetisierenden, wozu wir hier auch die Differenzierungsfähigkeit rechnen möchten, also nach grober Vorstellung das Abschleifen am Eiweißblock in der Zelle. Bei einer solchen Schädigung würde dann vermehrt d-Aminosäureoxydase in Tätigkeit treten, um ja den Einbau von d-Aminosäuren in das Eiweiß zu verhüten, da dies ja nach den Untersuchungen KÖGLs besonders im Interesse des ganzen Organismus ist. Dabei wollen wir ganz davon absehen, daß vielleicht eine gerade besonders eingebaute

d-Aminosäure einem Eiweiß den Charakter eines Ferments verleihen kann. Schließlich kann bei längerer Dauer jede kranke Zelle zur Krebszelle werden, weil das abschleifende Ferment fehlt, also ein falsches Eiweiß eingebaut wird, das nun seinerseits das Muster für die weitere Synthese darstellt.

7. Bedeutung der Serumeiweißkörper.

Diese Seiten haben wir, angeregt durch die bedeutsamen Ergebnisse KÖGLs und unsere eigenen, nachträglich hinzugefügt. Letztere sind besonders dazu ange-tan, von der überragenden *Bedeutung der Serumeiweißkörper* Kenntnis zu geben.

Die physiologische Seite soll nochmal in der Arbeit, in der wir die Ergebnisse zahlenmäßig belegen, beleuchtet werden. Hier möchten wir nur die Tatsache unterstreichen, daß nunmehr *eindeutig der Beweis erbracht ist, daß im Serum Eiweißkörper mit verschiedener Aminosäurezusammensetzung vorkommen können und sicher auch vorkommen bei verschiedener Aminosäurezufuhr, also letzten Endes auch bei verschiedener Ernährung*. Freilich sind wir uns des Einwurfes wohl bewußt: Ja, sind es denn wirklich Eiweißkörper? Es könnte ja wieder nur die BENNHOLDSche Vehikelfunktion in Tätigkeit treten und das Arginin lose gebunden mitgeführt werden. Wir müßten aber gleich die Gegenfrage stellen: Warum tritt dann diese Vehikelfunktion nicht sofort nach Einverleibung des Arginins ein? Denn hier haben wir Eiweiß mit normalem Arginingehalt. Es muß also im „Argininserumeiweiß“ mindestens das Arginin viel fester verankert sein, ich will jetzt nicht behaupten durch Säureamidbildung, aber so fest, daß man es ruhig als einen aktiven Bestandteil des Eiweißes ansprechen kann. Es kann durch Mittel wie Aussalzen, nicht von seiner Bindung gelöst werden, während dies doch meist bei den Vehikelsubstanzen der Fall ist. Weiterhin machten wir Zusätze von Arginin zu diesem Serum im Reagensglas und bestimmten es nach Enteiweißung. Das ganze zugesetzte Arginin wurde im Filtrat gefunden, an das Eiweiß war überhaupt keines gebunden.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob das Arginin auf das ganze Protein verteilt ist, oder nur teilweise, oder ob das Arginineiweiß einen selbständigen Körper darstellt, der in der Hauptsache oder vielleicht nur Arginin enthält. Wir haben die Untersuchungen zum großen Teil in Selbstversuchen durchgeführt. Um die angeschnittene Frage zu klären, ist zur Isolierung dieses Arginineiweißes eine große Serummenge notwendig. Gegenwärtig sind wir im Erholungsstadium der „Versuchstiere“ und gehen natürlich bei nächster Gelegenheit an diese Frage heran.

a) Für die Therapie, Ernährung, Antikörperbildung und Toxine.

Nach allen Seiten ergeben sich hier für die *weitere Forschung wichtige und interessante Fragestellungen*, die auch für die Praxis große Bedeutung erlangen werden. Wir können es deshalb nicht ganz unterlassen, wenigstens kurz auf diese Bedeutung für andere Forschungszweige wie *Serologie, Immunologie* und ähnliches hinzuweisen. Überall begegnet man der Suche nach spezifischen Seren für die einzelnen *Infektionskrankheiten*, nach dem die „polyvalenten“ Seren doch nicht den Erwartungen entsprachen. Man darf nur das Schrifttum der allerneuesten Zeit hinsichtlich der Pneumokokkenserien der verschiedenen Typen verfolgen. Bis heute hatten wir aber keine rechte Möglichkeit, die *Eiweißsynthese* nach irgendeiner Richtung zu *steuern*. Mir scheint der Weg jetzt offener

zu liegen und ich glaube keinem übertriebenen Optimismus zu erliegen, wenn ich annehme, daß dieser Weg, allerdings nach vielen Arbeiten, zu einer schönen breiten Straße erweitert werden kann.

In unserer letzten Arbeit schrieben wir: Wir halten es für wahrscheinlich, daß in absehbarer Zeit es der Forschung beim weiteren Verfolg in der angegebenen Weise gelingen wird, für die meisten Infektionskrankheiten spezifische Eiweißkörper zur Bildung der Toxine bereit zu stellen. Ich glaube, dieser Wahrscheinlichkeit sind wir einen großen Schritt näher gekommen. Wir können nicht nur Serum mit besonderen Haftgruppen gewinnen, sondern den Organismus dauernd selbst solches herstellen lassen; denn unsere Vorstellung von der Wirkung des Serums bei toxischen Schäden geht auch heute noch dahin, daß das Serum diese Toxine bindet und sie in diesem Zustand abgebaut, also zerstört oder an die Stätten der Ausscheidung gebracht werden. Zu dieser Bindung braucht es aber Haftstellen, die nur in der besonderen Art der Zusammensetzung und den besonderen Eigenschaften begründet sind und vorwiegend wieder die Gruppen darstellen, die wir durch ihren chemischen Charakter als besonders befähigte Gruppen hierzu bezeichnet haben, wie z. B. Amino-, Guanidin-, SH-, COOH- usw. Gruppen. Durch Aminosäurenbelastung sind wir in der Lage, solche Haftstellen zu vermehren, wenn auch vorerst nur vorübergehend, was aber zweifellos in einen länger dauernden Zustand umgewandelt werden kann, beispielsweise durch wiederholte Injektionen.

Zufuhr von Histidin soll sich bei Magenulcus in manchen Fällen gut bewährt haben. Ist das vielleicht das erste Beispiel einer erfolgreichen praktischen Anwendung in dieser Richtung? Es wäre dann hier wie so manchmal die Praxis der Theorie vorausgeeilt, und die Theorie hätte die Aufgabe nach Überblicken der ganzen Verhältnisse und Wirkungsweise in größtem Maße befruchtend auf die Praxis zu wirken.

Natürlich geht die Möglichkeit noch nicht so weit, daß wir beispielsweise einen Eiweißkörper herstellen können, dessen Guanidingruppen zwei Maßeinheiten voneinander entfernt sind, um nun gerade ein Toxin zu binden, dessen Carboxyle auch zwei Maßeinheiten Abstand voneinander haben; denn wir kennen ja den genauen chemischen Aufbau weder von dem einen noch von dem anderen. Die Wirkung wird die Entscheidung über die Richtigkeit des jeweiligen Maßes und der jeweiligen Mischung der zugeführten Aminosäuren geben.

Jetzt haben wir auch eine konkretere Vorstellung, warum ein Organismus oder sagen wir gleich ein *Serum eines unterernährten Menschen* oder eines Menschen, der nicht mit dem richtigen vollständigen Eiweiß ernährt ist, so *wenig widerstandsfähig* gegen Infektionskrankheiten und Schädlichkeiten aller Art ist. SCHITTENHELM hat sich die Mühe genommen, gerade in allerneuester Zeit dieses wenig beachtete Gebiet zu untersuchen und kommt zu den interessantesten Ergebnissen bei Unterernährung und Überernährung. Er weist besonders nachdrücklich auf die richtige Zusammensetzung der Eiweißnahrung hin und SCHITTENHELM und FRANK stellen nach langfristigen Tierversuchen die Forderung auf, daß die Eiweißnahrung von den Verdauungsfermenten leicht aufspaltbar sein müsse und daß in dem Gemisch der Verdauungsendprodukte sämtliche wichtigen Bausteine in geeigneter Menge enthalten sein müssen.

Wohl versucht der Körper immer sich auf die Norm einzustellen, d. h. hier Serumeiweißkörper zu bilden, die einer optimalen Zusammensetzung entsprechen.

Er wird vielleicht auch manche durch Umbau *selbst synthetisieren*, doch scheint das immer nur einen Hilfsmotor darzustellen, der wenigstens nicht mit der Schnelligkeit arbeiten kann, als es der natürliche Ersatz des Umbaus fordern würde. Tritt an einer Aminosäure ein dauernder Mangel ein, besonders an einer solchen, deren Selbstherstellung im Körper sehr langsam geht, zu langsam, um stets auf Vorrat für eine normale Eiweißzusammensetzung zu sein — daher als „lebenswichtig“ bezeichnet —, so werden wir nicht bloß weniger Serumweiß im Blut haben, wie aus den bekannten Untersuchungen SCHITTENHELMS über Hunger-ödem während des Krieges hervorgeht, sondern es wird dieses wenige auch vielleicht noch weniger Haftgruppen besitzen, und zwar unter Umständen gerade solche vermindert, die für die Bindung dieser oder jener Toxine notwendig wären.

Eines ist jedenfalls durch unsere Versuche sicher, daß die Serumweißkörper auch *Verschiedenheiten in der Aminosäurezusammensetzung* aufweisen können, daß *aber der Organismus stets bestrebt ist, eine normale optimale Synthese* herbeizuführen, vorausgesetzt, daß ungeschädigte Zellen der eiweißumbildenden Organe vorhanden sind.

Bei der Wichtigkeit des Kapitels *Antikörper* für die Bedeutung der Serumweißkörper möchte ich noch auf die Befunde von HAUROWITZ und Mitarbeiter hinweisen. Sie markierten Antigen mit Arsen und führten es parenteral zu. Es wurde an den Globulinbildungsstätten abgelagert. Einige Stunden nach Injektion wurde etwa $\frac{1}{4}$ in der Leber und ebensoviel im Knochenmark gefunden. Hier bleibt das Antigen mehr oder weniger lang liegen und „stört den Prozeß der normalen Globulinbildung, so daß an Stelle normaler Globuline Globuline besonderer Art entstehen: Antikörper“. HAUROWITZ schreibt weiter, daß so eine kleine Menge Antigen Anlaß zur Bildung einer großen Menge Antikörper geben kann; denn das Antigenmolekül kann am Organisator lange Zeit liegen bleiben, unter Umständen auch mehrere Jahre lang und kann daher die Bildung vieler Generationen von Globulinen stören. Das ist eine gute und einfache Erklärung und würde z. B. verständlich machen, warum einige Infektionskrankheiten dauernde Immunität hinterlassen, andere nur vorübergehende. Dies hinge dann zusammen mit der mehr oder weniger langen Ablagerung von Antigen in den Globulinbildungsstätten.

Mir ist nur die lange Zeit der Ablagerung etwas unheimlich. Es müßte dann ein Antigen unter Umständen das ganze Leben lang dort liegen bleiben. Ein *Antigen* ist doch ein *Fremdkörper*. Feste Fremdkörper werden möglichst bald hinausgeworfen oder, wenn das nicht gelingt, irgendwie von *Eiweißmaterial umspinnen* und eingelagert, ohne daß sie dann weiter mehr in Tätigkeit treten. Sollte die Zelle hier eine ähnliche Fähigkeit nicht auch besitzen? Warum verfallen diese Antigene, die doch vorwiegend den Lipoiden, Kohlehydraten und dem Eiweiß angehören, nicht dem fermentativen Abbau? In meiner Arbeit über den Mechanismus der Takatareaktion brachte ich den Vergleich mit einer geschädigten Maschine, die immer Produkte liefert von der ganz gleichen Schädigung. Würde man sich nun einzelne eiweißbildende oder umbildende Zellen so vorstellen, daß sie durch das Antigen geschädigt wurden, und zwar irreparabel, so würden durch diese Zellen das ganze Leben hindurch die Antikörper geliefert, die gerade dieser Schädigung entsprechen und deren Haftgruppen besonders auf das Antigen eingespielt sind. Meines Erachtens würde diese Vorstellung dem dauernden Wandel an allem Lebenden vielmehr gerecht werden.

Auch die *Agglutination* von Bakterien oder von roten Blutkörperchen wird bewirkt durch Bindung des Antikörpers, also Eiweiß, an die Oberfläche der Zellen. Diese werden gewissermaßen durch die Antikörper eingemauert und verlieren dadurch ihre eigenen Eigenschaften wenigstens zum Teil und nehmen die der Antikörper mit den Haftstellen derselben an, ähnlich wie bei den Schutzkolloiden oder der Hydratation ausgeführt wurde. Diese neuen Haftstellen können ihre Fangarme an andere ausstrecken, diese binden und es kommt durch die Masse schließlich zur Ausfällung mit den bekannten Folgen *in vivo* (z. B. Thrombose) und den sichtbaren bei Agglutinationsversuchen *in vitro*. In diesem Zusammenhang möchte ich auch auf die *Blutgruppen* hinweisen, ohne daß im Rahmen dieser Arbeit aber mehr als diese Andeutung gemacht werden kann. Hierher ist auch noch die *Blutkörperchensenkungsreaktion* zu zählen. Auf diese und die Agglutination soll nochmal bei den Methoden kurz eingegangen werden.

Die *toxischen* Produkte der Bakterien werden hauptsächlich an die Globuline gebunden, wie KYLIN durch Kataphoreseversuche für das Tetanus- und Diphtherietoxin nachweisen konnte. Man versteht, daß gerade bei Infektionskrankheiten, die oft mit einer mächtigen Invasion von Toxinen einhergehen, eine automatische Regulierung des Organismus einsetzt, diese Gifte zu binden dadurch, daß die Globuline oft sehr rasch vermehrt werden. Die Toxine, die in vieler Hinsicht mit den Antigenen zu vergleichen sind, werden dadurch ungiftig, daß sie nicht mehr als freie Gifte wirken können, da sie mit dem Eiweißmolekül nunmehr einen festen, großen Komplex darstellen, der nicht mehr ohne weiteres durch die Capillarwände dringen kann. Vielleicht sind durch die Haftung gerade die Gruppen blockiert, auf denen die Hauptgiftwirkung beruht.

b) Für die Beeinflussung der Wirkung bei den Wirkstoffen und Heilmitteln.

Das Kapitel der Haftfestigkeit einzelner Körper an die Serumproteine kann nicht abgeschlossen werden, ohne auf einen damit zusammenhängenden Punkt aufmerksam zu machen, nämlich die *Beeinflussung der Reaktionsfähigkeit des betreffenden Körpers*, sei es in abschwächender oder verstärkender Beziehung. Zum Verständnis führe ich *Beispiele aus der Chemie* an. Benzol ist ein chemisch sehr träger, wenig reaktionsfähiger Körper. Führt man nun OH, NH₂-Gruppen usw. ein, so wird er aufgelockert und nicht nur angreifbar an diesen Gruppen, sondern auch im Kern. Es wird gewissermaßen eine Auflockerung in dieser festen Mauer erzielt, so daß weitere Angriffe darauf sogar bis zu einer Sprengung dieses ursprünglich so festen Kernes führen können. Solche Beispiele und wahrscheinlich noch bessere ließen sich in größter Anzahl bringen und die organische Chemie hat sie sich in fast allen Synthesen zunutze gemacht, ja man kann sagen, dieses Vorgehen ist ein Hauptteil der organischen Chemie überhaupt.

Betrachten wir weiterhin die *Vorgänge des Auf- und Abbaues im Organismus*, soweit wir darin schon Einblick haben und die Erkenntnisse gesichert sind! Der Zucker wird vor Sprengung in zwei Teile phosphoryliert. Diese feste Bindung mit Phosphorsäure ist nichts anderes als eine Auflockerung der festen C-C-Bindung, eine Vorarbeit für das Ferment, so daß dies einmal Haftstellen vorfindet, weiterhin die Arbeit schon halb getan ist. Es braucht nur mehr die Bestandteile des Wassers H und OH anzulagern und die zuerst so stabile Sechsc-C-Atomkette reißt. Mir drängt hier sich immer wieder der Vergleich auf mit einem

Stab, der gebrochen werden soll. An beiden Enden kann man zunächst Griffe anbringen, um ihn besser packen zu können. Sie stellen ein Gewicht dar, wodurch schon eine gewisse Spannung in der Mitte des Stabes verursacht wird. Das Ferment hängt sich an die Griffe, HOH lagert sich zu den beiden Seiten der folgenden Rißstelle und es kommt schließlich zum Bruch. Bei diesen ständig ablaufenden Vorgängen in der Natur finden wir gar nichts Besonderes hinter einer C-C-Lösung, die doch im Reagensglasversuch so schwer stattfindet, genau so wie für den Chemiker eine C-N-Lösung im Reagensglas nichts Aufregendes darstellt. Wie wäre es, wenn man sich auch an den Gedanken einer etwas leichteren Trennung von C-C-Bindungen innerhalb des Eiweißmoleküls gewöhnen würde? Und wäre es nur als Arbeitshypothese?

Bei den *Serumeiweißkörpern* verhält es sich *ähnlich*. Es braucht sich ja gar nicht um eine so feste Bindung wie bei den obigen Beispielen zu handeln. Sie nehmen andere Körper an irgendeiner Haftstelle an sich, aber nicht nur um sie dann an einen Abladeort aus der Blutbahn zu werfen, sondern um sie für weitere Angriffe zu präparieren und so eine Fermentvorarbeit zu leisten. Denn viele Substanzen, die durch das Serumeiweiß befördert werden, fallen ja gar nicht der Ausscheidung anheim, sondern werden durch Spaltung schon *in der Blutbahn unschädlich gemacht*, die nützlichen Spaltprodukte verwertet und die unbrauchbaren *ausgeschieden*. Toxische Stoffe können, wie wir sahen, gerade an den Stellen gefunden werden, die die tiefere Ursache ihrer Schädlichkeit sind. Freilich ist auch der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß durch die Auflockerung auch einmal eine *Verstärkung der Giftwirkung* hervorgerufen werden kann, ja sogar dadurch erst Giftwirkung entsteht. Was sich so bei Giftstoffen unheilvoll auswirken kann, kann wieder bei *Heilmitteln* segensreich sein. Es kann die Wirkung erhöht oder abgeschwächt werden. Es ist vielleicht doch eine gewisse Änderung in den Serumproteinen der Grund mit, warum bei dem einen Kranken ein Arzneimittel gar nicht angreift, während beim anderen schon eine geringe Dosis die beste Wirkung erkennen läßt.

Sicher ist auch die Verstärkung oder Abschwächung des Einflusses von *Vitaminen* und *Hormonen* zu einem Teil an die Bindung und damit aktivere Reaktionsfähigkeit geknüpft. SCHITTENHELM weist z. B. darauf hin, daß bei eiweißreicher Ernährung das Thyroxin wirksamer ist. Das könnte man ohne weiteres damit erklären, daß mehr geeignetes, bindungsreicheres Serumeiweiß, also eine größere Variationsbreite der Haftstellen vorhanden wäre zu einer größeren Auflockerung des Moleküls und damit eben zu einer größeren Wirksamkeit. Sicher spielt auch die Lösungsfähigkeit des Serumeiweißes herein, da mit der größeren feindispersen Verteilung auch die Reaktionsfähigkeit wächst. Z. B. verhindert das Serum das Ausfallen von Körpern, die an und für sich sehr schwer löslich sind, wie Harnsäure, Cholesterin, Bilirubin usw.

8. Ort der Bildung und Schicksal der Serumproteine.

Aus all den zahlreichen Funktionen der Serumeiweißkörper, die wir bisher kennen gelernt haben, ist klar ersichtlich, daß sie zur Bindung jedes beliebigen anderen Körpers befähigt sind. Manchmal ist eine lockere Bindung, manchmal eine feste notwendig, die nicht mehr so leicht gelöst werden kann. Letzteres müssen wir oft verlangen, z. B. für die Toxine. Es muß also *eine Anpassung erfolgen, d. h. der Organismus muß über Mittel verfügen, rasch die geeigneten Serumeiweißkörper zu bilden*, wie wir bei Vermehrung der Globuline bei Infektions-

krankheiten ja schon gesehen haben. Es muß also einen *Ort oder mehrere im Organismus* geben, wo ein solcher auf Ab- oder Umbau bewerkstelligt werden kann.

Wenn wir aber nach diesem Ort suchen, so drängt sich zunächst die Frage auf: *Wo werden denn die Serumeiweißkörper überhaupt selbst gebildet?* Der Ort der Umbildung kann da nicht weit davon liegen, oder, was ja wahrscheinlicher ist, fällt mit diesem zusammen. Von den Fetten wissen wir, daß sie im Darm gespalten und größtenteils in der *Darmwand* wieder synthetisiert werden. Ältere Forscher, wie MATHEWS, nahmen dies auch von den Proteinen an. Heute wird diese Anschauung allgemein abgelehnt aus Erkenntnissen, die hauptsächlich über die Bildung des Fibrinogens gewonnen wurden. So rundweg möchte ich ja dieser Meinung nicht beipflichten, sondern zum mindesten diesen Gedankengang offenlassen, solange nicht die Unmöglichkeit ganz einwandfrei bewiesen ist. Wenn ich das Schrifttum über den heutigen Stand der Theorien über den Ort der Produktion der Serumeiweißkörper überblicke, so bestehen in großen Zügen zwei Richtungen, die sich zum Teil stark bekämpfen. Die einen davon, darunter besonders amerikanische Forscher, wie WHIPPLE, MANN und MAGATH, versuchen zu beweisen, daß allein der *Leber* diese Funktion zukommt. Die andere gruppiert sich um MORAWITZ, der einzig und allein dem *Knochenmark* produzierende und regulierende Funktionen für die Bluteiweißkörper zuschreibt.

Als Außenseiter sind HERZFELD und KLINGER zu nennen, daß der Ursprung der Eiweißkörper in *zerfallenden Körperzellen* (Leukocyten, Thrombocyten und Bindegewebe) gesehen werden muß. Nach SCHENCK sind Albumine und Globuline nicht Sekretionsprodukte einzelner Organe, sondern *Produkte des Zellstoffwechsels*, die jedoch vor anderen den Vorzug haben, daß sie nach Änderung der Bedürfnisse reversibel verwendbar sind. Auch der *Milz* wird eine gewisse Funktion im Eiweißstoffwechsel zugeschrieben. Ich selbst möchte hier mit vielen anderen mehr eine vermittelnde Stellung einnehmen und einem System, das den verschiedenen genannten Organen gemeinsam ist, die größte Bedeutung zuschreiben, nämlich dem *reticuloendotheliale System* (HEINLEIN, SIEGMUND, LEZLER und PAULICZKY).

Die Bildungsstätten dürften aller Wahrscheinlichkeit nach auch die *Orte der Umbildung* sein. An einen direkten Übergang von Albuminen zu Globulinen z. B. ohne Zuhilfenahme eines Organs (MOLL) glaube ich nicht, dagegen an eine solche unter Mitwirkung der umbildenden Organe. Diese Umbildung geht sehr rasch und bedeutet wahrscheinlich auch *gar keine große Arbeit*, wenn man annimmt, daß keine Veränderung bis in die Tiefe des Moleküls notwendig ist. Es ist ein ständiger Auf-, Um- und Abbau in den Serumproteinen, ein Ausdruck des Lebens derselben.

Diese ständige Verwandlung alles Lebenden bringt sofort eine andere Frage, nämlich nach der *Lebensdauer der Serumeiweißkörper*. Nach HEILMEYER beträgt diese bei einem einzelnen Erythrocyten etwa 4 Wochen. Auf Grund von Agglutinationsversuchen kommt KEILHACK zu der Annahme, daß man mit einer Lebensdauer der Serumeiweißkörper von etwa 3 Wochen rechnen muß. Diese beiden Zahlen liegen auffallend nah beieinander und haben eine große Wahrscheinlichkeit für sich, da ja die Eiweißkörper und die Formelemente des Blutes vielfach eine Einheit in physikalisch-chemischer Beziehung und ein funktionelles Ganzes bilden.

Was wird dann nach dieser Zeit aus den Serumproteinen? Sie wären also gleichsam nach Erfüllung ihrer Funktionen ein abgenutzter Schlackenstrom vergleichbar

mit einem Beil, das nach vielem Gebrauch seine Schärfe verloren hat. Wenn man bei diesem Vergleich bleibt, so ist ohne viel Phantasie begreiflich, daß man dieses Beil wieder schärfen kann. Auf die Eiweißkörper übertragen hieße dies, daß ihnen die *normalen Funktionen* an den Bildungs- und Umwandlungsstätten *wieder verliehen* werden kann. Wenn man aber noch teleologischer denkt, so könnte man annehmen, daß sie so, wie sie als „abgenützte“ Proteine vorliegen, irgendwo anders z. B. in den Zellen gerade die brauchbare Form haben und hier weitere Dienste versehen können. Damit müssen wir uns aber von selbst mit der Frage befassen, *ob Eiweißkörper* als Ganzes überhaupt in die *Zellen eindringen* können.

Zelleiweiß und Serumeiweiß stehen dauernd in enger Berührung miteinander. Man sollte glauben, daß sich der Austausch zwischen Protoplasma und Blut auch auf ganze Eiweißkörper erstreckt. Nach EPPINGER tritt eine, wenn auch nur sehr eiweißarme, Flüssigkeit aus dem Blut in die Gewebe. Auch NONNENBRUCH glaubt an einen Eiweißstrom und Ausstrom. BENNHOLD scheint kein Freund vom Serumeiweiß als Nahrungsmittel für die Zellen zu sein, wenn auch sicher damit seiner außerordentlich wichtigen Entdeckung von der Transportfunktion der Eiweißkörper nicht Abbruch getan wäre. Uns scheint aus Zweckmäßigkeitsgründen die Wahrscheinlichkeit doch sehr groß.

Man könnte weiter das Beil auch umschmelzen und wieder ein neues formen, oder etwas anderes daraus machen oder sein Material benützen zur Herstellung eines anderen Beiles zusammen mit Material, das irgendwo anders herkommt. Das Serumeiweiß könnte also wieder *in kleinere Bruchstücke zerlegt* und diese wieder *zu einem neuen Eiweißmolekül aufgebaut* werden, sei es mit seinem Material allein oder zusammen mit neuzugeführtem. Ein Teil kann bis zu den Aminosäuren abgebaut werden und dann dem Schicksal dieser verfallen, d. h. verbrannt oder zur Synthese benützt werden. Sicher ist, daß normalerweise fast kein Serumeiweiß ausgeschieden wird.

Dagegen kann man an eine *direkte Verwendung* ohne vorherige Aufspaltung zu den Aminosäuren *für alle möglichen prosthetischen Gruppen* bei Hormonen, Fermenten und Vitaminen denken, für die Bildung des Globulins im Hämoglobin und anderen Chromoproteiden, für die Nucleoproteide, Glucoproteide und besonders für die Schleimstoffe, die vielfach den Körper verlassen. Auch die Möglichkeit einer *Bildung festerer Eiweißstoffe*, wie es die Organe darstellen, durch kolloidale Zustandsänderung ist gegeben.

Alle diese hier skizzierten Vorgänge erfordern ein *regulierendes Moment*. Bei dem fein differenzierten Organismus des Körpers ist es gar nicht wahrscheinlich, daß der Impuls und die Ausführung immer nur von der Zelle des umbauenden Organs ausgeht. Dieses dürfte nur das Erfolgsorgan darstellen. Die Serumeiweißbildung und Umbildung — nach KEILHACKS ungefähren Berechnungen soll der Mensch täglich etwa 6—10 g Bluteiweiß umsetzen — stellt allein und erst mit dem Eiweißstoffwechsel zusammen, mit dem diese sicher eng gekuppelt sind, ein so großes Geschehen im Körper dar, daß man ähnlich wie beim Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel an eine übergeordnete *zentrale und hormonale Steuerung* glauben muß. Es wurde nicht viel darüber geschrieben. Nach BENNHOLD sprechen manche Beobachtungen dafür, daß das vegetative Nervensystem eine erhebliche Rolle dabei spielt. Wie schon erwähnt, suchen für manche Fälle BARÁTH und auch PODHRADSKY die Regulierung in einem übergeordneten Zentrum und ihre Vermittlung durch Hormone. Hier muß unbedingt eine neuere Arbeit von LIANG

TSE YENG und SIN-WAI WU erwähnt werden. Beim hungernden Hund fanden sie, daß im Serum desselben eine Substanz ist, die die Eiweißschollen, also das gespeicherte Lebereiweiß, einer Ratte, zum Verschwinden bringt. Es würde also regulierend in den Eiweißstoffwechsel eingreifen. Auf Grund vieler Versuche nehmen die beiden chinesischen Forscher an, daß das produzierende Organ der Hypophysenvorderlappen sei. Das Hormon nennen sie *Eiweißstoffwechselhormon* in Anlehnung an die von ANSELMINO und HOFFMANN gefundenen Fett- und Kohlehydratstoffwechselhormone.

9. Bestimmungsmethoden.

Die Erscheinungsformen der Serumproteine sind überaus mannigfaltige. Es können die absoluten Gesamtwerte und die relativen Zahlen zwischen Albuminen und Globulinen schwanken. Erkennbar ist dies an der verschieden leichten Überführbarkeit von dem Sol- in den Gelzustand. Diese quantitativen Verschiebungen gehen oft einher mit qualitativen Unterschieden im Bau des Serumeiweißes und finden ihren Ausdruck in der wechselnden Bausteinmenge. Oft sind vielleicht bloß einige, mit größeren Mitteln kaum meßbare Veränderungen der Haftstellen vorhanden, ein Wandern einiger derselben mehr in das Innere des großen Moleküls, kurz das Bild der Serumeiweißkörper kann dauernd wechseln. Diesen Wechsel nachzuweisen und in Zahlen festzuhalten, ist das erste Ziel in der *methodischen Untersuchung* dieser Körperklasse. Gerade die Methoden brachten oft wieder neue Erkenntnisse über den Feinbau und die Physiologie derselben und dieser Fortschritt gab seinerseits wieder Anstoß zur Verfeinerung der Methode. Darum sollen auch die wichtigsten davon Erwähnung finden.

Die älteste und am besten bekannte ist die quantitative *Bestimmung der Albumine und Globuline* durch Fällung mit einer bestimmten Konzentration von Natriumsulfat. Diese Methode führte ja schließlich auch zur Namensbenennung, indem der leicht ausfällbare Teil Globuline, der in Lösung bleibende Albumine genannt wurde. Sie beruht auf der verschieden starken Fähigkeit den Sol- in den Gelzustand überzuführen, was je nach der Ladung und Hydratation des einzelnen Anteiles verschieden ist. Albumine haben größere Ladung und größere Wasserhülle und fallen deshalb weniger rasch als Globuline. So grob dieses Verfahren ist, so hat die Medizin daraus doch wertvolle Schlüsse ziehen können, so daß die Methode auch heute noch allgemein in die klinisch-chemische Untersuchung eingereicht ist. Eine Zusammenstellung über die verschiedenen Arten der Ausführung findet man bei HATZ.

Mehr für wissenschaftliche Untersuchungen wurde dann als zweites Verfahren die *Hydrolyse mit nachfolgender quantitativer Aminosäurenbestimmung* durchgeführt. Bei normalen Seren, d. h. bei Seren von gesunden Menschen konnte man meistens zwischen den einzelnen kaum Unterschiede feststellen, die nicht mit den Schwankungen des Bestimmungsverfahrens hätten erklärt werden können. Sicher sind auch hier, wenn auch geringe Verschiedenheiten in der Quantität der einzelnen Bausteine vorhanden, die mit unserer heutigen Methodik nicht zu erfassen sind. Aus der Tatsache, daß jeder Mensch sein arteigenes Eiweiß und natürlich auch Serumeiweiß aufbaut, geht dies jedenfalls am besten hervor. In pathologischen Seren konnte SCHÖRNER, wie schon erwähnt, bei verschiedenen Krankheiten eine Vermehrung einzelner Aminosäuren finden und besonders an unserer Klinik erbrachten wir den Beweis, daß bei stark takatapositiven Seren Erhöhung oder Erniedrigung einzelner Bausteine der Serumproteine eintritt,

die nicht der Methode in die Schuhe geschoben werden können. Es werden wahrscheinlich alle Variationen zwischen normal und starker Verschiebung eventuell sogar Fehlen eines Bausteines durchlaufen werden können je nach der Krankheit, Eiweißzufuhr und anderen Bedingungen. Für klinische Zwecke dürfte in absehbarer Zeit jedoch eine Gesamtbausteinanalyse kaum Bedeutung erlangen, dagegen vielleicht eine teilweise oder Bestimmung einer einzelnen Aminosäure.

Anders ist es mit dem *Farbstoffbindungsvermögen* der Serumproteine. Diese Domäne BENNHOLDS ist in jeder Beziehung des Ausbaus fähig und würdig. Sie ist in einem Fall schon längst Allgemeingut der klinischen Untersuchung geworden, ohne daß man sich aber bewußt wurde, daß dabei Veränderungen der Serumeiweißkörper im Vordergrund stehen. Es handelt sich um die direkte Bilirubinbestimmung nach HIJMANS VAN DEN BERG. Dieser natürliche Farbstoff haftet je nach der Beschaffenheit des Eiweißmoleküls, von dem er transportiert wird, mehr oder weniger fest, was eine leichtere oder schwierigere Ablösung davon bedingt. Bei normalem Serum ist die Haftfestigkeit groß, bei veränderten Serumproteinen, wie es im Gefolge von Leberschädigungen vorkommt, gering. Wir kamen in unseren Versuchen deshalb zu der Schlußfolgerung: Direkt positives Bilirubin ist ein feiner Indicator einer Leberschädigung in Richtung Störung des Eiweißumbaues. Gerade der „embatische Effekt“ BENNHOLDS, d. i. die Fähigkeit der Serumeiweißkörper grobdispersen Farbstoffen das Eindringen in die Gelatine zu erschließen, erscheint mir geeignet, für die Klinik dienstbar gemacht zu werden.

Daß *Flockungsreaktionen* trotz der Menge des Eiweißes im Serum erst so spät zur Einführung gelangten, muß einen wundernehmen. Wenn es auch an Versuchen darüber nicht gefehlt hat (DARANYI, MÜNDEL, SACHS-KLOPSTOCK, MATÉPHY, WELTMANN), so verbreitete sich doch erst vor wenigen Jahren die *Takatareaktion*, die von JEZLER auf das Serum übertragen wurde, allgemein in der klinischen Untersuchung. Sie beruht darauf, daß zu arithmetischen Serumverdünnungen Sublimat bei alkalischem p_H zugesetzt wird, so daß wie bei fast allen Liquorkolloidreaktionen zwei Kolloide aufeinander einwirken: Kolloidales HgO und die Kolloide der Serumeiweißkörper. Das Quecksilberkolloid ist immer dasselbe, so daß ein positiver Ausfall der Reaktion, also Flockung, eine Veränderung des vorhandenen Eiweißkolloids anzeigen muß. Durch systematische Untersuchungen in unserer Klinik konnten wir den Mechanismus weitgehend aufklären, indem wir nicht bloß fanden, daß der Grund einer positiven Reaktion auf einer Verschiebung der Eiweißkörper nach der gröber dispersen schon von vorneherein ausflockungsbereiten Seite hin (Globulin) beruht, sondern auch, daß diese Verschiebung auch mit einer quantitativen Veränderung in den Bausteinen einhergeht. Der positive Ausfall gerade bei besonderen Krankheiten läßt den Schluß zu, daß es sich um Krankheiten der eiweißbildenden und umbildenden Organe handelt (vorwiegend Leber und Knochenmark), ja, daß man sogar weiter eine Schädigung einzelner Zellpartien (Parenchym) folgern kann.

Verhältnismäßig gut hat sich auch das WELTMANNsche *Koagulationsband* in der Klinik eingeführt und wahrscheinlich hat nur die Konkurrenz der älteren Takatareaktion seine weitere Verbreitung verhindert, vielleicht auch die etwas umständlichere Methodik. Es ist ebenfalls eine Flockungsreaktion und zwar eine Hitzekoagulation unter Zusatz eines anorganischen Elektrolyten, durch den eine Umladung oder Entladung des Eiweißes bewirkt wird. Die Serumverdünnung

ist hier 1:50, also die Verdünnung, die wir schon als besonders aufflockungsbereit kennengelernt haben, was vermutlich durch Zusammentritt kleinerer Teilchen zu größeren Aggregaten eintritt. Diese Konzentration des Serums ist im Gegensatz zur Takatareaktion in jedem Röhrchen beibehalten, dagegen variiert die Calciumchloridzugabe in arithmetischer Reihe, so daß gewissermaßen die Elektrolytmenge bestimmt wird, die gerade noch zur Ausflockung ausreicht. Wir begannen hier ebenfalls zunächst mit dem Studium über das Wesen der Reaktion (DIRR und LOGEL), weil wir der Meinung sind, daß eine richtige Anwendung und einwandfreie Schlußfolgerung am besten bei Kenntnis der Grundlage eines Reaktionsverlaufes gewährleistet ist. Es ist wie bei chemischen und auch sonstigen Arbeiten: Bevor die Arbeit begonnen wird, muß die Apparatur und das Handwerkszeug in Schuß sein. Im allgemeinen decken sich die Ergebnisse aus dem WELTMANNschen Koagulationsband mit denen der T.R. Ein wesentlicher Unterschied und damit auch Fortschritt ist aber, daß auch eine Verschiebung in Richtung Flockungsverhinderung erfaßt werden kann, was für manche Erkrankungen charakteristisch ist.

Während man diese Reaktionen alle durch Zugabe wohl definierter chemischer, meist anorganischer Substanzen hervorrufen kann und sie also verhältnismäßig ein noch grobes Verfahren darstellen, werden durch die sog. „serologischen“ wieder andere, feinere Strukturunterschiede der Serumeiweißkörper beleuchtet. Da ich die Einteilung der Reaktionen auf Grund des Wesens, auf dem sie nach dem Stand der heutigen Forschung beruhen, vorgenommen habe, möchte ich auch die *Blutkörperchensenkungsreaktion* in diese Reihe einordnen. V. ZÁRDY und v. FARKAS fanden, daß sich die Senkungsgeschwindigkeit ungefähr proportional dem Fibrinogen- und Globulingehalt und umgekehrt proportional dem Albumingehalt des Plasmas ändert. Eine hohe Senkung kann bedingt sein 1. durch Fibrinogenvermehrung allein, 2. durch starke Globulinvermehrung allein, 3. durch Vermehrung dieser beiden zusammen. Fibrinogenvermehrung überwiegt meist bei akuten Krankheitszuständen, bei chronischen tritt die Globulinzunahme und Anämie stark hervor, wobei sogar eine Fibrinogenvermehrung fehlen kann (REICHEL). Albuminvermehrung wirkt der Senkungsgeschwindigkeit entgegen. Zweifellos besteht also oft eine Abhängigkeit vom Zustande der Serumproteine. Wie kann man sich das erklären? Einen verschwindend geringen Grund zu der B.S.R. sehen wir in der Änderung der Viscosität, hervorgerufen durch die Änderung der Eiweißkörperkonzentration. Der Hauptgrund liegt aber in einer *Veränderung der Blutzellen*.

Normal sind sie gut suspendiert und gehorchen der Schwerkraft, hydrodynamischen Gesetzen makroskopischer Körper usw. Die Sedimentationsgeschwindigkeit hängt besonders vom „Verteilungsvolumen“ ab, das ist das Volumen, in dem die Gewichtseinheit des zerteilten Stoffes verteilt ist. Damit verwandt ist das Sedimentvolumen. Insbesondere zwei Variable sind für die Größe des Sedimentvolumens maßgebend: 1. die elektrische Ladung, 2. die Dicke der Lyosphäre, also dieselben Faktoren, die auch das Haften der Teilchen aneinander beeinflussen bzw. dieselben Faktoren, die wir bei Kolloiden kennen. Das Kolloidmolekül ist umgeben von einer gewissen Wasserhülle und hat eine bestimmte elektrische Ladung. Je kleiner die Wasserhülle, und je kleiner die Ladung, desto größer die Tendenz zur Ausflockung. Die Größe der Wasserhülle hängt wieder ihrerseits weitgehend von der Ladung ab. Davon machen wir ja Gebrauch bei der Überführung vom Sol- in den Gelzustand. Ähnlich könnten

wir uns die Blutzellen in der Blutflüssigkeit vorstellen. Sie haben alle gleichsinnig negative Ladung, mit der sie sich dauernd abstoßen, und eine große Wasserhülle und bilden so stabile Suspensionen. Nunmehr treten je nach den Krankheiten Antikörper in verschiedener Menge mit mehr oder weniger stark positiver Ladung auf, die sich um einzelne Blutzellen herumlagern, deren Ladung aufheben und ihnen teilweise sogar ihre eigene Ladung aufdrücken. Wir haben jetzt teils positiv, teils negativ geladene Zellen. Sie stoßen einander nicht mehr ab, sondern ziehen sich an, verkleben und sinken rascher zu Boden. In dieser Richtung liegt meines Erachtens die beste Erklärung für die B.S.R., wenn sie auch das Wesen noch nicht bis in die letzten Einzelheiten aufdeckt.

Damit sind wir an einem Punkt, der sicher als erster für die Erklärung jeder anderen serologischen Reaktion berücksichtigt werden muß, nämlich die *Aufhebung der schützenden elektrischen Sphäre und als Folge davon der Angreifbarkeit der Zellen in irgendeiner Richtung*, sei es nun Auflösung der Zellmembran (Hämolyse) oder Antigen-Antikörperreaktion und nachfolgende Flockung. Auf dieses spezifische Gebiet will ich nicht weiter eingehen. Das Verständnis der Immunitätsreaktion ist durch Einführung chemischer Untersuchungsmethoden in die Serologie stark gefördert worden. Für die Chemie der Eiweißstoffe des Serums haben serologische Untersuchungen besondere Bedeutung und werden stets als Methoden für die Aufklärung feinerer chemischer Strukturunterschiede im jeweiligen Serumeiweiß dienen.

10. Schluß.

Der Hinweis auf die Methoden des Nachweises von Serumeiweißveränderungen stellt schon eine teilweise *Zusammenfassung* unserer Ausführungen dar. Wir gingen von theoretischen Überlegungen über den Bau der Serumproteine aus, sahen im Molekül Atomgruppen, die zu chemischen Bindungen aller Art befähigt sind, lernten im kolloidalen Charakter besondere physikalisch-chemische Eigenschaften kennen und suchten aus dem besonderen Ort des Daseins der Eiweißkörper, nämlich dem Blut des lebenden Organismus, wieder besondere Aufgaben abzuleiten.

Die Serumeiweißkörper sind die ordnende Polizei im Organismus. Ihre Anpassungsfähigkeit an die Notwendigkeiten der Aufrechterhaltung des physikalischen Gleichgewichtes (kolloidosmotischer Druck, Wasserbindungsvermögen usw.) tritt vielleicht ein wenig zurück hinter der mehr chemischen Tätigkeit als Transporteur vieler Stoffe, als Muttersubstanz für die Antikörper, als Zerstörer von Toxinen und als Wegbereiter für viele Reaktionen, teils zur Beschleunigung, teils zur Verlangsamung derselben. Das Wort SCHITTENHELMs, das er beim Vergleich der verschiedenen Nahrungsstoffe ausgesprochen hat, wird auch hier noch für lange Zeit Geltung haben: „*Im Vordergrund des Interesses steht entschieden das Eiweiß und seine Bausteine.*“

Absichtlich habe ich das Schrifttum nicht zuviel zu Hilfe genommen, sondern aus eigenen Versuchen und eigenen Vorstellungen mir ein Gebäude über die Serumproteine zurecht gezimmert, da ich mich von Beeinflussung möglichst frei halten wollte. Es wäre auch gar nicht möglich gewesen, alle einschlägigen Schriften heranzuziehen bei der jetzt schon bestehenden außerordentlichen Fülle. Das ist ein hoffnungsvolles und erfreuliches Zeichen dafür, daß vielleicht doch schon der Zeitpunkt nahe ist, von dem EMIL FISCHER eingangs spricht, wo ein Zusammenwirken von Biologie und Chemie erfolgreich ist.

VI. Über die Entstehung des Herzinfarkts¹.

Von

ROBERT SCHWAB und KURT GÖPFERT-Würzburg.

Inhalt.

	Seite
Literatur	297
Einleitung	312
I. Anatomie und Pathologie des Coronarsystems.	313
1. Phylognese und Ontogenese der Kranzgefäße	313
2. Anatomie der Kranzgefäße	318
3. Pathologische Anatomie des Myocardinfarktes	322
II. Funktionelle Pathologie der Coronardurchblutung	326
III. Entstehungsmechanismus des Herzinfarktes.	335
1. Obturierende Gefäßerkrankungen. Sauerstoffmangelkrankheiten	335
2. Thrombose und Embolie	342
3. Neuroregulatorische Störungen der Coronardurchblutung als Grundlage für den Myocardinfarkt	346
Schluß	350

Literatur.

- ANITSCHKOW: Über die Wirkung von Giften auf die Coronargefäße des isolierten Menschenherzens bei verschiedenen Erkrankungen. *Z. exper. Med.* **36**, 236 (1923).
- ANREP: Regulation of coronary circulation. *Physic. Rev.* **6**, 596 (1926).
- Neue Untersuchungen über Physiologie u. Pharmakologie der Kranzgefäße. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **138**, 119 (1928).
- and HÄUSSLER: The coronary circulation. *J. of Physiol.* **65**, 537 (1928); **67**, 299 (1929).
- and KING: The significance of the diastolic and systolic bloodpressures for the maintenance of coronary circulation. *J. of Physiol.* **64**, 341 (1928).
- and SEGALL: The regulation of the coronary circulation. *Heart* **13**, 239 (1926).
- ANTOPOL and KUGEL: Anormaler Ursprung der linken Arteria coronaria circumflexa. *Amer. Heart J.* **8**, 802 (1933).
- APPELBAUM and NICOLSON: Occlusive diseases of the coronary arteries. An analysis of the pathological anatomy in 168 cases. *Amer. Heart J.* **10**, 662 (1935).
- ARNAVLJOVEČ u. SLAVKOVIČ: Coronarthrombose und Myocardinfarkt. *Ref. Z. Kreislauforsch.* **1938**, 430.
- ASCHENBRENNER: Magenblutung und Anoxie des Herzmuskels. *Z. klin. Med.* **127**, 160 (1935).
- ASCHOFF: Über Atherosklerose. Vorträge über Pathologie, 62 (1925).
- ATZLER u. LEHMANN: Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Gefäße. *Pflügers Arch.* **190** (1921); **193** (1922); **197** (1922).
- AUBERTIN et HORREAU: Infarctus du myocard et claudication intermittente. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* III s. **54**, 840 (1938).
- AVERBUCK: The differentiation of acute coronary artery thrombosis from pulmonary embolization. *Amer. J. med. Sci.* **187**, 391 (1934).

¹ Aus der Inneren Abteilung des Julius-Spitals Würzburg. Leitung: Professor Dr. A. FOERSTER.

- BAKER and WILLIUS: Coronary thrombosis among women. *Amer. J. med. Sci.* **196**, 815 (1938).
- BALL: The occurrence of heart-block in coronary artery thrombosis. *Amer. Heart J.* **8**, 327 (1933).
- BARACH and LEVY: Oxygen in the treatment of acute coronary occlusion. *J. amer. med. Assoc.* **103**, 1690 (1934).
- DE BARENNE: Über eine Methode zur genauen Bestimmung des gesamten Coronarkreislaufes. *Pflügers Arch.* **188**, 281 (1921).
- BARKROFT and DIXON: The Gaseous metabolism of the mammalian heart. *J. of Physiol.* **35**, 182 (1907).
- BARNES: Electrocardiogram in myocardial infarction. *Arch. int. Med.* **55**, 457 (1935).
- and BALL: The incidence and situation of myocardial infarction in 1000 consecutive postmortem examination. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 215 (1932).
- BARTELS and SMITH: Gross cardiac hypertrophy in myocardial infarction. *Amer. J. med. Sci.* **184**, 452 (1932).
- BEAN: Infarction of the heart. A morphological and clinical appraisal of 300 cases. I. *Amer. Heart J.* **14**, 684 (1937).
- BECK and MORITZ: Production of a collateral circulation to the heart. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 759 (1935).
- and TICHY: The production of a collateral circulation to the heart. An experimental study. *Amer. Heart J.* **10**, 849 (1935).
- BEDZOLD v.: Von den Veränderungen des Herzschlages nach Verschließung der Coronararterien. Untersuchungen aus dem Physikalischen Laboratorium Würzburg, Teil I, S. 256, 1867.
- BELL and PARDEE: Coronary thrombosis. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1555 (1930).
- BELLET u. Mitarb.: Ernährung des Myokards auf dem Wege über Thebesische Gefäße im Herzen. *Arch. int. Med.* **51**, 112 (1933).
- BENNET: The development of the blood supply to the heart on the embryo pig. *Amer. J. Anat.* **60**, 27 (1937).
- BENNINGHOFF: Das Herz. In *Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere*, Bd. VI, S. 467. 1933
- BÉRARD: Les données actuelles de la thyroïdectomie totale dans l'angine de poitrine. *Presse méd.* **1938 I**, 102.
- BERGMANN v.: Erstickung im Herzmuskel als Ursache der Angina pectoris. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1378.
- Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1936.
- BERL: Total thyroïdectomy for intractable heart disease. Summary of two and one-half years surgical experience. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1104 (1935).
- BETHE: In *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* von BETHE-BERGMANN, Bd. VII 1, S. 33f.
- BICKEL: Le traitement de l'infarctus du myocarde. *Paris méd.* **1933 I**, 388.
- et MOZER: L'infarctus perforant de la cloison interventriculaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III*. s. **51**, 1564 (1935).
- BIELING: Cholecystopathie and Angina pectoris abdominalis. *Med. Welt* **1937 I**, 537.
- BISHOP u. Mitarb.: Stenosis of the coronary arteries. *Internat. Clin.* **2**, Ser. 43, 33 (1933).
- BITZER: Observations on the effect of sudden changes in arterial tension in angina pectoris. *Ann. int. Med.* **9**, 1120 (1936).
- BLAND, WHITE and GARLAND: Congenital anomalies of the coronary arteries: Report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy. *Amer. Heart J.* **8**, 787 (1933).
- BLOCH: Angina pectoris und Anämie. *Wien. Arch. inn. Med.* **26**, 143 (1935).
- BLUM u. GROSS: Technic of experimental coronary sinus ligation. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **87**, 583 (1936).
- BLUMGART and Mitarb.: Experimental studies on the effect of temporary occlusion of coronary arteries in producing persistent electrocardiographic changes. *Amer. J. med. Sci.* **194**, 493 (1937).
- BOAS and DONNER: Coronary artery disease in the working classes. *J. amer. med. Assoc.* **98**, 2186 (1932).
- BODO: „Heart-tonics“ — heart-tone and coronary circulation. *J. of Physiol.* **64**, 365 (1928).

- BOCHDALEK: Anormaler Verlauf der Kranzarterien des Herzens. *Virchows Arch.* **41**, 260 (1867).
- DE BOER: Über die Folgen der Sperrung der Kranzarterien für das Entstehen von Kammerflimmern. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **143**, 20 (1924).
- BÖGER u. PARADE: Coronarembolie. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 724.
- BÖHMIG: Morphologische Untersuchungen zur Herzmuskelfunktion. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1816.
- BOGAERT, VAN u. SCHERER: A propos du diagnostic differential de la thrombose pulmonaire et coronaire. Observation clinique, électrocardiographique et anatomique. *Arch. Mal. Coeur* **28**, 714 (1935).
- BOHNENKAMP: In Lehrbuch der pathologischen Physiologie.
- BOHNING, JOCHIM and KATZ: The Thebesian vessels as a source of nourishment for the myocardium. *Amer. J. Physiol.* **106**, 183 (1933).
- and KATZ: Unusual changes in the electrocardiograms of patients with recent coronary occlusion. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 39 (1933).
- BORAK: Zwerchfellveränderungen bei Coronarverschluß. *Wien klin. Wschr.* **1936 II**, 939.
- BORGARD: Zur Erkennung der Coronarsklerose. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1133.
- BORK: Über Kranzadersklerose. *Virchows Arch.* **262**, 646 (1926).
- BOROS, v. u. v. FERNBACH: Electrocardiogramme des infolge von Coronarthrombose absterbenden Herzens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 442 (1933).
- BOSCO: Die topographische Diagnose des Myocardinfarktes. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **80**, 238 (1935).
- Eine neue Auffassung der Coronargebiete und ihre klinische Wichtigkeit. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **84**, 688 (1936).
- Der arterielle Coronarkreislauf anatomischer Grundlage semiol. Untersuchungen. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **85**, 48 (1936).
- Die klinische Voraussage bei akutem Coronarverschluß. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **95**, 152 (1938).
- BOYD and WEBLOW: Coronary thrombosis without pain. *Amer. J. med. Sci.* **194**, 814 (1937).
- BRAUNBEHRENS, v.: Die Herzmuskelschwiele und das Herzaneurysma. *Fortschr. Röntgenstr.* **50**, Kongr. **15**, 21 (1934).
- BREED and FAULKNER: Errors in the clinical application of electrocardiography. *Ann. int. Med.* **10**, 58 (1936).
- BRILL: Coronary artery disease and angina pectoris. *Ann. int. Med.* **12**, 365 (1938).
- BRÖMSER: Untersuchungen über die Messung der Stromstärke in Blutgefäßen. *Z. Biol.* **88**, H. 3.
- u. RANKE: Die physikalische Bestimmung des Schlagvolumens des Herzens. *Z. Kreislaufforsch.* **25**, 11 (1933).
- BRÜCKNER: Coronarinsuffizienz. *Med. Klin.* **1937 II**, 1673.
- BRUENN and Mitarb.: Notes on cardiac pain and coronary disease. Correlation of observations made during life with structural changes found at autopsy in 476 cases. *Amer. Heart J.* **11**, 34 (1936).
- BRUNN: Ruptur des Herzens. *Münch. med. Wschr.* **1922 II**.
- BÜCHNER: Die Rolle des Herzmuskels bei der Angina pectoris. *Beitr. path. Anat.* **89**, 644 (1932).
- Über Angina pectoris. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1737.
- Über Wesen und Ursache der Angina pectoris. *Z. ärztl. Fortbild* **31**, 460 (1934).
- Die Deutung des EKGs bei den Durchblutungsstörungen des Herzmuskels. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1713.
- Die Coronarinsuffizienz. Leipzig u. Dresden: Theodor Steinkopff. 1939.
- u. v. LUCADOU: Elektrokardiographische Veränderungen und disseminierte Nekrosen des Herzmuskels bei experimenteller Coronarinsuffizienz. *Beitr. path. Anat.* **93**, 169 (1934).
- WEBER u. HAAGER: Coronarinfarkt und Coronarinsuffizienz. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- BUERGER: Thromboangiitis. *Amer. J. med. Sci.* **1910**.
- CAMPBELL: The influence of gallbladder and other infections on the incidence of coronary thrombosis. *Brit. med. J. Nr.* **3928**, 781 (1936).
- CATALDI: Sull'occlusione lenta delle arterie coronarie. *Policlinico, sez. med.* **39**, 152 (1932).

- CHAVEZ u. MENDEZ: Die Lokalisationsdiagnose des Myocardinfarktes. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **84**, 166 (1936).
- CHINI: Über einige Beziehungen zwischen dem Herzalternans und den Veränderungen des Coronarkreislaufes. Klin. Wschr. **1935 II**, 1208.
- CHRIST: Experimentelle Kohlenoxydvergiftung. Herzmuskelnekrosen und Elektrokardiogramm. Beitr. path. Anat. **94**, 111 (1934).
- CLERC: L'obstruction coronarienne aigue. J. Méd. franç. **19**, 2 (1930).
- COELHO: La tachycardie ventriculaire paroxystique dans l'infarctus du myocarde. Etude de deux cas. Arch. Mal. Coeur **25**, 301 (1932).
- COHNHEIM u. v. SCHULTESS-RECHBERG: Über die Folgen der Kranzarterienverschließung für das Herz. Virchows Arch. **85** (1881).
- CONDORELLI: Die Ernährung des Herzens und die Folgen ihrer Störung. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff (1932).
- COOKSEY: Coronary thrombosis. Follow-up studies with especial reference to prognosis. J. amer. med. Assoc. **104**, 2063 (1935).
- COTTON u. Mitarb.: Discussion on the treatment of angina pectoris. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **82**, 424 (1935).
- COW: Some reactions of surviving arteries. J. of Physiol. **42**, 132 (1911).
- COWAN: The prognosis after infarct of the heart. A clinical study. Lancet **1936 I**, 356.
- DELIUS u. REINDELL: Grundsätzliches zur Bewertung des Elektrokardiogramms bei Gesunden und Kranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **181**, 68 (1937).
- DENNIG: Ein Fall von Papillarmuskelzerreißen. Dtsch. Arch. klin. Med. **96**, 164 (1909).
- DIETRICH: Elektrokardiogramm und Coronardurchblutung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1932**, 525.
- Kranzgefäßsklerose und Herzinfarkt nach Analyse eines Einzelfalles. Frankf. Z. Path. **48**, 456 (1935).
- Die Bedeutung der Elektrokardiographie für die Therapie der Herzkrankheiten. Ther. Gegenw. **77**, 148 (1936).
- u. SCHWIEGK: Angina pectoris und Anoxie des Herzmuskels. Z. klin. Med. **125**, 195 (1933).
- DONZELOT: Diagnostic clinique et pronostique de l'infarctus du myocarde. Bull. méd. **1934**, 405.
- DRESSLER: Klinische Elektrokardiographie. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932.
- Die Bedeutung der Elektrokardiographie für die Diagnostik der Herzmuskelerkrankungen. Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 1069.
- DUCRET: Die Dehnungseigenschaften der Coronar- und Splanchnicusarterien. Pflügers Arch. **225**, 669 (1930).
- DUNIS u. KORTH: Beurteilung eines pathologisch veränderten ST-Zwischenstückes im EKG. Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1291.
- DURANT: The occurrence of coronary thrombosis in young individuals. Ann. int. Med. **10**, 979 (1937).
- EDEIKEN and WOLFERTH: Persistent pain in the shoulder region following myocardial infarction. Amer. J. med. Sci. **191**, 201 (1936).
- EDENS: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin 1929.
- Pathogenese und Klinik der Angina pectoris. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**, 262.
- EGEDY u. KELEMAN: Die Wirkung der intraperikardialen Drucksteigerung auf den Coronarkreislauf. Ref. Z. Kreislaufforsch. **1938**, 659.
- EISELSBERG, v.: Angina pectoris und Allergie. Klin. Wschr. **1934 I**, 619.
- ELLIOT: Clinical aspects of circulatory dynamics in arterial hypertension. Ann. int. Med. **10**, 194 (1936).
- and EVANS: Clinical and electrocardiographic picture of coronary occlusion produced by ruptured aneurysm of the abdominal aorta. Amer. J. med. Sci. **191**, 196 (1936).
- ENKLEWITZ: Diabetes and coronary thrombosis. An analysis of cases which came to necropsy. Amer. Heart J. **9**, 386 (1934).
- EPPINGER, KAUNITZ u. POPPER: Die seröse Entzündung. Berlin 1935.
- ESCHBACH: Die klinische Diagnose des akuten Coronarverschlusses und des Herzinfarktes. Z. Kreislaufforsch. **25**, 817 (1933).
- ESSER: Ausgedehnter, frischer Myocardinfarkt ohne Angina pectoris. Z. Kreislaufforsch. **24**, 34 (1932).

- EVANS, LORATT and STARLING: The part played by the lungs in the oxidative process of the body. *J. of Physiol.* **46**, 413 (1913).
- FABER: Die Arteriosklerose. Jena 1912.
- FALEIRO: Beitrag zur Frage der Lokalisation und Prognose des Herzvorderwandinfarktes mit Hilfe des Elektrokardiogramms. *Z. klin. Med.* **130**, 808 (1936).
- FAULKNER and HAMILTON: The electrocardiogram in diabetic coma. *Amer. Heart J.* **8**, 691 (1933).
- FELDMAN: The initial ventricular complex of the electrocardiogram in coronary thrombosis. *Ann. int. Med.* **9**, 1714 (1936).
- FEIL: Preliminary pain in coronary thrombosis. *Amer. J. med. Sci.* **193**, 42 (1937).
- and SIEGEL: Electrocardiographic changes during attacks of angina pectoris. *Amer. J. med. Sci.* **175**, 255 (1928).
- FEINSTEIN and LIEBERSON: Charakteristic serial changes in the fourth lead after acute coronary thrombosis. *Amer. Heart J.* **14**, 69 (1937).
- FISCHER: Spontanabriß des Papiillarmuskels durch Coronarsklerose. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 991.
- FISHBERG u. Mitarb.: Circulatory dynamics in myocardial infarction. *Arch. int. Med.* **54**, 997 (1934).
- FITZHUGH, GREENE and HAMILTON: Coronary occlusion and fatal angina pectoris. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 475 (1933).
- FLACK: Zit. nach FREY.
- FLEISCH: CO₂-Wirkung auf die Blutgefäße. *Pflügers Arch.* **171**, 86 (1918).
- FOSTER: Hyperpyrexia with coronary thrombosis. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 1027 (1933).
- FRANK: Coronarthrombose. *Med. Klin.* **1930**, 9.
- Die typische Abwandlung des Elektrokardiogramms bei Coronarthrombose. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1931**, 296.
- Erkennung und Behandlung des Kranzgefäßverschlusses und seine Folgen. *Ther. Gegenw.* **74**, 1 (1933).
- FRANKE: Die Pathogenese der Angina pectoris. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **72**, 598 (1933).
- FRANKLIN: Zit. nach FREY.
- FRASER: Coronary endarteriitis in acute rheumatism. *Arch. Dis. Childh.* **9**, 267 (1934).
- FREUNDLICH: Die klinische Bedeutung der Elektrokardiographie bei Herzinfarkt. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 622 (1937).
- FREY: Die Durchblutung der hypertrophischen Muskulatur. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 134.
- Die Herz- und Gefäßkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1936.
- Angina pectoris. *Z. Kreislaufforsch. Helvet. med. Acta* **4**, 781 (1937).
- FROMMEL et ZIMMET: Etude sur l'action cardiaque à l'extrait hypophysique postérieur. II. Ischémie coronarienne et aire cardiaque. *Arch. internat. Méd. expér.* **12**, 323 (1937).
- FUJINAMI: Über die Beziehungen der Myocarditis zu den Erkrankungen der Arterienwandungen. *Virchows Arch.* **159**, 447 (1900).
- FULTON: Coronary artery disease; a historical sketch. *Ann. int. Med.* **11**, 1433 (1938).
- GALLAVARDIN et FROMENT: Infarctus du myocarde à forme de tachycardie paroxystique ventriculaire. *Arch. Mal. Coeur* **24**, 593 (1931).
- GAMBARO: Infarto del miocardio. *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **1938**, 428.
- GANTER: Die Kranzarterien. BETHE-BERGMANN: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII, S. 1, 387.
- GASKELL: *J. of Physiol.* **4** (1883). Zit. nach BENNINGHOFF.
- GEGENBAUR: Zur vergleichenden Anatomie des Herzens. Jena. *Z. Naturwiss.* **2** (1866).
- Über den Conus arteriosus der Fische. *Morph. Jb.* **17** (1894).
- GERAUDEL: Les signes électrocardiographiques de l'infarctus du myocarde. *Bull. méd.* **1934**, 412.
- GIBSON: The clinical aspects of ischaemie necrosis of the heart. *Lancet* **1925 I**, 1270.
- GLENDY, LEVINE and WHITE: Coronary disease in youth. *J. amer. med. Assoc.* **109**, 1775 (1937).
- GOLD, MODELL and TRAVELL: The influence of the size of cardiac infarcts upon the electrocardiogram. *Amer. Heart J.* **15**, 77 (1938).
- GOLDENBERG u. ROTHEERGER: Über Angina pectoris bei Coronarstenose. *Z. klin. Med.* **123**, 490 (1933).

- GOLDENBERG u. ROTHBERGER: Über das Elektrokardiogramm der spezifischen Herzmuskulatur. *Pflügers Arch.* **237**, 295 (1936).
- GOLLWITZER-MEIER: Zur Verschiedenheit der Herzenergetik und Herzdynamik bei Druck- und Volumleistung. *Pflügers Arch.* **238**, 279 (1937).
- GOTTSEGEN: Coronarthrombose und Diabetes. *Arch. Verdgskrkh.* **53**, 36 (1933).
- GRANT and REGNIER: *Heart* **13** (1926). Zit. nach BENNINGHOFF.
- GRAYZEL and Mitarb.: Observations on coronary occlusion. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 837 (1934).
- GREENE: Control of the coronary blood flow by reflexes arising in widely distributed of the body. *Amer. J. Physiol.* **113**, 361, 399 (1935).
- GREMELS: Zur Physiologie und Pharmakologie der Energetik des Säugetierherzens. *Arch. f. exper. Path.* **169**, 689 (1933).
- GROSS, EPSTEIN and KUGEL: Histology of the coronary arteries and their branches in human heart. *Amer. J. Path.* **10**, 253 (1934).
- and KUGEL: The arterial blood vascular distribution to the left and right ventricles of the human heart. *Amer. Heart J.* **9**, 165 (1933).
- and OPPENHEIMER: The significance of rheumatic fever in the etiology of coronary artery disease and thrombosis. *Amer. Heart J.* **11**, 648 (1936).
- GROTEL: Topographische Diagnose des Myocardinfarktes, respektive der Kranzarterien-thrombose auf Grund bestimmter Veränderungen des Elektrokardiogramms. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1348.
- GRUBER: Über die Pathologie der Periarteriitis nodosa. *Zbl. Herzkrkh.* **18**, 145 (1926).
- u. LANZ: Ischämische Herzmuskelnekrose bei einem Epileptiker und Tod im Anfall. *Arch. f. Psychiatr.* **1919**, 98.
- GUIZZETTI u. SITTEL: Herzinfarkt und Kohlehydratstoffwechsel. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 500 (1937).
- GUNDERMANN: Über Luftembolie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **33**, H. 3 (1921).
- GUNN: Histamine on heart and coronary-vessels. *J. of Pharmacol.* **29**, 325 (1926).
- HAAS: Über die Gefäßversorgung des Reizleitungssystems des Herzens. *Anat. H.* **43**, 627 (1911).
- HADORN u. TILLMANN: Über Beziehungen zwischen Epilepsie und Angina pectoris. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1308.
- HALL, ETTINGER and BANTING: An experimental production of coronary thrombosis and myocardial failure. *Canad. med. Assoc. J.* **34**, 9 (1936).
- HAM and LEVIS: Experimental intimal sclerosis of the coronary arteries of rats. *Arch. of Path.* **17**, 356 (1934).
- HAMMAN: Remarks on the diagnosis of coronary occlusion. *Ann. int. Med.* **8**, 417 (1934).
- HAMMOUDA and KINOSITA: The coronary circulation in the isolated heart. *J. of Physiol.* **61**, 615 (1926).
- HARKAVY: Tobacco sensitiveness in angina pectoris and coronary artery disease. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 683 (1933).
- HASSENKAMP: Über Coronarinsuffizienz. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 392.
- HAUSNER u. SCHERF: Über Angina pectoris-Probleme. *Z. klin. Med.* **126**, 166 (1933).
- HAUSS: Zur Diagnose des Herzinfarktes. *Med. Welt* **1935**, 1221.
- u. STEINMANN: Zur Symptomatologie der Herznarben. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 874 (1937).
- HAY: The Bradshaw lecture on angina pectoris: some points in prognosis. *Brit. med. J.* **1923**, 957.
- HEIER: Herzwandveränderungen im Flächenkymogramm. *Fortschr. Röntgenstr.* **53**, 895 (1936).
- HENNING: Myocardschäden im Kymogramm. *Med. Welt* **1937 II**.
- HERAPATH and PERRY: The coronary arteries in a case of familial liability to sudden death. *Brit. med. J.* **1930**, 685.
- HERING: Methodik zur Untersuchung der Carotissinusreflexe. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethode*, Abt. 5, Bd. 8, S. 685 1929.
- HERRICK: The coronary artery in health and disease. *Amer. Heart. J.* **6**, 589 (1931).
- HERZOG: Zur Pathologie der Leuchtgasvergiftung. *Münch. med. Wschr.* **1920 I**, 558.
- HESS: Coronarinfarkt und Lungenödem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **173**, 283 (1932).

- HILTON and EICHHOLTZ: Chemic. factors on coronary circulation. *J. of Physiol.* **59**, 413 (1925).
- HIRAIDE: Experimentelle elektrokardiographische und histologische Untersuchungen am Herzen bei akuter Peritonitis und über den Einfluß von Blutungen auf das EKG. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **87**, 164 (1936).
- HIRSCH u. SPALTEHOLZ: Coronararterien und Herzmuskel. Anatomische und experimentelle Untersuchungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1907 I**.
- HOCHREIN: Experimentelle Untersuchungen des Blutstroms in den Coronararterien. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1931**, 291.
- Der Coronarkreislauf. Berlin: Julius Springer 1932.
- Können wir die Entstehung des Myocardinfarktes verhüten? *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1613.
- Der Myocardinfarkt. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1935.
- Richtlinien für die Behandlung des Myocardinfarktes. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1515.
- Das Schicksal des Myocardinfarktes. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 257 (1936).
- Angina pectoris, Entstehung und Behandlung. *Med. Klin.* **1937 II**, 1386.
- u. SEGGER: Über den atypischen Verlauf des Myocardinfarktes. *Z. klin. Med.* **125**, 161 (1933).
- HOFBAUER: Angina pectoris diaphragmatica. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 411.
- HOFFMANN and DELONG: Standardization of chest leads and their value in coronary thrombosis and myocardial damage. *Arch. int. Med.* **51**, 947 (1933).
- HOLST: Infarctus myocardi. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **82**, 637 (1935).
- Myocardinfarkt. *Z. klin. Med.* **128**, 130 (1935).
- HOLZ: Zit. nach HOCHREIN.
- HOLZMANN: Klinische Erfahrungen mit elektrokardiographischen Brustwandableitungen. *Arch. Kreislaufforsch.* **1**, 2 (1937).
- Angina pectoris und Myocardnekrosen im 3. und 4. Dezennium. *Helvet. med. Acta* **4**, 791 (1937).
- HORINE and WEISS: Coronary thrombosis and its effect on the size of the heart. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 858 (1935).
- HOSEASON: Embolism of the coronary arteries. *Lancet* **1935 I**, 928.
- HUBER: Über erworbene Defekte der Herzkammerscheidewand. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 825 (1935).
- HUCHARD: *Traité clinique des maladies du coeur et de l'aorte.* Paris 1899.
- HUDSON, MORITZ and WEARN: The extracardiac anastomoses of the coronary arteries. *J. of exper. Med.* **56**, 919, 927 (1932).
- HYRTL: Zit. nach PARADE.
- Über die Selbststeuerung des Herzens. Wien 1855.
- Das arterielle Gefäßsystem der Rochen. *Denkschr. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III* **1858**.
- ICHTEIMANN: Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose und Narbenbildung im Myocard bei Störungen des Coronarkreislaufes. *Virchows Arch.* **292**, 186 (1934).
- IWAI: Untersuchungen über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Coronargefäße. *Pflügers Arch.* **202**, 356 (1924).
- JAGIĆ u. ZIMMERMANN: Zur Klinik und Differentialdiagnose der Coronarthrombose. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 657.
- — Zur Therapie der Coronarthrombose. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1633.
- — Zur Wertung des Elektrokardiogramms bei der Differentialdiagnose des akuten Myocardinfarktes. *Wien. Arch. inn. Med.* **30**, 187 (1937).
- JAMIN u. MENKEL: Die Coronararterien des menschlichen Herzens in stereoskopischen Röntgenbildern. Jena 1907.
- JEGOROW: Die intravitale Diagnose des Myocardinfarktes. *Z. klin. Med.* **106**, 71 (1927).
- JERVELL: Elektrokardiographische Befunde bei Herzinfarkt. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.-Bd.* **68** (1935).
- Angina pectoris. Ein Beitrag zur Aufklärung der Pathogenese und deren anatomischer Grundlage. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **97**, 1001 (1936).
- JETZLER u. FINKELDEY: Spontaner Papillarmuskelabriß bei Coronarsklerose. *Z. Kreislaufforsch.* **23**, H. 12 (1931).

- JOHNSTON: Racial difference in the incidence of coronary sclerosis. *Amer. Heart J.* **12**, 162 (1936).
- JONES: A radiographic study of the coronary arteries in health and disease. *Quart. J. Med.* **24**, 199 (1931).
- KARTAGENER: Über Coronarsklerose. *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 201.
- KATZ, L. N. and KISSIN: A study of lead IV. Its appearance normally, in myocardial disease, and in recent coronary occlusion. *Amer. Heart J.* **8**, 595 (1933).
- and Mitarb.: Cardiac pain Presence of pain fibers in the nerve plexus surrounding the coronary vessels. *Arch. int. Med.* **55**, 760 (1935).
- — Concerning a new concept of the genesis of the electrocardiogram. *Amer. Heart J.* **13**, 17 (1937).
- KEEFER and RESNIK: Angina pectoris. *Arch. int. Med.* **41**, 769 (1928).
- KEITH and FLACK: The auriculo-ventricular Bundle of the Human Heart. *Lancet* **1906 I**, 359.
- KENNEDY: The incidence of myocardial infarction without pain in 200 autopsied cases. *Amer. Heart J.* **14**, 703 (1937).
- KIENLE, F.: Klinische und EKG-Beobachtungen bei traumatischem Hinterwandinfarkt. *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 674 (1938).
- KINTNER: Anomalous origin and course of the left coronary artery. *Arch. of Path.* **12**, 586 (1931).
- KIRCHNER: Über den diagnostischen Wert der thorakalen Ableitung zur Erkennung des Coronarinfarktes. *Med. Welt* **1937**, 1742.
- KISCH, A.: Zur Symptomatologie der Herzmuskelerkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 935.
- Zur elektrokardiographischen Spät diagnose des Myocardinfarktes mittels thorakaler Ableitung. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1812.
- KISCH, B.: Der Herzaltermans. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1932.
- Vier Vorlesungen über Kreislauffragen. Köln: P. Kuschbert 1934.
- KISCH, Fr.: Klinisch-Statistisches zu den Lebensaussichten bei der Coronarthrombose. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 440.
- Beitrag zur Bedeutung thorakaler Ableitung für die elektrokardiographische Ermittlung von Myocardschäden. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 83.
- KJÆRGAARD: Cerebral symptoms in acute myocardial infarction. *Acta med. scand.* (Stockh.) **88**, 196 (1936).
- KLEINMANN: Statistisches zum Problem der Angina pectoris. *Z. Kreislaufforsch.* **25**, 713 (1933).
- KNAUER: Electrocardiographic studies in acute coronary thrombosis. *Ann. int. Med.* **8**, 1475 (1935).
- KNOTHE: Zit. nach HOCHREIN.
- KOCH u. KONG: Über die Formen des Coronarverschlusses, die Änderungen im Coronarkreislauf und die Beziehungen zur Angina pectoris. *Beitr. path. Anat.* **90**, 21 (1932).
- KOCKEL: Eigenartige Kranzschlagadermißbildungen. *Beitr. path. Anat.* **94**, 220 (1934).
- KOEPPE: Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1936**, 210.
- KOHN: Angina pectoris. *Med. Klin.* **1926 I**, 983.
- Angina pectoris und Unfall. *Klin. Wschr.* **1929 II**.
- Zur Angina pectoris. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1931**, 305.
- KOLLER: Statistik der Kreislaufkrankheiten. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1936**, 27.
- KORTH: Grenzen der klinischen Elektrokardiographie. *Arch. Kreislaufforsch.* **3**, 1 (1938).
- KOSSMANN and DE LA CHAPELLE: The precordial electrocardiogram in myocardial infarction. *Amer. Heart J.* **15**, 700 (1938).
- KOUNTZ: Revival of human hearts. *Ann. int. Med.* **10**, 330 (1936).
- and Mitarb.: Observations on the effect of vagus and sympathetic stimulation on the coronary flow of the revived human heart. *J. clin. Invest.* **13**, 1065 (1934).
- KOUVILSKY et MARCHAL: Sur une forme presque latente d'infarctus du myocarde. *Bull. Soc. med. Hôp. Paris III.* s. **51**, 1046 (1935).
- KOWALCZYKOWA: Tödliche Herzbeutelblutung infolge Ruptur eines Kranzschlagaderzweiges. *Virchows Arch.* **293**, 464 (1934).

- KRAUS: Über die Möglichkeit der klinischen Diagnose intracardialer Aneurysmen. Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 529.
- KRAYER: Die Physiologie der Coronardurchblutung. Ergebnisse am isolierten Organ und Herzlungenpräparat. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**, 257.
- KREHL: Die Erkrankungen des Herzmuskels und die nervösen Herzkrankheiten. Nothnagels Handbuch für spezielle Pathologie und Therapie, Bd. **15**, S. 1 Wien 1901.
- KRETZ: Die Physiologie der Coronardurchblutung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**, 462.
- KROETZ: Kohlenoxydvergiftung und Herzinfarkt. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1936**, 215.
- KROSCHINSKY: Die toxisch-allergische Komponente der Angina pectoris. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 414.
- KÜLBS: Zur Symptomatologie des Tabakabusus. Z. klin. Med. **99**, 258 (1924).
— Angina pectoris. Klin. Wschr. **1927 I**.
- KUHLMANN: Die Coronarsklerose im Röntgenbild. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1937**.
- KUSNETZOWSKY: Arteriosklerose der Kranzarterien des Herzens. Virchows Arch. **245**, 55 (1923).
- KUTSCHERA-AICHBERGEN: Pathologische Anatomie und Theorie der Angina pectoris. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**, 284.
- LANDES: Über die lokale Häufigkeit der Angina pectoris. Klin. Wschr. **1937 II**, 1644.
- LANGENDORF u. PICK: Elektrokardiographische Befunde bei Lungenembolie. Acta med. scand. (Stockh.) **90**, 289 (1936).
- LANGER: Die Foramina Thebesii im Herzen des Menschen. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III **82**, 25 (1880).
- LAUBRY, WALSER et DEGLAUDE: Action expérimentale du tabac et de la nicotine sur le débit coronarien. Bull. Acad. Méd. Paris III. s. **97**, 595 (1933).
- LAUTERBACH: Elektrokardiographische Studien bei Ischämie des Kammerseptums. Z. exper. Med. **61**, 665 (1928).
- LAZAROVITS: Das klinische Bild der Aortitis bei den spätluetischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Wien. Arch. inn. Med. **27**, 385 (1935).
- LEARY: Artherosclerosis. Etiology. Arch. of Path. **21**, 459 (1936).
- LEHNDORFF: Über Differentialdiagnose und Therapie der Angina pectoris. Med. Klin. **1933 II**, 1340.
- LEPEHNE: Zur Frage der Coronarthrombose. Med. Klin. **1934 II**, 1589.
- LEPESCHKIN: Über das Elektrokardiogramm bei experimenteller Coronarinsuffizienz, Versuche mit Entblutung und Reinfusion. Cardiologia **II**, 236 (1938).
- LEQUINNE: Fibrillation ventriculaire transitoire par infarctus myocardique. Bull. Soc. belge Cardiol. **3**, 122 (1936).
- LERICHE et FONTAINE: Contribution expérimentale à l'étude de la circulation coronarienne chez l'animal „entier“. Le rôle du sympathique. Ann. Méd. **37**, 407 (1935).
- LEVENE, WHEATLEY and MATTHEWS: Röntgen diagnosis of coronary disease. Amer. J. Roentgenol. **31**, 588 (1934).
— — — Further observations on the Roentgen diagnosis of coronary disease. Radiology **30**, 309 (1938).
- LEVINE: Myocardial changes in hypertension. Arch. of Path. **18**, 331 (1934).
- LEVY: Some clinical features of coronary artery disease. Amer. Heart J. **7**, 431 (1932).
— and BOAS: Coronary artery disease in women. J. amer. med. Assoc. **107**, 97 (1936).
— BRUENN and KURTZ: Facts on disease of the coronary arteries, based on a survey of the clinical and pathologic records of 762 cases. Amer. J. med. Sci. **187**, 376 (1934).
- LEWIS: Pain in muscular ischemia, its relation to anginal pain. Arch. int. Med. **49**, 713 (1932).
— PICKERING and ROTHSCHILD: Observations upon muscular pain in intermittent claudication. Heart **15**, 359 (1931).
- LEWIS, F. T.: Anat. Anz. **25** (1904). Zit. nach BENNINGHOFF.
- LEZIUS: Die anatomischen und funktionellen Grundlagen der künstlichen Blutversorgung des Herzmuskels durch die Lunge bei Coronararterienverschuß. Arch. klin. Chir. **191**, 101 (1938).
- LIECHTI: Elektrokardiographische Untersuchungen über den Einfluß des verminderten Luftdruckes. Inaug.-Diss. Zürich 1934.

- LIMBOURG: Über den Ursprung der Kranzarterien des Herzens aus der Arteria pulmonalis. Beitr. path. Anat. **100**, 191 (1937).
- LOTZE: Zur klinischen Diagnostik des Herzmuskelinfarktes. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1211.
- LUBLIN: Embolisch infektiöses Aneurysma einer Coronararterie. Zbl. Herzkrkh. **1920**, Nr 14.
- LUDWIG: Das klinische Bild des Herzinfarktes. Schweiz. med. Wschr. **1938 II**, 1054.
- LUEG u. HÖFER: Elektrokardiogramme von embryonalen Hühnerherzen in der Gewebeskultur bei gleichzeitiger Kinematographie des Bewegungsablaufes. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 452.
- LUFT: Irreversible Organveränderungen durch Hypoxämie im Unterdruck. Beitr. path. Anat. **98**, 323 (1937).
- Irreversible hypoxämische Organveränderungen bei alten und jungen Tieren im Unterdruck. Beitr. path. Anat. **99**, 351 (1937).
- Das morphologische Bild hypoxämischer Organveränderungen. Luftfahrtmed. **2**, 231 (1938).
- LUTEN: Contributory factors in coronary occlusion. Amer. Heart J. **7**, 36 (1931).
- MACCALLUM and TAYLOR: The typical position of myocardial scars following coronary obstruction. Bull. Hopkins Hosp. **49**, 356 (1931).
- MACKUTH: Angina pectoris, ihre Ursachen und Wirkungen am Herzen und der Sauerstoffbedarf der Herzmuskulatur. Bruns' Beitr. **167**, 110 (1938).
- MAINZER u. JOSEPHAL: Über die Lokalisation und Ausstrahlung des Angina pectoria-Schmerzes. Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 329 (1936).
- MALL: Zit. nach FREY.
- MANDL: Die totale Thyreoidektomie bei chronischen Herz- und Gefäßkrankheiten. Wien. med. Wschr. **1937 II**, 1300.
- MARKWALDER and STARLING: A note on some factors which determine the blood flow through the coronary circulation. J. of physiol. **47**, 275 (1913/14).
- MARTIN: Recherches anatomiques et embryologiques sur les artères coronaires du cœur chez les vertébrés. Paris 1894.
- Note sur le premier développement des artères coronaires cardiaques chez l'embryon du lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **6**, 9 (1894).
- MASTER: Coronary artery thrombosis with treatment by prolonged rest in bed and low calory diet; improved prognosis. J. amer. med. Assoc. **105**, 337 (1935).
- DACK and JAFFE: The treatment and the immediate prognosis of coronary artery thrombosis. Amer. Heart J. **12**, 549 (1936).
- — — Undernutrition in the treatment of coronary artery disease (particulary thrombosis). J. clin. Invest. **15**, 353 (1936).
- — — Factors and events associated with onset of coronary artery thrombosis. J. amer. med. Assoc. **109**, 546 (1937).
- — — Bundle branch and intraventricular Block in acute coronary artery occlusion. Amer. Heart J. **16**, 283 (1938).
- — — Postoperative coronary artery occlusion. J. amer. med. Assoc. **110**, 1415 (1938).
- and JAFFE: Coronary artery thrombosis with pericardial effusion. J. amer. med. Assoc. **104**, 1212 (1935).
- MEDLAR: Early cardiac infarction caused by an embolus of caseous tuberculous material. Amer. J. Path. **11**, 707 (1935).
- MEESSEN: Experimentelle Untersuchungen zum Kollapsproblem. Beitr. path. Anat. **102**, 91 (1939).
- MENDLOWITZ, SAUER and GROSS: Hemodynamic studies in experimental coronary occlusion. III. Denervated heart experiments. Amer. Heart J. **14**, 21 (1937).
- MICHELS: Nicotinarteriitis. Klin. Jber. **21**, (1909).
- MILEW: Über einen atypischen Fall von Myocardinfarkt. Z. Kreislaufforsch. **28**, 609 (1936).
- MÖNCKEBERG: Der funktionelle Bau des Säugetierherzens. BETHE-BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII, S. 1, 1885.
- Herzmißbildungen und deren Folgen für den Kreislauf. BETHE-BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII, S. 114. 1885.
- Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der Pathologie, Bd. **19**, 1921. Zit. nach BENNINGHOFF.

- MOLLIER: In RÜCKERT und MOLLIER: Die erste Entstehung des Blutes bei Wirbeltieren. Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere. Herausgeg. von HERTWIG, Bd. 1, Teil 1, 2. Hälfte. Jena 1906.
- MORAWITZ: Angina pectoris. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**, 278.
- MORITZ, HUDSON and ORGAIN: Augmentation of the extracardiac anastomoses of the coronary arteries through pericardial adhesion. J. of exper. Med. **56**, 927 (1932).
- MORTENSEN: Significance of precordial leads in electrocardiography, especially in cardiac infarction. Acta med. scand. (Stockh.), **92**, 603 (1937).
- MOZER: Circulation collatérale des coronaires et pronostic de l'occlusion coronarienne. Helvet. med. Acta **4**, 802 (1937).
- MÜLLENWEBER: Angina pectoris durch Hämatomyelie. Z. Kreislaufforsch. **1939 I**, 16.
- MUIJDEN, VAN u. SCHERF: Über ein durch hochgradige luische Verengerung der Coronarostien hervorgerufenes Krankheitsbild. Wien klin. Wschr. **1934 I**, 746.
- MUNK: Über das ursächliche Geschehen bei den Anfällen der Angina pectoris. Klin. Wschr. **1933 II**, 1520.
- MUSSER and BARTON: The familial tendency of coronary disease. Amer. Heart J. **7**, 45 (1931).
- NADLER: Zur Frage der spontanen Herzruptur. Z. Kreislaufforsch. **27**, 689 (1935).
- NATHANSON: Coronary disease in 100 autopsied diabetics. Amer. J. med. Sci **183**, 459 (1932).
- NEUBÜRGER: Herz, Epilepsie, Angina pectoris. Klin. Wschr. **1933 II**, 1355.
- NEUGEBAUER: Der Coronarverschluß als Ursache des plötzlichen Todes. Med. Klin. **1934 I**, 508.
- NIEUWENHUIZEN, VAN u. HARTOG: Die klinische Bedeutung thorakaler Ableitungen des Elektrokardiogramms. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **85**, 487 (1936).
- u. DE WAARD: Die Bedeutung der postmortalen Röntgenuntersuchung der Coronararterien für eine neue Auffassung der Entstehungsweise von Angina pectoris und Coronarthrombose. Ref. Z. Kreislaufforsch. **1938**, 440. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **96**, 297 (1938).
- NORDENFELT: Elektrokardiogrammableitung IV und Herzinfarkt. Hygiea (Stockh.) **97**, 933 (1935). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **84**, 572 (1936).
- NORDMANN: Der Herzmuskelfarkt als Folge funktioneller Kreislaufstörungen. Kongreßzbl. inn. Med. **1936**, 548.
- OETTINGER: Z. klin. Med. **111**, 578 (1929).
- OPITZ: Herzmuskelveränderungen durch Störung der Sauerstoffzufuhr. Z. Kreislaufforsch. **27**, 227 (1935).
- u. TILMANN: Über das Elektrokardiogramm im Unterdruck. Luftfahrtmed. **1**, 153 (1936).
- ORLIANSKY: La sclérose des artères coronaires en Suisse. Rev. méd. Suisse rom. **39**, No 6 (1919).
- ORNSTEIN: Über einen Fall von Coronarverschluß mit folgendem Präcoma diabeticum. Med. Klin. **1933 I**, 427.
- PADILLA u. COSSIO: Prognose des Myocardinfarktes. Rev. argent. Cardiol. **1**, 181 (1934).
- PAL: Coronarspasmus — Angina pectoris. Med. Klin. **1929**, H. 1.
- Über das cardioaortale Gefäßgebiet und die Angina pectoris. Klin. Wschr. **1935 II**, 1737.
- PALMER: The prognosis following recovery from coronary thrombosis with special reference to the influence of hypertension and cardiac enlargement. Quart. J. Med. N. s. **6**, 49 (1937).
- PARADE: Die Folgen der Kranzarterienunterbindung im Elektrokardiogramm und im pathologisch-anatomischen Herzbilde. Z. Kreislaufforsch. **23**, 505 (1931).
- Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Coronarunterbindung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **163**, 243 (1931).
- Die arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störung. Erg. inn. Med. **45**, 357 (1933).
- Untersuchungen zur Coronarpathologie. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1350.
- Coronardarstellung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**, 216.
- Über Coronarembolie. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **1934**, 53.
- Durchblutungsstörungen der rechten Kranzarterie. Z. klin. Med. **128**, 273 (1935).
- u. LEHMANN: Angina pectoris bei erbgleichen Zwillingen. Klin. Wschr. **1938 II**, 1036.

- PARADE u. STEPP: Über experimentell erzeugte Myocardschädigungen durch Jodipininjektion in die Herzkammerwandung des Hundes und die dabei auftretenden Veränderungen im Elektrokardiogramm. *Z. klin. Med.* **113**, 195 (1933).
- PARDEE: Elektrokardiogramm bei Coronarthrombose. *Arch. int. Med.* **26**, 244 (1920).
- and PRICE: Relation of myocardial disease to abnormalities of the ventricular complex of the electrocardiogram. *Amer. Heart J.* **15**, 28 (1938).
- PARKINSON and BEDFORD: Electrocardiographic changes during brief attacks of angina pectoris. *Lancet* **1931 I**, 15.
- PARSONETT and HYMANN: Insulin angina. *Ann. int. Med.* **4**, 1247 (1931).
- PEEL: On the occurrence of the so-called „coronary T-wave“ in electrocardiograms from cases of pericarditis. *Glasgow med. J.* **122**, 149 (1934).
- PERRY: The main branches of the coronary arteries in acute rheumatic carditis. *Quart. J. med.* **23**, 241 (1930).
- PETER: Zur Frage der anoxämischen Nekrosen des Herzmuskels. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1936**, 245.
- PHIPPS: Contributory causes of coronary thrombosis. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 761 (1936).
- PLETNEW: Über Angina pectoris. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1639.
- POLANCO: The relation of coronary sclerosis to symptoms and its distribution in 242 fatal cases. *Amer. J. med. Sci.* **192**, 840 (1936).
- PORTER: *Amer. J. Physiol.* **1898**, 1141.
- POTAIN: Des différentes formes de l'angine de poitrine. *Gaz. Hôp.* **1880**, 96.
- PRODGER and AYMANN: Harmful effects of nitroglycerin. With special reference to coronary thrombosis. *Amer. J. med. Sci.* **184**, 480 (1932).
- PURKS: The electrocardiographic findings following ligation of descending branch of the left coronary artery in man. *Amer. Heart J.* **7**, 101 (1931).
- RAAB: Nebennieren und Angina pectoris. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1937**, 156.
- RABE: Reaktion der Kranzgefäße auf Arzneimittel, Bd. XI, 2, S. 175. 1912.
- RABINOWITZ, SHOOKHOFF and DOUGLAS: The red cell sedimentation time in coronary occlusion. *Amer. Heart J.* **7**, 52 (1931).
- RADNAI: Über den gefäßverengenden Pulmonocoronarreflex. *Z. exper. Med.* **98**, 651 (1936).
- RANEY and ABBOTT: Surgical treatment of angina pectoris and Raynauds disease. *Bull. Los. Angeles neurol. Soc.* **2**, 66 (1937).
- RATKE: Veränderungen im Papillarmuskel des Herzens nach Leuchtgasvergiftung. *Z. gerichtl. Med.* **19**, 26 (1932).
- REIN: Die Physiologie der Coronardurchblutung. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1931**, 247.
- RICHTER: Value of serial electrocardiograms in coronary thrombosis. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 487 (1935).
- RIESMAN and HARRIS: Disease of the coronary arteries with a consideration of the increasing mortality of heart-disease. *Amer. J. med. Sci.* **187**, 1 (1934).
- RINTELEN: Zur Kenntnis des myomalazischen Septumdefektes und zur Spontanruptur des Herzens. *Z. Kreislaufforsch.* **1932**, 375.
- RISEMAN and BROWN: The sedimentation rate in angina pectoris and coronary thrombosis. *Amer. J. med. Sci.* **194**, 392 (1937).
- ROBERTSON: The reestablishment of cardiac circulation during progressive coronary occlusion and experimental study on dogs. *Amer. Heart J.* **10**, 533 (1935).
- ROBIN et JUHEL-RÉNOY: De la déjénerescence calcaire du coeur. *Arch. gén. Méd.* **1885**.
- RÖSSLE: Bedeutung und Ergebnisse der Kriegspathologie. *Jkurse ärztl. Fortbildg.* Jan. 1919, H. 15.
- ROMBERG: Über Coronarsklerose. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 1021; **1932 II**, 1065.
- ROOT and SHARKEY: Arteriosclerosis and hypertension in diabetes. *Ann. int. Med.* **9**, 873 (1936).
- ROSIN: Morphologische Organveränderungen beim Leben unter Luftverdünnung. *Beitr. path. Anat.* **76**, 153 (1927); **80**, 622 (1928).
- ROUTIER: Etude anatomo-radiologique de trois cas d'infarctus du myocarde. *Presse méd.* **1936 II**, 1129.
- Modification progressive de l'ecg au cours des états angineux. *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **1938**, 588.
- ROUX: Die Bedeutung der Ablenkung des Arterienstammes bei der Astabgabe. *Jena. Z. Naturwiss.* **13**, 326 (1879).

- RÜBBERDT: Abnormer Abgang der linken Kranzarterie aus der Lungenschlagader. Beitr. path. Anat. **98**, 571 (1937).
- RÜCKERT u. MOLLIN: Die erste Entstehung der Gefäße und des Blutes bei Wirbeltieren. In HERTWIG, Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere, Bd. I, Teil 1, 2. Hälfte, S. 1.
- RUSSOW: Herzinfarkt mit Bradycardie. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 735.
- RYLE: A note on JOHN HUNTER cardiac infarct. Lancet **1928**, 332.
- SABATHIE: Syndrome clinique d'infarctus du myocarde par hémopericarde. Arch. Mal. Coeur **28**, 449 (1935).
- SAGER: Coronary thrombosis; perforation of the infarcted interventricular septum. Arch. int. Med. **53**, 140 (1934).
- SALCEDO-SALGAR and WHITE: The relationship of heart-block, auriculo-ventricular and intraventricular, to clinical manifestations of coronary disease. Angina pectoris and coronary thrombosis. Amer. Heart. J. **10**, 1067 (1935).
- SAMPSON and ELIASER: The diagnosis of impending acute coronary occlusion. Amer. Heart. J. **13**, 675 (1937).
- SAPHIR: Coronary embolism. Amer. Heart. J. **8**, 312 (1933).
- u. Mitarb.: Coronary arteriosclerosis, coronary thrombosis, and the resulting myocardial changes. Amer. Heart J. **10**, 567 (1935).
- SCHATZKI: Die Beweglichkeit von Ösophagus und Magen innerhalb des Zwerchfellschlitzes beim alten Menschen. Fortschr. Röntgenstr. **1932**, 177.
- SCHAUER, GROSS and BLUM: Hemodynamic studies in experimental coronary occlusion. IV. Stellate ganglionectomy experiments. Amer. Heart J. **14**, 669 (1937).
- SHELLONG: Elektrokardiographische Diagnostik der Herzmuskelerkrankungen. Verb. dtsch. Ges. inn. Med. **1936**, 288.
- SCHENK: Die Erkennung von Herzmuskelschädigungen, insbesondere von Infarkten, durch Elektrokardiogramme in rechter Seitenlage. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1936**, 318.
- SCHERF: Hyperglykämie und Glykosurie bei Coronarthrombose. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 69.
- Lehrbuch der Elektrokardiographie. Wien: Julius Springer 1937.
- u. SCHNABEL: Atropin bei Angina pectoris. Klin. Wschr. **1934 II**, 1397.
- SCHIAPPOLI: Sull'occlusione lenta. . . . Ref. Z. Kreislaufforsch. **1938**, 435.
- SCHIASSI: Infarto del cuore. Contributo allo studio della coronarite reumatica. Arch. Pat. e Clin. med. **15**, 107 (1935).
- SCHIRRMESTER: Zit. nach BÜCHNER.
- SCHLESINGER: An injection plus dissection study of coronary artery occlusions and anastomoses. Amer. Heart J. **15**, 528 (1938).
- SCHORNSTEIN: Beiträge zur Kenntnis der Herzentwicklung der Säugetiere. Z. Kreislaufforsch. **23**, 633 (1931).
- SCHRADE: Angina pectoris und Coronarinfarkt nach stumpfem Brustwandtrauma. Med. Welt **1938 I**, 992.
- SCHÜRMAN: Über die Entstehung der Infarktnekrose. Verh. dtsch. path. Ges. **1936**, 234.
- SCHÜTZ: Elektrophysiologie des Herzens bei einphasiger Ableitung. Erg. Physiol. **38**, 493 (1936).
- SCHUMANN: Über präsenile Gangrän infolge von Arteriitis obliterans. Münch. med. Wschr. **1909 II**, 1994.
- SCHWAB, R.: Klinische und elektrokardiographische Beobachtungen über vorübergehenden Schenkel- und Verzweigungsblock. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 684 (1937).
- Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung des Infarktbildes im Extremitäten-EKG. Z. exper. Med. **103**, 1 (1938).
- SEYDEL: Über die luische Erkrankung der Herzkranzgefäße mit einem Fall eines syphilitischen Aneurysmas an dem vorderen absteigenden Ast der linken Kranzarterie. Z. Kreislaufforsch. **27**, 265 (1935).
- SHOCKHOFF u. Mitarb.: Sedimentation time in acute cardiac infarction. Ann. int. Med. **9**, 1101 (1936).
- SIEGEL and FEIL: Electrocardiographic studies during attacks of angina pectoris and of other paroxysmal pain. J. clin. Invest. **10**, 795 (1931).
- SINGER: Experimentelle Studien über die Schmerzempfindlichkeit des Herzens, 1. u. 2. Mitt. Wien. Arch. inn. Med. **12**, 13 (1926).

- SINGER: Zur Klinik der Coronarthrombose. Wien. klin. Wschr. 1934 I, 810.
- Über die Ursachen der Zunahme der Herz- und Kranzgefäßkrankungen im allgemeinen und der Angina pectoris im speziellen. Wien. klin. Wschr. 1935 I, 353.
- SLATER: Verschuß der Coronararterie bei Gelenkrheumatismus. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 57 (1930).
- and KORNBLUM: Bilateral coronary occlusion with mitral stenosis. J. amer. med. Assoc. 102, 38 (1934).
- SMITH: Incidence of coronary sclerosis among physicians. As compared with members of other occupations. J. amer. med. Assoc. 108, 1327 (1937).
- and BARTELS: Coronary thrombosis with myocardial infarction and hypertrophy in young persons. J. amer. med. Assoc. 98, 1072 (1932).
- MILLER and GRABER: The relative importance of the systolic and diastolic blood pressure in maintaining the coronary circulation. Arch. int. Med. 38, 109 (1926).
- and Mitarb.: Observations on the clinical course of coronary artery disease. J. amer. med. Assoc. 105, 2 (1935).
- and SAULS: Recovery from coronary thrombosis. Report of 8 cases with particular reference to the recognition of the less severe and atypical types. Ann. int. Med. 9, 317 (1935).
- SNELLEN u. NAUTA: Zur Röntgendiagnose der Coronarerkkrankungen. Fortschr. Röntgenstr. 56 (1937).
- SPALTEHOLZ: Die Arterien der Herzwand. Leipzig 1924.
- SPANG u. KORTH: Alternierende Erscheinungen im Kammerkomplex des Elektrokardiogramms des Menschen. Arch. Kreislaufforsch. 2, 47 (1938).
- SPITZER: Über die Ursachen und den Mechanismus der Zweiteilung des Wirbeltierherzens. Arch. Entw.mechan. 45, 686 (1919).
- STAFF: Die Thromboangiitis obliterans und ihre Begutachtung. Med. Welt 1932 I.
- STARLING and VISSCHER: The regulation of the energy output of the heart. J. of Physiol. 62, 243 (1927).
- STEINBERG: Serial non-protein nitrogen studies and their prognostic significance in acute coronary occlusion. Amer. J. med. Sci. 186, 372 (1933).
- The prognosis of coronary thrombosis based on the non-protein nitrogen in the blood. J. Labor. a. clin. Med. 20, 279 (1934).
- STEINMANN: Über das Elektrokardiogramm bei Kohlenoxydvergiftung. Z. Kreislaufforsch. 29, 281 (1937).
- STEPHAN: Über die Coronarsklerose im mittleren Lebensalter. Z. Kreislaufforsch. 26, 845 (1934).
- STEFF u. PARADE: Untersuchungen und Betrachtungen über den plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern. Münch. med. Wschr. 1928 II, 1869.
- STERNBERG: Über das Herzaneurysma. Wien. klin. Wschr. 1933 II, 1249.
- STÖHR, jun.: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. Berlin 1928.
- STÖRMER: Zur Klinik der Coronarinsuffizienz. Med. Welt 1935 II, 1308.
- STRAUCH: Aneurysma cordis. Z. klin. Med. 41, 231 (1900).
- Über Störungen der Herzkranzgefäße. Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1504.
- STRONG: The prognosis of coronary thrombosis. Canad. med. Assoc. J. 35, 274 (1936).
- SUTTON: Effects of exercise on experimental cardiac infarction. Arch. int. med. 48, 1118 (1931).
- and BRANDES: Arteriosclerosis of the coronary arteries: A clinicopathologic study. J. Labor a. clin. Med. 16, 1185 (1931).
- SZOUR: De la valeur diagnostique dans les maladies internes et dans l'angine de poitrine en particulier de la réaction douloureuse à la compression de quelques points déjà connus du thorax et de quelques points nouveaux. Arch. Mal. Cœur 28, 641 (1935).
- TANDLER: Anatomie des Herzens. Jena 1930.
- TEACHER: Glasgow med. J. 75, 374 (1911). Zit. nach WAGNER.
- TENNANT: Studies in the pathology of vascular disease. Studies on experimental coronary occlusion. Yale J. Biol. a. Med. 9, 60 (1936).
- and WIGGERS: The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. Amer. J. Physiol. 112, 351 (1935).
- TERBRÜGGEN: Über den Einfluß des Blutserums auf die Nekrobiose. Beitr. path. Anat. 98, 264 (1936/37).

- THOREL: Pathologie der Coronargefäße. LUBARSCH-OSTERTAGS Ergebnisse der Pathologie. Wiesbaden 1907.
- UEOKA: Beitr. zur histologischen Kenntnis der Aa. coronariae cordis des Menschen. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **79**, 567 (1935).
- UHLENBRUCK: Die Klinik der Coronarerkrankungen. Erg. inn. Med. **55**, 438 (1938).
- VELA: Über 55 Fälle von akutem Coronarverschuß. Archivos Cardiol. **15**, 1 (1934).
- VIKO: Prognosis in arteriosclerotic heart disease. J. amer. med. Assoc. **103**, 553 (1934).
- VOGT: Rhythmusstörungen des Herzens und anginöse Zustände nach elektrischem Unfall. Klin. Wschr. **1937 II**, 1671.
- VOLHARD: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 61 (Dresden 1934).
- DE WAART, STORM and KOUMANS: Ligation of the coronary arteries in Javanese monkeys, I. Amer. Heart J. **11**, 676 (1936); **12**, 70, 184 (1936).
- WAGNER: Beitrag zur spontanen Papillarmuskelruptur. Frankf. Z. Path. **25**, 306 (1921).
- WANCKEL: Ein Fall von spontaner Papillarmuskelzerreißung. Inaug.-Diss. Gießen 1911.
- WARBURG: Coronarthrombose. Acta med. scand. (Stockh.) **73**, 425 (1930).
- WARTMANN: Occlusion of the coronary arteries by hemorrhage into their walls. Amer. Heart J. **15**, 459 (1938).
- WASSILIEWSKI: Zur Frage über den Einfluß der Embolie der Coronararterien auf die Herz-tätigkeit und den Blutdruck. Z. exper. Path. u. Ther. **9**, 146 (1911).
- WEARN: Thrombosis of coronary arteries with infarction of the heart. Amer. J. med. Sci. **165**, 250 (1925).
- MATTIER, KLUMPP and ZSCHIESCHE: The nature of the vascular communication between the coronary arteries and the chambers of the heart. Amer. Heart J. **1933**, 143.
- WEBER, A.: Coronarinfarkt und Coronarinsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1385.
- Die Elektrokardiographie und andere Untersuchungsmethoden. Berlin: Julius Springer 1937.
- Das Bild des Herzinfarktes und seine Behandlung. Z. ärztl. Fortbild. **34**, 68 (1937).
- Erkennung und Behandlung des Herzinfarktes. Ther. Gegenw. **1938**, 1.
- Erkennung und Behandlung der Coronarinsuffizienz. Ther. Gegenw. **1938**, 106.
- WEKES: Total thyreoidectomy for the relief of pain in Angina pectoris. Surg. Clin. N. Amer. **16**, 667 (1936).
- WEITZ: Die Vererbung der Kreislaufkrankheiten. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1936**, 11.
- WENKEBACH: Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herz-tätigkeit. Arch. f. Anat. u. Physiol. **1907**.
- Toter Punkt „second wind“ und Angina pectoris. Wien. klin. Wschr. **1928 I**.
- WHITE: The diagnosis and medical treatment of angina pectoris. Ann. int. Med. **7**, 218 (1933).
- Non-painful features of coronary occlusion. Ann. int. Med. **8**, 690 (1934).
- and BLAND: A further report on the prognosis of angina pectoris and of coronary thrombosis. Amer. Heart J. **7**, 1 (1931).
- and SHARBER: Tobacco, Alcohol and angina pectoris. J. amer. med. Assoc. **102**, 655 (1934).
- WHITING: Angina pectoris at the age of fourteen associated with congenital rudimentary right coronary artery und rudimentary posterior cusp of mitral valve. Amer. Heart J. **1937**, 1404.
- WHITTEN: The relation of the distribution and structure of the coronary arteries to myocardial infarction. Arch. int. Med. **45**, 383 (1930).
- WIGGERS: The inadequacy of the normal collateral coronary circulation and the dynamic factors concerned in its development during slow coronary occlusion. Amer. Heart J. **11**, 641 (1936).
- and COTTON: Studies on the coronary circulation. Amer. J. Physiol. **106**, 597 (1933).
- WILLIAMS: Transitory reduplication of the second tricuspid sound as a sole signe of coronary thrombosis. Lancet **1935 I**, 147.
- WILLIUS: Life expectancy in coronary thrombosis. J. amer. med. Assoc. **106**, 1890 (1936).
- WILSON u. Mitarb.: The electrocardiogram in myocardial infarction with particular reference to the initial deflections of the ventricular complex. Heart **16**, 155 (1933).
- WINDHOLZ: Über multiple Aneurysmen der Coronararterie in die Arteria pulmonalis. Zbl. Path. **37**, 385 (1926).

- WINTERNITZ: Myocardnekrose nach Status epilepticus. *Med. Klin.* **1933 I**, 1080.
 — *Problemi dell'angina di petto*. *Boll. Assoc. med. Triest.* **27**, 122 (1936).
 WOLFERTH: Present concepts of acute coronary occlusion. *Clinical lecture at Atlantic City session*. *J. amer. med. Assoc.* **109**, 1769 (1937).
 — and WOOD: The electrocardiographic diagnosis of coronary occlusion by the youth of chest leads. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 30 (1932).
 WOLKOFF: Über die Atherosklerose der Coronararterien des Herzens. *Beitr. path. Anat.* **82**, 555 (1929).
 WOOD, CLARK, BELLET, McMILLAN and WOLFERTH: Electrocardiographic study of coronary occlusion. *Arch. int. Med.* **52**, 752 (1933).
 — — WOLFERTH and LEVEZEY: Experimental coronary occlusion. *Arch. int. Med.* **51**, 771 (1933).
 WOSIKA and SOSMAN: The Roentgen demonstration of calcified coronary arteries of living subjects. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 591 (1934).
 ZAK: Über Thrombose der Coronararterien. *Wien klin. Wschr.* **1935 I**, 735.
 ZIEGLER: *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Anatomie*. Jena 1890.
 ZIMMERMANN: Die Behandlung der Angina pectoris. *Ther. Gegenw.* **77**, 5, 58 (1936).
 — Zusammenhänge zwischen Gallenblase und Herzkrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 803.
 — u. MEINZINGEN: Zur Klinik und Differentialdiagnose der luetischen Coronarstenose. *Wien. Arch. inn. Med.* **29**, 161 (1936).
 ZINCK: Pathologische Histologie des Kreislaufes nach Verbrennungen. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **11**, 263 (1938).
 ZWILLINGER: Elektrokardiographische Zwischenstation im Verlauf der Coronarthrombose. *Z. klin. Med.* **1936**, 609.
 — Atypische Elektrokardiogramme im akuten Stadium des Myocardinfarktes. *Z. klin. Med.* **132**, 689 (1937).

Einleitung.

Durch die Häufigkeit der Kreislaufferkrankungen und den außerordentlich hohen Prozentsatz der Herz- und Kreislauftodesfälle an der Gesamtsterblichkeitsziffer ist das Interesse bedingt, das heute in stets wachsendem Maße den Kreislaufstörungen sowohl vom klinischen als auch vom volksgesundheitlichen Standpunkte aus entgegengebracht wird. Wenn bei Berücksichtigung der allen statistischen Erfassungen stets anhaftenden Fehlerquellen nach KOLLER noch etwa $\frac{1}{4}$ aller Todesfälle auf Kreislaufstörungen zurückgeführt werden müssen, unter denen wiederum die Kranzgefäßerkrankungen und die dadurch bedingten Myocardveränderungen einen beträchtlichen Anteil haben, so erhellt daraus ohne weiteres die Aufgabe, die der Klinik erwächst hinsichtlich der Erkennung, Behandlung und Prophylaxe der Kreislaufstörungen im allgemeinen und solcher der Blutversorgung des Herzens im besonderen.

Die Organe, die die Konstanz der Leistung dieses zentralen Motors gewährleisten, sind die Kranzarterien. Störungen in der Entwicklungsanlage, im anatomischen Bau und in der Funktion dieser Kranzarterien müssen zu schwersten Veränderungen innerhalb der Kammermuskulatur führen.

So wird daher der Darstellung der Faktoren, die zur Entstehung eines Herzinfarktes als der bedrohlichsten Erkrankung des Herzens führen können, eine Besprechung der Entwicklung, Anatomie, Physiologie und Pathologie des Kranzgefäßsystems vorangestellt.

Da das Herz der am meisten beanspruchte Muskel ist, so muß seine Sauerstoffschuld unter allen Umständen für die Gewährleistung der Herzarbeit gedeckt sein. Diese Deckung ist in erster Linie abhängig von einem intakten

Kranzadersystem im Sinne des Leistungsprinzips, daneben aber auch von Faktoren, die trotz intakten Coronarkreislaufs die Arterialisierung des Blutes und damit die Ernährung des Herzens beeinträchtigen; sie steht im Vordergrund alles Kreislaufgeschehens, da ihre Beeinträchtigung zu Coronarinsuffizienz und Herzmuskelnekrose führen muß und auf diese Weise den Wert aller übrigen Kreislaufregulationsmechanismen ausschaltet.

Die endo- und exogenen Faktoren, die zur Bildung einer Herzmuskelnekrose, dem Herzinfarkt, führen, aufzuzeigen, ist Aufgabe dieser Darstellung.

I. Anatomie und Pathologie des Coronarsystems.

Erkrankungen des Herzmuskels, die klinisch das Bild des Herzinfarkts auslösen, können sowohl durch Entwicklungsstörungen des Herz-Gefäßsystems, als auch durch indurative Schädigungen (Sklerose), schließlich nicht selten toxisch bedingt sein. Das Auftreten von Herzinfarkt schon während des progressiven Wachstumsperiode stellt den besten Beweis dafür dar, daß nicht nur sklerotische Prozesse zum Herzinfarkt führen, wenn diese auch als ursächliche Momente bei weitem überwiegen.

1. Phylogenese und Ontogenese der Kranzgefäße.

Für das Verständnis der Faktoren, die zur Entwicklung eines Herzinfarktes führen, ist die Kenntnis des Entwicklungsablaufes des Herz-Gefäßsystems, phylogenetisch und ontogenetisch, Voraussetzung; die phylogenetische Entwicklung ergibt wesentliche Gesichtspunkte hinsichtlich des anatomischen und funktionellen Aufbaues des Säugetierherzens. Ontogenetisch ergibt sich die einheitliche mesenchymale Genese der Blutgefäße einerseits, die Zusammensetzung des Herzens aus Mesoderm (Myocard, Pericard, Herzskelet, Reizleitungssystem), Mesenchym (Endocard, Gefäßmedia, Semilunarklappen), sowie auch aus ektodermalen Bestandteilen (Nervenelemente) andererseits. Hieraus erklärt sich wiederum die verschiedene Erkrankungsbereitschaft der einzelnen Teile des Herzgefäßsystems. Auch der starke Einfluß hämodynamischer Faktoren auf die Gestaltung des Herzens und seiner Blutversorgung erklärt sich aus der Ontogenie.

Die Entwicklung einer Differenzierung zwischen Herz- und Gefäßapparat tritt als charakteristisches Merkmal erst bei den Cranioten auf gegenüber dem gleichförmigen Gefäßsystem der Acranier. Die räumliche Trennung zwischen Herz, Arterien, Capillaren und Venen ist verbunden mit einem gestaltlichen Ausbau und histologischer Differenzierung dieser Teile. Ontogenetisch sind auch bei den Cranioten alle Gefäße zunächst Capillaren und Leitungsröhren zugleich. Das Herz selbst eilt dann allerdings in der Entwicklung sehr bald voraus und setzt den Kreislauf für die Ausnützung des Dotters in Bewegung, bis schließlich bei Bedarf einer größeren Stoffwechseloberfläche das Capillarnetz mit zuführenden und ableitenden Gefäßen ausgebildet wird. — Von großem entwicklungsgeschichtlichem Interesse dürften Beobachtungen von MÜLLER und GASKELL sein, auf die BETHE hinweist: bei manchen Acraniern, z. B. den Hirnrudineen, existieren Lateralgefäße, die im Sinne von primitiven Herzen Pulsationen ausführen, und zwar alternierend, so daß durch diese abwechselnde peristaltische Zusammensiehung der Lateralgefäße das Blut bald von der einen, bald von der anderen Seite, in die übrigen Gefäße hineingetrieben wird.

Mit Zunahme der ontogenetischen Entwicklung, damit auch der Stoffwechselgröße und -oberfläche, die von dem Capillarnetz gebildet wird, wächst die Belastung für den zentralen Motor, das Herz, das sich aus einem Abschnitt der Gefäßbahn bildet, indem hier eine dicke Muskelschicht entsteht. Die Herzleistung wächst, es bilden sich Herzabteilungen mit sakkadierten Bewegungen, sowie vorgeschaltete Sammelräume. So entstehen die einzelnen Abteilungen des Wirbeltierherzens, die sich durch Ausweitung des Gefäßschlauches anlegen und voneinander absetzen; es tritt eine Gliederung in Vorhof und Kammer auf. Zunächst bilden sich jedoch noch 2 weitere Räume: der Sinus venosus und der Bulbus cordis. Bis zu den Amphibien bleiben diese 4 Abteilungen bestehen, während sie bei den übrigen Wirbeltieren verschwinden: hier setzt wieder eine Tendenz zur Reduktion und Konzentration der Herzteile ein.

Die Anlage des Herzens vor Bildung des Herzschlauches ist bei allen Wirbeltieren paarig. Sie ist durch eine paarige Entstehung der Mesodermflügel bedingt. Das Auftreten der Herz- und Gefäßzellen geschieht umso früher, je höher die phylogenetische Entwicklung fortgeschritten ist. Beim Sichtbarwerden der ersten Gefäßzellen besitzen die Embryonen von Cyclostomum bereits 25—30 Urwirbel, von Amphibien 10—12, von Säugetieren 2—3 (MOLLIER). Die völlige Vereinigung beider Anlagen zum unpaarigen Herzen ist bei Säugetieren etwa bei Embryonen mit 12 Urwirbeln vollendet. Nach der Verbindung der beiden Herzanlagen zum unpaarigen Herzschlauch besteht bereits ein Kreislauf. Auch ontogenetisch ist im gleichen Zeitpunkt beim Embryo von einem Kreislauf zu sprechen. Bei den Säugern treten dann die Sonderungen der Herzanlage sehr frühzeitig auf, es erscheint das Doppelherz, aus dem sich das Säugetierherz entwickelt.

Das Herz der Fische ist verhältnismäßig klein und hat eine geringe Frequenz. Die Stromgeschwindigkeit ist dem niedrigen Stoffwechsel entsprechend gering. Da der Kiemenkreislauf und der Körperkreislauf hintereinander geschaltet sind, wird das Fischherz nur von venösem Blut durchströmt. Im Innern der Kammer bleibt die Form des primitiven Herzschlauches erhalten. Die Kammerwand besteht aus einem Maschenwerk von Muskelbälkchen (Spongiosa) mit einer dünnen kompakten Rindenschicht. Ersterer zerfällt fächerförmig in Septen und kann bei manchen Arten (Teleostier) so dicht werden, daß ein regelloser Muskelschwamm mit feinen Spalten vorzuliegen scheint.

Die weitere phylogenetische Umwandlung steht im Zusammenhang mit Veränderungen der Atmungsorgane; insbesondere gilt dies für die Anfänge einer Scheidung des Herzens.

Bei den Dipnoern besitzt das Herz bereits eine unvollständige Längsteilung, die um so weiter ausgebildet ist, je größer die Beanspruchung der zusätzlichen Lungen ist (Mono- und Dipneumonien). Auch bei den Amphibien kann es noch zu keiner völligen Scheidung kommen, da außer der jetzt allerdings bereits wesentlich höher beanspruchten Lungenatmung noch die Hautatmung aufkommt, deren Kreislauf dem Lungenkreislauf nicht parallel geschaltet ist. Dadurch sind in der Peripherie die Bedingungen für eine völlige Scheidung des Herzens nicht gegeben. Die letzte phylogenetische Entwicklungsstufe, die bereits bei gewissen Amphibien nahezu erreicht wird, besteht darin, daß die Lungen allein alles venöse Blut arterialisieren, nachdem sie in den vorhergehenden Stadien

nur einen Teil des Blutes oxydieren konnten: so geht die Ausbildung der Septierung des Herzens parallel mit der Vervollkommnung der Lungenatmung.

Die Hemmung für eine exaktere Scheidung der Blutsorten, die bei den Amphibien durch die Hautatmung noch gegeben ist, entfällt bereits bei den Reptilien: die Lungen haben die Aufgabe, als Atmungsorgan allein übernommen. Allerdings sind sie noch nicht in der Lage, das Blut vollständig zu arterialisieren. Dementsprechend bleibt bei den Reptilien auch die Septierung noch unvollständig, nur bei den Krokodiliern wird sie vollständig, jedoch wird hier diese Scheidewand sekundär wieder durchbrochen. Hierdurch wird verhindert, daß eine vollkommene Trennung von arteriellem und venösem Blut stattfindet (2 Aorten).

Erst bei den Vögeln vermögen die Lungen das gesamte Blut zu arterialisieren, das Herz kann daher auch erstmals median in 2 vollständig getrennte Hälften zerlegt werden. Der spongiöse Bau, der bei den Reptilien bis zu einem gewissen Grad noch vorliegt, ist jetzt verschwunden, nur embryonal ist der in Septen gegliederte Muskelschwamm noch angedeutet. Beim ausgereiften Vogel ist die Spongiosa zu einer Compacta verdichtet. Die eigentlichen Kammerräume werden dadurch wesentlich erweitert. — In der Reihe der Säugetiere findet die Tendenz zur Konzentration der Herzteile ihre Fortsetzung und Vollendung. So ist hier auch das Kammerseptum am vollkommensten ausgebaut.

Aus dieser ganzen phylogenetischen Entwicklungsreihe läßt sich die Bedeutung hämodynamischer Faktoren für die Gestaltung des Herzens klar erkennen. ROUX verdanken wir den Nachweis, daß auch ontogenetisch sich die Gestalt und teilweise auch der Verlauf der Blutgefäße bzw. des Herzens den Zirkulationsverhältnissen anpaßt. Er faßt die normale Zweiteilung des Herzens, die Entwicklung von Herzklappe und Septen, sowie die differente Entwicklung der Herzmuskelmasse innerhalb der einzelnen Herzabschnitte als formative Leistungen der Blutströmung auf und stützt seine Annahme besonders auf die Beobachtungen bei Klappen- und Septumanomalien.

Gegenüber den hämodynamischen Einflüssen muß nach SPITZER die Bedeutung der Lungenatmung für die Gestaltung des Säugetierherzens zurücktreten, so sehr diese auch für die phylogenetische Entwicklung Geltung hat; denn vom phylogenetischen Gesichtspunkt aus hat die Lungenatmung in der Lebensweise und Organisation des Tieres längst tiefgreifende Umgestaltungen zustande gebracht, bevor die gleichzeitig erst beginnende Herzseptierung eine Höhe erreicht haben kann, daß sie einen Einfluß auf die Zirkulationsverhältnisse ausüben könnte.

Nach MÖNCKEBERG verwächst der untere freie Rand des spiralig herabwachsenden Bulbusseptums mit dem entgegenwachsenden oberen freien Rand des vorderen Abschnittes des Kammerseptums und führt so zur Bildung des Septums. In den letzten Jahren ist diese Ansicht allerdings nicht unbestritten geblieben: FLACK, FRANKLIN, MALL führen die Septumbildung auf das Abwärtsachsen der beiden Ventrikel zurück, deren anliegende medialen Wände sich vereinigen (FREY).

Diese Fragen der Entwicklungsmechanik sind von grundlegender Bedeutung für die Anordnung des Kranzgefäßgebietes, damit aber gleichzeitig für die Lokalisierung der Nekrosegebiete bei Coronarerkrankungen.

Mit den Anforderungen, die an das Herz als zentrales Organ hinsichtlich der Förderungsleistung gestellt werden, wächst der Bedarf des Herzmuskels selbst an arteriellem Blut. Es muß sich die Ernährung den jeweiligen Sauerstoff- und Nahrungsbedürfnissen zur Sicherstellung der Arbeitsleistung anpassen. In der phylogenetischen Entwicklung geschieht diese Ernährung auf verschiedenem Wege, je nachdem, ob das Herz selbst von venösem, gemischtem oder arteriellem Blut durchströmt wird. Ontogenetisch zeigt sich die Anlage des Coronarsystems sehr frühzeitig. Da es sich aber bei den Kranzgefäßen um Gefäße handelt, die das Herz, also eine besonders stark entwickelte Muskelwandung des Gesamtgefäßsystems mit Blut versorgen müssen, so stellen sie entwicklungs-geschichtlich nichts anderes dar als Vasa vasorum, die eine besondere Größe in der phylogenetischen Entwicklungsreihe erreichen. Eine Sonderstellung nehmen sie aber nicht allein wegen ihrer Größe ein, sondern hauptsächlich im Hinblick auf das Auftreten von Störungen innerhalb der Coronardurchblutung, die sowohl wegen ihrer Häufigkeit, als auch wegen der dadurch bedingten charakteristischen Krankheitserscheinungen ein großes klinisches Interesse bedingen.

Das Fischherz wird von rein venösem Blut durchflossen. Es muß daher dem Herzmuskel arterielles Blut aus besonderen Ernährungsgefäßen zugeführt werden. Nach GRANT und REGNIER lassen sich am Fischherzen 2 Arten von Arterien unterscheiden: craniale aus den letzten Epibrachialarterien (HYRTL), kaudale aus Ästen der dorsalen Aorta, die durch Vermittlung von Bändern zwischen Herzbeutel und Herzkammer zum Herzen führen. Die venöse Ableitung geschieht teils auf dem gleichen Wege, teils münden die Venen in den Sinus. Über die Ausbildung eines Capillarnetzes gehen die Ansichten auseinander (HYRTL, GEGENBAUR, MARTIN). Capillaren scheinen nur in den kompakten Teilen des Herzmuskels sicher vorzukommen; in den inneren Muskelbälkchen sind sie bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Durch die „sinusoide Zirkulation“ nach LEWIS, die durch das Maschengewebe bedingt ist, kann aber eine Ernährung nur dann erfolgen, wenn auf dem Wege über das Coronarsystem arterielles Blut zu dem Blut in der Herzkammer gemischt wird. Angaben über solche Verbindungen finden sich vereinzelt: so konnte PACKER bei *Amia* durch die Coronarvenen Luft in die Kammer einblasen. Ebenso werden Verbindungen mit dem Vorhof angegeben. Nach GRANT und REGNIER wären in diesen Verbindungen die Vorläufer der Thebesischen Gefäße höherer Wirbeltiere zu sehen.

Auch bei den Dipnoern geschieht die Ernährung des Herzmuskels durch 2 kleine Arterien, von denen die rechte die stärkere ist. Diesen fällt die alleinige Versorgung des Herzens mit arteriellem Blut nur solange zu, als die Lungenatmung noch nicht eingesetzt hat. Wenn zur Zeit der Lungenatmung das linke Herz von arteriellem Blut durchflossen wird, dann ist die Ernährung des Herzens von innen her möglich, da das arterielle Blut dann, wie bei den Amphibien, die Muskelbälkchen vom Kammerhohlraum her durchspült.

Bei den Amphibien ist die Arterialisierung des das Herz durchströmenden Blutes soweit fortgeschritten, daß die Ernährung des Herzens zum großen Teil von dem Kammerblut direkt erfolgen kann, da die Kammer einen schwammigen Bau besitzt. Nur der *Bulbus cordis* wird von einer Arterie versorgt, die als *Arteria coronaria* aus dem ventralen Umfang des *Canalis caroticus dexter* entspringt, im übrigen ist das Herz nach HYRTL gefäßlos; lediglich im kranialen

Viertel des Herzmuskels und im Bulbus finden sich nach MARTIN Capillaren. Eine Verbindung der nur rudimentär ausgebildeten Kranzgefäße mit dem Blut im Herzen im Sinne der Thebesischen Gefäße ist nach den Untersuchungen von GRANT und REGNIER und LEWIS nicht vorhanden.

In dem Maße, in dem bei den Reptilien sich die Herzmuskulatur aus dem Muskelschwamm umbildet und verdichtet, muß die sinusoidale Ernährung durch die Kranzgefäße verdrängt werden. Nach BENNINGHOFF und LEWIS kann eine Ernährung des Herzmuskels durch das innere Herzblut für den linken Ventrikel stattfinden, für den rechten jedoch nicht. BENNINGHOFF hält dies für wahrscheinlich und führt dafür die Tatsache an, daß die Arterien für die Versorgung des linken Herzens schwächer sind als die für das rechte, obwohl die linke Kammer etwas stärker ist. Außerdem wurden von ihm bei manchen Reptilien in den inneren Muskelschichten an gewöhnlichen Schnitten keine Capillaren gefunden. Im übrigen ist die Herzmuskelernährung bei den Reptilien durch 2 Kranzarterien gewährleistet, die manchmal einen gemeinsamen Ursprung haben, sich aber, wie erwähnt, in ihrem Verlauf auf beide Herzteile (vordere=linke, hintere=rechte Kammerhälfte) ausbreiten. Auch auf dem Wege über das Herzspitzenband kann wie bei den Fischen eine zusätzliche arterielle Versorgung des Herzens stattfinden (SPALTEHOLZ). Die Reptilien nehmen also hinsichtlich der Ernährung des Herzens eine Zwischenstellung ein zwischen der sinusoiden Ernährung der Amphibien und der gewöhnlichen Coronar- bzw. Capillarversorgung der höheren Tiere. Ferner besteht auch bei den Reptilien eine Verbindung zwischen dem Herzinnen- und dem Coronarsystem durch Thebesische Gefäße (REGNIER und GRANT). Zwischen den Ästen der Coronararterien bestehen reichliche Anastomosen und verlaufen überwiegend oberflächlich, um erst im weiteren Verlauf in die Tiefe zu dringen.

Bei den Vögeln übernehmen die Kranzarterien die alleinige Versorgung des Herzens, nachdem die bei den Reptilien durch das Herzspitzenband verlaufenden caudalen Herzgefäße fortgefallen sind. Meist besteht eine rechte, stärkere Kranzarterie mit einem oberflächlichen Ast und einem tiefen für das Septum, sowie eine linke für das Gebiet des linken Ventrikels vorne und für den linken Teil des Septums. Die Rückwand wird größtenteils aus Ästen der rechten Coronararterie versorgt. Anastomosen sind zahlreich vorhanden. Daneben besteht bei den Vögeln auch das zweite System, dessen ableitende Wege durch die Vv. minimae Thebesii dargestellt werden und dessen Mechanismus bereits oben geschildert ist. Diese Thebesischen Gefäße münden in die beiden Vorhöfe, vorwiegend links, sowie in die rechte Kammer. Sie müssen einen Anschluß an das Kranzgefäßsystem besitzen, da sie von hieraus gefüllt und so dargestellt werden können. BENNINGHOFF weist unter Bezugnahme auf LEWIS, GRANT und REGNIER auf die Möglichkeit hin, daß sie in Anbetracht ihrer Lage in den inneren Schichten des Herzmuskels einen Rest jener Spalten darstellen, die zwischen den Bälkchen des embryonalen Herzmuskels lagen und noch bei Amphibien den Haupternährungsweg für den Herzmuskel darstellen. Mit Zunahme der Compacta schwindet der sinusoidale Kreislauf bis auf die Thebesischen Gefäße, während die Kranzgefäße weiter vordringen.

Über die Verteilung der Kranzgefäße bei den Säugetieren, besonders bei den höheren, hat SPALTEHOLZ eine umfassende Darstellung gegeben. Es gibt bei diesen in der Regel 2 Kranzarterien, von denen beim Tier meistens die rechte,

bei höheren Säugern und beim Menschen die linke die stärkere ist. Die Äste verlaufen oberflächlich. Zum Septum verlaufen zahlreiche kleine Äste. Die rechte Arterie gelangt über die rechte Kranzfurche in die hintere Längsfurche zwischen den beiden Kammern, wo sie ausläuft. Die linke entsendet einen Ast in die vordere Längsfurche, einen anderen Ast entlang der linken Kranzfurche als *R. circumflexus* der linken Coronararterie. Es läßt sich dabei als Regel aufstellen, daß die größeren Herzgefäße sich stets in den Kurven zwischen den einzelnen Herzabteilungen ablagern (SPALTEHOLZ). Die Thebesischen Gefäße finden sich auch bei den Säugern; sie münden in beide Vorhöfe und in die Kammern, besonders an der Kammerscheidewand und an den großen Papillarmuskeln (LANGER, KRETZ, WEARN). Nach BENNINGHOFF sind sie während der Entwicklung des Coronarsystems teilweise bis in die Spalten der Herzhöhlen vorgewachsen und haben sich in diese Spalten eröffnet. Nur so ist die Verbindung zwischen Coronargefäßen und Thebesischen Gefäßen erklärbar.

2. Anatomie der Kranzgefäße.

Im Rahmen einer Abhandlung über den Herzinfarkt interessiert in erster Linie die Coronardurchblutung der Herzkammern, während die Blutversorgung der Vorhöfe an Bedeutung etwas zurücktritt; denn einmal sind die Erkrankungen des rechten Coronargebietes, aus dem die Muskulatur des rechten Vorhofes mit dem Sinusknoten ernährt wird, wesentlich weniger häufig als die des linken. Der linke Vorhof und teilweise das Septum atriorum wird zwar in der Regel von der linken Kranzarterie aus versorgt, jedoch von Seitenästen des *Ramus circumflexus* (durch den *Ramus atrialis sinister*, *atrialis intermedius* und *posterior*) wobei hier wieder erfahrungsgemäß dieser *Ramus circumflexus* weniger häufig erkrankt als der *Ramus descendens anterior*. Vor allem aber äußern sich Störungen in der Durchblutung der Vorhofsmuskulatur nicht unter dem Bilde des Herzinfarktes, sondern als Vorhofflimmern und andere Rhythmusstörungen (KISCH, PARADE, CONDORELLI, LUTEMBACHER), besonders dann, wenn die Sinusknotenarterie in die Störung miteinbezogen ist. Nur wenn durch einen pathologischen Prozeß in der rechten Coronararterie bzw. im *Ramus circumflexus* der linken gleichzeitig Vorhof- und Kammeräste verschlossen werden, kann die Störung in der Vorhofdurchblutung in engem Zusammenhange mit dem Kammerinfarkt prognostische Bedeutung erlangen.

Ähnliches gilt für die Blutversorgung des Reizleitungssystems, deren Störungen, falls sie isoliert auftreten, klinisch nicht mit infarktähnlichen Symptomen in Erscheinung treten. Wenn der a.-v.-Knoten und das Hissche Bündel durch Ernährungsstörungen (Thrombophlebitis, Arteriitis) geschädigt werden, so können nach GÉRAUDEL Vorhof-Kammerdissoziationen eintreten, falls nicht durch Anastomosenbildung die Ernährung in dem beschädigten Bezirk wiederhergestellt wird. — Ernährungsstörungen eines oder beider Schenkel des Reizleitungssystems führen zu dem bekannten Bild der Schenkelblockierung, das sich insbesondere im EKG manifestiert. Klinisch stellt das Bild des Schenkelblockes nach den Untersuchungsergebnissen von BRINK, MISSKE und SCHÖNE, SCHWAB, PARADE u. a. stets ein Zeichen für eine hochgradige Schädigung bzw. für bedrohliche Ermüdungszustände dar, deren Prognose größtenteils von der sekundären Ausbildung einer ausreichenden kollateralen Blutversorgung abhängt. Der Grund dafür, daß der rechte Schenkel häufiger befallen wird als

der linke liegt wohl darin, daß der rechte Schenkel nach seinem Ursprung aus dem gemeinsamen HISSchen Bündel noch eine Strecke weit ungeteilt verläuft und dadurch die Möglichkeit zur vollkommenen Unterbrechung leichter bietet; der Hauptgrund ist aber wohl darin zu suchen, daß der rechte Schenkel von einem Ast des Ramus descendens der linken Kranzarterie allein versorgt wird, der linke dagegen vom rechten und linken zusammen (MAHAIM). Da aber der Ramus descendens der Arteria sinistra von Gefäßerkrankungen am häufigsten befallen wird, so wird hieraus die häufige Schädigung des rechten Schenkels verständlich (ROMBERG).

Da die Blutversorgung der beiden Schenkel unmittelbar in Zusammenhang steht mit der Blutversorgung der beiden Kammern, so müssen auch Erkrankungen der Coronargefäße bei entsprechender Lokalisation der Gefäßschädigung sehr viel häufiger Muskulatur und spezifisches System gleichzeitig erfassen. Darstellungen der klinischen Symptomatologie zeigen, daß die geschilderten Schenkelblockerkrankungen in der Tat häufig im Verein mit Herzinfarkt einhergehen.

Die Blutversorgung der beiden Ventrikel ist in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Darstellungen geworden (HOCHREIN, PARADE, CONDORELLI, FREY, WEBER, SPALTEHOLZ, BÜCHNER u. a.). Sie kann daher hier kurz gefaßt werden unter Betonung der für die Entstehung und Ausbreitung des Herzinfarkts wesentlichen Tatsachen. Die Kammermuskulatur wird von der rechten und linken Kranzarterie versorgt. Die linke teilt sich bald nach ihrem Ursprung in einen Ramus circumflexus, der an der Hinterwand des linken Ventrikels endet und einen Ramus descendens anterior, der in der Furche zwischen rechtem und linkem Ventrikel an der Vorderwand des Herzens herabläuft und an der Spitze umbiegt, um zur Hinterwand des linken Ventrikels zu gehen. Die rechte verläuft im Sulcus coronarius dexter um die rechte Herzhälfte nach hinten und endet als Ramus descendens posterior in der hinteren Längsfurche in der Gegend der Herzspitze, ohne diese (nach PARADE) jemals zu erreichen. Ein in der hinteren Horizontalfurche auslaufender Endast der rechten Coronararterie versorgt einen Teil der Hinterwand der linken Kammer. In sehr seltenen Fällen haben beide Coronararterien einen gemeinsamen Ursprung, teilen sich jedoch dann unmittelbar nach dem Ursprung in einen rechten und linken Ast. Auch 3 und 4 Kranzarterien sind beobachtet (PARADE, MECKEL).

Die Gliederung der beiden Kranzarterien ist bei den Hauptstellen und größeren Ästen relativ konstant, so daß man von einem typischen Versorgungsgebiet der linken und rechten Kranzarterie sprechen kann. Die kleineren Äste variieren allerdings in manchen Fällen nicht unerheblich, ohne aber bei pathologischen Verhältnissen das klinische Bild wesentlich zu beeinflussen. Die Hauptäste verlaufen zunächst oberflächlich. Von der Oberfläche der Ventrikel, besonders des linken, verlaufen aber zahlreiche kleinere Äste nahezu senkrecht in die Tiefe und bilden innerhalb der Muskulatur, vor allem unter dem Endocard, vielfache Anastomosen. Die Ansicht COHNHEIMs und HYRTLs, daß die Kranzarterien Endarterienseien, wurde durch Untersuchungen von JAMIN u. MERKEL, GROSS, HIRSCH, SPALTEHOLZ u. a. widerlegt. So gelang es z. B. PARADE durch Injektion des RAMUS circumflexus den Ramus descendens rückläufig zu füllen. Nach SPALTEHOLZ sollen auch im Septum und in den Papillarmuskeln zahlreiche Anastomosen bestehen. Solche finden sich ferner nach LANGER mit den Vasa vasorum der großen Gefäße, besonders am Conus arteriosus, an den Umschlagstellen des

Pericards mit den Arteriae mammae internae und den Bronchialarterien. Die Versorgung der Papillarmuskeln geschieht in der Weise, daß im rechten Ventrikel der laterale Papillarmuskel von beiden Kranzgefäßen Äste erhält, den Hauptanteil nach TALIANI jedoch die linke Coronararterie übernimmt. Die beiden medialen Papillarmuskeln werden nur von der rechten Coronararterie versorgt, und zwar der vordere vom Stamm selber und der hintere aus dem Ramus descendens posterior. Im linken Ventrikel finden sich 2 Papillarmuskeln, von denen der größere vordere Äste aus dem Ramus descendens anterior der linken Kranzarterie enthält, der kleinere hintere dagegen von beiden Coronargefäßen versorgt wird (Ramus circumflexus, Ramus descendens posterior). Nach SPALTEHOLZ erhält jeder Papillarmuskel mindestens 2, meistens sogar mehr Arterien, die durch ein dichtes Anastomosennetz untereinander in Verbindung stehen. Die Kammercheidewand wird etwa in den vorderen zwei Dritteln von Ästen aus dem Ramus descendens der linken Kranzarterie versorgt, im hinteren Drittel aus dem Ramus descendens der rechten Kranzarterie. Nach FREY sind diese Äste in ihrem Verlauf unabhängig von dem der Muskelzüge. Sie bilden mehrfach Anastomosen.

Eine Abbildung nach SUTTON und LUETH bzw. FREY bringt die Ausdehnung der beiden Kranzgefäßgebiete klar zum Ausdruck: die linke Kranzarterie versorgt den ganzen linken Ventrikel vorne und einen allerdings sehr kleinen Teil der rechten Kammermuskulatur vorne, unmittelbar neben der Rechts-Linksgrenze, sowie die vorderen zwei Drittel des Kammerseptums; die rechte Kranzarterie den lateralen Teil der Vorderwand des rechten Ventrikels, ferner dessen ganze Hinterwand und in der Basisgegend nahezu die Hälfte der Hinterwand der linken Kammer, sowie das hintere Drittel des Kammerseptums. Ein Verschuß der rechten Kranzarterie kann also nicht nur zu einem Infarkt in der rechten hinteren Kammerwand, sondern auch in relativ großen Bezirken der linken Kammerhinterwand führen.

Diese Verteilung der Coronararterien ist jedoch nicht konstant. So hat die Darstellung der Kranzarterien mit Jodipin (PARADE) ergeben, daß z. B. der Ramus descendens posterior aus dem Ramus circumflexus der linken Kranzarterie kommen kann, daß der Ramus descendens posterior an Stelle des anterior die Versorgung der Herzspitze übernehmen kann, daß ferner Zahl und Größe der den vorderen Septumteil versorgenden Äste des Ramus descendens anterior stark wechseln können und daß Variationen bei der Versorgung des spezifischen Systems möglich sind. Nicht selten finden sich im Sulcus longitudinalis posterior 2 Äste aus der linken und rechten Kranzarterie. Ferner bestehen Unterschiede in der Versorgung der Vorderwand des linken Ventrikels infolge wechselnder Verteilung der Äste des Ramus circumflexus und des descendens anterior. Nach GROSS soll außerdem mit zunehmendem Alter das Versorgungsgebiet der linken Kranzarterie zunehmen, was jedoch PARADE mit einer im Alter meist bestehenden Hypertrophie des linken Ventrikels erklärt.

Die Venen des Herzens münden größtenteils in den Sinus coronarius, der an der Rückseite des Herzens im Sulcus coronarius liegt und in den rechten Vorhof mündet. Die wichtigsten Venen sind die von rechts kommende Vena cordis parva aus der rechten Kammer und dem rechten Vorhof, die Vena cordis media im Sulcus longitudinalis posterior, die Vena obliqua atrii sinistri (MARSHALLI) vom linken Vorhof, die Vena posterior ventriculi sinistri an der Rückseite des

linken Ventrikels und die Vena cordis magna, die zunächst im Sulcus longitudinalis anterior und dann im Sulcus coronarius nach links zum Sinus coronarius zieht. Die Venae cordis anteriores von der Vorderseite des rechten Ventrikels münden direkt in den rechten Vorhof.

Ferner finden sich am Herzen die schon erwähnten Venae minimae Thebesii, die direkt im Herzlumen endigen. Nach TANDLER stellen sie entweder die abführenden Wege kleinerer Capillarbezirke dar, oder sind Anastomosen mit den oberflächlichen Venen. Besonders reichlich sind sie im rechten Vorhof anzutreffen. Im Gebiet der Ventrikel fehlen Anastomosen mit den großen Venen, hier fungieren sie nur als Ausfuhrwege kleinerer Venengebiete in der Muskulatur und unter dem Endocard. Nach LANGER finden sie sich hauptsächlich an der Basis der Papillarmuskel, am Conus und in der Gegend der Herzspitze. Ihre Bedeutung ist noch unklar. WEARN glaubte an eine Verbindung mit den Coronararterien über arterio-thebesianische Kanäle, die aber von GRANT und VIKO nicht nachgewiesen werden konnten. HOCHREIN hält eine geringe Blutversorgung des Herzens über die Venae Thebesii während der Diastole für möglich. Während der Systole sind sie verschlossen.

Der morphologischen Struktur der Kranzarterienwände kommt im Hinblick auf die Häufigkeit der Coronarsklerose größte Bedeutung zu. Sie besitzen 3 Hauptschichten: Adventitia, Media, Intima. Erstere besteht aus einem mit dem Alter an Dichte zunehmendem Netzwerk von Bindegewebe, die Media aus einer Schicht von glatten Muskelfasern. Diese haben ausgesprochen plastische Eigenschaften und besitzen nur geringe Elastizität. Die hervorragende Elastizität der Arterien beruht auf dem System von elastischen Fasern und Fasernetzen, die sich in der inneren Schicht der Adventitia und der äußeren Schicht der Media finden. Sie sind vorwiegend zirkulär angeordnet. Die glatten Muskelfasern der Media greifen zum Teil (nach BENNINGHOFF) an dem elastischen Fasergerüst direkt an (Spannmuskeln), zum Teil sind sie auch als Ringmuskeln mit mehr selbständiger Funktion anzutreffen. — Die Intima ist im Bereich der größeren Coronaräste relativ und absolut dicker als bei anderen Arterien gleicher Größe, doch bildet sich dieser Gegensatz erst im späteren Alter in ausgeprägtem Maße aus; bei der Geburt besteht sie noch aus einer einzigen elastischen Lamelle mit flachem Endothel. In den größeren Coronararterien splittert sie sich mit zunehmendem Alter zunächst in 2 Membranen auf, zwischen denen dann glatte Muskelfasern auftreten, die zum Teil auffallend stark ausgeprägt sind und teils längs, teils schräg verlaufen. Der Übergang zwischen Intima und Media verändert sich: in der Lamella elastica interna erscheinen frühzeitig Lücken, durch die von der Media her glatte Muskelfasern nach der muskulären elastischen Schicht sich durchzwängen. Die innere Grenzmembran wird aufgesplittert und es bildet sich hier eine elastisch-hyperplastische Schicht, die sich relativ rasch entwickelt. Die inneren Teile dieser Schicht bilden die sog. Bindegewebsschicht.

Allmählich verwischen die Grenzen zwischen Media und Intima, letztere wird beträchtlich stärker als die Media, sie kann das Doppelte der Media und mehr betragen, und zwar geschieht dies durch die erwähnte Aufsplittierung der elastischen Intimamembran mit Bildung der elastisch hyperplastischen Schicht. Die muskulär-elastische Schicht wuchert in die elastisch-hyperplastische Zone, diese erfährt Kollagenumwandlung in eine Bindegewebsschicht. In die Intima

erfolgt Kalk-Lipoid-Ablagerung, die zur Druckatrophie der darunterliegenden Mediaschicht führt. Es bildet sich eine muskulär-elastische Intermediärschicht aus Media und Intima unter gleichzeitigem Verschwinden der Trennungslinie der Lamella elastica interna. Bei höherem Alter nehmen die elastischen Bestandteile in der Media ab, es treten hier longitudinale, glatte Muskelbündel auf, kollagene Fasern entwickeln sich, zugleich verdichten sich die elastischen Fasern in der Adventitia. Der Ramus descendens anterior der linken Coronararterie zeigt diese Veränderungen häufiger und früher als die übrigen Coronararterien (HOCHREIN). Bei der Besprechung der Topographie des Herzinfarkts wird auf diese zeitliche und örtliche Verschiedenheit im Auftreten von fibroelastischen Umwandlungen der Kranzgefäße zurückzukommen sein.

Im Bereich der Capillaren fehlen elastische Fasern: mechanische Beanspruchungen spielen hier keine Rolle. Eine gewisse Kontraktilität kommt den Capillaren aber zu (FREY). Ihrer Wand ist nach BENNINGHOFF ein Fibrocytennetz angeschlossen, das die Capillaren umgreift und insbesondere ROUGETSche Zellen enthält. Diese spielen eine besondere Rolle insofern, als sie dort, wo sie bei den Capillaren den letzten Rest des Fibrocytennetzes darstellen und kein weiteres Bindegewebe mit sich führen, erhöhte Aktivität erlangen und als reticuloendotheliales System eine gewisse ursächliche Bedeutung für die Kontraktilität der Capillaren haben. — Die Ausbreitung der Capillaren im Herzmuskel ist nach SPALTEHOLZ der im Skelettmuskel ähnlich. Sie bilden ein Netzwerk, dessen Maschen nach WEARN und ZSCHIESCHE 3—4mal so lang als breit sind und eine rechteckige Form besitzen. In der Muskulatur der Kammern ist die Capillarisation am reichlichsten entwickelt, in den Vorhöfen und in den PURKINJESchen Fasern ist sie zahlenmäßig nur etwa halb so stark vorhanden.

3. Pathologische Anatomie des Myocardinfarktes.

Es erhebt sich nun die Frage, ob gewisse Arterien im Kranzgefäßgebiet besonders häufig Funktionsstörungen unterworfen sind und somit bestimmte Prädilektionsstellen für Infarktbildung im Herzmuskel geschaffen werden. Nachdem Coronarsklerose und Thrombose, die in vorwiegendem Maße die Ursache für Infarktbildung darstellen, aus Gründen, die später zu erörtern sind, hauptsächlich die linke Kranzarterie befallen, so finden sich auch in ihrem Versorgungsgebiet die meisten Infarkte.

PARKINSON und BEDFORD fanden unter 37 Fällen linksseitiger Coronarthrombose, 24 mit Thrombose im Ramus descendens, 10 mit Thrombose im Ramus circumflexus und 3 im Stamm selber. Nach GIBSON war die rechte Kranzarterie viermal unter 43 Fällen betroffen, nach WEARN 3mal unter 19 Fällen, nach BEDFORD allerdings 18mal unter 55 Fällen.

Aus diesen wenigen Zahlenangaben ergibt sich bereits das ungleich häufigere Auftreten von Infarkten im Versorgungsbereich der linken Kranzarterie gegenüber dem der rechten. Auch von anderen Autoren werden diese Beobachtungen bestätigt (BARNES, BÜCHNER, WEBER und HAAGER, PARADE u. a.). Nach Verschuß des Ramus descendens anterior der linken Kranzarterie finden sich nach HOCHREIN, WEBER und HAAGER, PARADE, FREY, Infarkte der Vorderwand des linken Ventrikels, der Herzspitze und im vorderen Teil des Ventrikelseptums. Infarkte, die im hinteren Teil des Septums beginnen und bis in die Hinterwand

der Basis des linken Ventrikels reichen, entstehen nach Prozessen, die zum Verschuß der rechten Kranzarterie führen. Der rechte Ventrikel selbst wird selten befallen. Relativ am häufigsten wird bei Erkrankungen der rechten Kranzarterie der Ast thrombotisch verstopft, der bis in die Hinterwand des linken Ventrikels reicht und diese teilweise ernährt. Hieraus erklärt sich die Tatsache, daß bei Thrombose der rechten Kranzader basale Hinterwandbezirke des linken Ventrikels infarziert sind.

Es ist zunächst zu erwarten, daß jeweils der Herzwandinfarkt in seiner Ausdehnung dem Gebiet entspricht, das von einer Arterie ernährt wird. Da aber in Wirklichkeit der nekrotische Bezirk nicht selten kleiner ist als der arterielle Versorgungsbereich, so liegt der Schluß nahe, daß bei der Entstehung eines Infarktes noch andere Momente eine Rolle spielen, die der Bildung einer Nekrose entgegenwirken, gegebenenfalls sie sogar verhindern können. In erster Linie dürfte hier die ausgedehnte Anastomosenbildung im Herzmuskel von Einfluß sein. Denn nur daraus läßt es sich erklären, daß der Herzinfarkt im Verhältnis zu der Häufigkeit der Kranzgefäßerkrankungen relativ selten ist.

So beobachtete RINTELEN am pathologischen Institut Basel unter 5200 Sektionen 51 frische Herzinfarkte als Todesursache. Das sind 1%. NATHANSON sah unter 849 Autopsien 28mal Coronarthrombose mit tödlichem Ausgang, BARNES unter 1000 Sektionen 49 Infarkte, wobei mehr Männer als Frauen betroffen waren. WHITE fand unter 62 Fällen 11 Frauen, JEGOROW unter 17 Fällen keine Frau, LEVINE und BROW unter 145 Fällen 34 Frauen, WEARN unter 19 Fällen 9 Frauen, RYLE unter 14 Fällen 8 Frauen, HOCHREIN unter 17 Fällen 6 Frauen. Wir selbst beobachteten an unserer Klinik in den letzten 2 Jahren 18 Fälle, worunter sich 8 Frauen befanden. Viel häufiger dagegen sind kleine und kleinste, nur mikroskopisch nachweisbare Nekrosen des Herzmuskels, vor allem im linken Ventrikel und in den Papillarmuskeln. Eine Ursache für die Lokalisation gerade in diesen Herzteilen ist nicht bekannt. Sie entstehen als Folge einer langsam zunehmenden Verschlechterung der Blutversorgung (HOCHREIN) oder bei akuten Zuständen von Coronarinsuffizienz (BÜCHNER). Sie können den ganzen Herzmuskel durchsetzen und das klinische Bild der Myodegeneratio cordis machen. Jedoch spielen auch bei ihrer Entstehung extrakardiale Faktoren eine Rolle (HOCHREIN).

Bei der Bildung eines Infarktes ist es also zunächst notwendig, daß ein größeres Gefäß verschlossen und damit ein makroskopisch sichtbarer Herzmuskelbezirk von der Blutversorgung abgeschnitten wird. Überlebt der Organismus diese schwere Schädigung, so fällt das betroffene Gebiet einer hypoxämischen Nekrose anheim (BÜCHNER). Wie schon der Name sagt, ist der Mangel an Sauerstoff die direkte Ursache des Gewebetodes.

Einige Autoren, wie SCHÜRMAN, PETER und TERBRÜGGEN, glauben allerdings, daß er nicht durch den O₂-Mangel, sondern vielmehr durch das in den Nekroseherd austretende Serum bedingt ist, nachdem sie in Herzmuskel- und Leberstückchen nach Übergießen mit Serum Kernauflösung und Protoplasma-koagulation erreichen konnten. BÜCHNER dagegen billigt diesem Serum nur die Fähigkeit zu, in den schon toten Gewebstücken Strukturveränderung zu erzeugen, wie sie der intravitalem Nekrose eigen sind. Da nun in vivo bei einer Hypoxämie Serum infolge Quellung der Capillar- und Gefäßmembranen austritt (MEESEN u. ZINCK), so ist es zwar nach BÜCHNER möglich, daß dieses Serum

das infolge der Hypoxämie schon abgestorbene Gewebe fermentativ beeinflußt, als Nekroseursache jedoch wird von ihm die Hypoxämie selber angenommen, nachdem es ROSIN, CAMPBELL, Luft u. BÜCHNER gelungen ist, bei Tieren mittels Sauerstoffmangelatmung oder in der Unterdruckkammer in den empfindlichen parenchymatösen Organen, wie Leber, Niere und Gehirn, Nekrosen zu erzeugen, wie sie im Herzmuskel bei Ischämie von längerer Dauer entstehen. So konnte SCHIRRMESTER streifige Nekrosen der Herzmuskelfasern nachweisen, wenn er Kaninchen in Unterdruckkammern innerhalb einer halben Stunde in atmosphärische Verhältnisse, die 10000 m Höhe entsprechen, brachte und sie dort eine Minute lang beließ.

Zunächst wird bei Einsetzen der Nekrose die Farbe der Muskulatur heller, später grau bis gelb. Es kommt zur Austrocknung. Mikroskopisch sieht man keine deutliche Gewebsstruktur mehr. Die Längs- und Querstreifung der Muskulatur verschwindet, es kommt zur Koagulation des Protoplasmas, so daß die einzelnen Muskelfasern eine homogene, hyaline Masse darstellen. Die Kerne der Muskelfasern verlieren ihre Färbbarkeit und verschwinden bald völlig. Es wandern Leukocyten ein und innerhalb 24 Stunden kommt es zum scholligen Zerfall der nekrotischen Fasern (BÜCHNER). Später werden die Schollen durch fermentative Prozesse beseitigt.

Am Rande des Infarktes findet sich meistens ein roter Hof, der durch die hyperämischen Anastomosen der Umgebung gebildet wird. Als nächstes folgt eine gelb verfärbte Zone, die teilweise verfettete Muskelfasern enthält, teilweise Muskelfasern, die nur trübe Schwellung zeigen. Es findet sich also am Rande eines Infarktes meist ein Bezirk, in dem die Muskulatur nur geschädigt, jedoch nicht völlig zugrunde gegangen ist, da dieses Gebiet noch in geringem Umfange von der hyperämischen Umgebung versorgt wird. So bedingt die ausgedehnte Anastomosenbildung des Herzens, wie oben erwähnt, daß die Infarkte nicht immer ganz dem Versorgungsgebiet einer Arterie entsprechen. HIRSCH und SPALTEHOLZ konnten diese Beobachtungen im Tierversuch bestätigen. Daneben ist allerdings auch das Verhalten des Blutdruckes und der gesamte Funktionszustand des Herzens für die Bildung und Ausdehnung eines Infarktbezirks von großer Bedeutung, worauf noch eingegangen wird.

Wie schon erwähnt, sitzen Myokardinfarkte meist in der Tiefe der Muskulatur, ohne das Perikard oder Endokard zu erreichen. Ist die Oberfläche des Herzens mitbeteiligt, so kommt es zu einer entzündlichen Reaktion des Perikards, zu der Pericarditis epistenocardica STERNBERG's oder der Infarktperikarditis, wie KIRSCH sie nennt. WEARN sah sie unter 15 Fällen 2mal, PARKINSON und BEDFORD unter 83 Fällen 11mal, WARBURG unter 70 Fällen 26mal FAULKNER MARBLE und WHITE unter 30 Fällen 10mal. Als Folge treten meistens Verschwartungen beider Epikardblätter auf.

Eine häufigere und schwerer wiegende Komplikation ist nach CLERK die Beteiligung des Endokards. Es entwickelt sich unter dem Infarkt eine Endocarditis (Endocarditis epistenocardica), in deren Bereich es zu ausgedehnter Thrombenbildung kommt, die durch Einwucherung von Endothelien organisiert werden, und einen guten Schutz gegen eine Herzruptur darstellen. Es besteht natürlich immer die Möglichkeit, daß sich von diesen Thromben Partikel lösen, in den großen Kreislauf gelangen und dort Embolien verursachen.

Das weitere Schicksal eines Infarktes kann nun mannigfaltig sein. Es kommen Blutungen in den Infarkt vor, sodaß das Bild eines hämorrhagischen Infarktes entsteht. Meistens reichen solche Blutungsherde weit über die Grenzen des Infarktes hinaus, indem das Blut die Muskelbündel auseinander drängt und zur Bildung blutgefüllter Hohlräume in der Muskulatur führt. Die Ursache solcher Blutungen ist häufig darin zu sehen, daß der Infarkt einer sekundären Erweichung anheimgefallen ist. Es kommt zu dem Bilde der Myomalacie (ZIEGLER).

Der so entstandene Erweichungsherd kann nun von innen her einreißen, es dringt Blut ein, das sich innerhalb des Infarktes und in der umgebenden Muskulatur ausbreitet und so einen hämorrhagischen Infarkt verursacht. Es handelt sich dabei also um eine unvollständige intramurale Herzruptur. CLERC nennt diesen Vorgang Herzapoplexie.

Die andere Möglichkeit besteht darin, daß der erweichte Infarkt durch den Herzinnendruck vorgebuchtet wird, so ein akutes Herzaneurysma entsteht, das dann an der Stelle der größten Spannung einreißen kann, was zur völligen Herzruptur unter Bildung eines Hämopericards führt. Hat die Infarktbildung einen Papillarmuskel betroffen, so kann es bei der Bildung von Erweichungsherden zum Papillarmuskelabriß kommen, ein seltener, aber lebensgefährlicher Vorgang. Am häufigsten handelt es sich um den Papillarmuskel des linken Ventrikels. Beobachtungen liegen vor von FISCHER, WAGNER, WANKEL, DENNIG, TEACHER, JEZLER, FINKELDEY.

In den meisten Fällen jedoch tritt die bindegewebliche Organisation der Nekrose ein. Es finden sich zwar Versuche zur Regeneration des Muskelgewebes, jedoch bleiben diese Versuche, wie bei allen hochentwickelten parenchymatösen Organen in den Anfängen stecken. Es kommt höchstens zur Kernvermehrung und Kernvergrößerung, zur Hyperchromatose der Kerne und zur Bildung von muskulären Riesenzellen (FREY). Nach kurzer Zeit jedoch wuchert ein gefäßreiches Granulationsgewebe aus der Nachbarschaft ein und ersetzt die zugrunde gegangene Herzmuskulatur. Hierauf kommt es zur bindegewebigen Umwandlung, die Gefäße bilden sich zurück, das Narbengewebe schrumpft und es entsteht eine derbe, weißliche Schwiele, die gegenüber der Umgebung eingesunken ist. Oft enthält sie pigmenthaltige Bindegewebszellen und sieht dann bräunlich gefleckt aus. FABER will in den Schwielen auch elastische Fasern nachgewiesen haben. Ein Herzmuskel, der zahlreiche Schwielen aufweist, kann im Schnitt gefleckt aussehen, vor allem wenn alte Schwielen neben frischen Nekroseherden bestehen. Eine solche Herzmuskelschwiele stellt nun natürlich einen Locus minoris resistentiae dar. Bei genügender Ausdehnung kann sie infolge des Herzinnendruckes nach außen vorgebuchtet werden und so ein Aneurysma cordis parietale entstehen (ROKITANSKY). Oft finden sich solche Herzaneurysmen erst zufällig bei Sektionen, es kommt jedoch auch vor, daß sie schon in vivo röntgenologisch als Ausbuchtung bis zu Apfelgröße sichtbar werden, besonders im Kymogramm. STERNBERG sah Herzdivertikel, die nur durch eine relativ enge Öffnung noch mit dem Herzen selbst in Verbindung standen. Ferner kann die Wand eines Aneurysmas verkalken und sehr dünn werden (ROBIN und JUHEL-RÉNOY). Trotzdem beobachtet man selten Rupturen solcher chronischer Herzaneurysmen, da sie, wie bei der Besprechung der Endocarditis epistenocardica schon dargelegt, mit ausgedehnten Thrombenbildungen gefüllt sind und an der

Oberfläche meistens dicke, schwielige Verwachsungen zwischen Epi- und Perikard bestehen.

Der Sitz solcher Herzaneurysmen ist in 84% der Fälle an der Vorderwand des linken Ventrikels, besonders in der Nähe der Herzspitze, also im Versorgungsgebiet des Ramus descendens anterior. BRUNN und STRAUCH haben sie auch im Septum beobachtet, wobei es zu Rupturen kam, so daß sich das Blut der linken Kammer in die rechte ergoß. Aneurysmen der Hinterwand des linken Ventrikels sind seltener und sehr selten finden sie sich am rechten Ventrikel und an den Vorhöfen (ZIEGLER). FUJINAMI hat mehrere Aneurysmen auf einmal als Infarktfolge an einem Herzen beobachtet.

All das sind jedoch Seltenheiten, in den meisten Fällen findet ein Myokardinfarkt mit der Ausbildung einer Herzschwiele seinen Abschluß.

II. Funktionelle Pathologie der Coronardurchblutung.

Die Ansichten über die Physiologie der Coronardurchblutung haben gerade in den letzten Jahren eine weitgehende Wandlung erfahren. Die neueren Untersuchungen hierüber haben um die Jahrhundertwende eingesetzt und wurden von LANGENDORFF und PORTER am isolierten, künstlich durchströmten Herzen und von MARKWALDER und STARLING, DE BARENNE sowie ANREP und Mitarbeiter am entnervten Herzlungenpräparat durchgeführt. Es handelte sich also um Herzen, deren Neuroregulation zerstört war und deren Coronarien sich daher in einem Zustand maximaler Erweiterung befanden. Diese Coronarien stellten ein druckpassives System dar, das völlig von den Druckverhältnissen in der Aorta abhängig war. Ihre maximale Füllung trat in der Diastole ein, während in der Systole eine starke Abnahme der Durchblutung der Kranzgefäße beobachtet wurde, d. h. also, eine Durchblutungsabnahme im Augenblick der größten Leistung. Als Ursache nahm man eine Verengung der Coronarien durch die Kontraktion des Herzmuskels an. Dieses widersprach nun völlig den an den anderen Organen des Körpers gewonnenen Erkenntnissen, wo jede Leistungssteigerung mit einer Mehrdurchblutung einhergeht, eine Tatsache, die BERGMANN mit dem Begriff des Blutgefühls der Organe erklärt. Und diese Regulation sollte nun gerade im Kranzgefäßsystem gestört sein, dessen Aufgabe es ist, eines der Sauerstoff-empfindlichsten Organe des Körpers zu versorgen. Nach ANREP sollte sogar jede Herzmehrleistung mit Zunahme der Frequenz eine Abnahme der Coronardurchblutung bedingen, da jede Frequenzsteigerung auf Kosten der Diastole vor sich geht. Bei Kammerflimmern dagegen, wo jede systolische Sperrung wegfällt, beobachtete er eine maximale Blutfüllung der Kranzgefäße.

Hiergegen wandte sich zunächst SPALTEHOLZ, der auf Grund anatomischer Beobachtungen und theoretischer Überlegungen darauf hinwies, daß die Zwischenfelder, in denen die coronaren Gefäße verlaufen, in der Systole sicher nicht verkleinert, wahrscheinlich sogar vergrößert werden. Jedoch erst die Untersuchungen von HOCHREIN, KELLER und REIN, die ihre Versuche am Ganztier mit erhaltener Neuroregulation durchführten, erbrachten den Beweis der Abhängigkeit der Coronardurchblutung von der Herzleistung und nicht vom Aortendruck. Jede Zunahme der Herzleistung bedingt Zunahme der Kranzgefäßdurchblutung, die jedoch bei Kammerflimmern völlig aufhört (HOCHREIN).

Nach den Beobachtungen von HOCHREIN und Gross spielt sich der Druckablauf in den Coronarien während Systole und Diastole zeitlich in gleicher Weise ab wie in den peripheren Gefäßen. Das Druckmaximum liegt in der Systole, jedoch nicht infolge einer Vermehrung des Widerstandes durch eine systolische Hemmung, sondern infolge vermehrter Coronardurchströmung (HOCHREIN, KELLER). Im Gegensatz zu den peripheren Gefäßen bestehen jedoch in den Coronarien keine so ausgeprägten Blutdruckschwankungen in Systole und Diastole, wodurch eine konstantere Durchblutung gewährleistet wird. Zu Beginn der Systole füllt der Blutstrom die Aortenwurzel nicht völlig aus, so daß im Ursprungsgebiet der Kranzgefäße Wirbelbildungen entstehen, die die Aortenklappen gegen den Blutstrom drücken. Da nun der Seitendruck eines Flüssigkeitsstromes größer ist als der der Wirbel, die er erzeugt, wird der Druck in den Coronarien langsamer und geringer ansteigen als in den peripheren Gefäßen. Am Ende der Systole beginnt ein Rückstrom herzwärts, wodurch in der Peripherie ein steiler Blutdruckabfall entsteht. Die Aortenklappen schließen sich. Hat dieser Rückstrom aufgehört, beginnt ein zweiter steiler Druckanstieg, auf den dann ein rascher Abfall zum diastolischen Druck folgt. Bei diesen Blutbewegungen werden jedoch an den Abgangsstellen der Coronararterien immer Wirbelströmungen entstehen, durch die diese Druckschwankungen in den Kranzgefäßen gedämpft werden. Das Maximum des Coronardruckes bildet daher eine gewölbte Kuppel, das Absinken am Ende der Systole ein seichtes Tal und der neuerliche Anstieg des Druckes eine geringe Erhebung. Neben den Wirbelströmungen an der Ursprungsstelle der Coronarien kommt als Ursache ihrer geringen Druckamplitude ferner noch die Windkesselwirkung der Aorta hinzu, die druckausgleichend wirkt und die Intimahyperplasien der Kranzgefäße, die fast immer vorhanden sind (HOCHREIN).

Ferner wird die Coronardurchblutung durch das Blutangebot beeinflusst. Dieses Blutangebot entsteht durch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren, nämlich Aortendruck, Windkesselwirkung der Aorta, Blutströmungsgeschwindigkeit und Pulszahl. Blutdruckerhöhung vermehrt das Angebot, Abnahme der Windkesselwirkung und Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit vermindern es. Die Pulszahl ist bei unverändertem Verhältnis zwischen Systolen-, Diastolendauer von geringem Einfluß. Nimmt jedoch die Dehnbarkeit der Aorta ab, so sinkt die Coronardurchblutung trotz steigender Pulszahl (HOCHREIN, KELLER).

Der Widerstand im Coronarsystem wird nach den schon angeführten Untersuchungen von HOCHREIN, KELLER, PARADE nur durch den Gefäßtonus und nicht durch Verengung der Kranzgefäße infolge der Kontraktion der Herzmuskulatur bedingt.

Die Untersuchungen über die Größe der Kranzgefäßdurchblutung stießen zunächst auf große Schwierigkeiten, da nur 60% der Gesamtblutmenge durch den Sinus coronarius fließen, die übrigen 40% durch die Venae Thebesii oder nach KRETZ direkt in die Ventrikelhöhlen gelangen. Die Untersuchungen von MORAWITZ und ZAHN, mit der von ihnen angegebenen Coronarkanüle ergaben jedoch, daß dieses Verhältnis bei allen Durchblutungsschwankungen gewahrt bleibt, es sei denn, daß eine starke Erhöhung des intraventrikulären Druckes stattfindet. Dann fließt weniger Blut durch den Coronarsinus und mehr über die anderen Wege direkt ins Herzlumen (ANREP, BLALOCK, HAMMOUDA).

Nach den Untersuchungen von EVANS und STARLING nach der Versuchsanordnung von MORAWITZ beträgt die Kranzgefäßdurchblutung in der Ruhe pro Minute und pro 100 g Herzgewicht 60 ccm. Diese Zahl wurde von UNGER bestätigt. Bei schwerer körperlicher Arbeit kann sie bis zum 7fachen Wert ansteigen. Bezugnehmend auf den Sauerstoffverbrauch des Herzens errechneten BERGMANN und PLESCH die den Herzmuskel durchströmende Blutmenge in der Minute. Sie fanden als Ruhewert 200 ccm, nach HOCHREIN kann sie bei Belastung Werte bis zu 1400 ccm erreichen.

Neue Untersuchungen von BROEMSER bestimmten das Minutenvolumen mit der gasanalytischen Methode nach FICK, und den Durchfluß durch die Aorta ascendens mittels eines Differential-Sphygmographen. Die Differenz der beiden Werte ergab die Größe der Coronardurchblutung. Sie betrug in der Ruhe bei einem Druck von 90—120 mm Hg 500 ccm pro Minute. Der Blutbedarf des Herzmuskels entspricht nach REIN und SCHNEIDER pro Leistungseinheit dem Bedarf eines mittelstark belasteten Skelettmuskels. Sie lehnen die Ansicht eines erhöhten Blutbedarfs des Herzmuskels gegenüber dem Skelettmuskel ab. Über die Verteilung der Blutmenge zwischen linker und rechter Coronararterie liegen Beobachtungen von ANREP, BLALOCK und HAMMOUDA am Hundeherzen vor. Diese Ergebnisse haben jedoch für den Menschen nur bedingten Wert, da sich dessen Coronargefäße in bezug auf Größe und Versorgungsgebiete stark von denen des Hundes unterscheiden.

Während die bisher besprochenen mechanischen Faktoren von nur untergeordneter Bedeutung für die Coronardurchblutung und damit für die Entstehung des Herzwandinfarktes sind, ergaben die Versuche von REIN mit der von ihm angegebenen Thermostromuhr eine weitgehende Abhängigkeit der Coronardurchblutung von der Herzleistung. Als Maß der Herzleistung ist das Minutenvolumen anzusehen. Der Aortendruck ist ohne Einfluß, da dessen Erhöhung keine Vermehrung des Blutstromes in den Kranzgefäßen bewirkte. Es kann sogar Verminderung eintreten. Die Vergrößerung der Coronardurchblutung bei vermehrter Herzleistung geht jedoch nicht in Form einer linearen, sondern einer asymptotischen Kurve vor sich, die einem Maximalwert zustrebt, der anscheinend nicht überschritten werden kann (HOCHREIN).

Eine Zunahme des Minutenvolumens kann nun sowohl durch Vermehrung des Schlagvolumens nach vorhergegangener, größerer diastolischer Erschlaffung bewirkt werden, als auch durch Zunahme der Frequenz, die auf Kosten der Diastole vor sich geht. Hier fand REIN, daß eine Herzmehrleistung durch Vergrößerung des Schlagvolumens eine geringere Steigerung der Coronardurchblutung bewirkt als eine Mehrleistung durch Erhöhung der Frequenz.

Über die Art der Korrelation von Herzleistung und Coronardurchblutung besteht vorläufig noch keine genaue Kenntnis. Eine Vermehrung des CO₂-Gehaltes des Blutes zeigte sowohl am isolierten Herzen als am isolierten Coronargefäß eine deutliche Durchblutungszunahme (BARKROFT und DIXON, IWAI, HILTON und EICHHOLTZ, ANREP, HOCHREIN, REIN, COW). Am Ganztier jedoch ergab eine geringe Vermehrung des CO₂-Gehaltes des Blutes zunächst Zunahme, eine weitere Steigerung Abnahme und erst in der Asphyxie kam es zur maximalen Steigerung der Coronardurchblutung. Bei Ausschaltung des Vagus kam die dilatatorische Wirkung der Kohlensäure ungehemmt zur Geltung, die in vivo durch den konstriktorischen Vaguseffekt unterdrückt wird.

Ebenso ergibt nach HOCHREIN Milchsäure eine deutliche Coronardilatation zusammen mit Tachykardie, Arteriendrucksenkung und Hyperpnoe. Nach Vagusdurchtrennung jedoch kam es neben Arteriendrucksteigerung zu einer noch stärkeren Durchblutungszunahme der Kranzgefäße. Nach FLEISCH, ATZLER und Mitarbeiter bewirkt jede Verschiebung des p_H -Wertes nach der sauren Seite Coronardilatation, nach der basischen Seite Konstriktion. Eine maximale Dilatation tritt auf bei p_H 7—5.

Auf Grund dieser Ergebnisse liegt der Gedanke nahe, daß eine Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte im Herzmuskel bei Leistungssteigerung eine Herabsetzung des p_H -Wertes bedingt, die nun ihrerseits, je nach der Größe dieser Übersäuerung Mehrdurchblutung verursacht.

Neben Verschiebungen des p_H -Wertes bewirkt ferner nach KRAYER auch der Reiz des Sauerstoffmangels als solcher Dilatation der Kranzgefäße. Die Zunahme der Durchblutung bleibt gering bis zu einer Abnahme der Sauerstoffsättigung um 50%. Bis zu diesem Grad des O_2 -Mangels kann das Herz seinen Sauerstoffbedarf mit Hilfe einer Zunahme der arterio-venösen O_2 -Differenz decken. Dann jedoch beginnt eine starke Zunahme der Coronardurchblutung um das 4—5fache, auch dann, wenn der CO_2 -Gehalt des Blutes, das das Herz durchströmt und der p_H -Wert konstant gehalten werden. Nach ANREP handelt es sich dabei um einen direkten Reiz des mangelhaft mit Sauerstoff gesättigten Blutes auf die Coronargefäße. Jedoch auch diese Wirkung unterliegt der Hemmung durch den Vagus (HOCHREIN). Es ist anzunehmen, daß beide Faktoren — p_H -Verschiebung und O_2 -Mangel — bei der Anpassung der Coronardurchblutung an die Herzleistung von Bedeutung sind. Die Hemmung ihrer Wirkung durch den Vagus könnte in diesem Fall als Gegenregulation aufgefaßt werden.

Die Tatsache, daß eine Herzmehrleistung bei Vergrößerung des Schlagvolumens eine geringere Durchblutungszunahme bewirkt als bei Erhöhung der Frequenz, könnte so gedeutet werden, daß im ersten Fall die verlängerte Diastole eine bessere Ausnützung des Sauerstoffgehaltes des Blutes ermöglicht, im Sinne einer Erhöhung des arterio-venösen O_2 -Defizits, während diese Möglichkeit im zweiten Falle nicht besteht, da ja jede Frequenzzunahme auf Kosten der Diastole vor sich geht. Andererseits kann sich die unökonomische Herzarbeit bei Vermehrung der Frequenz in einer vermehrten Bildung saurer Stoffwechselprodukte auswirken, was nun wieder zur vermehrten Coronardurchblutung führen kann.

Nun haben Untersuchungen von STARLING und VISSCHER ergeben, daß der Sauerstoffverbrauch und damit die Durchblutung der Coronargefäße abhängig ist vom diastolischen Herzvolumen und der dadurch bedingten diastolischen Spannung der Herzmuskelfasern. Eine Zunahme der Herzleistung bewirkt stärkere diastolische Erschlaffung, damit stärkere Spannung der Herzmuskelfasern, folglich nimmt der Sauerstoffbedarf und damit die Coronardurchblutung zu. Diese Beobachtungen wurden jedoch am entnervten Herz-Lungenpräparat gemacht und es ist fraglich, wie weit sie verallgemeinert werden dürfen. Sicher ist, daß die Korrelation zwischen Herzleistung und Coronardurchblutung zustande kommt durch das Zusammenwirken einer Reihe mechanischer, chemischer und nervöser Faktoren.

Die Neuroregulation des Coronargefäßsystems erfolgt durch den vasokonstriktorisch wirkenden Vagus und den Sympathicus als Vasodilatator. Vagus

und Sympathicus befinden sich in einem Gleichgewichtszustand und haben die Aufgabe, die Coronardurchblutung den Erfordernissen des Gesamtorganismus anzupassen (HOCHREIN und KELLER). Ihre Bedeutung wird dadurch erhellt, daß sich die Coronargefäße eines denervierten Tieres dauernd in einem Zustand maximaler Erweiterung befinden, sodaß keine Zunahme der Durchblutung bei Erhöhung der Herzfrequenz oder des Minutenvolumens möglich ist. Sie geht bei mittlerer Beanspruchung des Herzens weit über das notwendige Maß hinaus.

Ferner ist eine Beeinflussung der Kranzgefäße von den Carotissinusnerven aus zentral über den Nervus depressor möglich, in der Weise, daß Reizung der Carotissinusnerven Coronarverengung und ihre Ausschaltung Coronarerweiterung bewirken (HERING).

Eine sensible Nervenversorgung ist sowohl für den Herzmuskel selbst als auch für die Coronargefäße anzunehmen. Während man früher eine Schmerzempfindlichkeit des Herzmuskels ablehnte (LENANDER), konnte STÖHR neuerdings auch im Herzmuskel sensible Endapparate feststellen. Nach EDENS verläuft die Hauptbahn durch den Nervus cardiacus inferior, Ganglion stellatum, Thoracalganglion, Rami communicantes C_3 — D_4 zum Zentralorgan. Eine zweite obere Bahn verläuft durch den Ramus cardiacus inferior vagi, Nervus vagus zum Ganglion cervicale superius und von dort durch die Rami communicantes C_2 — C_4 zum Rückenmark und durch den Plexus caroticus zum Ganglion Gasseri. Außerdem verbinden Rami mediastinalis D_1 — D_6 das Herz und Aortengeflecht mit dem Grenzstrang und den Rami communicantes oder Spinalnerven (zit. nach HOCHREIN).

Es bleibt noch die Beeinflussung der Kranzgefäße durch die Hormone. Als wichtigstes ist dabei das Adrenalin zu nennen, das neben einer Vermehrung der Coronardurchblutung infolge Steigerung der Herzleistung bei gleichzeitiger Erhöhung des Aortendruckes eine aktive Coronarerweiterung bewirkt (REIN, HOCHREIN, KELLER, PARADE). Auch hier erfolgt eine Hemmung der Adrenalinwirkung durch den Vagus.

Im Gegensatz zum Adrenalin wirken die Hypophysenpräparate verengernd auf die Coronargefäße (RABE, GUNN, ANREP und SEGALL). Nach BODO soll auch dem Insulin konstriktorische Wirkung zukommen, jedoch lehnen HOCHREIN und PARADE diese Annahme als nicht sicher ab. Immerhin besteht aber die Möglichkeit, daß eine plötzliche Blutzuckersenkung durch größere Insulingaben die Durchblutung der Kranzgefäße vermindert, wie eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels eine Vermehrung der Coronardurchblutung bedingt. Nach HOCHREIN ist es wahrscheinlich, daß Blutzuckerschwankungen die Herzdurchblutung beeinflussen, indem sie teils direkt auf die Gefäßwand wirken, teils indirekt über andere Organe. Ferner muß die Möglichkeit einer Beeinflussung der Coronardurchblutung durch Sexualhormone angenommen werden, da sich viele Coronarerkrankungen im Präsenium, der Zeit hormonaler Umstellung, abspielen, und andererseits bei jugendlichen Coronarkranken häufig eine Sexualneurose beobachtet wird.

Die Wirkung verschiedener Pharmaka auf den Coronarkreislauf ist bekannt. Dilatorisch wirken Atropin, Ephetonin, Sympatol, Purinkörper, Nitrite, Calcium, Barium; Digitalis und Strophanthin in kleinen Dosen; Lobelin, Campher Chinin, Yohimbin, Spermin; Brom in kleinen Dosen; Muskelextrakte. Konstriktorisch wirken: Acetylcholin, Muscarin, Pilocarpin, Histamin (?); Digitalis

und Strophanthin in größeren Dosen, die über der therapeutischen liegen, Nicotin, Pituitrin, Pitressin, Chloroform.

Somit erfolgt also die Regulierung der Coronardurchblutung als ein äußerst komplizierter Vorgang durch das Zusammenspiel verschiedener mechanischer, chemischer und neuro-humoraler Faktoren.

Wenn bei pathologischen Prozessen im Körper Faktoren in Mitleidenschaft gezogen werden, die für die Coronardurchblutung mitbestimmend sind, so treten als Folge Störungen in der Anpassung der Coronardurchblutung an die Herzleistung auf. Es entsteht das Bild der Coronarinsuffizienz. Die Kranzarterien sind dann nicht mehr in der Lage, den Sauerstoffbedarf des Herzens zu decken. Das hypoxämische Herz kann den gestellten Anforderungen nicht nachkommen, es wird insuffizient.

Daß der Sauerstoffmangel die Ursache aller jener Folgen einer ungenügenden Blutversorgung des Herzens ist, wurde, wie erwähnt, zunächst an Tierversuchen erwiesen. Bringt man Menschen in die Unterdruckkammer bei einem Unterdruck von 405 mm Hg, entsprechend einer Nennhöhe von 5000 m (unter 80% O₂), so zeigen sich im EKG Veränderungen, wie sie bei Coronarinsuffizienz (WEBER) beobachtet werden (LIECHTI, OPITZ und TILMANN, RÜHL, SCHIRRMESTER). Bei Nennhöhen von 8—10000 m (267—198 mm Hg = 60—40% O₂) entstehen sogar monophasisch deformierte Kammerkomplexe. Daß derartig schwere Hypoxämien imstande sind, an den typischen Stellen des linken Ventrikels mikroskopisch kleine Nekrosen zu erzeugen, wurde bereits angeführt. Ebenso können Anämien oder CO-Vergiftungen bei völlig normaler Coronardurchblutung schwere Herzmuskelschäden bewirken.

Als Folge lang bestehender Anämien, besonders bei perniziöser Anämie oder bei okkulten Blutungen werden streifige Verfettungen des Herzmuskels beobachtet, da infolge der Hypoxämie eine unvollständige Verbrennung der Zellfette erfolgt. Auch hier wurden im EKG die für Coronarinsuffizienz charakteristischen Veränderungen gefunden (PARADE, BÜCHNER, WEBER und HAAGER, BLOCH, KORTH).

Besonders deutlich zeigen sich die schweren Folgen einer Abnahme des Sauerstoffgehaltes des Blutes bei der Kohlenoxydvergiftung. Hierbei treten in allen O₂-empfindlichen Organen, wie Gehirn (Globus pallidus) in den Zentren der Leberläppchen und vor allem in den inneren Schichten der Muskulatur des linken Ventrikels kleinfleckige Nekrosen auf. Auf die Frage einer sekundären Coronarthrombose mit Infarktbildung bei CO-Vergiftung wird später noch eingegangen.

Interessante Ergebnisse brachten die Tierversuche von CHRIST, der auch bei wiederholten CO-Vergiftungen bei Kaninchen coronare EKG beobachtete. Die Tiere befanden sich also bei einer akuten Vergiftung in einem Zustand akuter coronarer Insuffizienz. Tötete er die Tiere, so konnte auch er hypoxämische Nekrosen an typischer Stelle nachweisen.

Störungen der Coronardurchblutung können nun beim Ausfall jedes einzelnen der erwähnten, die Durchblutung bestimmenden Faktoren eintreten. Abnahme des Blutangebotes an die Coronarien finden wir beim Absinken des Aortendruckes und bei Veränderungen der Blutströmungen an der Aortenwurzel, wie sie bei Herzfehlern und bei Kollapszuständen auftreten. Ferner bei Abnahme der Windkesselwirkung der Aorta infolge Elastizitätsverlustes der Aortenwand.

Man beobachtet ihn bei Aortensklerose und Lues oder auch ohne krankhafte Veränderungen als Abnützungerscheinung im Alter. Als Ursache nehmen HOCHREIN und LAUTERBACH „eine chemische Umwandlung der elastischen Fasern oder Änderungen der Struktur des elastischen Gerüsts“ an.

Weitere Störungen des Blutangebotes an die Coronarien können entstehen durch Vermehrung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Aorta, wie sie beim Basedow beobachtet wird. Da bei Basedow außerdem eine deutliche Zunahme des Minutenvolumens infolge Frequenzsteigerung des Herzens, sowie der coronarerweiternde Effekt der bestehenden Sympathicotonie vorliegen, besteht schon in der Ruhe eine maximale Coronardurchblutung, die eine Anpassung an plötzliche Herzleistungssteigerungen unmöglich macht.

Diese fehlende Anpassungsfähigkeit ist das begleitende Symptom aller krankhaften Prozesse, die zu Veränderungen an den Coronargefäßen selbst führen und damit die Voraussetzung bilden für die Entstehung von Herzinfarkten. Hierzu gehört vor allem die Coronarsklerose, ferner die Lues der Aorta und die seltenen luischen Erkrankungen der Coronargefäße selbst, die Periarteriitis nodosa, die Thromboangiitis obliterans (BUERGER), die akute Periarteriitis, die mykotische Thromboendarteriitis und die Beteiligung der Kranzgefäße bei den rheumatischen Herzerkrankungen. Außerdem können bei den verschiedenen Herzfehlern ungünstige Füllungsmöglichkeiten der Coronarien entstehen. Die schwersten Störungen der Kranzgefäßdurchblutung stellen Thrombose und Embolie dar. Ferner können Verschiebungen im funktionellen Gleichgewichtszustand der die Coronararterien versorgenden vegetativen Nerven den Anpassungsmechanismus der Coronardurchblutung an die Herzleistung schädigen.

Von großem klinischen Interesse für die Entstehung des Herzinfarktes beim Menschen sind vor allem die experimentellen Untersuchungen über die Bedeutung von Durchblutungsstörungen der Coronarien. Die ersten bekannten Unterbindungsversuche an den Kranzgefäßen wurden im 17. Jahrhundert von CHIRAC unternommen und seither ist gerade über dieses Problem eine sehr große Literatur entstanden. Man bediente sich zur Erzielung des Coronarverschlusses der verschiedensten Methoden, wie Unterbindung, Abklemmung, Kompression, Injektion von Fettemulsionen, Luft, Wachs, Lycopodiumsamen, Einführen von Glasstäbchen und Gefrierenlassen. Eine Unterbindung großer Kranzgefäßäste führt fast immer innerhalb weniger Minuten zum Herzstillstand. Zunächst treten Unregelmäßigkeiten der Herzaktion auf, wie dissoziiertes Schlagen beider Kammern (v. BEDZOLD u. LUKJANOW), oder eine Verlangsamung der Frequenz der von der Blutversorgung ausgeschlossenen Kammer. Es kommt zu Schwächeerscheinungen, wie Herzdilatation, Abnahme der Größe und Schnelligkeit der systolischen Kontraktion, Pulsverlangsamung und Absinken des Blutdruckes (WASSILIEWSKI). Schließlich tritt Kammerflimmern auf, das dann zum vollständigen Herzstillstand führt. Bei der Entstehung des Kammerflimmerns müssen jedoch noch andere Faktoren, vor allem das vegetative Nervensystem und die Anhäufung giftiger Stoffwechselprodukte eine Rolle spielen. Die Vorhöfe schlagen bei bestehendem Kammerflimmern weiter (PARADE).

Die von COHNHEIM aufgestellte These, daß jede Coronarunterbindung innerhalb kürzester Zeit Herzstillstand erzeugt, konnte von HIRSCH und SPALTEHOLZ widerlegt werden. Es gelang ihnen, Hunde und Affen noch wochenlang am Leben zu erhalten, nachdem Kranzgefäßunterbindungen vorgenommen worden

waren. Vor allem wurden Ausschaltungen der rechten Coronararterie und der Septumarterien besser vertragen als Unterbindung des Ramus descendens anterior (PORTER). Bei Unterbindung des Ramus circumflexus trat der Herztod durch Kammerflimmern fast regelmäßig ein.

Vorübergehende Zirkulationstörungen führen zu Rhythmusstörungen, wie Alternans, extrasystolischen Tachykardien oder sogar vorübergehendem Kammerflimmern, je nach Ausdehnung und Lokalisation der Gefäßschädigung.

Bei Unterbindung des Ramus septi, der bei Hund aus der linken Coronararterie entspringt, treten Überleitungsstörungen bis zum vollständigen Block auf (PARADE, LAUTERBACH). Bei Unterbindung des den Sinusknoten versorgenden Gefäßes kommt es zu schweren Bradykardien, eine Durchblutungsstörung der Vorhöfe dagegen führt zum Vorhofflimmern. Die gleichen Herzfunktionsstörungen können auch auf nervösem Wege eintreten. Nach PARADE führt die vollständige massive Verstopfung eines Coronarastes mit Paraffin oder Wachs stets zum irreparablen Kammerflimmern. Als Ursache muß man die Unmöglichkeit der Ausbildung eines Kollateralkreislaufes ansehen. Gerade die erwähnten Versuche von SPALTEHOLZ und HIRSCH beweisen die Bedeutung der ausgedehnten Anastomosenbildung der Kranzgefäße im Herzmuskel, mit deren Hilfe Tiere mit unterbundenen Coronargefäßen wochenlang am Leben bleiben. Beim Menschen besteht selbst bei fast völligem sklerotischen Verschluß größerer Coronaräste die Möglichkeit, daß das zugehörige Herzmuskelgebiet mit Hilfe eines Kollateralkreislaufes normal ernährt wird, sodaß klinisch und elektrokardiographisch keine pathologischen Veränderungen nachweisbar sind. MORAWITZ und HOCHREIN fanden unter 91 Fällen von anatomisch sichergestellter, schwerer Coronarsklerose nur 19mal klinische Erscheinungen. Welche Rolle hierbei die Venae Thebesii spielen, ist nicht sicher. Eine Verbindung zwischen ihnen und den oberflächlichen Venen im Gebiet der Vorhöfe steht fest. Es ist jedoch unbekannt, inwieweit eine rückläufige Versorgung ischämischer Herzmuskelgebiete möglich ist. SLATER und KORNBLUM beobachteten einen Fall von Mitralstenose mit völligem Verschluß der Coronarostien. Da trotzdem keine Ernährungsstörungen des Herzmuskels eintraten, nehmen sie eine Versorgung über die Venae Thebesii an, die durch die Druckerhöhung in den Vorhöfen gefördert werden soll.

Wie kann nun in einem Organ mit so ausgezeichneter Anastomosenversorgung überhaupt ein Infarkt zustande kommen? Der Grund hierfür kann einmal darin liegen, daß der Infarkt in einem Herzmuskel entsteht, dessen Kranzgefäßsystem infolge krankhafter Veränderungen, z. B. Sklerose, keine Ausbildung eines Kollateralkreislaufes erlaubt, oder darin, daß das plötzlich ischämisch gewordene Gebiet zu ausgedehnt ist, als daß sich in kürzester Zeit ein zur Ernährung ausreichender Kollateralkreislauf entwickeln könnte. Die Hauptursache jedoch ist der bei der Entstehung eines Myokardinfarktes auftretende Kreislaufshock, der zu einem völligen Darniederliegen der gesamten Zirkulation führt, so daß sich kein Kollateralkreislauf ausbilden kann. Ein solcher Kollaps besteht in einer Abnahme der zirkulierenden Blutmenge und einem Versacken des Blutes in der Peripherie. Hieraus entsteht nach BÜCHNER „rein hämodynamisch ein so hochgradiger Leerlauf im Coronarsystem, daß trotz des starken Absinkens des Blutdruckes und der dadurch verringerten Herzarbeit die Coronardurchblutung auch für die eingeschränkte Herzarbeit ungenügend wird.“ So

zeigten die Untersuchungen von MEESEN am Kaninchen bei künstlich erzeugtem Kollaps ein typisches coronares EKG und nach Tötung der Tiere fanden sich an den Prädilektionsstellen hypoxämische Nekrosen. Die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes ist unter so reduzierten Durchblutungsbedingungen unmöglich. Hierzu kommt noch das Auftreten eines interstitiellen Ödems, das durch eine erhöhte Durchlässigkeit der hypoxämisch geschädigten Capillarwandungen entsteht (MEESEN). Dieses Ödem stellt nach ZINCK eine „fermentativ wirksame Flüssigkeit“ dar, die die später auftretenden Herzmuskelnekrosen verursacht, was jedoch BÜCHNER ablehnt. Er erkennt, wie schon erwähnt, jedoch an, daß Serum in der Lage ist, an schon abgestorbenen Geweben die Erscheinungen der Nekrose mitzubedingen. Daher ist die Möglichkeit gegeben, daß gerade beim Myokardinfarkt der Gewebstod hypoxämisch durch den Coronarschluß erfolgt, die Nekrose jedoch durch das während des Kollapses auftretende interstitielle Ödem mitbedingt wird.

Schließlich soll noch auf die Schmerzentstehung während des Myokardinfarktes eingegangen werden. Gerade der furchtbare Herzschmerz ist ja das charakteristische klinische Symptom eines Herzinfarktes, weshalb über diese Frage eine große Zahl von Veröffentlichungen erschienen sind. Man nahm lange Zeit an, daß sich im Herzmuskel überhaupt keine sensiblen Nervenendigungen befänden. WENKEBACH und Mitarbeiter verlegten die Entstehung des Schmerzes in die Aorta, PAL u. a. sehen die Coronargefäße als Ausgangspunkt für den Schmerz an. Nach EDENS und SINGER soll vor allem die Adventitia von Bedeutung sein. Nun haben jedoch die Erfahrungen am Skelettmuskel gezeigt, daß bei arteriellen Embolien der Schmerz nicht an der Emboliestelle selbst, sondern entfernt am Ende der befallenen Extremität sitzt. Diese Feststellung beweist nach FREY die Bedeutung der Muskulatur für das Zustandekommen des Schmerzes. SINGER zeigte wohl am Selbstversuch, daß die Abschnürung einer Extremität keine Schmerzen macht, nach Beobachtungen von LEWIS, PICKERING und ROTH-SCHILD ändert sich das jedoch, wenn die abgeschnürte Extremität bewegt wird, und zwar sollen diese Schmerzen eine Abhängigkeit von der Größe der geleisteten Arbeit haben. Daher sah man als Ursache der Schmerzen eine Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte bei der Arbeit an. Auf Grund dieser und ähnlicher Untersuchungen betrachtet man heute im großen und ganzen den Herzmuskel selbst als Ausgangspunkt für die Schmerzen beim Myokardinfarkt, wobei noch nicht entschieden ist, ob die Reizung der sensiblen Nervenendigungen durch anormale Stoffwechselprodukte oder, wie BERGMANN annimmt, durch die Anoxie selber erfolgt.

Nun wurde beobachtet, daß eine ganze Reihe von Myokardinfarkten, nach HOCHREIN 40%, ohne Schmerzen verlaufen. Nach PARADE fehlt vor allem der Schmerz dann, wenn schon eine erhebliche Insuffizienz vor dem Auftreten des Infarktes bestand. Da aber eine Herzinsuffizienz als chronische Hypoxämie angesehen werden kann, so ist die Ansicht BERGMANNs verständlich, daß hierdurch eine langsam verlaufende Zerstörung der sensiblen Nervenendigungen einsetzt, die ohne Schmerzen verläuft, da der hypoxämisch bedingte Reiz unerschwellig bleibt. Wird dieses Herz von einem Infarkt betroffen, so ist eine Schmerzreaktion nicht mehr möglich. Nach BERGMANN ist dies der Fall, wenn z. B. schon lange Zeit eine Coronarsklerose bestanden hat.

Die Schmerzlokalisierung beim Myokardinfarkt erfolgt nach EDENS in folgender Weise: „Wenn von den Eingeweiden ausgehende Erregungen, die ihrer Art nach Schmerzen erzeugen können, ins Rückenmark gelangen und hier von den ihnen zugeordneten Zellen auf benachbarte sensorische Zellen übergreifen, so entsteht eine Schmerzempfindung, die vom Gehirn in die den betreffenden Zellen zugeordneten Gebiete verlegt wird. Da die Schmerzempfindung in den Körperdecken, insbesondere der Haut, stärker ausgebildet ist, als in den Eingeweiden, so kommt es vor, daß der im Rückenmark übertragene Schmerz die vom kranken Organ ausgehende Erregung überwiegt und eine bis zu einem gewissen Grad selbständige Erscheinung wird“.

Auf diese Weise kann der Schmerz fern vom Herzen irgendwohin in die Schulter oder in den Arm lokalisiert werden. So konnte LERICHE zeigen, daß eine Reizung der Halsnerven oder des unteren Teils des Ganglion stellatum Schmerzen in der Präkardialgegend und in den 3 obersten Intercostalräumen auslöst. Eine Reizung des oberen Teils des Ganglion stellatum bewirkt Schmerzen in beiden Armen.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß das Zustandekommen eines Myokardinfarktes erst durch das Zusammenwirken einer ganzen Reihe verschiedener Momente möglich ist. Er wird bedingt:

1. Durch die Ausdehnung des von der Coronararterie versorgten Gebietes, deren Durchströmung unterbrochen wird.
2. Durch den Funktionszustand des betreffenden Herzmuskels und die Beschaffenheit seiner Coronargefäße.
3. Durch den zeitlichen Ablauf des Gefäßverschlusses.
4. Durch die Dauer und Schwere des einsetzenden Kreislaufkollapses.

III. Entstehungsmechanismus des Herzinfarktes.

Während bisher die anatomischen und funktionellen Voraussetzungen für die Entstehung eines Herzinfarktes besprochen wurden, sollen im folgenden die den Herzinfarkt verursachenden Erkrankungen aufgeführt werden. Als solche kommen einmal Krankheiten in Frage, die ihren Sitz in der Wandung der Kranzgefäße haben und damit durch ihre Lokalisation zu einer Drosselung der Coronardurchblutung führen. Daneben sollen hier auch die Erkrankungen besprochen werden, die eine Sauerstoffschuld im Gefolge haben und auf diese Weise ohne gleichzeitige Beteiligung der Kranzarterienwände eine Hypoxämie des Herzmuskels und gegebenenfalls den Herzinfarkt verursachen. Als zweite Gruppe von Krankheiten sind Thrombose und Embolie als die Erkrankungen zu besprechen, die durch Gefäßverschluß zum Herzinfarkt führen und gleichzeitig die häufigste Ursache des Herzinfarktes darstellen. Schließlich sollen als letzte Gruppe Störungen in der Neuroregulation der Kranzgefäßdurchblutung aufgeführt werden, soweit sie als Grundlagen für die Entstehung des Myokardinfarktes in Frage kommen.

1. Obturierende Gefäßerkrankungen. Sauerstoffmangelkrankheiten.

An erster Stelle der obturierenden Gefäßerkrankungen steht die Atherosklerose der Kranzgefäße. Im Gegensatz zu der Sklerose der peripheren Gefäße beginnt sie bereits in viel früherem Alter, und es scheint, daß bei ihrer

Entstehung neben den endogenen Faktoren exogene Momente von großer Bedeutung sind.

Die von RÖSSLE während des Krieges vorgenommenen Sektionen ergaben, daß bereits im Alter von 15—20 Jahren bei 10,6% der Fälle Veränderungen an den Coronarien bestanden, zwischen 20—25 Jahren bei 10,8%, zwischen 25 bis 30 Jahren bei 22,7%, zwischen 30—35 Jahren bei 27%, zwischen 35 bis 40 Jahren bei 34,1%, zwischen 40—45 Jahren bei 31,6% und zwischen 45 bis 50 Jahren bei 50%.

Auffallend ist dabei eine deutliche Zunahme der Coronarsklerose nach Beendigung des Körperwachstums, wie sie auch von KIESEWETTER, MÖNCKEBERG und FREY beobachtet wurde. BOAS und DONNER berichten, daß 71% ihrer Kranken mit Coronarsklerose noch nicht 51 Jahre alt waren. Nach ORLIANSKY beginnen die Veränderungen an den Kranzgefäßen meist vor solchen in der Aorta und HOCHREIN stellte fest, daß trotz schwerer Coronarsklerose die Aorta und die peripheren Gefäße auffallend zart und ohne atherosklerotische Erscheinungen sein können. Die Mehrzahl der Fälle zeigt nach KUSNETZOWSKY allerdings einen übereinstimmenden Verlauf in der Aorta und in den Kranzgefäßen. Nach BORK tritt dies jedoch erst nach dem 4. Lebensjahrzehnt ein.

Bei ihrer Entstehung scheint der Erbfaktor eine Rolle zu spielen. HOCHREIN berichtet, daß alle Angehörigen einer Familie mit verschiedenen Lebensbedingungen um das 60. Lebensjahr an Coronarsklerose starben. Ebenso beobachteten HERAPATH und PERRY 4 Brüder, bei denen sie übereinstimmend im 3. und 4. Lebensjahrzehnt zum Tode führte.

Nach PARADE scheint auch ein bestimmter Konstitutionstyp, die Pykniker, besonders häufig befallen zu werden, was jedoch HOCHREIN ablehnt. Er beobachtete sie hauptsächlich bei kräftigen, wohlgenährten Individuen mit zu reichlichem Fettpolster. Oft findet man sie mit Hypertension und Diabetes vergesellschaftet.

Unter den exogenen Faktoren steht im Vordergrund die berufliche Disposition, da man Coronarsklerose häufig bei Menschen in verantwortungsreicher Stellung, wie Ärzten, Bankdirektoren, Diplomaten und Geistlichen findet (STRAUCH), die psychischen Erregungen und damit nervösen Herzbelastungen in gesteigertem Maße ausgesetzt sind. Von verschiedener Seite wird auch Tabakabusus verantwortlich gemacht, da Nicotin zu einer maximalen Verengung der Coronarien führen soll. Nach ASCHOFF kann auch unzureichende Ernährung mitbestimmend sein.

Wir müssen bei der Coronarsklerose nun unterscheiden zwischen der Atheromatose und der im Alter auftretenden Arteriosklerose, die zu weitgehender Verkalkung, vor allem der Gefäßmedia führt, ohne jedoch Stenosierung zu verursachen. Man findet die Arteriosklerose am häufigsten in der linken Coronararterie. Nach W. KOCH werden die Gefäße zu starren, weiten Röhren, die die Durchblutung nicht beeinträchtigen und daher nur selten Myokardveränderungen zur Folge haben. Die Verkalkungen zeigen gute bindegewebliche Abdeckung.

Die Atheromatose der Kranzgefäße beginnt oft schon im jugendlichen Alter. Nach BORK bildet sich bereits im ersten Lebensjahr eine bindegewebliche Intimaschicht aus, die nun im Laufe der Jahre zu immer größer werdenden Intimaverdickungen führt. Schon im ersten Lebensjahrzehnt werden in den Intimazellen und in der Grundsubstanz kleine Fetttröpfchen abgelagert. Als zweites

Stadium, das schon im zweiten Lebensjahrzehnt beobachtet wird, bilden sich in der Grundsubstanz der Intima lipidsklerotische Flecken, d. h. Lipoidablagerungen mit reaktiver bindegeweblicher Wucherung, wodurch das Niveau der Intima vorgebuchtet wird. Im dritten Stadium kommt es zur Bildung von Atheromen, bestehend aus Cholesterintafeln und zerfallenden Gewebssubstanzen. In diesen Atheromen wird Kalk abgelagert. In ihrer Umgebung wuchert neues Bindegewebe, das aber wieder degenerativen Prozessen anheimfällt. Andererseits können die Atherome auch nach innen ins Gefäßlumen durchbrechen und zur Bildung atheromatöser Geschwüre führen. Da sich nun solche Prozesse häufig konzentrisch an bestimmten Gefäßstellen entwickeln, kommt es hier zu hochgradigen Stenosingen. Vor allem wird der obere Teil des Ramus descendens anterior, dann die rechte Kranzarterie und schließlich der Ramus circumflexus befallen. Besonders ungünstig können diese Veränderungen durch eine begleitende Hypertonie beeinflußt werden, wobei sie sich auch auf die kleineren Gefäßäste ausdehnen (BÜCHNER), während diese sonst nur wenig in Mitleidenschaft gezogen werden. Nach KIRSCH finden sich hier gewöhnlich nur geringe Lipoidablagerungen oder Aufspaltungen der elastischen Fasern der Intima.

Als Ursache der Lokalisation, vor allem im Ramus descendens anterior, sieht WHITTEN die Tatsache an, daß dessen Myokardäste im rechten Winkel vom Hauptstamm nach unten abzweigen, so daß dieser hier fest fixiert ist. Bei jeder systolischen Dehnung wird es an diesen Stellen zu Zerrungen kommen, was als begünstigendes Moment für die Entstehung der Atheromatose angesehen wird. Als Folge dieser Veränderungen in den Wandungen der Coronargefäße kann es nun, wie schon erwähnt, zu Stenosenbildungen kommen, andererseits kann jedoch auch die Gefäßlichtung erhalten bleiben und nur eine Erstarrung der Gefäßwand eintreten, infolge der Kalkablagerungen und der Zerstörung der Muskulatur, die durch Bindegewebe ersetzt wird. Solche Gefäße beeinträchtigen zwar, wie KRETZ zeigte, die Durchströmung nicht, sie verlieren jedoch ihre Kontraktilität und Anpassungsfähigkeit an die Herzleistung. KIRSCH beobachtete sogar Gefäßwanderschläffungen mit Erweiterung kleiner oder größerer Gefäßabschnitte. Selbst lokalisierte Coronaraneurysmen wurden beschrieben (WINDHOLZ, KRAUS).

Die häufigste und gefährlichste Folge der Coronarsklerose ist jedoch die Verengung der Gefäßlichtung.

Im Gegensatz zu der Häufigkeit der sklerotischen Prozesse in den Coronarien ist die luische Erkrankung der Kranzgefäße sehr selten. Sie kann im Verlauf einer tertiären Lues in Form kleiner Gummata oder eines chronisch-entzündlichen Granulationsgewebes in Media und Adventitia mit Schwielenbildung auftreten und zur Stenosing der Gefäße führen (PARADE). Viel häufiger dagegen kommt es bei der Mesaortitis luica zu Verengungen an den Abgangsstellen der Coronarien. Die hierbei auftretenden reaktiv kompensatorischen Wucherungen der Intima führen zur Bildung von Intimapolstern an den Coronarostien. Je mehr nun dieses Gewebe schrumpft, desto mehr wird sich der Ring verengern und erstarren. BÜCHNER beobachtete Fälle, bei denen nur noch ein Pferdehaar durch den Kranzgefäßabgang hindurchging. Da nun aber in der Mehrzahl der Fälle nur *ein* Ostium befallen wird, können Erscheinungen von seiten des Herzens völlig ausbleiben, indem die andere Coronararterie bei dem

langsamen Fortschreiten der luischen Erkrankungen durch Ausbildung eines Kollateralkreislaufes die gesamte Herzversorgung übernimmt.

Eine weitere Erkrankung, die nächst der Niere am häufigsten die Coronararterien befällt, ist die Periarteriitis nodosa. Sie verläuft unter Bildung kleiner Aneurysmen mit Wucherungen der Intima, Nekrosen der Media und zelligen Infiltrationen der Adventitia und kann unmittelbar oder infolge von Thrombenbildung zum Verschuß der Kranzgefäße führen.

Die übrigen Erkrankungen der Coronarien bewirken weniger Verengerung, sondern hauptsächlich Thrombosen der Kranzgefäße und sollen daher später erwähnt werden.

Dagegen besteht bei den verschiedenen Vitien die Möglichkeit einer mechanischen und hämodynamischen Erschwerung der Coronardurchblutung. Nach HOCHREIN kommt es bei der Mitralstenose zur Schrumpfung und Verdickung der Mitralsegel und der Sehnenfäden, wodurch das ganze Mitralostium in den linken Ventrikel hineingezogen wird. Dieser Zug der geschrumpften Mitralsegel und Sehnenfäden überträgt sich auf den der Mitralis anliegenden Teil des Aortenursprungs, wobei die Sinus Valsalvae in die Länge gezogen werden. Bei Sektionen zeigte sich dabei vor allem das Ostium der linken Kranzarterie verzerrt, verschmälert und verschoben. Ferner liegen bei der Mitralstenose, ebenso wie bei der Aortenstenose, die Verhältnisse insofern ungünstig, als das Schlagvolumen der linken Kammer bei beiden klein ist, dadurch eine Senkung des systolischen Aortendruckes bedingt wird, was sich ungünstig auf die Coronardurchblutung auswirkt. Bei der Aorteninsuffizienz haben wir systolisch zunächst eine Steigerung des Aortendruckes. In der Diastole strömt jedoch ein Teil der systolisch ausgeworfenen Blutmenge ins Herz zurück, wodurch ebenso, wie aus dem peripheren Gefäßsystem, auch aus den Coronarien ein diastolischer Rückstrom einsetzt und daher ein starker Abfall des diastolischen Druckes entsteht. Wir haben also bei der Aorteninsuffizienz eine Erhöhung der Blutdruckamplitude im Kranzgefäßsystem, als deren Folge die Durchblutung der Kranzarterien in der Zeiteinheit verringert wird (SMITH, MILLER und GRABER). Ist die Aorteninsuffizienz luisch bedingt, so kann außerdem die oben beschriebene Verengerung der Coronarostien einen ungünstigen Einfluß ausüben.

Das Gemeinsame der oben beschriebenen verschiedenen Prozesse besteht darin, daß es entweder zu einer Verengerung der Lichtung der Coronargefäße oder zu einer Zerstörung der elastischen Fasern und der Muskulatur ihrer Wänden zusammen mit sklerosierenden Vorgängen kommt, wodurch die Coronarien starre Rohre wurden, deren Kontraktilität und Leistungsfähigkeit verlorengegangen sind. Diese starren Gefäße werden also von einer stets gleichbleibenden Blutmenge durchströmt, die zunächst für das Herz in der Ruhe völlig ausreichend sein kann. Kommt es aber zu einer plötzlich einsetzenden Herzmehrleistung, sei es durch schnellen Übergang von der Ruhe zu starker körperlicher Leistung, durch Übergang von Wärme in Kälte oder durch plötzliche Blutdrucksteigerung infolge eines starken psychischen Affektes, so kann die hierdurch notwendig gewordene Mehrdurchblutung der Kranzgefäße nicht eintreten. Der Sauerstoffbedarf des Herzens kann nicht gedeckt werden, es kommt zur akuten Hypoxämie, als deren Folge der typische Angina pectoris-Schmerz auftritt. Die Ursache der Angina pectoris ist demnach bei Patienten mit stenosierenden Erkrankungen der Kranzgefäße in einer akuten Coronarinsuffi-

zienz zu suchen. In diesem Fall kann man auf die Annahme von hinzutretenden psychisch-nervös ausgelösten Coronarspasmen verzichten (BÜCHNER, POTAIN, FRAENKEL, HUCHARD, KREHL).

Die Tatsache, daß bei Coronarsklerotikern Angina pectoris-Anfälle auch nachts beobachtet werden, erklärt BÜCHNER damit, daß bei der Einschränkung der ganzen Zirkulation in der Nacht auch die Coronarien verengt werden, so daß an Stellen starker Stenosierung ein völliger Verschuß eintreten kann. Unterstützt wird dieser Vorgang durch den in der Nacht überwiegenden konstriktorischen Vaguseffekt. Ferner können Bewegungen im Schlafe oder schubweise Entspeicherung der Peripherie eine plötzliche Mehrleistung des Herzens erfordern und dadurch einen Angina pectoris-Anfall bedingen. Der Beweis dafür, daß die Angina pectoris der an stenosierenden Erkrankungen der Kranzgefäße leidenden Patienten ausgelöst wird durch eine akute relative Hypoxämie des Herzmuskels, war erbracht, als es BÜCHNER, OPITZ und HOLZMANN gelang, bei im Anfall gestorbenen Patienten frische, in leukocytärer Auflösung begriffene Nekrosen nachzuweisen, ohne daß ein Anhaltspunkt für Thrombose oder Embolie bestand. Diese Nekrosen fanden sich vor allem in den inneren Schichten der Muskulatur des linken Ventrikels, in dessen Papillarmuskeln und Trabekeln.

BÜCHNER betont nun, daß durchaus nicht jeder Angina pectoris-Anfall bei Coronarsklerotikern und Aortensyphilitikern zur Bildung von Nekrosen führen muß. Vielmehr wird die akute Coronarinsuffizienz in den meisten Fällen wieder behoben sein, bevor eine irreversible Herzmuskelschädigung einsetzt. In diesen Fällen kann man jedoch das tatsächliche Bestehen einer solchen akuten Coronarinsuffizienz als flüchtiges Vorstadium des Herzinfarktes durch typische Veränderungen im EKG nachweisen. Es tritt eine vorübergehende Senkung des Zwischenstückes ein (SCHERF, GOLDHAMMER und SCHERF, FEIL und SIEGEL, PARKINSON und BEDFORD).

Andererseits kann aber auch eine solche akute Coronarinsuffizienz sich über längere Zeit erstrecken und eine so schwere Hypoxämie im Herzmuskel erzeugen, daß es zur Ausbildung eines Myokardinfarktes kommt. BÜCHNER, WEBER und HAAGER fanden Infarktschwien bei Coronarsklerotikern, ohne daß Thrombosen oder Embolien nachzuweisen gewesen wären. Meistens handelte es sich dabei um Vorderwandinfarkte des linken Ventrikels bei schwerer Sklerose des Ramus descendens anterior. Regelmäßig bestanden jedoch auch in den anderen Coronarästen sklerotische Veränderungen, wodurch die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes unmöglich wurde.

Wenn sich auch bei der Aortensyphilis mit Beteiligung der Coronarostien solch ausgedehnte Infarkte nicht nachweisen ließen, so fanden sich doch auch hier neben zahlreichen kleinen Herzmuskelschwien makroskopisch sichtbare Nekroseherde, die ihre Entstehung einer akuten relativen Hypoxämie des Herzmuskels verdanken. Ebenso konnten nach BÜCHNER solche Myokardnekrosen auch bei Herzklappenfehlern nachgewiesen werden, die zur Erschwerung der Coronardurchblutung führen.

Haben stenosierende Prozesse der Coronarien so weit zugenommen, daß die Coronardurchblutung den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels selbst in Ruhe nicht mehr decken kann, so entsteht das Bild der chronischen Coronarinsuffizienz. Sie bewirkt morphologisch entweder keine Herzmuskelveränderung oder führt zu hypoxämisch bedingten, streifigen Verfettungen an den oben beschriebenen

Stellen (BÜCHNER, WEBER und HAAGER). Hierbei kommt es natürlich zur Schädigung oder Zerstörung der sensiblen Nervenendigungen, so daß ein solcher Herzmuskel schmerzfrei werden kann. Wenn in diesem Falle ein Angina pectoris-Schmerz auch nicht mehr empfunden wird, so können trotzdem akute Steigerungen der chronischen Coronarinsuffizienz stattgefunden haben, die Nekrosen an den Prädilektionsstellen verursachten. Tatsächlich konnten BÜCHNER, WEBER und HAAGER solche auch nachweisen, so daß die Ansicht, daß Angina pectoris nur an das muskelstarke Herz gebunden ist, doch eine Einschränkung erfahren dürfte.

Zum Schluß muß hier noch die Möglichkeit des Auftretens einer akuten relativen Hypoxämie mit Nekrosenbildung des Herzmuskels bei solchen Prozessen erörtert werden, die entweder mit einer Reduzierung des Sauerstoffgehaltes des Blutes einhergehen, oder bei denen das Coronargefäßsystem schon durch andere Einwirkungen maximal erweitert ist, so daß bei einer akuten Herzmehrleistung eine Anpassung unmöglich wird. Der Angina pectoris-Anfall bei Anämien ist selten, wurde jedoch beobachtet (HOCHREIN, v. BERGMANN, KEEFER und RESNIK, VOLHARD, BLOCH u. a.). Die anginösen Beschwerden gingen dabei mit der Schwere der Anämie parallel und verschwanden nach therapeutischer Besserung. Nach BLOCH waren auch hier körperliche Anstrengungen meistens die auslösende Ursache. In Ruhe war also eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Herzens trotz des O₂-Mangels des Blutes möglich. Erst der erhöhte Sauerstoffbedarf bei plötzlicher Herzmehrarbeit kann nicht mehr gedeckt werden, so daß es zur relativen Hypoxämie kommt. Dies zeigt sich in der Ausbildung eines coronaren EKG (PARADE, BÜCHNER, ASCHENBRENNER, WEBER und HAAGER, BLOCH), und vor allem bei autoptischer Kontrolle in der Entstehung von Herzmuskelnekrosen an den Prädilektionsstellen, ohne daß Stenosen der Coronarien bestehen (OPITZ, BÜCHNER, WEBER und HAAGER). BÜCHNER bewies die Möglichkeit einer akuten Coronarinsuffizienz bei Anämien, indem er bei Kaninchen Aderlässe vornahm, im Anschluß daran aber keine EKG-Veränderungen oder Herzmuskelnekrosen beobachtete. Ließ er ein solches Kaninchen erschöpfende Arbeit in der Lauftrommel leisten, traten anschließend coronare Veränderungen im EKG auf. Tötete er das Tier nach einem Tag, so konnten im Herzmuskel Nekrosen nachgewiesen werden. Die Möglichkeit einer chronischen Coronarinsuffizienz bei Anämien sehen wir an den streifigen Verfettungen der Herzmuskelfasern bei perniziöser Anämie, die typischen Nekrosen als Folgen akuter Coronarinsuffizienz fanden sich übereinstimmend bei perniziöser Anämie, bei Leukämie mit schwerer Anämie, bei hämolytischer Anämie und bei schwerem akuten Blutverlust, ohne daß Veränderungen der Coronarien für die Nekroseentstehung hätten verantwortlich gemacht werden können (OPITZ, BÜCHNER, WEBER und HAAGER). Die Seltenheit der Angina pectoris-Anfälle bei Anämien dürfte nach BÜCHNER dadurch zu erklären sein, daß die bei Anämien auftretende starke Schwäche körperliche Anstrengungen verhindert, die bedeutende Herzmehrleistungen nach sich ziehen würden.

Analog sind Herzmuskelnekrosen in der Unterdruckkammer und bei CO-Vergiftung zu erklären.

Bei der CO-Vergiftung verdeckt zwar die Bewußtlosigkeit Anfälle von Angina pectoris, im subakuten Stadium jedoch wurden anginöse Anfälle und Beschwerden beobachtet (LEWIS). Auch im EKG treten die bekannten coronaren

Veränderungen auf (BÜCHNER, WEBER und HAAGER, KROETZ, STEINMANN), und im Herzmuskel lassen sich die typischen Nekrosen nachweisen. Durch CHRIST wurden diese Beobachtungen im Tierversuch nachgeprüft und bestätigt. Vor allem konnte er nachweisen, daß Tiere, die im Anschluß an die CO-Vergiftung die Zeichen coronarer Insuffizienz nicht mehr aufwiesen, diese wieder bekamen, wenn sie leichte körperliche Arbeit leisteten. Diese Tiere zeigten auch zahlreichere Nekrosen. So tritt also auch im akuten Stadium der CO-Vergiftung der Zustand ein, daß der zunehmende Sauerstoffgehalt des Blutes dem Bedürfnis des Herzens in der Ruhe entspricht, für Herzmehrleistungen jedoch noch nicht ausreicht und so bei körperlicher Anstrengung eine akute Coronarinsuffizienz entsteht. So soll nach BÜCHNER der Tod Leuchtgasvergifteter zu erklären sein, wenn sie z. B. den Versuch machen, das Fenster zu öffnen. Die akute Coronarinsuffizienz bei Anämien, CO-Vergiftungen und Sauerstoffmangelatmung bewirkt mikroskopische Herzmuskelnekrosen an den Prädilektionsstellen, größere Infarkte sind hierbei nicht beobachtet worden.

Das gleiche gilt für das Auftreten einer akuten Coronarinsuffizienz bei akuter Überbelastung des Herzens. Solche Überlastungen des linken Ventrikels sehen wir z. B. bei akuter Glomerulonephritis mit plötzlichem Anschwellen des Blutdrucks, bei intrakardialen Adrenalininjektionen oder bei erschöpfender Arbeit, Überlastungen des rechten Ventrikels bei Lungenembolien oder Lungeninfarkten. Auch hierbei treten typische EKG-Veränderungen auf und es kommt zur Entstehung von Nekroseherden in der Herzmuskulatur. Als Ursache darf man annehmen, daß eine solche Überlastung des Herzmuskels dessen Sauerstoffbedarf in kürzester Zeit so ungewöhnlich ansteigen läßt, daß eine Anpassung der Coronardurchblutung nicht schnell genug erfolgen kann (BÜCHNER). Ferner kann die Tatsache von Einfluß sein, daß bei einer Herzmehrleistung durch Erhöhung des arteriellen Drucks der Sauerstoffbedarf bedeutend größer ist als bei einer Herzmehrleistung durch Vermehrung des Schlagvolumens.

Das Auftreten einer akuten Coronarinsuffizienz beim Basedow ist verständlich, da das Coronargefäßsystem hierbei schon in der Ruhe maximal durchblutet ist, wie bereits dargelegt wurde.

Auch beim chronisch überlasteten Herzen, bei dem sich als Folge der dauernden Mehrarbeit eine Hypertrophie entwickelt hat, besteht die Möglichkeit einer akuten Coronarinsuffizienz. Dieses hypertrophierte Herz benötigt nach BÜCHNER einen ungewöhnlich hohen Anteil des Schlagvolumens. Wird nun an anderer Stelle des Körpers plötzlich eine Mehrdurchblutung nötig, so besteht die Gefahr einer ungenügenden Kranzgefäßversorgung und damit der akuten Coronarinsuffizienz. So können Angina pectoris-Anfälle nach reichlicher Mahlzeit, wobei es zu einer Blutüberfüllung des Splanchnicusgebietes gekommen ist, auftreten. Unterstützt wird dieser Mechanismus noch dadurch, daß die Sauerstoffversorgung der hypertrophischen Herzmuskelfaser infolge Abnahme der atmenden Oberfläche erschwert ist, daß nach EPPINGER das Versorgungsgebiet der einzelnen Capillaren größer ist als normal und daß die Belastung der hypertrophierten Faser eine starke Zunahme ihres Sauerstoffbedürfnisses bewirkt (REIN und KRAYER, GOLLWITZER-MEIER). Tatsächlich konnten auch hier BÜCHNER, WEBER und HAAGER trotz normalem oder wenigstens nicht verengten Coronargefäßes im hypertrophierten Herzmuskel die für eine akute Coronarinsuffizienz typischen hypoxämischen Nekrosen nachweisen.

Aus den angeführten Untersuchungen und bisher bekannten Beobachtungen ergibt sich zunächst zwar die Tatsache, daß ausgedehnte Infarzierung des Herzmuskels nicht häufig im Gefolge von obturierenden Erkrankungen der Coronararterien und Sauerstoffmangelkrankheiten auftritt, sondern in der Mehrzahl nur mikroskopische Herzmuskelnekrosen entstehen. Es erübrigt sich aber festzustellen, daß zwischen Herzinfarkt und kleinen multiplen Herznekrosen rein quantitative Unterschiede bestehen. Der Entstehungsmechanismus als solcher ist der gleiche: Hypoxämie als Folge akuter Coronarinsuffizienz.

2. Thrombose und Embolie.

Die wichtigste Entstehungsursache des Myokardinfarktes ist der Gefäßverschluß nach Thrombose und Embolie. Die Coronarthrombose stellt, wie bereits früher erwähnt, die Todesursache bei ungefähr 1% aller Todesfälle dar.

Ihre Mortalität beträgt nach MORAWITZ 50%, nach BARKER und WILLIUS sogar 54%. Befallen werden meistens ältere Leute zwischen 50 und 70 Jahren, bei denen zu gleicher Zeit ausgedehnte sklerotische Veränderungen der Kranzgefäße und häufig auch der peripheren Arterien bestehen. So konnten BARKER und WILLIUS nachweisen, daß 78% ihrer Patienten mit sichergestellter Coronarthrombose schon früher subjektive cardiale Symptome aufwiesen. Bei 27% bestanden Angina pectoris-Anfälle. Bei 87% lag Adipositas vor, 66% hatten eine Hypertonie, 12% einen Diabetes mellitus und 16% Cholecystopathien. MASTER und DAKE beobachteten 35 Fälle von postoperativer Coronarthrombose. Das Verhältnis Männer — Frauen war wie 4,8:1. PARSONETT und HYMAN stellten unter 87 Fällen von Coronarthrombose bei 22 Patienten einen Diabetes mellitus fest. Von diesen bekamen 7 nach Insulininjektionen schwere Angina pectoris-Anfälle. HOCHREIN lehnt auf Grund seines Krankenmaterials Zusammenhänge zwischen Coronarthrombose und Diabetes ab. PARADE sieht als Ursache der Coronarthrombose bei jüngeren Leuten neben Lues noch die anderen Erkrankungen an, die sich in der Coronarwand abspielen und auf die später noch eingegangen wird. Auch ARNAVLJOVEĆ und SLAVKOVIĆ beobachteten, daß 50% ihrer Patienten mit Myokardinfarkt unter 50 Jahren eine Lues hatten. Dagegen sieht HOLZMANN den Tabakabusus und die Arteriitis als die wichtigsten ätiologischen Momente für den Myokardinfarkt unter 50 Jahren an, Lues und Heredität sollen nach ihm von untergeordneter Bedeutung sein. MASTER, DAKE und JAFFE beobachteten 800 Fälle von Coronarthrombose in allen Lebensverhältnissen und bei jeder Beschäftigungsart. 40% traten in der Ruhe und im Schlaf auf. Dagegen sollen Bewegungen, Bauchpresse, Aufregungen, Indigestionen, Infektionen, Nicotin- und Alkoholgenuß keinen großen Einfluß haben.

KROETZ sah in einigen Fällen Coronarthrombose als Späterscheinung nach Kohlenoxydvergiftung. H. COHN wies auf den Coronarinfarkt als Unfallfolge hin und nahm u. a. Verletzungen der Gefäßwand oder Kompression der Gefäße durch Blutungen als Entstehungsursache von Thromben an. Infektionskrankheiten wurden angeschuldigt, sowie Vorgänge im Körper, die mit Eiweißabbau einhergehen. Nach HERRICK spielen auch exogene Faktoren eine Rolle.

Überblickt man diese verschiedenen ätiologischen Momente, so kann man annehmen, daß eine Coronarthrombose aus dem Zusammenwirken von 4 verschiedenen Faktoren entsteht: 1. Änderungen der Gefäßwand, wodurch Rauigkeiten entstehen, die die Festsetzung von Gerinnsel begünstigen und durch die

die Endothelien geschädigt werden, so daß ihr gerinnungshemmender Einfluß wegfällt. 2. Veränderungen der Blutströmung, wie Verlangsamung mit Schwächung der Stromkraft und Wirbelbildung. 3. Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes. Hier sind Änderungen der Zahl und Viscositätsverhältnisse der Blutplättchen zu nennen, Abnahme der elektrischen Blutplättchenladung bei Zunahme der grobdispersen Phasen, nämlich Fibrinogen und Globuline auf Kosten der Albumine, sowie durch Anhäufung von Kohlensäure. 4. Exogene Faktoren.

Die ausgedehnten morphologischen Veränderungen der Coronargefäßwänden bei Atheromatose wurden schon erwähnt. Je schwerer die Coronarsklerose wird, desto größere Intimazerstörungen treten auf, vor allem dann, wenn es zur Bildung atheromatöser Ulcera kommt. Somit wirken alle Erkrankungen, die einen ungünstigen Einfluß auf die Coronarsklerose ausüben, wie Hypertension und Adipositas, indirekt fördernd auf die Entstehung einer Coronarthrombose. In diesem Zusammenhang sind auch solche Erkrankungen zu nennen, die die Kranzgefäßdurchblutung erschweren, wie die verschiedenen Vitien, neuroregulatorische Störungen bei Cholecystopathien oder sonstigen abdominalen Erkrankungen, sowie der Diabetes mellitus. Eine direkte Beteiligung dieser Erkrankungen bei der Entstehung einer Coronarthrombose darf wohl abgelehnt werden. Das gleiche gilt für den Nicotinabusus und das in Aphrodisiaca enthaltene Pituitrin, jedoch ist gerade diese Frage noch sehr umstritten. Bei Diabetes wurden allerdings Fälle von tödlicher Coronarthrombose nach hohen Insulindosen beobachtet (HOCHREIN, PARADE).

Andere Gefäßwanderkrankungen der Coronarien, in deren Folge häufig Thrombosenbildung auftritt, beginnen oft schon in jüngeren Jahren. Es handelt sich um die schon erwähnte Lues der Coronarien und die Periarteriitis nodosa. Hierzu kommt die Endarteriitis obliterans oder Thromboangiitis obliterans (BUERGERSche Krankheit). Nach BENDA handelt es sich dabei um eine Entzündung der Arterien, die sich vor allem in der Intima abspielt und neben beträchtlichen Verdickungen derselben zur Thrombosenbildung neigt. Daneben können Verkalkungen oder sogar Verknöcherungen der Media vorkommen. Die Pathogenese ist noch ziemlich ungeklärt. Nach WEBER soll der Erbfaktor eine Rolle spielen, da man die Erkrankung gehäuft bei männlichen Juden gefunden hat. Von anderer Seite wird dies bestritten (STAPF). Ferner kommen ätiologisch Nicotinabusus, vor allem Zigarettenrauchen, Durchnässungen und Diabetes in Frage (SCHUMANN, MICHELS). Im Vordergrund des Krankheitsbildes steht der Coronarverschluß. Ebenso können die sehr seltene Periarteriitis und Endarteriitis tuberculosa zur Coronarthrombose führen. Ferner wird sie bei der akuten Periarteriitis öfters beobachtet, wobei Eiterungen von der Adventitia auf die Gefäßwand übergreifen und hier phlegmonöse Infiltrate bilden. Dabei treten Intimawucherungen mit thrombotischen Auflagerungen auf, manchmal sogar pustulöse Veränderungen der Intima, die in das Gefäßlumen durchbrechen können und tödliche Blutungen der Kranzgefäße zur Folge haben. Auch die rheumatische Myokarditis greift hier und da auf die Kranzgefäße über und führt zu Knötchenbildungen in den Wandungen, wodurch das Lumen verschlossen werden kann (PERRY). Die mykotische Thromboendarteriitis wird an den Coronarien durch die Festsetzung eines infarzierten Embolus verursacht und besteht in einer phlegmonösen Entzündung der Gefäßwand, wobei Aneurysmabildungen

beobachtet wurden, infolge einer Ausbuchtung der wenig widerstandsfähigen Stellen durch den arteriellen Druck (LUBLIN und HANKE).

Wie schon erwähnt, können neben den entzündlichen Erkrankungen der Gefäßwände auch Blutungen nach Unglücksfällen die Intima schädigen und so die Entstehung von Coronarthromben begünstigen. Hierbei spielen jedoch auch Veränderungen der Coronardurchblutung infolge des traumatischen Shocks eine Rolle.

Die Bedeutung einer CO-Vergiftung für die Entstehung der Coronarthrombose ist dagegen noch ungeklärt. Nach KROETZ beobachtet man sie vor allem im Anschluß an leichtere gewerbliche Vergiftungen und weniger nach schweren. Man darf wohl annehmen, daß einmal der Sauerstoffmangel des Blutes eine Ernährungsstörung der Gefäßwand bedingt, andererseits aber auch, daß der Vagusreiz, der besonders bei Rauchgasen von den oberen Luftwegen aus zentral über den Vagus eine Verengung der Coronargefäße herbeiführt, bei der Entstehung der Thrombose von Einfluß ist. Fraglich ist allerdings, ob man in diesen beiden Momenten die alleinigen Ursachen der Coronarthrombose bei Kohlenoxydvergiftungen sehen darf. Die Entstehung von Angina pectoris-Anfällen mit Herzmuskelnekrosen bei der CO-Vergiftung wurde schon an anderer Stelle behandelt.

Störungen der Blutströmung und Wirbelbildung in den Kranzgefäßen werden durch die gleichen Faktoren bedingt, die zu Schädigungen der Gefäßwand führen. Durch alle diese oben angegebenen krankhaften Prozesse kommt es zu Vorwölbungen der Intima, zu Stenosierung oder Erweiterung der Gefäße wodurch Unregelmäßigkeiten im Niveau der Gefäßwand entstehen, sodaß anormale Blutströmungen auftreten. Verlangsamung der Coronardurchblutung beobachtet man vor allem im Schlaf infolge der hierbei auftretenden Blutdrucksenkung (LEPEHNE) bei kardialer Dekompensation und bei Kollapszuständen, ferner dann, wenn an anderer Stelle des Körpers plötzlich ein erhöhter Blutbedarf einsetzt, z. B. nach erschöpfender Muskelarbeit oder nach dem Essen im Splanchnicusgebiet.

Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes spielen vor allem bei der Entstehung von Coronarthrombosen im Anschluß an Operationen eine Rolle (MASTER und DACK), da hier besonders häufig Verschiebungen im Verhältnis der Albumine und Globuline des Serums beobachtet werden. Gerade bei Operationen kann aber auch eine Änderung des Volumens der Kranzgefäße und Verlangsamung der Blutströmung infolge des Operationsshocks von großem Einfluß sein. Ferner treten Änderungen der Blutzusammensetzung nach Verbrennungen, Vergiftungen, Infektionskrankheiten, Resorption nekrotischer Gewebsmassen, Geschwülsten, Anämien, Leukämien und Autointoxikationen, wie bei der Eklampsie auf. So besteht auch die Möglichkeit, daß solche Faktoren beim Zustandekommen der Coronarthrombose nach CO-Vergiftung von Bedeutung sind.

Für den Einfluß exogener Faktoren spricht schon die Beobachtung von MORAWITZ, daß die Häufigkeit der Coronarthrombose in Deutschland örtlich verschieden ist und eine bedeutende Zunahme im Anschluß an den Weltkrieg beobachtete wurde. Von anderer Seite wird hierfür auch die Grippe-Epidemie des Jahres 1918 verantwortlich gemacht. HERRICK nimmt als Ursache des vermehrten Auftretens der Coronarthrombose in großen Städten die unzweckmäßige

Ernährung, schlechte Luft, Automobilgase und Fabrikrauch an. LANDES dagegen legt den Hauptwert auf die fettreiche Ernährung in den Städten, was zu einer Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute und zu einer A-Hypervitaminose führt, die die Entstehung der Coronarthrombose fördern sollen. Auch GLENDY, LEVINE und WHITE erkennen die Bedeutung einer cholesterinreichen Ernährung an, betrachten als weitere Ursache für die Entstehung der Coronarthrombose jedoch auch die nervöse Spannung, die das Großstadtleben mit sich bringt, sowie den in der Stadt häufig geübten Nicotinabusus. Auch konstitutionelle Faktoren sollen eine Rolle spielen, z. B. die Fettleibigkeit.

All das bietet jedoch noch keine befriedigende Erklärung für das häufigere Auftreten von Thrombosen in den Coronarien als in den übrigen sklerotischen Körpergefäßen. Die starke Belastung und die damit verbundene Abnutzung der Kranzgefäße, deren Aufgabe es ist, eines der sauerstoffempfindlichsten Organe des Körpers zu versorgen, scheint die Thrombosierung besonders zu begünstigen. Ihre Entstehung wird jedoch erst durch das Zusammenwirken einer ganzen Reihe verschiedener Momente ermöglicht.

Die Folge des vollständigen Verschlusses eines Coronargefäßes durch eine Thrombose ist die Drosselung der Blutzufuhr zu dem von dem betroffenen Gefäß versorgten Teil der Herzmuskulatur. Theoretisch müßte nun zwar sofort die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes einsetzen. Wie schon besprochen, ist dies jedoch infolge des Zusammenwirkens einer ganzen Reihe ungünstiger Momente unmöglich, so daß die ischämisch gewordene Herzmuskulatur der Nekrose anheimfällt. Da sich die Thrombose fast immer auf den Boden einer Coronarsklerose oder anderer, die Gefäßwand schädigenden Erkrankungen entwickelt, handelt es sich gerade bei ihr meistens um ein Coronargefäßsystem, das seine Anpassungsfähigkeit an plötzliche Belastungen verloren hat, wodurch die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes besonders erschwert wird.

Lokalisiert ist die Coronarthrombose gemäß ihrer Entstehung bei Sklerose in der Hauptsache an den gleichen Stellen wie diese, vor allem im Ramus descendens anterior. Nach PARADE in 85% seiner Fälle. Nach WARBURG saß unter 32 Fällen die Thrombose 28mal in der linken Coronararterie und davon 14mal im Ramus descendens. In diesem Fall bildet sich der Infarkt in der Vorderwand des linken Ventrikels und kann die Spitze des Herzens und das Vorderteil des Septums miteinbeziehen. Bei Verschuß des Ramus circumflexus findet sich der Infarkt im medianen Teil des linken Ventrikels zwischen den Versorgungsgebieten des Ramus descendens anterior und der rechten Kranzarterie. Thrombosen dieser letzteren entstehen meistens im Ramus circulares, also im Endast, der einen Teil der Hinterwand des linken Ventrikels versorgt. Hier entsteht auch der Infarkt. Reicht die Thrombosierung weiter lateralwärts nach rechts, so kann der Ramus descendens posterior und damit die Hinterwand des rechten Ventrikels befallen werden, sowie die Arteria septi fibrosi, die den Atrioventricularknoten und das Hissche Bündel versorgt, so daß Überleitungsstörungen entstehen. Der Infarkt sitzt dann im hinteren Teil des Septums. Tritt aber das seltene Ereignis ein, daß der Stamm der rechten Kranzarterie befallen ist, kommt es zu schweren Reizbildungsstörungen, wie Sinusbradykardie und Knotenrhythmus, sowie Reizleitungsstörungen (PARADE, PARKINSON und BEDFORD, BELL und PARDEE, FRANK). Da aber gerade im Gebiet des spezifischen Systems des Herzens eine ausgedehnte Anastomosenbildung besteht, können diese

Erscheinungen vorübergehender Art sein und wieder völlig ausgeglichen werden (PARADE). Auch in den Arterien, die einen Papillarmuskel versorgen, können Thrombosen auftreten. Der hierbei entstehende Infarkt führt nicht selten infolge einer myomalazischen Nekrose zum Papillarmuskelabriß. Es tritt plötzlich eine schwere Herzmuskelinsuffizienz auf, die meistens in wenigen Stunden zum Tode führt. Befallen werden häufig die Papillarmuskeln des linken Ventrikels.

Gegenüber der Thrombose spielt die Embolie der Kranzgefäße eine nur untergeordnete Rolle. Nach BÖGER und PARADE entsteht sie meistens bei Klappenfehlern des Herzens, bei der Thromboendocarditis im Anschluß an Myokardinfarkt, bei Thrombenbildungen im linken Vorhof infolge Stauungszuständen oder bei Ablösung von Kalkplättchen oder atheromatöser Massen bei Sklerose der Herzklappen- oder Coronargefäße. Befallen werden die größeren bis mittleren Äste und auch hier wieder die linke Kranzarterie häufiger als die rechte. Nicht selten wurde beobachtet, daß Embolie auf der Teilungsstelle der linken Coronararterie ritten, somit beide Äste verschlossen, was in kurzer Zeit zum Tode führte, entweder durch linksseitige Herzinsuffizienz oder durch Kammerflimmern.

Der embolische Verschluß kleinerer Äste dagegen wird oft auffallend gut vertragen, was seinen Grund darin haben dürfte, daß die Embolie ein muskelstarkes Herz mit normalem Kranzgefäßsystem betrifft. Es kann sich daher schnell ein ausreichender Kollateralkreislauf entwickeln, der die Entstehung einer Nekrose verhindert, es sei denn, daß ein größerer Kreislaufshock dies erschwert.

Bei Luftembolien kann es nach GUNDERMANN zum Eindringen von Luft auch in die Coronarien kommen, sei es, daß ein offenes Foramen ovale besteht, oder daß die Luftembolie beim Anlegen eines künstlichen Pneumothorax erzeugt wird. Handelt es sich um eine größere Luftmenge, so tritt der Tod durch Kammerflimmern ein (STEFF und PARADE). Das gleiche gilt auch für die Fettembolie der Kranzgefäße. Ist die Embolie jedoch nicht sehr massiv, oder kann eine kleine eingedrungene Fettmenge die Capillaren passieren, so werden nur vorübergehende Rhythmusstörungen beobachtet.

3. Neuroregulatorische Störungen der Coronardurchblutung als Grundlage für den Myocardinfarkt.

Können Störungen in der Neuroregulation der Coronargefäße für die Entstehung des Myocardinfarkts verantwortlich gemacht werden?

Die Bedeutung der Innervation der Kranzgefäße durch Vagus und Sympathikus erkannte man vor allem an dem großen Unterschied der Versuchsergebnisse am entnervten, isolierten Herzen oder Herzlungenpräparat und andererseits am Ganztier mit erhaltener, nervöser Versorgung. Hier zeigten die Untersuchungen von HOCHREIN, KELLER und REIN die Tatsache, daß eine Zerstörung der Neuroregulation eine maximale Erweiterung der Coronarien nach sich zieht, daß also Vagus und Sympathicus sich als Gegenregulationsmechanismen in einem funktionellen Gleichgewichtszustand befinden, durch den der Tonus der Kranzgefäße bestimmt wird. Man erkannte ferner, daß die Durchblutungsgröße der Kranzgefäße durch mechanische oder chemische Reizung, oder Ausschaltung eines der beiden Nervensysteme weitgehend beeinflußt werden kann. Die Untersuchungen von HOCHREIN, HOLZ und DIETRICH ergaben im Tierversuch die Möglichkeit einer so starken Beeinflussung, daß man mit Hilfe coronar-

verengender Mittel eine spastische Ischämie erzeugen konnte, die sich durch typische Veränderungen im EKG nachweisen ließ.

Im Zusammenhang mit diesen Befunden, nach denen eine akute Coronarinsuffizienz infolge Coronarspasmen auf neuroregulatorischer Grundlage entstehen kann, erhebt sich die Frage, ob und inwieweit auch am intakten Organismus, also auch beim Menschen, Reize, die von verschiedenen Körperorganen oder vom peripheren Blutgefäßsystem ihren Ausgang nehmen, über die vegetativen Nerven auf die Kranzgefäßdurchblutung wirken können. Die Untersuchungen von HOCHREIN und KELLER nach der Versuchsanordnung von HERING zeigten eine Coronarverengung nach Reizung des Carotissinus und Coronarerweiterung nach Ausschaltung des Sinusnerven. Eine Depressorreizung müßte demnach eine Abnahme der Coronardurchblutung bewirken. Jedoch wird dieser Reflex nach HOCHREIN und KELLER normalerweise durch den auf das Coronarsystem dilatatorisch einwirkenden nutritiven Reiz überdeckt, so daß Coronarerweiterung eintritt. Bei normalem funktionellem Gleichgewichtsverhältnis zwischen Vagus und Sympathicuswirkung wird die Coronardurchblutung mit Hilfe dieser beiden Nerven den allgemeinen Kreislaufferfordernissen angepaßt. Die Möglichkeit einer Beeinflussung der Kranzgefäßweite durch Reize, die von verschiedenen Körperorganen ausgehen, zeigten die Versuche von DIETRICH und SCHWIEGK die vom Magen aus einen Gummiballon in den unteren Oesophagusteil brachten. Durch Aufblähung wurde ein Druck auf die Vagusäste ausgeübt, an der Stelle, wo der Oesophagus durch das Zwerchfell tritt. Hierdurch konnte eine ungenügende Herzdurchblutung erzeugt werden, die nach Entspannung wieder normal wurde. Die Durchblutungsgröße der anderen Gefäße blieb dabei unverändert. Durch Atropingaben oder Vagusdurchtrennung konnte dieser Reflex aufgehoben werden, wodurch die Bedeutung des Vagus für die Entstehung desselben dargelegt war. Hieraus wurde nun geschlossen, daß auch in vivo durch eine Störung der Neuroregulation der Kranzgefäße oder durch Organreflexe über die vegetativen Nerven eine Beeinflussung der Coronardurchblutung möglich wird, die bei auftretenden Coronarspasmen so bedeutend sein kann, daß es zu einer akuten Coronarinsuffizienz kommt. Die durch diese ungenügende Blutversorgung des Herzens bedingte Hypoxämie führt zur Herzmuskelschädigung, oder sogar Infarzierung, und damit klinisch zum Bild der Angina pectoris vasomotorica, sog. nach dem Mechanismus ihrer Entstehung. Die Auslösung dieses Vorganges ist jedoch in vivo nur durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren möglich. Dabei handelt es sich:

1. Um einen Erbfaktor: eine vererbte Neigung zu Gefäßspasmen (STÖRMER);
2. um eine erworbene vegetative Neurose im Sinne der Vagotonie, wodurch eine Störung des funktionellen Vagus-Sympathicusgleichgewichtes zugunsten des konstriktorischen Vaguseffektes eintritt (HOCHREIN, STRAUCH);
3. um die auslösende Ursache, die sowohl exogen wie endogen sein kann.

So hat die Statistik von EDENS ergeben, daß bei 47,6% seiner Angina pectoris-Patienten, Vater oder Mutter oder sogar beide Eltern an Gefäßleiden gestorben sind. HAY sah bei 4 Brüdern Angina pectoris auftreten und NEUBÜRGER berichtet von 19 Fällen bei Blutsverwandten unter 43 Patienten.

Über vegetative Störungen bei der erwähnten Angina pectoris vasomotorica berichtet HOCHREIN. Er sah häufig Neigung zu Obstipationen, Diarrhöen,

Schweißausbrüchen, Luftschlucken, Flatulenz; ferner beobachtete er vasomototrische Störungen, wie Hitzewallungen, Migräne, kalte und feuchte Extremitäten, außerdem Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Neigung zu allergischen Erkrankungen, erhöhte psychische Erregbarkeit und Hypochondrie. Als Zeichen einer Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems wird außerdem eine starke Schmerzempfindung beim Druck auf den Processus xyphoideus angegeben. Es handelt sich dabei um die sog. LIBMANNsche Probe. Ferner beobachtet man vor allem bei Jugendlichen mit Angina pectoris vasomotorica eine begleitende Sexualneurose. Auffallend ist auch, daß gerade hier wieder eine ganze Reihe von Berufen im Vordergrund stehen, die eine große Verantwortung und damit viele psychische Erregungen mit sich bringen, wie Ärzte, Geistliche, Bankiers, Fabrikdirektoren, Diplomaten (STRAUCH).

Die Bedeutung der Vagotonie zeigt sich in dem Auftreten nächtlicher Anfälle, da nachts an und für sich ein Überwiegen der Vaguswirkung vorliegt. Nach EDENS ist die Vagotonie insofern von Einfluß auf die Entstehung von Coronar spasmen, als durch sie das Gleichgewicht der beiden, die Coronardurchblutung regelnden nervösen Faktoren — Vagus- und Sympathicuseffekt — gestört wird und eine besondere Neigung zu Coronar spasmen entsteht, so daß Einwirkungen, die durch den normal funktionierenden Regulationsmechanismus ohne Einfluß geblieben wären, nunmehr Verengerung der Coronarien bewirken können.

Es entstehen also infolge der Reizbereitschaft des Gefäßnervensystems anormale Reaktionen der Kranzgefäße nach exogenen oder endogenen Belastungen.

Die auslösenden Ursachen von Coronar spasmen in vivo, in deren Folge Myokardinfarkte und Herzmuskelnekrosen an den oben angegebenen Prädiaktionsstellen tatsächlich beobachtet wurden, sind der epileptische Anfall, das Trauma und der elektrische Unfall. Nach NEUBÜRGER besteht bei Epileptikern an und für sich eine starke Labilität der Gefäße. Bei Herzuntersuchungen von jugendlichen Kranken, die im Anfall gestorben waren, fand er in 16 von 36 Fällen fleckige Degenerationen, frische Nekrosen und alte Schwielen in der Muskulatur des Herzens, ohne daß ein Coronarbefund als Entstehungsursache derselben in Frage gekommen wäre. GRUBER und LANZ berichten von einem im Anfall gestorbenen Epileptiker, bei dem sie einen frischen Myokardinfarkt feststellen konnten und WINTERNITZ fand bei einem 39jährigen Patienten im Anschluß an mehrere Anfälle ein typisches Infarkt-EKG. Der auftretende, hypoxämisch bedingte Schmerz konnte natürlich nicht empfunden werden, da er von den Erscheinungen des epileptischen Anfalles überdeckt wurde. Wenn nun auch die Ansicht NEUBÜRGERs, der im Anfall regelmäßig ein Auftreten von Coronar spasmen annimmt und eine Angina pectoris vasomotorica sogar in einzelnen Fällen als epileptisches Äquivalent ansieht, etwas weitgehend erscheint, so ist nach seinen Beobachtungen das Auftreten einer spastisch bedingten Hypoxämie mit nachfolgenden Nekrosen oder Infarkten doch sehr wahrscheinlich. HADORN und HILLMANN allerdings sehen als Ursache der Herzmuskelveränderungen bei Epileptikern das O₂-Defizit infolge des langen inspiratorischen Atemstillstandes im Anfall an.

Ebenso wurde von Myokardinfarkten im Anschluß an Unglücksfälle berichtet. KIENLE z. B. beobachtete einen 40jährigen Skilehrer der nach einem Sturz einen Hinterwandinfarkt bekam, als dessen Ursache ein reflektorischer Coronar spasmus angenommen wurde, und auch KOHN erkennt die Möglichkeit eines

„traumatisch-segmentären Gefäßkrampfes“ an. Desgleichen sah VOGT im Anschluß an elektrische Unfälle angiöse Zustände, in deren Folge sogar Thrombose beobachtet wurde. Es ist allerdings fraglich, inwieweit solche traumatisch bedingten Infarkte durch einen posttraumatischen Kollaps und psychischen Shock mitbeeinflußt werden. Nach SCHADE können stumpfe Brustwandverletzungen wohl Durchblutungsstörungen bedingen, Infarktbildung tritt aber erst auf, wenn es im Anschluß daran zu einer Thrombose kommt.

Sonst ist über das Auftreten von Herzmuskelnekrosen im Anschluß an eine coronar-spastisch bedingte Angina pectoris wenig bekannt, da dies ein Ereignis ist, das in der Hauptsache bei jüngeren Leuten auftritt und kaum einmal zum Tode führt. Mit der Möglichkeit solcher Nekrosen ist nach BÜCHNER allerdings zu rechnen. In den meisten Fällen aber wird sich der Coronarkampf so bald wieder lösen, daß es nicht zu irreversiblen Muskelschädigungen und damit zu Infarzierungen kommt.

Als weitere Ursachen der Angina pectoris vasomotorica kommen nun alle Momente in Frage, die zu einem plötzlichen Anstieg des Aortendruckes führen, als dessen Folge dann über den Carotissinus und Nervus depressor Coronar-spasmen entstehen können. Vorbedingung allerdings ist das Bestehen einer Vagotonie, da ja, wie beschrieben, bei normalem Gleichgewicht der Vagus-Sympathicuswirkungen dieser konstriktorische Depressorreiz unterdrückt wird. Solche Blutdrucksteigerungen treten ein nach starken psychischen Erregungen oder plötzlichem Übergang von Wärme in Kälte (FREY).

Ferner können Reize, die von den verschiedenen Organen ausgehen über den Vagus reflektorisch Coronar-spasmen bedingen. So beim gastrokardialen Symptomenkomplex nach ROEMHELD, bei dem starke Füllung des Magens und Gasansammlungen im Darm zur Vagusreizung führen. Auch bei Hiatushernien beobachtete man Angina pectoris-Anfälle, ausgelöst durch Druck auf die Vagus-äste an der Stelle, wo sie durch das Zwerchfell treten. KNOTHE z. B. konnte bei 300 Magenuntersuchungen in 8% der Fälle eine solche Hiatushernie feststellen. Ebenso hat SCHATZKI auf die Beziehungen zwischen Hiatushernien und Angina pectoris hingewiesen und BERGMANN faßt diese Erscheinungen in den Begriff des epiphrenalen Syndroms zusammen. ZIMMERMANN und MEINZINGN beobachteten bei Cholecystopathien stenocardische Anfälle. Herzerscheinungen fanden sich bei $5\frac{3}{4}\%$ ihrer Gallenkranken. Hiervon zeigten 65% gleichzeitiges Auftreten der Gallen- und Herzbeschwerden. — Solche Reize können ferner von der Nasenschleimhaut ausgehen (FREY), nach KÜLPS werden sie außerdem bei Störungen der Genitalfunktion und bei Veränderungen der linken Hand beobachtet. Bei der Lungenembolie wurden ebenfalls Coronarerscheinungen festgestellt, jedoch dürfte hier neben einem reflektorischen Coronar-spasmus auch die plötzliche Belastung des rechten Herzens, dessen Mehrarbeit sich das Kranzgefäßsystem nicht so schnell anpassen kann, eine Rolle spielen.

Die Ansichten über die Bedeutung des Nicotins für das Zustandekommen der Angina pectoris vasomotorica gehen weit auseinander. KÜLBS, DENECKE, MORAWITZ, HOCHREIN, STRAUSS u. a. haben nach Nicotinabusus bei Jugendlichen Angina pectoris-Anfälle beobachtet, die nach Nicotinabstinenz wieder verschwanden. HARKOVY fand bei 36% seiner Angina pectoris-Patienten eine Tabaküberempfindlichkeit und WHITE und SHARKER bei 24% unter 750 Patienten. KROSCHINSKY dachte an eine toxisch-allergische Komponente, da er Anfälle

schon bei der Berührung mit Tabakrauch feststellte. In der Hauptsache dürften die Coronarspasmen jedoch entweder direkt durch die konstriktorische Nicotininwirkung verursacht sein oder durch eine vom Nicotin ausgelöste dauernde Über-tonisierung des Vagus (BÜCHNER). Die Unterschiede in der Beurteilung des Nicotineinflusses bei den einzelnen Autoren sind wohl dadurch bedingt, daß gerade hier konstitutionelle und vasoneurotische Momente eine große Rolle spielen. Die Bedeutung des Nicotins für Coronarthrombose und Sklerose wurde schon erwähnt, vor allem auch die ablehnende Einstellung amerikanischer Autoren zu dieser Frage. — Kurz angeführt soll hier noch die konstriktorische Wirkung des Chloroforms auf die Coronarien werden. So kann man nach BÜCHNER den Chloroformfrühtod als Folge einer akuten Coronarinsuffizienz ansehen. Nach PARSONNET und HYMAN kann auch der Hyperinsulinismus stenokardische Anfälle auslösen, was infolge der konstriktorischen Wirkung eines raschen Blutzuckerabfalls verständlich ist. Nach JAGIC wirken hohe Insulindosen außerdem sensibilisierend auf den Vagus.

Die während des Klimakteriums auftretenden Angina pectoris-Anfälle sollen nach STÖRMER in dieser Zeit der hormonellen Verschiebungen durch die Wirkung der Hypophysenhormone bedingt sein. Die Frage, ob die in der Geburtshilfe gegebenen Hypophysenhinterlappenpräparate Coronarspasmen bedingen können, ist noch nicht geklärt. Angenommen wird dies von dem in verschiedenen Aphrodisiaca enthaltenen Pituitrin.

Ferner hat HOCHREIN beobachtet, daß entzündliche Veränderungen der sympathischen Ganglien und Rückenmarkstumoren Angina pectoris vasomotorica-Anfälle verursachen können. Ebenso sah sie MÜLLENWEBER im Anschluß an eine Hämatomyelie in C₆—D₃, wobei es anscheinend zu einer Lähmung der dilatatorischen Zentren der Kranzgefäßnerven gekommen war. RANEY und ABBOTT berichten von gemeinsamen Auftreten der Angina pectoris und der RAYNAUD-schen Gangrän und nehmen für beide die gleiche Ursache an, nämlich primäre Störungen im sympathischen Nervensystem. AUBERTIN und HORREAU sahen das Auftreten eines Myokardinfarkts bei bestehendem intermittierenden Hinken und Gangrän des rechten Fußes. Wenn die Beobachtungen in dieser Hinsicht auch nicht sehr zahlreich sind, so beleuchten sie doch die Bedeutung der Störungen im funktionellen Gleichgewichtszustand des vegetativen Nervensystems für das Zustandekommen der coronarspatisch bedingten Angina pectoris.

Schluß.

Welcher Ätiologie eine Angina pectoris auch ist, sie wird ausgelöst durch ein Mißverhältnis zwischen Herzleistung und Coronardurchblutung. Die hierdurch bedingte Hypoxämie führt zu Ernährungsstörungen des Herzmuskels, dessen Schädigungen je nach dem Zusammentreffen der verschiedenen besprochenen Faktoren einmal reversibel sein können, ein anderes Mal aber in Form kleiner Nekrosen oder ausgedehnter Myokardinfarkte sichtbar werden. Gleichgültig aber, ob es sich um eine kurzdauernde Hypoxämie des Herzmuskels oder um eine manifest gewordene hypoxämische Schädigung in Form von multiplen kleinen Nekrosen bzw. als makroskopisch sichtbare umschriebene Infarzierung handelt, immer wird die Kenntnis aller ätiologischen Faktoren Voraussetzung für die Beurteilung des klinischen Bildes und damit Grundlage für eine kausale Therapie sein.

VII. Über den Vitamin B₁-Haushalt des Menschen¹.

Von

FRANZ WIDENBAUER-Danzig.

Mit 11 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	351
A. Das Vorkommen von Vitamin B ₁ in Körperflüssigkeiten und Stuhl des Menschen	359
I. Die Bestimmungsmethodik	359
II. Vitamin B ₁ im Harn des Menschen	363
III. Vitamin B ₁ im Blut des Menschen	366
IV. Vitamin B ₁ in Frauen- und Kuhmilch	372
V. Vitamin B ₁ im Liquor cerebrospinalis, im Magensaft und in der Placenta	377
VI. Vitamin B ₁ im Stuhl des Säuglings	377
B. Der Vitamin B ₁ -Verbrauch des Menschen	379
I. Der Vitamin B ₁ -Verbrauch des Säuglings	380
II. Der Vitamin B ₁ -Verbrauch des Erwachsenen	388
III. Vitamin B ₁ und Stoffwechsel	397
C. Zusammenfassung und Schluß	398

Literatur.

Monographien.

- COWGILL, G. R.: The vitamin B requirement of man. Yale University Press 1934.
- DANIEL, E. and H. E. MUNSSELL: Vitamin content of foods: A summary of the chemistry of vitamins, units of measurement, quantitative aspects in human nutrition and occurrence in foods. Miscellaneous Publication, p. 275. U. S. Dep. Agriculture, June 1937.
- GAEHTGENS², G.: Der Aneurin-(Vitamin B₁)-Haushalt in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Leipzig: Georg Thieme 1939.
- GREWE, R.: Das Aneurin. *Erg. Physiol.* **39**, 252 (1937).
- SCHAEUNERT, A. u. M. SCHIEBLICH: Handbuch der Lebensmittelchemie, Bd. II, Teil 2. Die Vitamine. Berlin: Julius Springer 1935.
- SEYDERHELM, R.: Die Hypovitaminosen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.
- STAPP, W., J. KÜHNAU u. H. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 3. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938.
- WILLIAMS, R. R.: Chemistry of Vitamin B₁ (Thiamin). *Erg. Vitamin- u. Hormonforsch.* **1**, 213 (1938).
- and T. D. SPIES: Vitamin B₁ (Thiamin) and its use in medicine. New York: Macmillan Press 1938.

Vorkommen und Nachweis in Körperflüssigkeiten. Methodik.

- ABDEL-SALAAM, A. and P. CH. LEONG: Synthesis of vitamin B₁ by intestinal bacteria in the rat. *Biochemic. J.* **32**, 958 (1938).
- AOKI, S.: Studies on the vitamin B₁ in human urine. *Mitt. med. Ges. Tokyo* **51**, 820 (1937).

¹ Aus der Kinderklinik der Staatlichen Akademie für praktische Medizin zu Danzig (Direktor Prof. Dr. H. MEYER). ² Während der Drucklegung erschienen.

- BONNER, J. and J. ERICKSON: The phycomyces determination method for thiamin. *Amer. J. Bot.* **25**, 685 (1938).
- COEVORDEN, J. VAN: Die Ermittlung von Aneurin- (Vitamin B₁-) Defiziten und das Vorkommen derselben bei Schwangeren. *Diss. Amsterdam 1939* (holländ.).
- DONELSON and MACY: Human milk studies. XI. *Amer. J. Physiol.* **100**, 420 (1932). XII. *J. Nutrit.* **7**, 231 (1934).
- DRIGALSKI, W. v.: Zerstörung von parenteral zugeführtem Vitamin B₁, zugleich ein Beitrag zur Frage einer Vitamin B₁-Belastung. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 99.
- FAGUET, M.: Titration de la vitamine B₁ par un test végétal. Etude comparative avec le test pigeon. *C. r. Soc. Biol. Paris* **126**, 856 (1937).
- GAGLIO, G.: Vorkommen der sog. Vitamine im Urin. *Policlinico, sez. prat.* **26**, 1381 (1919).
- GERBER, B. u. K. SCHWARTZER: Zum Chemismus des *Bacillus bifidus*. *Arch. Kinderheilk.* **112**, 129 (1937).
- GUHR, G.¹: Untersuchungen über den Vitamin B₁-Stoffwechsl. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 854.
- HARRIS, L. J.: Vitamins in human nutrition. Vitamin B₁ and the „brown versus white bread problem“. I. *Biochemic. J.* **31**, 799 (1937).
- and P. CH. LEONG: The excretion of vitamin B₁ in human urine and its dependence on the dietary intake. *Lancet* **1936 I**, 886.
- — Vitamins in human nutrition. Vitamin B₁ and the „brown versus white bread problem“. II. *Biochemic. J.* **31**, 812 (1937).
- — and C. C. UNGLEY: Measurement of vitamin B₁ in human urine as an index of the nutritional level. Further quantitative data. *Lancet* **1938 I**, 539.
- HELMER, O. M.: The determination of vitamins B and G in human urine by the ratgrowth method. *J. Nutrit.* **13**, 279 (1937).
- HENESSY, D. J. and L. R. CERECEDO: The use of synthetic zeolites in the isolation of vitamin B₁ by the thiochrome reaction. *J. amer. chem. Soc.* **59**, 1617, 1619, 1621 (1937).
- — The determination of free and phosphorylated thiamin by a modified thiochrome assay. *J. amer. chem. Soc.* **61**, 179 (1939).
- HENRY, K. M., J. HOUSTEN and S. K. KON: A comparison of biological and fluorometric measurements of the vitamin B₁ content of raw and processed milks. *Chem. a. Ind.* **57**, Nr 42 (1938).
- HEYNS, K.: Die Bestimmung von Vitamin B₁ mittels Hefetest. *Hoppe-Seyler's Z.* **258**, 219 (1939).
- HILDEBRANDT, A.: Zur Frage der Vitamin B₁-Belastung beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 639.
- u. H. OTTO: Über Schwangerschaftspolyneuritis und ihre Beziehung zum Vitamin B₁. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1619.
- VAN T'HOOG, E. G.: Quantitative determinations of vitamin B₁ by aseptic cultures of drosophila. 5. *Congr. int. techn. chim. Ind. agricult. Schéveningue* **3**, 34 (1937).
- HUHN, O.: Zur Methode der Thiochrombestimmung. *Klin. Wschr.* **1939 II**.
- JANSEN, B. C. P.: A chemical determination of aneurin by the thiochrome reaction. *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **55**, 1046 (1936).
- The chemical determination of aneurin in blood. *Acta brevia neerl. Physiol.* **8**, 119 (1938).
- KARRER, W.: Zur Bestimmung von Vitamin B₁ im menschlichen Harn. *Helvet. chim. Acta* **20**, 1147 (1937).
- u. U. KUBLI: Zur Bestimmung von Vitamin B₁ (Aneurin). *Helvet. chim. Acta* **20**, 369 (1937).
- KASAHARA, M., T. KAKUSUI u. S. S. NAN: Der Übergang des antineuritischen Vitamins (Vitamin B₁) in den Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1259.
- KINNERSLEY, H. W. and R. H. PETERS: The formaldehyde-azo test for vitamin B₁. *Biochemic. J.* **28**, 667 (1934).
- — Improvements in the use of the formaldehyde azo reaction for vitamin B₁. *Biochemic. J.* **32**, 1516 (1938).
- LEONG, P. C.: Vitamin B₁ in the animal organism. I. The maximum storage of vitamin B₁ in the tissues of the rat. II. A quantitative study of the metabolism of vitamin B₁ in rats. *Biochemic. J.* **31**, 367, 373 (1937).

¹ Während der Drucklegung erschienen.

- LIPSCHITZ, M. A., VAN R. POTTER and C. A. ELVEHJEM: The relation of vitamin B₁ to cocarboxylase. *Biochemic. J.* **32**, 474 (1937).
- MALLINCKRODT-HAUPT, A. St. v : Zur quantitativen Bestimmung des Vitamin B₁. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 467.
- MARRACK, J. and H. F. HÖLLERING: The excretion of injected aneurin. *Lancet* **1939 I**, 325.
- MEIKLEJOHN, A. P.: The estimation of vitamin B₁ in blood by a modification of SCHOPFERS test. *Biochemic. J.* **31**, 1441 (1937).
- MORELL, TH.: Ein neuer biologischer Vitamin B₁-Test. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1722.
- MUCKENFUSS, A. M.: The presence of food accessories in urine, bile and saliva. *J. amer. chem. Soc.* **1918**, 1606.
- MUNSELL, H. E.: Vitamin B₁. Methods of assay and food sources. *J. amer. med. Assoc.* **111**, 927 (1938).
- NEUWEILER, W.: Die Vitamine der Milch. Bern: Huber 1936.
- Über den Gehalt der Frauenmilch an Vitamin B₁ und seine Beeinflussbarkeit durch die Ernährung. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 296.
- OCHOA, S. and R. A. PETERS: Vitamin B₁ and cocarboxylase in animal tissues. *Biochemic. J.* **32**, 1501 (1938).
- OTTO, H. u. F. RÜHMEKORB: Quantitative Bestimmung des Vitamin B₁ in Körperflüssigkeiten durch Messung der Luminescenzstärke mit dem Stufenphotometer. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1246.
- — Über Nachweis und Gehalt von Vitamin B₁ in Körperflüssigkeiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1511.
- — Zur quantitativen Bestimmung des Vitamin B₁. Stellungnahme zu der gleichlautenden Veröffentlichung von v. MALLINCKRODT-HAUPT. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 645.
- PETERS, R. A.: The catatorulin test for vitamin B₁. *Biochemic. J.* **32**, 2031 (1938).
- PREBLUDA, H. J. and E. V. MCCOLLUM: A chemical reagent for the detection and estimation of vitamin B. *Science (N. Y.) N. s.* **84**, 488 (1936).
- PYKE, M. A.: The chemical measurement of vitamin B₁ in foodstuffs and biological material by means of the thiochrome reaction. *Biochemic. J.* **31**, 1958 (1937).
- REICHELT, E.: Hat die Bifidusflora vitaminartige Wirkungen? *Mshr. Kinderheilk.* **63**, 138 (1935).
- Vergleich der Vitaminwirkung von *Bact. bifidum*, Trockenhefe und *Bact. coli* mit Hilfe der Reistaubenmethode. *Mshr. Kinderheilk.* **77**, 327 (1939).
- REYHER, P.: Über den Gehalt der Kuhmilch an antineuritischen B-Vitamin. *Arch. Kinderheilk.* **84**, 55 (1928).
- RITSERT, K.: Zur Aneurinbestimmung im Harn nach der JANSSENSchen Thiochrommethode. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 481.
- Über die Ausscheidung von peroral und parenteral zugeführtem Aneurin. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1397.
- ¹ Die Aneurinbestimmung in kleinen Blutmengen nach dem Thiochromverfahren. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 852.
- ROBBINS, W. J. and F. KAVANAGH: The specificity of pyrimidin (bzw. thiazol) for *Phycomyces blakesleeanus*. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **24**, 141, 145 (1938).
- ROSCOE, M. H.: The B-vitamins in human urine. *Biochemic. J.* **30**, 1053 (1936).
- ROTH, H.: Die Bestimmung des für die Qualität von Ernteprodukten wichtigen Vitamins B₁. Geschichte und Physiologie des Vitamins B₁. *Forsch.dienst Sonder-H.* **11**, 242 (1938).
- Die chemische Bestimmung des Vitamin B₁ (Aneurin) und der Cocarboxylase nebeneinander. *Biochem. Z.* **297**, 52 (1938).
- ROWLANDS, E. N. and J. F. WILKINSON: The clinical significance and estimation of blood vitamin B₁. *Brit. med. J.* **1938 II**, 878.
- SCHUEHNERT, A. u. M. SCHIEBLICH: Über die Bildung des Vitamin B durch obligate Darmbakterien. *Biochem. Z.* **139**, 57 (1923).
- SCHNEIDER, E. u. A. BURGER: Der Vitamin B₁-Spiegel im Blut und Urin und seine Veränderungen bei den Hyperthyreosen und bei der Krebskachexie. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 905.
- SCHOPFER, W. H.: Aneurine et hétérotrophie chez les microorganismes. *Arch. Mikrobiol.* **9**, 116 (1938).

¹ Während der Drucklegung erschienen.

- SCHOPFER, W. H. et A. JUNG: Un test végétal pour l'aneurine. Méthode, critique et résultats. 5. Congr. int. techn. chim. Ind. agricult. Schéveningue 1, 22 (1937).
- — Etude des organes d'animaux normaux et avitaminose B₁ au moyen du test Phycomyces. Etablissement d'une microméthode. Z. Vitaminforsch. 7, 143 (1938).
- SCHROEDER, H.: Untersuchungen über den Stoffwechsel des B₁-Vitamins am Gesunden und Kranken. Klin. Wschr. 1939 I, 148.
- SCHULTZ, A., L. ATKIN and CH. N. FREY: The specificity of the fermentation test for vitamin B₁. J. amer. chem. Soc. 60, 3084 (1938).
- SCHULTZ, R. F. LIGHT and FREY: Vitamin B₁-metabolism in man. Excretion of vitamin B₁ in urine and feces. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 38, 404 (1938).
- SCICLONOFF, F.: La teneur des urines en aneurine chez l'homme et sa variation sous l'influence d'une surcharge per os. C. r. Soc. Biol. Paris 130, 980 (1939).
- L'élimination dans les urines de l'aneurine administrée par voie intrarachidienne. C. r. Soc. Biol. Paris 130, 981 (1939).
- L'élimination urinaire de fortes doses d'aneurine (vitamine B₁) administrées en injection sous-cutanée. C. r. Soc. Biol. Paris 131, 53 (1939).
- SINCLAIR, H. M.: The estimation of vitamin B₁ in blood. Biochem. J. 32, 2185 (1938).
- STÄHLER, F.: Untersuchungen über den Vitamin B₁-Stoffwechsel gesunder und polyneuritis-kranker Schwangerer und Wöchnerinnen. Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1137.
- TAUBER, H.: A colorimetric method for the estimation of vitamin B₁. Mikrochim. Acta 3, 108 (1938).
- UNGLEY, CH. C.: On some deficiencies of nutrition and their relation to disease. Lancet 1938 I, 875, 925, 981.
- VILLELA, G. G.: Vitamin B₁ in cerebrospinal fluid. Science (N. Y.), N. s. 89, 251 (1939).
- VAN DER WALLE, N.: The presence of the antineuritic and antiscorbutic vitamin in urine. Biochem. J. 16, 713 (1922).
- WEIJLARD, J. and H. TAUBER: Synthesis, isolation and identification of cocarboxylase. J. amer. chem. Soc. 60, 2263 (1938).
- WEST, P. M. and P. W. WILSON: Biological determination of vitamin B₁ in rhizobium trifolii. Science (N. Y.) N. s. 88, 334.
- WESTENBRINK, H. G. K. and J. GOUDSMIT: On the relation of the uptake and the excretion of aneurin in the case of normal subjects. Arch. néerl. Physiol. 22, 319 (1937).
- — The determination of aneurin (vitamin B₁) in urine by the thiochrome reaction. Rec. trav. chim. Pays-Bas 56, 803 (1937).
- — Investigations on the aneurin- and cocarboxylase content of animal tissues estimated by the thiochrome method. Enzymologia (Haag) 5, 307 (1938).
- — Investigations on the relation between intake and excretion of aneurin in the case of normal subjects and pregnant women. Arch. néerl. Physiol. 23, 79 (1938).
- WIDENBAUER, F. u. F. HECKLER: Über den Vitamin B₁-Gehalt der Kuh- und Frauenmilch. Z. Kinderheilk. 60, 683 (1939).
- O. HUHN u. G. BECKER: Chemischer Nachweis und Ausscheidung von Vitamin B₁ im Harn. Z. exper. Med. 101, 178 (1937).
- — u. V. DISSELHOFF: Über den Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums. Zbl. inn. Med. 60, 113 (1939).
- — u. R. ELLINGER: Über die Vitamin B₁-Bestimmung im Harn. Z. exper. Med. 105, 138 (1939).
- u. H. KRÜGER: Über den Vitamin B₁-Haushalt des Säuglings. Z. Kinderheilk. 61, 52 (1939).
- u. G. WIELAND: Über den Vitamin B₁-Haushalt des Erwachsenen. Klin. Wschr. 1939 I, 873.
- WIEGAND, J. A.: Aneurinbestimmungen in Milch und Milchpulver. Arch. néerl. Physiol. 23, 312 (1938).
- Aneurinbestimmung in Getreidearten und Kartoffeln. Arch. néerl. Physiol. 23, 331 (1938).
- WILLIAMS, R. J.: Vitamins and yeast growth. J. biol. Chem. 46, 113 (1921).
- The use of yeast in the proof for vitamin B₁. Science (N. Y.) N. s. 86, 349 (1937).
- and E. F. PRATT: The fermentation test for thiamin. Science (N. Y.) N. s. 89, 199 (1939).
- WILLSTAEDT, H. u. F. BÁRÁNY: Eine kolorimetrische Bestimmungsmethode für Vitamin B₁. Enzymologia (Haag) 2, 316 (1938).

Physiologie und Stoffwechsl.

- ABDERHALDEN, E.: Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über die Funktionen des Vitamin B₁. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1141.
- Die physiologischen Funktionen von Vitamin B₁. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **50**, 319 (1938).
- Beitrag zum Problem der für die B₁-Avitaminose charakteristischen Erscheinungen. Pflügers Arch. **240**, 647 (1938).
- u. WERTHEIMER: Über das Verhalten des Glykogens im Organismus bei Abwesenheit des Vitamin B-Komplexes (insbesondere des Vitamin B₁) in der Nahrung. Pflügers Arch. **230**, 601 (1932).
- Beziehungen des Vitamins B-Komplexes (insbesondere des Vitamin B₁) zum Kohlehydrathaushalt. Pflügers Arch. **233**, 395 (1933); **235**, 53 (1934).
- BAUMANN, TH.: Untersuchungen über den C-Vitaminstoffwechsel bei lactierenden Frauen und über den Grad der physiologischen und pathologischen C-Vitaminsättigung des menschlichen Organismus. Jb. Kinderheilk. **150**, 193 (1937).
- u. RAPPOLT: Untersuchungen zum C-Vitaminstoffwechsel. Z. Vitaminforsch. **6**, 1 (1937).
- BENACCHIO, L.: Modificazioni dell'acidita gastrica e della riserva alcalina dopo carico con vitamina B₁. Giorn. Clin. med. **19**, 1445 (1938).
- BESSAU, G.: Neue Grundsätze der Ernährung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **49**, 11 (1937).
- Zur Physiologie der künstlichen Ernährung. Mschr. Kinderheilk. **68**, 297 (1937).
- BLOXOM, A. P.: Vitamin B requirements in infancy. Amer. J. Dis. Childr. **37**, 1161 (1929).
- COSTA, A. e L. MASUELLI: Ricerche clinica e sperimentali sull'azione delle vitamine B₁—B₂, specie nei riguardi del ricambio carboidrato. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **13**, 987 (1938).
- COWGILL, G. R.: The physiology of vitamin B₁. J. amer. med. Assoc. **110**, 805 (1938).
- Human requirements for vitamin B₁. J. amer. med. Assoc. **111**, 1009 (1938).
- and M. L. PALMIERI: Studies in the physiology of vitamins. XXII. The effect of experimentally induced hyperthyroidism on the vitamin B₁ requirement of pigeons. Amer. J. Physiol. **105**, 146 (1933).
- H. A. ROSENBERG and J. ROGOFF: Studies in the physiology of vitamins. XIV. The effect of administration of large amounts of water on the time required for development of the anorexia characteristic of a deficiency of the vitamin B complex. Amer. J. Physiol. **95**, 537 (1930).
- DANN, M. and G. R. COWGILL: The influence of diarrhea on the vitamin B requirement. Arch. int. Med. **62**, 137 (1938).
- DRIGALSKI, W. v.: Über den Stoffwechsel der Vitamine. Erg. inn. Med. **55**, 29 (1938).
- EULER, H. v.: Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone), Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 178 (1938).
- HENDRICKS, W. A.: The relation of vitamin B requirement to metabolism. Amer. J. Physiol. **105**, 678 (1933).
- HIRATA, Y.: Neue Kenntnisse über die Beziehung zwischen Leberfunktion und Vitamin B₁. Orient. J. Dis. Infants **23**, 23 (1938).
- JOLLIFFE, N.: A clinical evaluation of the adequacy of vitamin B₁ in the american diet. New. internat. Clin. **4**, N. s. 1, 46 (1938).
- KNOTT, E. M.: A quantitative study of the utilization and retention of vitamin B by young children. J. Nutrit. **12**, 597 (1936).
- KREBS, H. A. and W. A. JOHNSON: Metabolism of ketonic acids in animal tissues. Biochemic. J. **31**, 645 (1937).
- — Acetopyruvic acid as an intermediate metabolite in animal tissues. Biochemic. J. **31**, 772 (1937).
- LOHMANN, K. u. PH. SCHUSTER: Untersuchungen über die Cocarboxylase. Biochem. Z. **294**, 188 (1937).
- MAGYAR, I.: Untersuchungen über die Wirkung von Vitamin B₁ auf den Kohlehydratstoffwechsel. Z. exper. Med. **104**, 495 (1938).
- MAHLO: Welche Faktoren bestimmen eine Zerstörung des Vitamin B₁ im Magen. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 496.
- MARTIN, R. W.: B-Vitamine und Kohlehydratstoffwechsel. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **50**, 420 (1938).
- MEYER, A.: Über den Einfluß des Alkohols auf die Entstehung der B-Avitaminosen. Klin. Wschr. **1933 II**, 1811.

- MINZ, B.: Le rôle de la vitamine B₁ dans la régulation humorale du système nerveux. Presse méd. **1938 II**, 1406.
- PETERS, R. A.: Die Physiologie des Vitamins B₁. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1144.
- PLATT, B. S. and G. D. LU: Chemical and clinical findings in beriberi, with special reference to vitamin B₁ deficiency. Quart. J. Med. **29**, 355 (1936).
- ROBB, E., E. McC. VAHLTEICH and M. S. ROSE: Vitamin B₁ intake of nursery school children. Amer. J. Dis. Childr. **55**, 544 (1938).
- ROSE, M. S.: The foundations of nutrition. New York: Macmillan & Co. 1933.
- SCHROEDER, H.: Die Beziehungen der wichtigsten Vitamine zum Kohlehydratstoffwechsel. Z. exper. Med. **101**, 373 (1937).
- u. H. LIEBICH: Experimentelle Untersuchungen über die Resorption des Vitamins B₁ durch den Dünn- und Dickdarm. Dtsch. Z. Verdauungs- u. Stoffwechsellkrk. **1**, 201 (1939).
- SCHWARTZER, K.: Über die Bedeutung der Koprophagie bei kuhmilchernährten jungen Ratten. Z. exper. Med. **101**, 502 (1937).
- SILBERSCHMIDT, R.: Vitamin B₁ und seine Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. Schweiz. med. Wschr. **1936 II**, 977.
- SIMOLA, P. E.: Über die Beziehung des B-Vitaminskomplexes zu dem Stoffwechsel der Ketsäuren. Suomen kem. **9**, 4, 20 (1936).
- TAUBER, H.: Enzymic synthesis of cocarboxylase from vitamin B₁. Enzymologia (Haag) **2**, 171 (1937).
- The interaction of vitamin B₁ in enzymic reactions. J. of biol. Chem. **123**, 499 (1938).
- The cocarboxylase enzyme system. J. of biol. Chem. **125**, 191 (1938).
- VALERIO, A.: Avitaminoses: Influence sur les fonctions digestives. Verh. 3. internat. Kongr. vergl. Path. **2**, 360 (1936).
- WÄLLRAFF, J.: Vitamin B₁ und Zellstoffwechsel. Anat. Anz. **87**, Erg.-H. 95 (1939).
- WENDT, G. v.: C-Vitamin-Studien. C-Vitamin in der Kuhmilch. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **80**, 398 (1938).
- WIDENBAUER, F. u. A. KÜHNER: Ascorbinsäurestudien an stillenden Frauen. Z. Vitaminforsch. **6**, 50 (1937).
- WILSON, A.: Vitamin B₁ und Kohlehydratstoffwechsel. Z. klin. Med. **136**, 77 (1939).

Pathologie und Therapie.

- AMMON, R.: Vitamine und Magen-Darmkanal. Klin. Wschr. **1938 II**, 1825.
- BABILOTE, J.: Über die Behandlung der Schwangerschaftspolyneuritis mit Vitamin B₁. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 557.
- BECHER, E.: Intestinale Autointoxikation. Klin. Wschr. **1937 I**, 145.
- BENNHOLDT-THOMSEN, C.: Betaxinerfolg bei postdiphtherischer Zwerchfelllähmung? Kinderärztl. Praxis **7**, 545 (1936).
- BESSAU, G.: Alterskrankheiten vom Blickpunkt des Kinderarztes. Med. Klin. **1936 II**, 513.
- BICKEL, G.: Le rôle de l'hypovitaminose B₁ en pathologie cardiovasculaire. Les myocardies par carence. Presse méd. **46**, 1916 (1938).
- BICKEL, M.: Vitamin B₁ et cardiopathies. Presse méd. **46**, 1864 (1938).
- BLOTEVOGEL, H. u. E. TONUTTI: Zur Frage einer Steuerung der Entgiftungsvorgänge durch Vitamin B₁. Klin. Wschr. **1939 I**, 471.
- BÖHM, J.: Erfahrungen mit Betaxin bei Nervenkrankheiten. Psychiatr.-neur. Wschr. **1936 I**, 418.
- BORSOOK, H., P. DAUGHERTY, A. A. GOULD and E. D. KREMERS: The vitamin B complex and functional chronic gastro-intestinal malfunction. A study of two hundred and twenty seven cases. Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. **5**, 246 (1938).
- BRAUCHLE, A.: Ein schwerer Fall einheimischer Beriberi. Med. Welt **1933 I**, 340, 326. und 341 mit Bemerkung von STAEHELIN.
- BRÖDER u. ENGEL: Einheimische Beriberi. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 88.
- COSTLE, F. et I. METZGER: La vitamine B₁ dans le traitement des algies. Presse méd. **46**, 1433, 1813 (1938).
- DIETLEN (Diskussions-Bemerkung): Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **50**, 365 (1938).
- DURAND, J. L., V. W. SPICKARD and E. BURGESS: Acrodynia treated with intramuscular injections of vitamin B₁. J. of Pediatr. **14**, 74 (1939).

- DUSTIN, C. C., H. WEYLER and C. P. ROBERTS: Electrocardiographic changes in vitamin B₁ deficiency. *New England J. Med.* **220**, 15 (1939).
- EBERMAIER, K.: Praktische Erfahrungen mit dem Vitaminpräparat Betaxin. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1154.
- FORSTER, E.: Die Behandlung der Peritonitis mit Vitamin B₁. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 934.
- FÜNFELD (Diskussions-Bemerkung. Chorea.): *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **50**, 363 (1938).
- GAEHTGENS, G.: Über die traumatisch bedingte Wochenbettneuritis. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 720.
- GAUPP, R.: WERNICKESche Krankheit und Polyneuritis auf nichtalkoholischer Grundlage. *Nervenarzt* **1937**, 309.
- GÉRONNE (Diskussions-Bemerkung. Avitaminose.): *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **48**, 96 (1936).
- GOODHART, R. and N. JOLLIFFE: The role of nutritional deficiencies in the production of cardiovascular disturbances in the alcohol addict. *Amer. Heart J.* **15**, 569 (1938).
- Observations on the effects of vitamin B (B₁) therapy on the polyneuritis of alcohol addicts. *J. amer. med. Assoc.* **110**, 414 (1938).
- GRIGORESCU, D. u. A. BUTTU: Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der multiplen Sklerose. *Z. exper. Med.* **101**, 166 (1937).
- GROTE: Siehe OEFELIN.
- HAMBURGER, F.: B-Vitaminsaufnahme zur Verhütung der Poliomyelitis? *Wien. klin. Wschr.* **1938 II**, 825.
- HASSELBACH, F.: Polyneuritiden bei Lungen- und Darmtuberkulose, ihre Beziehungen zur B₁-Mangelkrankheit und zur Frage der Polyavitaminosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1150.
- HEGG, E.: Vitamin B₁ bei Ischias. *Schweiz. med. Wschr.* **1938 II**, 1399.
- HILDEBRANDT, A. u. H. OTTO: Über Schwangerschaftspolyneuritis und ihre Beziehung zum Vitamin B₁. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1619.
- HOLMIN, N.: Vitamin B₁ bei der Behandlung von Nervenkrankheiten. *Acta med. scand.* (Stockh.) **98**, 444 (1939).
- HOOBLE, B. R.: Symptomatology of vitamin B deficiency in infants. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 307 (1928).
- Further observations on the use of vitamin B in diets of infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **40**, 919 (1930); *J. amer. med. Assoc.* **96**, 675 (1931).
- HØYGAARD, A. and H. W. RASMUSSEN: Supply of vitamins A and C on a norwegian hunting expedition during a winter in greenland. *Lancet* **1938 I**, 871.
- ILLING, E.: Funikuläre Spinalerkrankungen. *Erg. inn. Med.* **48**, 361 (1935).
- JESSEN, H.: Polyneuritis und B₁-Vitamin (Betaxin). *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 219.
- JOLLIFFE, N.: The alcoholic admissions to Bellevue hospital. *Science (N. Y.)* N. s. **83**, 306 (1936).
- Die klinische Bedeutung des Vitamins B₁. Ein Überblick über neuere klinische Betrachtungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1147.
- and C. N. COLBERT: The etiology of polyneuritis in the alcohol addict. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 642 (1936).
- and R. GOODHART: Beriberi in alcohol addicts. *J. amer. med. Assoc.* **111**, 380 (1938).
- JONES, W. A. and B. SURE: The role of vitamin B₁ in cardiovascular diseases. *J. Labor. a. clin. Med.* **22**, 991 (1937).
- KALAJA, L. and R. NÄRVÄNEN: A study of the factors which cause the heart disturbances in vitamin B deficiencies. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **79**, 303 (1938).
- KEPLER, E. J.: Beriberi from a diet of raw starch. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 409 (1925).
- KOCH, F.: Vitamin B₁ bei chronischer Gastroenteritis. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1153.
- KOLLMANN, A.: Vitamin B₁ bei alimentären Säuglingsödemen. *Arch. Kinderheilk.* **117**, 64 (1939).
- KRIEG, E.: Die Beeinflussung des Krampfaderleidens durch Vitamin B₁. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 9.
- KRIEGEL, K.: Zur Vitamin B₁-Behandlung verschiedener Neuritiden. *Med. Welt* **1939 I**, 122.
- KROETZ, CH. (Diskussionsvortrag. Diphtherie.): *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **50**, 367 (1938).
- LAURENT, J. and H. M. SINCCLAIR: Peripheral neuritis associated with pyloric stenosis and deficiency of vitamin B₁. *Lancet* **1938 I**, 1045.

- LEHMANN, J. and H. E. NIELSEN: A case of beriberi (followed by pellagra), verified, and followed during improvement, by analysis of vitamin B₁ in the blood. *Acta med. scand.* (Stockh.) **99**, 577 (1939).
- LEINS, F.: Praktische Erfahrungen mit Vitamin B₁ bei Rückenmarksleiden. *Z. Vitaminforsch.* **8**, 215 (1939).
- LEWY, F. H.: Vitamin B deficiency and nervous diseases. *J. nerv. Dis.* **89**, 1, 174 (1939).
- LITCHFIELD, H. R., J. LICHTERMANN, I. KNOLL and I. KURLAND: Effect of yeast extract (vitamin B complex) on growth and development of premature infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **57**, 546 (1939).
- LUCKNER, H.: Über die gemeinsame Ursache des Hungerödems und des Ödems bei Beriberi. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **50**, 355 (1938).
- MCCORMICK, W. J.: Poliomyelitis: Vitamin B-Mangel ein möglicher Faktor für die Anfälligkeit. *Canad. med. Assoc. J.* **38**, 260 (1938).
- MERDINGER, O.: Die Beeinflussung des Krampfaderleidens durch Vitamin B₁. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 560.
- MEYER, A.: Über die klinische Bedeutung der B-Avitaminosen. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1593.
- NAGEL, W. (Diskussionsvortrag. Neuritis.): *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **50**, 362 (1938).
- NEMECEK, A.: Mangel des Vitamin B₁ oder Rheumatismus. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1147.
- NEUMANN, H.: Erfahrungen mit Betaxin in der Neurologie. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1959.
- OEFELIN, F.: Über die Bedeutung der Xanthoproteinreaktion für verschiedene Krankheitsbilder. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **48**, 267 (1936).
- PETTE, H. (Diskussionsbemerkung.: Nervenleiden.) *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **50**, 369 (1938).
- PRICE, N. L.: Alcoholic beriberi. *Lancet* **1938 I/II**, 831, 1306.
- RANDALL, L. M. and H. P. WAGENER: Vitamin deficiency in hyperemesis gravidarum: report of a case. *Proc. Staff. Mect. Mayo-Clin.* **12**, 305 (1939).
- REICH, F.: Postdiphtherische Lähmungen und Vitamin B₁. *Fortschr. Ther.* **14**, 530 (1938).
- REYHER, P.: Zum Spasmophilieproblem. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 163, 198.
- Über Wirkungen der Hefe bei Frühgeburten und debilen Kindern. *Z. Kinderheilk.* **36**, 134 (1923).
- Die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung und Ernährungsstörungen des Säuglings. *Arch. Kinderheilk.* **76**, 215, 291 (1925).
- RIESMAN, D. and H. S. DAVIDSON: Beriberi following drastic voluntary dietary restriction. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 2000 (1934).
- RIETSCHEL, H.: Über multiple Sklerose im Kindesalter, zugleich ein Beitrag zur Rohkosternährung im Kindesalter. *Ernährg* **1**, 127 (1936).
- ROCH, M. et F. SCICLONOFF: De l'utilité de la vitamine B₁ et de ses multiples indications cliniques. *Schweiz. med. Wschr.* **1938 II**, 1343.
- ROMANO, J.: Deficiency syndromes associated with chronic alcoholism. *Amer. J. med. Sci.* **194**, 645 (1937).
- SÄKER, N.: „Korsakoff“ bei Hyperemesis gravid. — Avitaminose. *Nervenarzt* **1937**, 619.
- SCHALTENBRAND, G.: Diskussionsvortrag zum Vitamin B₁-Problem. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **50**, 350 (1938).
- SCHRETZENMAYR, A.: Die Klinik der B₁-Avitaminose. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1737.
- SCHROEDER, H.: Die klinische Bedeutung des Vitamin B₁. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **50**, 339 (1938).
- Gibt es eine enterogene Beriberi? *Med. Klin.* **1939 I**, 245.
- u. V. WITTMANN: Über den Gehalt verschiedener Kostformen an den wichtigsten Vitaminen. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 988.
- SCHROETER, E.: Betaxin bei postdiphtherischer Lähmung. *Fortschr. Ther.* **13**, 473 (1937).
- SCHÜFFNER, W.: Ist die Beriberi eine auch in Europa heimische Krankheit? *Münch. med. Wschr.* **1913 I**, 642.
- SCHULTZE, K. W.: Schwangerschaftsneuritis und Vitamin B₁. *Zbl. Gynäk.* **62**, 2533 (1938).
- SCHULTZER, P.: Herzinsuffizienz und Ödeme als Folge von Beriberi. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 374.
- SCICLONOFF, F. et R. BROCCARD: La vitamine B₁ dans le traitement des polynévrites. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 II**, 985.

- SCRIBA, K.: Über die Morphologie der Herzmuskulatur bei experimenteller Beriberi. *Verh. dtsh. path. Ges.* **31**, 343 (1939).
- SHATTUCK, G. C.: The relation of beri-beri to polyneuritis from other causes. *Amer. J. trop. Med.* **8**, 539 (1928).
- „LANDRY's paralysis“ in relation to vitamin-B deficiency. *New internat. Clin.* **3**, N. s. 1, 24 (1938).
- SPITZER, W.: Hyperemesisbehandlung mit Vitamin B₁, ein Beitrag zur Frage des Kohlehydratstoffwechsels bei Schwangerschaftshypovitaminose und der Wechselbeziehungen zwischen Vitamin B₁ und Nebennierenrindenhormon. *Zbl. Gynäk.* **62**, 1433 (1938).
- STAPP, W. u. H. SCHROEDER: Beriberierkrankung beim Menschen hervorgerufen durch übermäßigen Zuckergenuß. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 763.
- STRAUSS, M. B.: The therapeutic use of vitamin B₁ in polyneuritis and cardiovascular conditions. *Clinical indications.* *J. amer. med. Assoc.* **110**, 953 (1938).
- SUMMERFELDT, P. and J. R. ROSS: Value of an increased supply of vitamin B₁ and iron in the diet of children. III. *Amer. J. Dis. Childr.* **56**, 985 (1938).
- UEXKÜLL, TH. v.: Heilung einer hartnäckigen symmetrischen Arthralgie der Schultergelenke bei Struma basedowifacata durch Vitamin B₁. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 497.
- VARGA, T.: Ein Fall von B₁-Avitaminose (Beriberi) bei einem Säugling. *Kinderärztl. Prax.* **10**, 63 (1939).
- VOIT, K. u. R. ARNOLD: Untersuchungen über den Einfluß von Vitamin B₁ auf die Säurewerte des Magens. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 98.
- VORHAUS, M. G., R. R. WILLIAMS and R. E. WATERMANN: Studies of crystalline vitamin B₁. Experimental and clinical observations. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1580 (1935).
- WAGNER, B.: Die Behandlung der Hyperemesis gravidarum mit Nebennierenrindenhormon, ein Beitrag zur Frage der endokrin bedingten Stoffwechselstörung als Ursache der Hyperemesis gravidarum. *Zbl. Gynäk.* **63**, 432 (1939).
- WEISS, S. and R. W. WILKINS: The nature of the cardiovascular disturbances in vitamin deficiency states. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **51**, 341 (1936).
- The nature of the cardiovascular disturbances in nutritional deficiency states (beriberi). *Ann. int. Med.* **11**, 104 (1937).
- WIDENBAUER, F.: Chorea minor und Avitaminose. Therapeutische Verwendung von Hefe. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 608.
- Hefe (Vitamin B) in der Therapie. Vitamin B-Mangelerscheinungen. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1071.
- Beriberiartiges Symptomenbild bei einem Fall von Emesis gravidarum. *Med. Welt* **1936 II**.
- Die Behandlung der Spasmophilie mit krystallisiertem Vitamin B₁. *Mschr. Kinderheilk.* **70**, 82 (1937).
- WIRTZ, J. W.: Klinische Erfahrungen bei oraler, intramuskulärer und endolumbaler Anwendung von Vitamin B₁ und C bei neurologischen Erkrankungen, speziell bei schlaffen Lähmungen. *Med. Klin.* **1938 I**, 471.
- YOUNG, J. B.: Adult scurvy associated with vitamin-B₁ deficiency. *Lancet* **1938 I**, 1385.
- YUDKIN, J.: A case of beriberi occurring in London. *Lancet* **1938 II**, 1347.
- ZETTEL, H.: Die Behandlung mit Vitamin B₁, insbesondere bei der funikulären Myelose. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 254.

A. Das Vorkommen von Vitamin B₁ in Körperflüssigkeiten und Stuhl des Menschen.

I. Die Bestimmungsmethodik.

Seit etwa 1937 wendet sich die Vitamin-Stoffwechselforschung am Menschen, die sich bisher vor allem mit dem Vitamin C befaßt hatte, auch dem Vitamin B₁ in größerem Maße zu. Bis dahin stand nämlich keine praktisch brauchbare chemische Bestimmungsmethode des Vitamin B₁ zur Verfügung. In der Stoffwechselforschung aber sind chemische Bestimmungsmethoden ein wichtiges Rüstzeug und häufig muß die Bearbeitung und Lösung gestellter Probleme

mangels geeigneter Methodik aufgeschoben werden. Deren Auffindung bedeutet dann oft einen gewaltigen Impuls für die Forschung. Dazu kommt, daß die seit 1936 aufgenommene industrielle Synthese das reine Vitamin B₁ in größeren Mengen herstellt, wodurch nun erst ausgedehntere Untersuchungen möglich geworden sind.

Zur Bestimmung des Vitamin B₁ in Körperflüssigkeiten standen bis vor einiger Zeit nur die üblichen kurativen oder prophylaktischen Tauben- und Rattenteste und der Bradykardietest zur Verfügung, welche wegen ihrer zeitraubenden und an besondere Voraussetzungen gebundenen Technik lediglich beschränkte Anwendung fanden. Daneben gibt es noch andere, zum Teil neuere, biologische Verfahren, nämlich 1. Wachstumsteste mit Mikroorganismen, deren Wachstum durch Aneurin ermöglicht und gefördert wird, 2. Hefe-Gärtteste mit Messung der gebildeten Kohlensäure, da auch die Gärung durch Aneurin gefördert wird, und 3. den Catatorulintest. Zu der 1. Gruppe gehören der Wachstumstest nach SCHOPFER und JUNG mit *Phycomyces Blakesleeanus*, nach WILLIAMS mit Hefe, nach WEST und WILSON mit *Staphylococcus aureus* und nach VAN T'HOOG mit aseptischen *Drosophilakulturen*. Über die Brauchbarkeit dieser Tests für biologisches Material ist noch nicht das letzte Wort gesprochen. WILLIAMS hält die Verwendung von Hefe und anderen Mikroorganismen für nicht geeignet, da deren Wachstum nicht nur durch Vitamin B₁ beeinflußt werden kann. Ziemliche Beachtung hat der Phycomycestest gefunden (FAGUET, ROBBINS und KAVANAGH, BONNER und ERICKSON, UNGLEY, LEHMANN und NIELSEN, LAURENT und SINCLAIR, MORELL). Während ihn MEIKLEJOHN sowie ROWLANDS und WILKINSON für die Aneurinbestimmung im Blut verwenden, hält ihn SINCLAIR hierbei für nicht spezifisch. Die Hefegärtteste werden teils unter Verwendung von Hefe und Dextrose (SCHULTZ, ATKIN und FREY, HEYNS), teils von gewaschener Hefe und Brenztraubensäure (OCHOA und PETERS) ausgeführt. Mit letzterer Methode kann Aneurin und Cocarboxylase gleichzeitig nebeneinander bestimmt werden. Der Catatorulintest wurde von PETERS weiter verbessert und Lactat durch Pyruvat ersetzt; es kann mit ihm 0,2 γ als kleinste und 0,5 γ als größte Menge bestimmt werden. Mit den biologischen Methoden kann das Gesamtaneurin, also freies und -pyrophosphat, bestimmt werden.

Die älteren chemischen colorimetrischen Bestimmungsmethoden des Vitamin B₁ beruhen auf dessen Fähigkeit mit Diazoniumsalzen Azofarbstoffe zu bilden. Hierzu gehören die Formaldehyd-Azoreaktion nach KINNERSLEY und PETERS, die von den Autoren neuerdings weiter verbessert wurde, und die Methoden nach PREBLUDA und MACCOLLUM sowie WILLSTAEDT und BÁRÁNY. Diese Methoden sind wohl bei verhältnismäßig reinen Vitaminpräparaten oder -adsorbaten, nicht aber bei Körperflüssigkeiten, wo sie häufig unter Entstehung von Mißtönungen gestört werden, anwendbar.

Eine Methode, die sich heute allgemeiner Anwendung, auch bei biologischem Material und Nahrungsmitteln, erfreut, ist der Thiochromtest nach JANSEN (1936). Hierbei wird das Aneurin durch Oxydation mit Ferricyankalium im alkalischen Medium in Thiochrom übergeführt, welches im Ultraviolettlicht blau fluoresciert und mit Isobutylalkohol aus der wässrigen Lösung ausgeschüttelt wird. JANSEN mißt die Fluorescenz im COHENschen Fluorometer. Heute existiert eine Reihe von Modifikationen und Vereinfachungen dieses Verfahrens zur Bestimmung des Vitamin B₁ in sämtlichem biologischen Material. Somit wurde

wieder ein neues Gebiet der Vitaminlehre der exakten Forschung zugänglich und es können neue Erkenntnisse gewonnen werden, wahrscheinlich auf Kosten mancher bisheriger Spekulationen.

Unter Anwendung des Fluorometers haben WESTENBRINK und GOUDSMIT aus dem JANSSENSchen Institut Harn- und Organextrakt-Tonerdeadsorbate auf ihren Aneuringehalt untersucht. Die störende, von Begleitstoffen herrührende unspezifische Nebenfluoreszenz schalteten sie durch doppelte Ablesung mit und ohne Oxydationsmittelzusatz aus. Einen wesentlichen Fortschritt, der den Anwendungsbereich der JANSSENSchen Thiochrommethode beträchtlich erweiterte, war die Ersetzung der Fluoreszenzmessung im Fluorometer durch die Ablesung mit dem freien Auge, die von KARRER und KUBLI und KARRER und etwa gleichzeitig und unabhängig davon von WIDENBAUER, HUHN und BECKER eingeführt wurde, die das Vitamin B₁ im Harn bestimmten. Wenn aus Harn bereitete Tonerdeadsorbate dem Thiochromtest unterworfen werden, wird die blaue Thiochromfluoreszenz durch unspezifische Nebenfluoreszenzen gestört und eine unmittelbare Ablesung unmöglich gemacht. Diese störenden Nebenfluoreszenzen wurden von den genannten Autoren auf verschiedenem Wege ausgeschaltet. WIDENBAUER, HUHN und BECKER versuchten die störenden Substanzen selbst abzutrennen durch Anwendung der chromatographischen Adsorptionsanalyse bei der Herstellung der Tonerdeadsorbate, KARRER durch Einführung des praktisch einfacheren „Blindversuches“, wobei zur Korrektur der Nebenfluoreszenz ein aus demselben Tonerdeadsorbat ohne Ferricyankaliumzusatz hergestellter Isobutanolauszug, ähnlich dem Vorgehen von WESTENBRINK und GOUDSMIT, verwendet wurde. Dieses Prinzip wird jetzt allgemein angewendet.

Eine weitere Verbesserung des Verfahrens ist die Anstellung der Thiochromreaktion mit dem Harn selbst nach RITSERT unter Umgehung des Tonerdeadsorbates. RITSERT hat auch weitere Methoden zur Vitamin B₁-Bestimmung in Faeces und Organen angegeben.

Die Vitamin B₁-Bestimmung mit dem Thiochromtest in biologischem Material geht auf folgende allgemeine Weise vor sich. Die Körperflüssigkeit oder der vitaminhaltige Extrakt oder das Fullererdeadsorbat wird im Schüttelzylinder oder Zentrifugierröhrchen mit Natronlauge und Ferricyankaliumlösung versetzt. Nach dem Mischen und 2 Minuten langem Stehen, währenddessen sich die Oxydation vollzieht und die Gelbfärbung der Mischung etwas abbläßt, wird mit Isobutanol gründlich ausgeschüttelt. Nach dem Absetzen wird die alkoholische Schicht, die das Thiochrom enthält, abpipettiert und durch ein trockenes Filter filtriert. Vorher kann mit Natriumsulfat getrocknet werden. Von dem klaren Isobutanolauszug wird eine bestimmte Menge in ein Reagenzglas abpipettiert (Hauptversuch). Die Reagenzgläser (Jenaer) sollen gleich weit sein und keine Eigenfluoreszenz besitzen. Auf ähnliche Weise, jedoch ohne Oxydationsmittelzusatz, wird nun ein Blindversuch oder eine Kompensationslösung hergestellt. Die beiden Reagenzgläser werden in schräger Lage auf einem schwarzen Gestell unter der Hanauer Analysenlampe betrachtet. Die unspezifischen, meist weißlich leuchtenden Nebenfluoreszenzen werden nun auf gleiche Stärke durch Verdünnung des Blindversuches mit Isobutanol gebracht, falls sie nicht schon von vornherein gleich sind. Dem freien Auge gelingt das bei einiger Übung recht gut. Nun wird zum Blindversuch, der dasselbe Volumen wie der Hauptversuch haben

muß, mittels einer feingradierten Pipette konzentrierte Standardthiochromlösung so lange vorsichtig zugefügt, bis in beiden Reagenzgläsern unter der Analysenlampe Fluoreszenzgleichheit eingetreten ist. Aus der Menge der zugeetzten Standardthiochromlösung wird der Vitamin B₁-Gehalt berechnet. Diese wird nach der Vorschrift von RITSERT bereitet und enthält in 1 ccm eine 1 γ Aneurin entsprechende Menge Thiochrom. Sie ist verschlossen im Eisschrank 1 Woche unverändert haltbar, die Vitamin B₁-Stammlösung, aus der sie, zweckmäßigerweise unter aseptischen Kautelen, hergestellt wird, 2 Wochen. Der Ansatz zur Herstellung der Standardthiochromlösung nach RITSERT ist optimal. Die

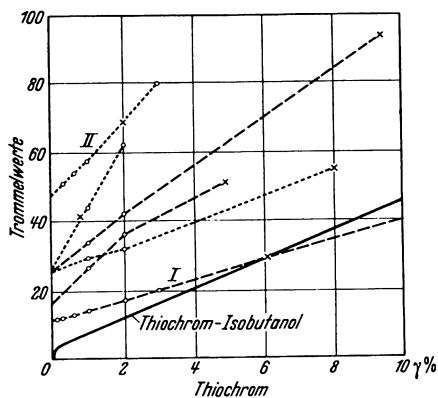


Abb. 1. Eichkurve von Thiochrom in reinem Isobutanol —, in Blindversuchen von Harn ···· und Stuhl ——. (Nach HUH.)

von OTTO und RÜHMEKORB angegebene Abänderung erwies sich uns von geringerer Fluoreszenzstärke.

Die Betrachtung unter der Analysenlampe hat wegen der Zerstörung des Thiochroms durch die UV-Strahlen möglichst rasch zu geschehen. Die Ablesung mit dem freien Auge ist bei einiger Übung sehr genau und zuverlässig und Kontrollablesungen mit dem Stufenphotometer zeigten in allen Fällen Fluoreszenzgleichheit. Was die Genauigkeit der Ablesung betrifft, ist also das freie Auge dem Stufenphotometer keineswegs unterlegen.

OTTO und RÜHMEKORB und v. MALLIN-KRODT-HAUPT haben eine Vitamin B₁- bzw.

Thiochrombestimmung in Körperflüssigkeiten durch Messung der Lumineszenzstärke mit dem Stufenphotometer angegeben. Da das freie Auge mit derselben Genauigkeit bei dem in Betracht kommenden Fluoreszenzbereich arbeitet, hielten schon in einer früheren Mitteilung WIDENBAUER, HUH und ELLINGER die Ablesung im Stufenphotometer nicht für notwendig, ja unter Umständen sogar für weniger genau.

Mit meinem Mitarbeiter HUH haben wir uns noch näher mit der von OTTO und RÜHMEKORB angegebenen Meßmethode befaßt und festgestellt, daß sie zu fehlerhaften Werten führen kann und ihre Voraussetzungen unrichtig sind. Denn es ist falsch, von der Fluoreszenz des Hauptversuches die Nebenfluoreszenz eines Blindversuches abzuziehen. Für verschiedene Beispiele von Harn-, Milch- und Stuhl-Blindversuchen wurden Eichkurven (Abb. 1) bei Zusatz von Thiochromstandardlösung aufgestellt. Abgelesen wurde unter den Kautelen des Stufenphotometers unter Verwendung von Filter L₃ gegen eine Chininsulfatstandardlösung (JANSEN), da die Thiochromlösung wegen ihrer Unbeständigkeit hierzu nicht geeignet ist. Hierbei zeigte es sich, daß die einzelnen Eichkurven untereinander und zu der Eichkurve der Thiochromstandardlösung nicht parallel verlaufen, daß also die einfache Bildung einer Differenz nicht statthaft ist. Die Substanzen verschiedener Blindversuche hemmen oder fördern die Thiochromfluoreszenz verschieden. Bei dem Ablesungsmodus mit freiem Auge, wo der Blindversuch durch Zusatz von Thiochrom hochtitriert wird, besteht diese Fehlerquelle nicht. In den meisten Fällen muß auch die Nebenfluoreszenz des Blindversuchs erst durch Verdünnung der des Hauptversuchs angeglichen

werden, was nur mit freiem Auge möglich ist. Eine unmittelbare Ablesung im Stufenphotometer ist also falsch, eine nachherige unnötig und unlogisch.

Die Genauigkeit der Methode kann noch dadurch erhöht werden, daß ein bis zwei weitere Versuche mit geeignetem Vitamin B₁-Zusatz ausgeführt und die Zahlen des Hauptversuchs dem wiedergefundenen Prozentsatz entsprechend korrigiert werden.

In abgeänderter Weise führt TAUBER den Thiochromtest durch, indem er das dabei durch Reduktion entstandene Ferrocyankalium colorimetrisch als Berlinerblau bestimmt. Störende Begleitstoffe können durch Permanganat oxydiert werden.

Bei diesem Thiochromtest wird nur das Vitamin B₁ erfaßt, nicht aber dessen Pyrophosphat, die Cocarboxylase, die sicher eine wichtige, uns aber noch nicht genügend bekannte Rolle im tierischen Organismus spielt, wie aus ihrem beträchtlichen Vorkommen in den Organen (OCHOA und PETERS, WESTENBRINK und GOUDSMIT) zu schließen ist. Sie kann mit biologischen Verfahren, neuerdings aber auch mit dem Thiochromtest bestimmt werden. ROTH, sowie WESTENBRINK und GOUDSMIT haben eine Methode zu ihrer chemischen Bestimmung als Diphospho-thiochrom neben Vitamin B₁ angegeben; doch hat sie bei biologischem Material noch verschiedene Unsicherheiten, die vor allem in der Bereitung geeigneter Blindversuche zum Vergleich und zur Ausschaltung von Nebenfluoreszenzen beruhen. Hierbei wird das aus dem freien Aneurin gebildete Thiochrom mit Isobutanol bzw. Butanol (ROTH) ausgeschüttelt, während das aus dem Aneurinphosphat entstandene Diphospho-Thiochrom im wässrigen Medium zurückbleibt. Einen anderen Weg beschreiten HENNESSY und CERECEDO, welche das Vitamin B₁ durch Zeolithfiltration aus der Flüssigkeit abtrennen und das Aneurinphosphat mit Extrakt aus Rinderniere spalten. Es kann ferner die Cocarboxylase mit Takadiastase nach KINNERSLEY und PETERS gespalten werden, ein Verfahren, welches wir jedoch nicht reproduzieren konnten, da unsere Takaphosphatasen bei p_H 4 inaktiv waren.

II. Vitamin B₁ im Harn des Menschen.

Die ersten Untersuchungen über das Vorkommen von Vitamin B₁ im Harn des Menschen, das 1918 erstmalig von MUCKENFUSS in Taubenversuchen festgestellt wurde, stammen zumeist aus den angelsächsischen Ländern. GAGLIO, welcher 1919 ebenfalls eine antineuritische Wirkung von Menschenharn in Taubenversuchen fand, schrieb diese jedoch nicht dem Vitamin B₁ zu, sondern anderen unspezifischen Stoffen. VAN DER WALLE bezog die antineuritische Wirkung von Menschenharn in seinen Taubenversuchen (1922) auf die darin enthaltenen geringen Mengen Vitamin B₁. HELMER, ROSCOE und KNOTT führten quantitative Bestimmungen mittels des Rattenwachstumstestes durch, HARRIS und LEONG (1936) mittels der Bradykardiemethode durch Fütterung von Tonerdeadsorbaten aus Harn an Ratten. Sie stellten bei 9 gesunden Personen im Alter von 17—37 Jahren eine von der Kost abhängige tägliche Ausscheidung von 12—35 I.E. (= 24—70 γ Vitamin B₁-Chlorhydrat), durchschnittlich 20 I.E. (= 40 γ) fest. Kinder zeigten dieselbe Ausscheidung pro 100 ccm Harn, bzw. pro Kilogramm Körpergewicht. Bei einer Ausscheidung unter 12 I.E. (= 24 γ) vermuteten sie unternormalen Vitamingehalt der Nahrung. WIDENBAUER, HUHN und BECKER fanden bei Säuglingen im kurativen Taubentest eine Tages-

ausscheidung von 3—24 T.E. (= 6—48 γ B₁-Chlorhydrat) oder 1,2—8, im Mittel 3,2 γ pro Kilogramm Körpergewicht. Mit dem Hefe-Dextrose-Gärttest ermittelten SCHULTZ, LIGHT und FREY eine Tagesausscheidung von etwa 500 γ bei 5 Erwachsenen und 330 γ bei 3 Kindern.

Bestimmung. Eine vergleichende Nachprüfung der chemischen Vitamin B₁-Bestimmungsmethoden im Harn nach KARRER, WIDENBAUER, HUHN und BECKER und RITSERT wurde von WIDENBAUER, HUHN und ELLINGER, der nach KARRER und RITSERT von OTTO und RÜHMEKORB vorgenommen. Die Methode nach RITSERT ist wegen ihrer Einfachheit und Zuverlässigkeit vorzuziehen.

Man geht am sichersten bei Verwendung des „automatischen Ausgleichs der Eigenfluorescenz“, wobei der Blindversuch genau wie der Hauptversuch hergestellt wird, aber aus dem durch Schütteln mit Frankonit aneurinfrei gemachten Harn. Das alleinige Ausschütteln des Harns mit Isobutanol ist meist ungenügend. Medikation von Salicyl, welches selbst blau fluoresciert, und starke Färbung des Harns, beispielsweise durch Gallenfarbstoff, stört die Bestimmung, was unter Umständen durch Verdünnen vermieden werden kann. — In braunen Flaschen unter Toluol und Zusatz von etwas Salzsäure kühl aufbewahrter Harn hält seinen Aneurin Gehalt mindestens 2 Wochen unverändert. Nach SCHROEDER wird er durch Ansäuern mit Eisessig oder Aufbewahrung im Eisschrank 24 Stunden konserviert.

Bei normal ernährten gesunden Erwachsenen fanden WESTENBRINK und GOUDSMIT eine Tagesausscheidung von 70—300 γ , RITSERT von 110 bis maximal 520 γ , SCHNEIDER und BURGER von 80—100 γ , SCHROEDER von 100—400, hauptsächlich 100—200 γ , KARRER in einem Fall von 97 γ Vitamin B₁ im Harn. HILDEBRANDT fand bei Nichtschwangeren 100—450 γ , bei Schwangeren war sie, ebenso wie in den Untersuchungen von WESTENBRINK und GOUDSMIT öfter niedriger, GAEGTGENS bei Normalen, Schwangeren und Wöchnerinnen durchschnittlich um 125 γ .

Nach WIDENBAUER, HUHN und ELLINGER, welche gesunde und kranke Säuglinge, Kinder und Erwachsene untersuchten, beträgt die Tagesausscheidung des Menschen bei normaler Ernährung durchschnittlich 1—2 (1,6) γ Vitamin B₁-Chlorhydrat pro Kilogramm Körpergewicht. Diese Zahl gilt für alle Altersklassen und ist daher ein wichtiger Anhalt für die praktische Beurteilung. Ähnliche Werte konnten wir auch bei mit Speiseabfällen gefütterten Ratten feststellen.

Die Ausscheidung im Harn ist von verschiedenen Faktoren abhängig. In erster Linie wird sie natürlich vom Vitamin B₁-Gehalt der Nahrung bestimmt,

Tabelle 1. Aneurinausscheidung im Tagesharn der Ratte bei Ernährung mit Speiseabfällen . . .			welcher im allgemeinen so groß ist, daß unter normalen Umständen immer Aneurin im Harn ausgeschieden wird.
	0,4 (etwa 2 γ /kg Körpergewicht)	Aneurin im Blutserum 8 γ -%	WIDENBAUER und KRÜGER
aneurinfreier Kost			konnten beim Säugling,
1. Woche	0,2		HARRIS und LEONG, WIDENBAUER und WIELAND beim
2. Woche	0,1		Erwachsenen und bei der
2½. Woche	0	4 γ -%	Ratte (Tabelle 1) zeigen,
3. Woche	0		daß bei aneurinfreier oder
6. Woche (Beriberi)	0	0,8 γ -%	

-armer Ernährung die Ausscheidung im Harn absinkt, unter Umständen bis auf Null. Bei einem von YUDKIN in London beobachteten Beriberifall (Inder, Reisernährung) war kein Vitamin B₁ im Harn nachweisbar. Bei erhöhter Zufuhr, sei es durch B₁-reiche Nahrung oder perorale oder besonders parenterale Gabe von Vitamin B₁ steigt die Ausscheidung an (HARRIS und LEONG,

WESTENBRINK und GOUDSMIT, KARRER, WIDENBAUER und Mitarbeiter, RITSERT, SCHROEDER, v. DRIGALSKI, HILDEBRANDT, MARRACK und HÖLLERING); es wird jedoch eine mit erhöhter Zufuhr größer werdende Menge zurückgehalten, bzw. zerstört oder bei größeren peroralen Gaben nicht resorbiert und im Stuhl ausgeschieden. Nach HARRIS und LEONG werden stets etwa 5—8%, nach SCICLONOFF 12—38% der B₁-Einnahme ausgeschieden. Es können daher Belastungen mit hohen Dosen Aneurin, so wie sie mit Vitamin C durchführbar sind, keinen eindeutigen Aufschluß über ein eventuelles Sättigungsdefizit geben und sind daher zu verwerfen (v. DRIGALSKI, HILDEBRANDT). WESTENBRINK und GOUDSMIT halten nur die perorale Belastungsmethode für geeignet und glauben, daß bei einer Ausscheidung von 100 γ Sättigung besteht. Nach HARRIS und LEONG weist eine Ausscheidung von weniger als 24 γ auf eine Mangelnahrung hin, eine von weniger als 3 γ ist auf Beriberi oder Polyneuritis verdächtig, was unserer Meinung nach nicht unbedingt richtig ist. Sie schlagen als B₁-Hypovitaminosetest vor, die Ausscheidung bei einer B₁-freien Testnahrung zu untersuchen, wobei Gutgenährte dank ihrer Reserven weiter B₁ ausscheiden, im Gegensatz zu B₁-Hypovitaminotischen, bei welchen sie rasch abfällt.

Die Aneurinausscheidung im Harn ist weiter abhängig von der Diurese und dem Gesundheits-, bzw. Krankheitszustand. Bei geringer Harnmenge ist die Aneurinkonzentration höher, die ausgeschiedene absolute Menge aber meist niedriger als bei größerer Harnmenge, wo die Verhältnisse umgekehrt liegen. Es scheint jedoch auch die Harnmenge in geringem Maße von der zur Ausscheidung zur Verfügung stehenden Aneurinmenge abhängig zu sein, denn in den Versuchen von WIDENBAUER und WIELAND ging bei den aneurinarm ernährten Erwachsenen mit der Abnahme der Aneurinausscheidung auch die Harnmenge von vorher durchschnittlich 930 ccm auf 490 ccm zurück, um nachher bei Zulage wieder anzusteigen. Bekanntlich ist ja bei der Beriberi die Diurese herabgesetzt.

Von wichtigem Einfluß ist die Funktionstüchtigkeit der Niere. Wir konnten beispielsweise einen Fall von arteriosklerotischer Schrumpfniere untersuchen, wobei in den 210—230 ccm Tagesharnmenge kein Vitamin B₁ enthalten war. Die 71jährige Frau zeigte aber einen normalen Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums von 7 γ -%. Nach intramuskulärer Injektion von 6 mg Betaxin trat eine im Verhältnis zur Belastung sehr geringe Ausscheidung von 29 γ ein, bei einer Erhöhung des Nüchternblutspiegels auf 8 γ -%. Bei der hier vorliegenden Nierenfunktionsstörung hat also auch die Vitamin B₁-Ausscheidung Schaden gelitten.

Die Abhängigkeit der Aneurinausscheidung von der Diurese und vom Krankheitszustand zeigt ein weiterer von WIDENBAUER, HÜHN und ELLINGER beschriebener Fall (Abb. 2) eines 8jährigen Mädchens mit subakuter Miliartuberkulose (schwere Darm-, Mesenterialdrüsen- und Bauchfelltuberkulose), bei dem 2 Wochen vor dem Tode allgemeine Ödeme auftraten. Der Serumeiweißgehalt betrug 4%, die tägliche Harnmenge 40 ccm, die Aneurinausscheidung 1 γ = 0,07 γ /kg. Sie war demnach außerordentlich niedrig, was

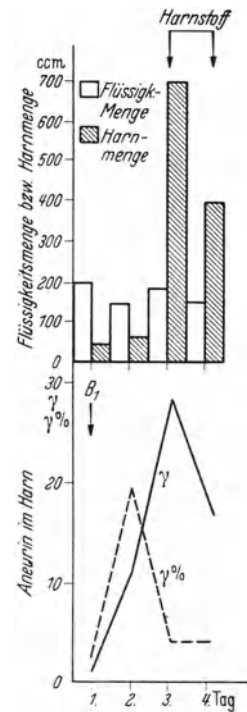


Abb. 2.

aber wegen der gestörten Diurese noch keinen Schluß auf den Vitamin B₁-Stand zuläßt. Nach intramuskulärer Injektion von 2 mg Betaxin stieg die Aneurinausscheidung bei gleich gering bleibender Harnmenge nur wenig an. Am 3. und 4. Tag wurde die Diurese durch intravenöse Harnstoffinjektionen in Gang gebracht, wobei auch die B₁-Ausscheidung anstieg, aber nur verhältnismäßig wenig.

Bei einem 14 Tage alten mongoloiden Idioten, der an Duodenalstenose starb, fanden WIDENBAUER, HUHN und ELLINGER in einer Tagesharnmenge von 15 ccm 0,6 γ = 0,28 γ Vitamin B₁/kg Körpergewicht. Diese außerordentlich niedrige Harn- und Aneurinausscheidung ist auf das durch die Duodenalstenose bedingte Hungern zurückzuführen.

Es kann demnach aus der Größe der Vitamin B₁-Ausscheidung im Harn mit gewissen Vorbehalten auf den Vitamin B₁-Stand des Menschen geschlossen werden. Er ist normal bei einer Ausscheidung von 1—2 γ /kg Körpergewicht oder darüber. Der Verdacht auf B₁-Hypovitaminose scheint erst dann sicher begründet, wenn bei normaler Diurese keine B₁-Ausscheidung nachweisbar ist. Solche Fälle sind selten.

III. Vitamin B₁ im Blut des Menschen.

Über den Vitamin B₁-Gehalt des Blutes ist noch verhältnismäßig wenig bekannt. MEIKLEJOHN, sowie ROWLANDS und WILKINSON und UNGLEY bestimmten ihn mittels des Phycomyces-Wachstumstestes nach SCHOPFER und fanden bei Gesunden 6,5—16,5 γ -%. Dieses Verfahren ist angeblich zuverlässig, jedoch, wie die Untersucher selbst hervorheben, für den allgemeinen klinischen Gebrauch zu un bequem, so daß einer ausgedehnten Anwendung Schwierigkeiten entgegenstehen. Unter 48 kranken Erwachsenen fanden ROWLANDS und WILKINSON erniedrigte Werte bei alkoholischer (4 γ -%) und alimentärer (3,5 und 4,5 γ -%) Neuritis, bei Skorbut (4,8 und 5,5 γ -%), bei schlechter Ernährung (4,7 γ -%) und achlorhydrischer Anämie (5,3—6 γ -%), während bei Fällen von funikulärer Myelose, Polyneuritis, perniziöser und sekundärer Anämie normale Werte bestanden. LEHMANN und NIELSEN fanden mit dem SCHOPFER-Test Normalwerte des Blutes von 7—13, im Mittel 9 γ -% Vitamin B₁, bei einem Fall von Beriberi 1 γ -%.

SCHNEIDER und BURGER benutzten den Thiochromtest in der Modifikation von RITSERT zur Bestimmung im Serum und fanden bei gesunden Erwachsenen einen Durchschnitt von 6,4 γ -%, bei Hyperthyreosen keine Abweichung von der Norm und bei Krebskachektischen eine Erniedrigung bis auf Null. Weitere vereinzelte Untersuchungen mit dem Thiochromtest bei polyneuritischen Schwangeren machte STÄHLER. Seine sehr hohen Werte sind wahrscheinlich keine Nüchternwerte und nach B₁-Gaben erhalten worden. GAEHTGENS hat mit einer Methode gearbeitet, welche Verluste bis zu 25% hatte.

Das von KARRER kurz angedeutete und das von SCHNEIDER und BURGER benützte Verfahren erwies sich WIDENBAUER, HUHN und DISSELHOFF als unvollkommen. Diese teilten eine neue Methode mit, welche den Thiochromtest nach JANSEN in der Modifikation von RITSERT verwendet. Neben dem richtigen gegenseitigen Verhältnis der Reagenzien ist hierbei der Zusatz von Methylalkohol, den JANSEN bei seinem Thiochromtest angab und der sich schon bei unseren Bestimmungen im Harn (WIDENBAUER, HUHN und BECKER) bewährt hatte, von Bedeutung. Zusätze zum Serum wurden mit dieser Methode zu 90—110% wiedergefunden. RITSERT bestätigt ihre Brauchbarkeit.

Bestimmung. Im Schüttelzylinder wird 1 ccm Serum mit 1 ccm Methanol, 1,25 ccm Ferricyankaliumlösung (1%ig) und 1 ccm Natronlauge (15%ig) versetzt. Nach 2 Minuten

mit 12 ccm Isobutanol sanft ausschütteln. Bei zu kräftigem Schütteln ist die Schichttrennung nur nach längerem Stehen oder Zentrifugieren zu erzielen. Nach 1 Stunde wird durch ein trockenes Rundfilter filtriert; vom klaren Filtrat 6 ccm zur Ablesung abpipettieren. Auf gleiche Weise, jedoch ohne Zusatz von Ferricyankali, statt dessen Wasser zugegeben wird, wird ein Blindversuch hergestellt, der unverdünnt oder passend verdünnt mit der nach RITSERT bereiteten Standardthiochromlösung bis zur Fluoreszenzstärke des Hauptversuchshochtitriert wird. Vitamin B₁-Prozentgehalt des Serums = Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter Standardthiochromlösung mal 200.

Der Aneurinegehalt im Eisschrank aufbewahrter Blutproben bleibt bis zu 24 Stunden unverändert; zweistündige Bebrütung des Serums bei 38° bewirkt keine Abnahme des Aneurinegehaltes oder des zugesetzten Aneurins. Mit Hämoglobin- oder stark gallenfarbstoffhaltigem Serum ist die Probe nicht anstellbar. Ebenso stört auch Salicylmedikation, da hierdurch eine unspezifische Blaufluoreszenz erzeugt wird.

Das in den Blutkörperchen enthaltene Vitamin B₁, das nach MEIKLEJOHN den Hauptteil ausmachen soll, wird mit dieser, nur mit dem Serum oder Plasma ausführbaren Methode nicht erfaßt. RITSERT hat kürzlich eine praktische brauchbare Methode der Aneurinbestimmung im Gesamtblut angegeben und mit dieser festgestellt, daß das Aneurin gleichmäßig auf Serum und Blutkörperchen verteilt, also nicht an die Blutkörperchen adsorbiert ist. Die damit erhaltenen Werte (3—15 γ -%) entsprechen den mit unserer Methode im Serum und den mit dem SCHOPFER-Test bestimmten. Auf die quantitative Bestimmung der Cocarboxylase im Menschenblut gerichtete Untersuchungen haben uns deren Vorkommen in einer Menge von etwa 5 γ -% durchschnittlich angezeigt, während HEYNS diese nicht feststellen konnte, aber annimmt, daß der größte Teil des Aneurins in Form von Cocarboxylase vorkommt. Die Abtrennung der Substanzen, die den Gärttest stark hemmen, macht dabei die größten Schwierigkeiten. Das wässrige Medium zeigt beim Thiochromtest nach dem Ausschütteln mit Isobutanol Blaufluoreszenz, welche aber nach unseren Untersuchungen nur zum allergeringsten Teil durch die Anwesenheit von Cocarboxylase bedingt ist.

RITSERT findet mit seiner Methode nach dem Ausschütteln des Thiochroms mit Isobutanol keine Blaufluoreszenz mehr im wässrigen Medium und nimmt daher an, daß im Blut keine Cocarboxylase enthalten ist. RITSERT führt jedoch vor der Fällung der Blut-Eiweißkörper mit Natriumsulfat keine Spaltung des Eiweiß-Cocarboxylasekomplexes durch, welcher also mitgefällt wird. Erhitzt man das hämolysierte Blut vor der Fällung bei 100° mit Salzsäure, wobei diese Spaltung vor sich geht, dann ist auch im wässrigen Medium nach dem Ausschütteln mit Isobutanol eine geringe Blaufluoreszenz nachweisbar. Auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen glauben wir annehmen zu dürfen, daß im Blut nur geringe Mengen Cocarboxylase enthalten sind, welche meist unter dem Gehalt an freiem Aneurin liegen.

Der Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums von gesunden, natürlich und künstlich ernährten Säuglingen, Kindern und Erwachsenen beträgt durchschnittlich 7—9 γ -%. Wir haben bei Gesunden Werte von 2—11 γ -% beobachtet und bei Kranken etwa dieselben. Da die überwiegende Mehrzahl der von uns untersuchten normal ernährten gesunden Menschen mit normaler Aneurinausscheidung im Harn Blutwerte von 7—9 γ -% aufwies, müssen wir diese als normal ansehen. Dieselben Werte zeigten auch normal ernährte Ratten. Nach durchschnittlich 1 Woche aneurinfreier Ernährung sinkt der Blutspiegel beim Menschen bis auf etwa 4 γ -% ab; Ratten benötigen hierzu etwa 2 $\frac{1}{2}$ Wochen. Nach geringen Zulagen von Aneurin werden wieder die Ausgangswerte erreicht. Man muß daher Werte von 4 γ -% und darunter als nicht mehr normal und als verdächtig auf einen beginnenden Mangelzustand betrachten. Dies scheint

Tabelle 2. Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums von kranken Säuglingen, Kindern und Erwachsenen.

Nr.	Alter Monate	Diagnose	γ-%	Bemerkungen
1	1/2	Intoxikation	8	
2	1 1/2	Hungerdystrophie	10	Brustkind. Hypertonisch.
3	2	Dystrophie	12	
4	12	„	8	
5	6	Bronchitis	12	
6	6	Bronchopneumonie	7	
7	9	Ziegenmilchanämie	10	
8	9	Pyodermie	7	
9	2	Akute Dyspepsie	8	
10	4	„	7	
11	6	„	9	
	Jahre			
12	1 1/4	Floride Rachitis	5	Spasmophilie. Im Harn 26 γ/Tag
13	1 3/4	„	4	Schwere Dystrophie
14	2	Galoppierende Phthise	10	Ernährung seit Wochen mangelhaft
15	7	Pleuritis tuberculosa	8	
16	6	Typhus abdominalis	6	12. Krankheitswoche. Sehr schwerer
17	8	Polyarthritus rheumatica	8	[Verlauf
18	12	„	6	
19	12	„	6	
20	11	„	8	
21	13 1/2	„	10	Pankarditis
22	7 1/2	„	11	Endokarditis
23	13 1/2	Chorea minor. Rezidiv	2	Im Harn 408 γ/Tag
24	11	„	2	Im Harn 20 γ/Tag
25	13	„	5	Im Harn 26 γ/Tag
26	3 1/2	Hirntumor	8	
27	6	Lobärpneumonie	6	
28	3	Hypothyreose	8	
29	4	Renale Rachitis	15	Megasigmoid
30	13	Herdnephritis	7	
31	10	Urämie	8	
32	10	Ischias	9	
33	13	„	4	
34	4	Postdiphtherische Lähmung	4	
35	6	„	5	
36	14	„	6	Myokarditis
37	2	Pertussis	8	Bronchopneumonie, Myokarditis
38	48	Magencarcinom	10	Ernährung behindert
39	67	„	8	2 Wochen ohne Ernährung
40	67	Ösophaguscarcinom	7	4 Wochen Ernährung durch Witzelfistel
41	77	Prostatacarcinom	3	
42	67	Ösophaguscarcinom	5	Breikost
43	46	Kehlkopfcarcinom	7	Guter Allgemeinzustand
44	54	Magencarcinom, Kachexie	5	2 Tage ante exitum
45	65	Rectumcarcinom, Kachexie	5	
46	51	Magencarcinom, Kachexie	2	Seit 4 Wochen Ernährung schlecht
47	27	Sarkom des Femurs	4	Multiple Metastasen
48	41	Hypophysentumor	5	
49	63	Hypernephrom	9	Mit Metastasen
50	41	Bascdow	4	
51	26	„	4	10 Tage nach Operation
52	50	„	5	12 „ „ „

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Nr.	Alter Monate	Diagnose	γ%	Bemerkungen
53	44	Thyreotoxikose	7	
54	50	„	4	Kachexie
55	31	„	2	
56	42	Zungen-, Kehlkopftuber- kulose	4	
57				
58	24	Spondylitis tuberculosa	8	
59	19	Diabetes mellitus	7	
60	70	„	7	
61	75	„	7	
62	29	Icterus infectiosus	9	
63	41	Lebercirrhose	9	
64	27	Ulcus ventriculi	6	
65	40	Potator	7	
66	35	Schädelbruch	7	
67	15	Glomerulonephritis	12	
68	69	Herzinsuffizienz	9	Myodegeneratio
69	60	„	4	„
70	51	Akromegalie	9	
71	46	Ovarialinsuffizienz	5	Röntgenbestrahtetes Carcinom
72	34	Lues cerebri	5	
73	51	„	8	
74	51	Paralyse	10	
75	62	„	7	
76	30	Spinale Muskelatrophie	8	
77	12	LANDRY-Paralyse	6	Polyradikulitis. Im Liquor 1 γ-% B ₁
78	57	Ischias	9	
79	53	Polyneuritis	6	
80	38	Diabetische Neuritis	6	
81	61	„	6	
82	39	Multiple Sklerose	4	Seit 3 Tagen täglich 2 mg Betaxin i. m.
83	40	„	3	
84	36	„	5	
85	40	„	4	
86	38	„	3	
87	43	„	5	
88	53	„	3	
89	52	Perniziöse Anämie	7	
90	50	„	8	Funikuläre Myelose
91	55	„	3	Schwer. Funikuläre Myelose
92	56	Perniziöse Anämie, Enteritis	2	
93	53	„	5	Funikuläre Myelose
94	74	Sekundäre Anämie	6	Chronisches Ulcus

jedoch nicht immer zuzutreffen, denn bisweilen werden niedrige Blutwerte bei verhältnismäßig hoher Ausscheidung im Harn angetroffen. Ob es sich hierbei um eine besonders niedrige Nierenschwelle oder Besonderheiten des Vitamin B₁-Stoffwechsels handelt, kann einstweilen nicht entschieden werden.

Erniedrigte Blutwerte steigen nach Verabreichung von Vitamin B₁ bis zur Norm an, wobei der Überschuß im Harn ausgeschieden wird. Zu einer bleibenden Erhöhung des Nüchtern-Blutspiegels über die Norm kommt es dabei nicht.

Als höchsten spontanen Wert haben wir 15 γ% bei einem Kinde mit renaler Rachitis festgestellt. Hierbei bestand aber nicht etwa eine durch die Nieren-

Tabelle 3. Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums von Schwangeren, Wöchnerinnen und Ammen.

Nr.	Alter	γ -%	Bemerkungen
1	35	5	Normale Schwangerschaft, 7. Monat
2	32	8	„ „ 8. „
3	22	6	„ „ 7. „
4	22	5	„ „ 7. „
5	26	6	„ „ 10. „
6	28	5	„ „ 9. „
7	35	6	Ödeme, Varicen, Schwangerschaft, 6. Monat
8	28	6	Im Beginn Emesis, „ 7. „
9	18	7	Ödeme „ 9. „
10	31	6	Im Beginn Hyperemesis, „ 8. „
11	22	5	Hyperemesis, „ 5. „
12	29	4	„ „ 8. „
13	35	6	„ „ 6. „
14	26	4	Schlaflosigkeit, „ 7. „
15	28	5	Nervenschmerzen im Bein, „ 8. „
16	38	5	„ „ „ „ 8. „
17	36	4	Nierenbeckenentzündung, „ 9. „
18	28	7	Krampf in den Beinen, „ 7. „
19	39	7	2 Tage post partum
20	39	8	2 „ „ „
21	30	6	3 „ „ „
22	19	8	5 „ „ „
23	34	7	5 „ „ „ Präeklampsie
24	28	4	9 „ „ „
25	28	6	14 „ „ „
26	19	8	20 Tage post partum
27	30	5	30 „ „ „ Puerperalsepsis
28	23	2	80 „ „ „
29	28	7	Abort im 4. Monat

schädigung bedingte Ausscheidungsstörung für Vitamin B₁, denn die Ausscheidung war hoch ($120 \gamma = 12 \gamma/\text{kg}$). Ob hohen Nüchtern-Serumwerten eine Bedeutung zuzusprechen ist, kann noch nicht entschieden werden. Dieser Fall weicht demnach auch von dem von COWGILL, ROSENBERG und ROGOFF erhobenen Befund, daß gesteigerte Diurese Vitamin B₁-Verluste erzeugt, ab.

Die untersuchten Kranken (Tabelle 2), Schwangeren, Wöchnerinnen und Ammen (Tabelle 3) zeigten grobenteils normalen Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums. Es lassen sich aber auch einige Gruppen herauschälen, in welchen eine Neigung zu niedrigen Werten erkennbar ist. Das ist der Fall bei kachektischen Tumorkranken, was auch SCHNEIDER und BURGER schon feststellen konnten und mit der eingeschränkten Nahrungsaufnahme zusammenhängen dürfte. Niedrige Werte zeigten häufiger auch die Kranken mit Morbus Basedow und Thyreotoxikose, wahrscheinlich als Ausdruck des gesteigerten Stoffwechsels.

Beachtung verdienen auch die ausnahmslos niedrigen Werte bei den Kranken mit multipler Sklerose. Dieses Leiden wurde schon von verschiedenen Seiten mit Vitaminmangel, namentlich C-Hypovitaminose, in Zusammenhang gebracht und auch dementsprechend, allerdings mit unterschiedlichen Erfolgen behandelt (GRIGORESCU und BUTTU, SILBERSCHMIDT, ZETTEL; vgl. hierzu auch RIETSCHEL). Bei einigen dieser Kranken stieg der Serumspiegel erst nach Monaten und

zahlreichen Betaxininjektionen zur Norm an, während sonst bei anderen Kranken oder Gesunden ein prompter Anstieg zu beobachten ist. Eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes war nicht zu verzeichnen.

Niedrig war der Serumspiegel auch bei 3 Kindern mit Chorea minor; er stieg mit der Besserung der Krankheit, bzw. mit der Gabe von Hefepräparaten (Levurinose, B-Tropon) langsam zur Norm. Der eine Knabe (Tabelle 2, Nr. 23) hatte zur Zeit seines niedrigen Blutwertes von 2 $\gamma\%$ eine hohe Aneurinausscheidung im Harn (13,6 γ/kg), der andere Knabe (Nr. 24) und das Mädchen (Nr. 25) eine niedrige von je 0,5 γ/kg . Bei der zweiten Bestimmung noch vor der Hefeverabreichung war bei dem ersten Knaben die Aneurinausscheidung im Harn auf 67 $\gamma = 2,2 \gamma/\text{kg}$ zurückgegangen und der Serumgehalt auf 4 $\gamma\%$ angestiegen. Es hat den Anschein, als ob im ersten Krankheitsstadium der Körper nicht in der Lage gewesen wäre das Vitamin B₁ zu retinieren. Bei diesen Kindern darf man einen Vitamin B₁-Mangel leichteren Grades annehmen. Nach längerer Verabreichung von Hefepräparaten in 1 mg Aneurinchlorhydrat entsprechender täglicher Menge betrug die Nüchternblutwerte 7 und 8 $\gamma\%$, die Harnausscheidungen 235, 254 und 242 γ . In einem weiteren Fall einer sehr leichten, spontan fast ausgeheilten Chorea wurden normale Blut- und Harnwerte gefunden. (Die anfangs bestehende starke Indikanurie, die wir nahezu immer bei Choreakranken finden, ist im Verlauf der Hefemedikation verschwunden. Vgl. BECHER und GROTE-OEFELEIN.)

Diese Befunde sind in Hinblick auf die Hypothese von WIDENBAUER, nach welcher bei der Pathogenese der Chorea minor Vitamin B₁-Mangel eine Rolle spielt, von Interesse und sie scheinen in diesem Sinne zu sprechen. Unsere Therapieversuche in den letzten Jahren zeigten nun allerdings, daß Injektion des reinen Aneurins im Gegensatz zu Hefe per os die Krankheit nicht beeinflußt (vgl. auch STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER, FÜNFELD). Um einen reinen Vitamin B₁-Mangel scheint es sich demnach dabei nicht ursächlich zu handeln.

Unter den Krankheiten des Nervensystems richteten wir weiter unser Augenmerk auf Neuritis und Polyneuritis; jedoch ist unser Krankengut gering gewesen (Tabelle 2 Nr. 26, 27, 76—80, Tabelle 3 Nr. 15 und 16). Soviel läßt sich jedoch sagen, daß nicht alle Fälle von Neuritis bzw. Polyneuritis einen Vitamin B₁-Mangel aufweisen. ROWLANDS und WILKINSON fanden bei ihren Fällen von alkoholischer und alimentärer Neuritis mit dem SCHOPFER-Test Werte von 3,5 bis 4,5 $\gamma\%$. Während UNGLEY bei verschiedenen Formen von Polyneuritis den Vitamin B₁-Stand nicht einheitlich herabgesetzt fand, glaubt JOLLIFFE, daß die einzelnen Bezeichnungen „alkoholische“, „diabetische“, „infektiöse“ und „gastrogene“ Polyneuritis irreführend sind und es sich dabei um Beriberi-Symptome handelt. Diese Ansicht stützt er auf die Erfolge der Vitamin B₁-Therapie, auf diätetische Untersuchungen und auf Ermittlungen über das Vitamin-Kalorienverhältnis der amerikanischen Kost, welche die Forderung der Formel von COWGILL häufig nicht erfüllt (s. S. 389). Es bedarf hier jedenfalls noch weiterer Untersuchungen.

In Hinblick auf die Berichte über erfolgreiche Vitamin B₁-Therapie von postdiphtherischen Lähmungen (BENNHOLDT-THOMSEN, NEUMANN, SCHROETER, REICH) ist von Interesse, daß 2 unserer Fälle (Gaumensegelparese, Tetraplegie) etwas niedrige Serumwerte zeigen. Nach Injektionen von Betaxin stiegen diese zur Norm (6 und 7 $\gamma\%$). Hierbei hatten wir auch den Eindruck, als ob diese günstig gewirkt hätten, während wir das bei verschiedenen anderen Fällen nicht behaupten wollen.

Während ROWLANDS und WIKINSON bei ihren Fällen von perniziöser Anämie und Myelose normale Werte fanden, waren diese bei uns in 2 von 5 Fällen erniedrigt. Bei dem einen handelte es sich um einen mit Enteritis komplizierten Fall, welche ihrerseits die B₁-Aufnahme herabgesetzt haben dürfte, bei dem anderen um einen sehr schweren, lange bestehenden mit funikulärer Myelose. Schleimhautatrophie, Achylie, pathologische Dünndarmflora und vielleicht geringe Vitamin B₁-Zufuhr mit der Nahrung, die bei diesen Kranken häufig fleischarm ist, sind für das Zustandekommen des niedrigen Blutspiegels verantwortlich zu machen.

Bei Schwangeren, Wöchnerinnen und Ammen fanden wir im Durchschnitt einen etwas niedrigeren Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums (5,8 γ %) als normal, in Übereinstimmung mit GAEHTGENS. So hohe Werte wie STÄHLER und HILDEBRANDT und OTTO fanden, konnten wir nie feststellen, denn wir untersuchten stets Nüchternwerte ohne vorhergehende Belastung. In Anbetracht des verhältnismäßig kleinen Untersuchungsgutes wollen wir eine nähere Betrachtung besonderer Gruppen unterlassen und nur auf die erniedrigten Werte bei Hyperemesis hinweisen. Ganz allgemein kann geschlossen werden, daß die Neigung zu niedrigeren Durchschnittswerten eine gewisse Beanspruchung des Vitamin B₁-Haushaltes während der Fortpflanzung erkennen läßt (s. S. 390).

Eine gewisse Neigung zu hohen Werten bestand bei Nierenerkrankungen, wobei noch zu betonen ist, daß die fleischarme Diät der Nephritiker nicht reich an Vitamin B₁ ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken normale und niedrige Werte vorkommen und daß einige Krankheiten eine Neigung zu niedrigen Werten erkennen lassen.

IV. Vitamin B₁ in Frauen- und Kuhmilch.

Die vorliegenden früheren Angaben über den in Tierversuchen bestimmten Vitamin B₁-Gehalt der Milch sind nicht ganz übereinstimmend. Nach ihnen besitzt die Kuhmilch etwa einen Gehalt von 40 γ %, die Frauenmilch von 10 bis 24 γ % (s. NEUWEILER). Im Gegensatz dazu fand jedoch REYHER in der Kuhmilch einen niedrigeren Gehalt als in der Frauenmilch. Die Schwierigkeiten bei der Verfütterung der Milch an die Versuchstiere (Tauben, Ratten) u. a., sowie die natürlichen Gehaltsschwankungen der Milch sind für die Abweichungen unter den einzelnen früheren Angaben verantwortlich zu machen. Chemische Bestimmungen, die in größerer Zahl und mit größerer Genauigkeit durchführbar sind, stammen erst aus dem letzten Jahr.

Die ersten chemischen Aneurinbestimmungen in der Milch führte NEUWEILER aus, welcher in der Kuhmilch 24—57 γ %, in der Frauenmilch Spuren bis 13 γ % fand. Das von ihm angegebene Verfahren benützt die Thiochrombestimmung nach JANSEN in der Modifikation von KARRER und ist auf Grund der mitgeteilten Zusatzanalysen genau. Es ist jedoch ziemlich zeitraubend und umständlich, da eine Pepsin-Eiweißspaltung der Milch, bei Kuhmilch auch noch eine Lab-Caseinfällung und die Herstellung eines Tonerdeadsorbates erforderlich ist.

WIEGAND benutzte ebenfalls die Methode von JANSEN und fand in Kuhmilch 100—400, am häufigsten 170—230 γ ‰. Auch bei dieser Methode werden Frankonitadsorbate und zur Ablesung das Fluorometer verwendet.

HENRY, HOUSTEN und KON konnten keine befriedigende Übereinstimmung der chemisch (JANSEN) und im Tierversuch erhaltenen Werte erzielen und folgern daraus, daß die chemische Methodik zur Zeit noch nicht quantitativ ist. Dem wird man sich kaum anschließen können. Cocarboxylase kommt nach ihnen höchstens spurenweise vor.

Unter Anwendung des Thiochromtestes in der Modifikation von RITSERT bestimmten WIDENBAUER und HECKLER auf einfache Weise unter Umgehung der Adsorbatherstellung das Vitamin B₁ in der Milch.

Bestimmung. 0,5 ccm scharf zentrifugierter Milch werden im Schüttelzylinder mit 10 ccm 15% iger Natronlauge und 5 ccm 1% iger Ferricyankalilösung versetzt. Nach 2 Minuten wird mit 12 ccm Isobutanol sanft ausgeschüttelt. Nach einstündigem Stehen wird die Alkoholschicht abpipettiert und filtriert. Ablesung mit 6 ccm gegen einen ohne Ferricyankaliumzusatz hergestellten Blindversuch, der mit der Standardthiochromlösung nach RITSERT, welche zweckmäßig auf das Doppelte verdünnt ist, hochtitriert wird. Anzahl der benötigten Kubikzentimeter unverdünnter Standardlösung mal 400 = $\gamma\%$ Vitamin B₁.

Zusätze zu Kuh-, Frauen-, Diät- und Buttermilch wurden zu 90–100, im Durchschnitt 98% wiedergefunden. In 150 Einzelanalysen fanden WIDENBAUER und HECKLER die in Tabelle 4 mitgeteilten Werte, die durch weitere inzwischen von uns durchgeführte Untersuchungen nicht geändert werden. Die täglichen Gesamt-Vitamin B₁-Ausscheidungen in der Frauenmilch betragen 4–160 γ .

WIDENBAUER und HECKLER führten bei Wöchnerinnen und Ammen auch mehrtägige und langfristige Untersuchungen der Vitamin B₁-Ausscheidung in Milch und Harn gleichzeitig durch, teilweise mit zusätzlicher Vitamin B₁-Belastung (Tabellen 5 und 6; Abb. 3–5).

Der Vitamin B₁-Gehalt der Kuh- und Frauenmilch schwankt beträchtlich und erstere enthält durchschnittlich dreimal soviel als letztere. Der Gehalt des Colostrums ist durchschnittlich etwas höher. Welchen Gesetzen folgt die Vitamin B₁-Sekretion der Brustdrüse und wie ist sie von der Nahrung abhängig? Im allgemeinen ist der Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums niedriger als der der Frauenmilch, woraus zu schließen ist, daß es durch Sekretionsleistung der Brustdrüse

Tabelle 4. Vitamin B₁-Gehalt.

Von	Niedrigster Wert $\gamma\%$	Höchster Wert $\gamma\%$	Durchschnitt $\gamma\%$
Kuhmilch	13	57	32
Frauenmilch	2	36	10
Colostrum, 1. und 2. Tag	11	24	16
Diätmilch	16	22	18
Holländische Säuglingsnahrung	22		

Tabelle 5. Vitamin B₁-Ausscheidung bei einer Wöchnerin.

Alter des Kindes Tage	Milch			Urin			Blut	Belastung
	Menge ccm	Vitamin B ₁ -Ausscheidung		Menge ccm	Vitamin B ₁ -Ausscheidung			
		täglich	$\gamma\%$		γ täglich	täglich	$\gamma\%$	
4	300	8	24	—	—	—	—	10 mg Betabion forte i. m.
8	500	7	35	—	—	—	—	
9	500	10	50	1310	5	65	4	
10	450	11	50	2010	208	4180	9	
11	450	6	27	—	—	—	—	
14	450	12	54	—	—	—	—	

Tabelle 6. Ammen.

Nr.	Alter		Wieviel Geburt	Milch			Harn		Blut Vitamin B ₁ γ%
	Mutter Jahre	Kind Tage		tägliche Menge ccm	Vitamin B ₁ -Ausscheidung		durch- schnittlich γ täglich	γ/kg Körper- gewicht	
					γ%	γ täglich			
1	19	5	I	450	16	72	50	0,9	8
	—	19	—	455	6	27			
	—	20	—	460	10	46			
	—	21	—	480	6	29			
	—	22	—	565	6	34			
—	23	—	650	9	59				
2	23	60	I	1000	16	160	225	3,7	2
	—	79	—	965	8	77			
	—	80	—	925	8	74			
	—	81	—	950	9	86			
	—	82	—	960	7	60			
—	83	—	915	9	82				
3	28	11	II	375	4	15	100	1,8	6
	—	12	—	485	12	58			
	—	13	—	240	12	29			
	—	14	—	180	7	13			
	—	15	—	205	2	4			
	—	16	—	225	6	14			
	—	17	—	140	5	7			
	—	18	—	210	7	15			
	—	19	—	230	4	9			
—	32	—	410	9	37				
—	33	—	325	8	26				

in die Milch gelangt. Bei größerer Aneurinzufuhr kann sich das Verhältnis bisweilen umkehren. Die Ausscheidungsuntersuchungen zeigen, daß im Harn der

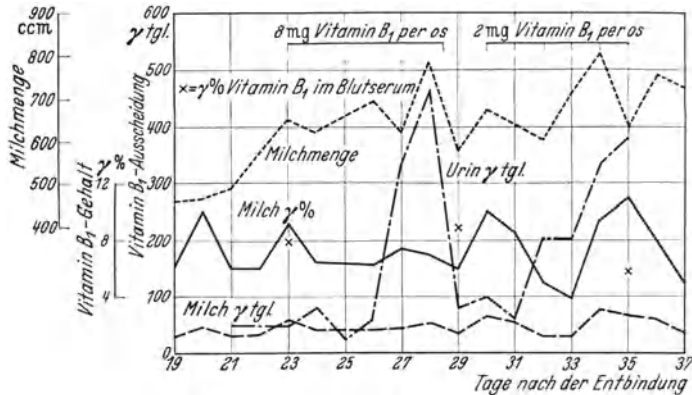


Abb. 3. Amme 1.

Stillenden nahezu stets mehr Aneurin ausgeschieden wird als in der Milch, gleichgültig ob der Gehalt des Blutserums niedrig oder normal, die Milchmenge gering oder groß ist. Auf zusätzliche Belastung mit Vitamin B₁ hin steigt die Ausscheidung im Harn erheblich mehr an als in der Milch. Wir führten Belastungen

durch mit hohen intramuskulären Gaben von Vitamin B₁ (10 mg Betaxin) und, um den natürlichen Verhältnissen näher zu kommen, mit niedrigeren peroralen (2 mg, Betaxintabletten und B-Tropon). Dabei stiegen niedrige Serumwerte

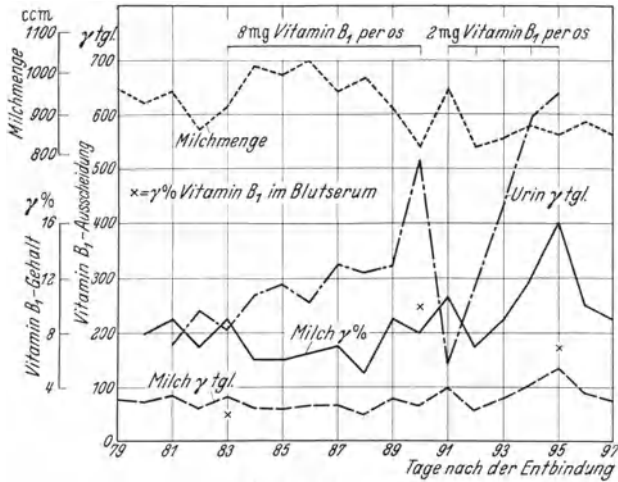


Abb. 4. Amme 2.

und die Ausscheidung im Harn an, die in der Milch nicht oder nur unerheblich. Beträchtlicher war diese nur in einem Falle (Amme 2), wo der Vitamin B₁-Serumspiegel von dem abnorm niedrigen Wert von 2 auf 10 $\gamma\%$ anstieg; hier

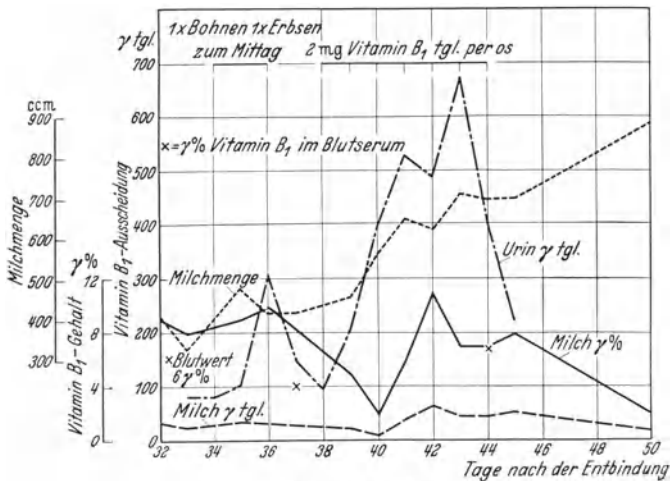


Abb. 5. Amme 3.

mag vielleicht ein Mangelzustand vorgelegen haben. Auch NEUWEILER betont, daß in seinen Versuchen trotz hoher Aneuringaben (3mal 10 mg Benerva i. m. und 7mal 30 g Cenovishefe) der Anstieg des Gehaltes der Milch verhältnismäßig gering war und danach auch wieder rehr rasch absank. HILDEBRANDT konnte

durch parenterale Aneuringsaben von 10—20 mg täglich den Gehalt nur bis zu einer gewissen, individuell verschiedenen, Grenze hochtreiben. STÄHLER allerdings beobachtete nach täglicher Belastung mit 6 mg Vitamin B₁ per os eine Tagesausscheidung von 680 γ in der Milch und von 2080 γ im Harn (Die Methode der B₁-Bestimmung in der Milch wird dabei nicht beschrieben). In älteren Untersuchungen von DONELSON und MACY konnte durch Hefezulage keine Steigerung des Gehaltes der Milch erzielt werden.

Was kann aus diesen Befunden geschlossen werden? Betrachten wir zunächst die Verhältnisse bei einem anderen wasserlöslichen Vitamin, dem Vitamin C, bei welchem sie schon genauer erforscht und länger bekannt sind! Der Vitamin C-Gehalt der Frauenmilch ist von dem der Nahrung abhängig und steigt bei Zulagen an, aber nur bis zu einer bestimmten Grenze, die etwa zwischen 7 bis 10 mg-%, durchschnittlich bei 8 mg % liegt. Jede weitere überschüssige Zufuhr wird im Harn ausgeschieden; für das Vitamin C liegt also die Nierenschwelle höher als die Brustdrüenschwelle (BAUMANN, WIDENBAUER und KÜHNER). Bezüglich des Vitamin B₁ dürften nun die Verhältnisse so liegen, daß diese obere Grenze des Vitamin B₁-Gehaltes der Brustmilch bei der üblichen Zufuhr mit der Durchschnittsnahrung meist vollständig oder nahezu vollständig erreicht ist und durch besondere Aneurinzulagen daher kaum höher getrieben werden kann. Dafür spricht die fast immer vorhandene und auf Aneurinzulage sofort ansteigende Ausscheidung im Harn und der meist normale Blutspiegel. Die extremen Bedingungen parenteraler hoher Belastungen mit Aneurin, in welchen schließlich doch noch in Einzelfällen eine rasch vorübergehende Steigerung des B₁-Gehaltes der Milch eintritt, weichen weit von den natürlichen Verhältnissen ab, unter welchen der Vitamin B₁-Gehalt der Nahrung und auch dessen Resorption aus dem Verdauungstrakt begrenzt ist (HARRIS und LEONG, KARRER, RITSERT).

Der im Vergleich zur Kuhmilch niedrige Aneurin Gehalt der Frauenmilch beruht also aller Wahrscheinlichkeit nach nicht auf einer Mangelernährung des Menschen, sondern auf einer geringeren Sekretionsleistung der Brustdrüse. Wieweit diese den Bedürfnissen des Säuglings angepaßt ist, wird in einem späteren Abschnitt (B I) eingehend besprochen. Sie ist auch individuell beträchtlich verschieden und manche Brustdrüse wird ein höheres, überschüssiges Vitamin B₁-Angebot benötigen, von dem dann allerdings der größere Teil mit dem Harn abfließt. Daneben gibt es natürlich Einzelfälle, in welchen ein Vitamin B₁-Mangel vorliegt und der -Gehalt der Frauenmilch infolgedessen besonders niedrig ist.

Was den Vitamin C-Gehalt betrifft, verhalten sich Kuh- und Frauenmilch gerade umgekehrt. Auch durch grammweise Injektion von Ascorbinsäure kann bei Kühen der Gehalt der Milch nicht über den (guten) Durchschnittswert von 2,2 mg-% hinaufgetrieben werden (v. WENDT). Wir schließen daraus, allerdings abweichend von v. WENDT, welchem dieses Verhalten für eine C-Synthese im Euterparenchym zu sprechen scheint, daß das Kuheuter die Grenze seiner Sekretionsleistung für Vitamin C bei einem C-Gehalt der Milch von etwa 2,2 mg-% hat. Hier ist wiederum die menschliche Brustdrüse überlegen. Wir verstehen auch diese Verhältnisse, wenn wir bedenken, daß die stillende Mutter ihren nicht zu Vitamin C-Synthese befähigten Säugling damit versorgen muß, während das Kalb dieses selbst bilden kann.

Da mit dem Thiochromtest ein eventueller Gehalt der Milch an Cocarboxylase nicht erfaßt wird, versuchten wir diese gesondert mittels des Gärtestes (Apoferment-Brenztraubensäure) zu bestimmen. In der Frauenmilch ist nach unseren Untersuchungen keine Cocarboxylase enthalten (s. Abb. 6).

Ammen erhielten 4 Tage lang täglich 30 g Levurinose, in welcher Cocarboxylase enthalten ist. Die frisch abgedrückte Milch wurde sofort aufgeköcht und im Vakuum eingeeigt und nach der Vorschrift zur Herstellung des Hefekochsaftes weiter verarbeitet. Die Gärung wurde durch Frauenmilch nicht aktiviert (Kurve III) und die Vollgärung nicht gehemmt (Kurve II).

Der Vitamin B₁-Gehalt der Kuhmilch nimmt bei der Säuerung und nach HENRY und KON bei der Hitzesterilisation ab, nicht aber beim Pasteurisieren und Kochen (WIEGAND).

V. Vitamin B₁ im Liquor cerebrosppinalis, im Magensaft und in der Placenta.

Nach KARRER ist im Liquor des Menschen und des Hundes kein Aneurin enthalten. KASAHARA, KAKUSUI und NAN konnten bei meningitischen Kaninchen einen Übergang des intravenös injizierten Vitamin B₁ in den Liquor mit dem Taubentest nachweisen. Unsere Untersuchungen ergaben, daß Vitamin B₁ im pathologisch veränderten Liquor bis zu 3 γ% vorkommen kann. Seine Bestimmung erfolgte nach dem Ansatz der Standardthiochromlösung nach RITSERT, jedoch unter Verwendung von nur 10 ccm Isobutanol. Zusätze wurden 100%ig wiedergefunden. VILLELA fand im Liquor (Epilepsie, Dementia praecox u. a.) durchschnittlich 2,5 γ%. Endolumbal verabreichtes Aneurin wird im Harn später ausgeschieden als per os oder parenteral gegebenes (SCICLONOFF).

Im Magen- und Duodenalsaft des Menschen kommt Vitamin B₁ nicht vor (AMMON, SCHROEDER). Über das Vorkommen in den Organen des Menschen sind wir kaum unterrichtet. GAETGENS untersuchte die menschliche Placenta mit der von RITSERT angegebenen Salzsäuremethode und fand durchschnittlich 30—40 γ Aneurin. Cocarboxylase wurde nicht bestimmt.

VI. Vitamin B₁ im Stuhl des Säuglings.

Das Vorkommen von Vitamin B₁ in den Faeces der Tiere ist schon länger aus Versuchen an Ratten zur Erzeugung der B₁-Avitaminose bekannt, bei welchen die Koprophagie ausgeschaltet sein muß. In den letzten Jahren wurden Bestimmungen des Vitamin B₁-Gehaltes der Faeces von Tier (Ratte, Hund) und Mensch mit dem Bradykardietest von LEONG und dem Hefe-Dextrose-Gärtetest von SCHULTZ, LIGHT und FREY und chemisch von KARRER und RITSERT durchgeführt. RITSERT hat auch eine brauchbare chemische Bestimmungsmethode angegeben, welche WIDENBAUER und KRÜGER bei Säuglingsstühlen in der nachfolgend beschriebenen Weise anwandten.

Bestimmung. Etwa 1 g des bei 60° im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Stuhles wird auf dem Wasserbade unter Rückfluß 4mal mit je 15 ccm 96%igem Alkohol je 5 Minuten extrahiert. Die heiß filtrierte Extrakte werden vereinigt und im Vakuum

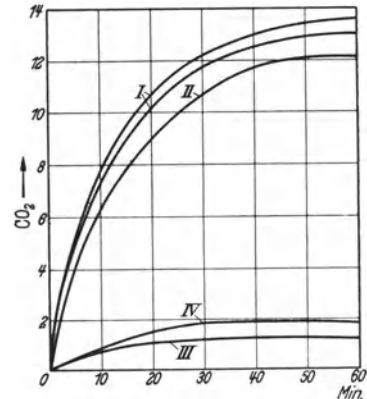


Abb. 6. Zeichenerklärung.
I Vollgärung, II Vollgärung + Kochsaft von Frauenmilch, III Frauenmilch-Kochsaftgärung, IV Nullgärung.

zur Trockne eingedampft. Die weitere Verarbeitung erfolgt nach der Originalvorschrift von RITSERT. — Weitere 5. und 6. Extraktionen, sowie Zusatzanalysen, bei welchen 100% des Zusatzes wiedergefunden wurden, erwiesen die Brauchbarkeit dieser Methode. Abweichend von RITSERT verwendeten wir zum Vergleich bei der Ablesung nicht reinen Isobutylalkohol, sondern entsprechend ohne Ferricyankaliumzusatz hergestellte Blindversuche. Die Isobutanolauszüge müssen meist wegen des hohen Thiochromgehaltes verdünnt werden.

Von besonderem Interesse ist das Vorkommen von Vitamin B₁ gerade im Stuhl des Säuglings in Hinblick auf dessen Ernährung. REICHELTE zeigte in Taubenversuchen, daß der Brustmilchstuhl Vitamin B₁ enthält, das von den darin in Reinkultur vorkommenden Bifidusbacillen stammt, welche es synthetisieren können. Darauf fußend nahm BESSAU an, daß das Brustkind durch kontinuierliche Resorption aus dem Dickdarm auf anhepatischem Wege Vitamin B₁ bezieht und daher trotz des niedrigen Gehaltes der Frauenmilch stets reichlich mit diesem Vitamin versorgt ist. Damit wäre auch auf die Bedeutung der Bifidusflora von einer Seite Licht gefallen. Gegen diese Ansicht erheben sich jedoch Bedenken, die der Klärung bedürfen (ABDERHALDEN, SCHWARTZER). Denn gegen die Möglichkeit einer Vitamin B₁-Resorption spricht, daß Ratten auf Mangelkost trotz des Vorkommens von Vitamin B₁ in ihrem Dickdarm und daß in Ostasien gerade Brustkinder an Beriberi erkranken, es sei denn, daß letztere keine Bifidusflora besäßen. Die Bedeutung dieses Befundes wird ferner noch dadurch gemindert, daß zur Vitamin B₁-Synthese auch andere Mikroorganismen befähigt sind, z. B. unter anderen *Bacillus vulgatus* (SCHEUNERT und SCHIEBLICH), die Dickdarmflora der Ratte (GERBER und SCHWARTZER, ABDEL-SALAAM und LEONG), und, wie neuerdings nach Abschluß unserer Untersuchungen REICHELTE mitteilte, auch *Bact. coli*.

Wir bestimmten chemisch den Aneurin Gehalt von Brust-, Kuh-, Zwiemilchstühlen und von Säuglingsstühlen bei einer künstlichen aneurinfreien Nahrung. Er war bei allen Stuhlarten, gleichgültig ob sie Bifidus enthielten oder nicht,

Tabelle 7. Aneurin Gehalt der Stühle.

Art des Stuhles	Niedrigster bis	Mittelwert
	höchster Wert	
	γ %	γ %
Frauenmilch	200— 620	407
Zwiemilch	200— 900	358
Kuhmilch	300— 920	500
Aneurinfreie Nahrung.	280—1000	558

annähernd derselbe (Tabelle 7). Damit ist auch gezeigt, daß das Aneurin des Säuglingsstuhles nicht aus der Nahrung stammt. In später noch zu schildernden Versuchen stellten wir fest, daß die Resorption des Vitamin B₁ aus dem gesunden Magen-Darmkanal bei einem normalen bis geringen Aneurin Gehalt

der Nahrung fast quantitativ ist; es können also nur Spuren bis in den Dickdarm gelangen. Bei peroraler Zufuhr unphysiologisch hoher Dosen Aneurin steigt auch der Gehalt des Stuhles an, wie LEONG an Ratten, KARRER an Hunden und RITSERT an Ratten und Menschen zeigen konnten, wahrscheinlich weil so große Dosen nicht mehr resorbiert werden. Vielleicht stellt das beschränkte Resorptionsvermögen eine gewisse Schutz Einrichtung und Bilanzregelung dar.

Da das Vitamin B₁ des Stuhles ein Produkt lebender Zellen ist, war auch anzunehmen, daß in ihm Cocarboxylase vorkommt, was wir auch im Gärttest sicherstellen konnten¹ (Abb. 7). Kochsaft aus Frauen- (Kurve a) und Kuh-

¹ Eine Wirkung von Adenylsäure ist wenig wahrscheinlich.

milchstuhl (Kurve *b*) ergab etwa dieselbe Aktivierung der Kohlensäureabspaltung (c Hefe-Vollgärung, *d* Hefe-Vollgärung + Stuhl-Kochsaft, *e* Nullgärung).

In Versuchen an Erwachsenen mit Anus praeter naturalis zeigten SCHROEDER und LIEBICH, daß im Dickdarm keine erhebliche Vitamin B₁-Resorption stattfinden kann. Untersuchungen über die Vitamin B₁-Resorption aus dem Dickdarm von natürlich und aneurinfreienährten Säuglingen unternahm WIDENBAUER und KRÜGER. Bei je 2 Säuglingen dieser beiden Gruppen wurde mehrere Tage lang die Aneurinausscheidung im Harn und der -serumspiegel bestimmt (s. S. 384). Dann wurde ihnen in der ersten Stunde des nächsten Versuchstages ein hohes, englumiges Darmrohr gelegt, durch welches 1 Stunde später 5 mg Aneurinhydrochlorid, in wenig Wasser gelöst, gegeben wurden. Der Einlauf wurde vollständig gehalten. Hätte eine Resorption stattgefunden, dann wäre auf diese hohen Dosen hin die Aneurinausscheidung im Harn und der -serumspiegel am gleichen oder folgenden Tage angestiegen. Dies war aber nicht der Fall. Es findet also weder bei dem natürlich ernährten Säugling mit Bifidusflora, noch bei dem künstlich ernährten mit der Mischflora eine Resorption von Aneurinhydrochlorid aus dem Dickdarm statt. Es ist dann eigentlich auch nicht anzunehmen, daß das an die Zellen der den Dickdarm besiedelnden Mikroorganismen fest gebundene Aneurinphosphat resorbiert wird. Denn eine Abgabe des Vitamin B₁ aus den Mikroorganismen an das Nährmedium erfolgt nicht (ABDEL-SALAAM und LEONG).

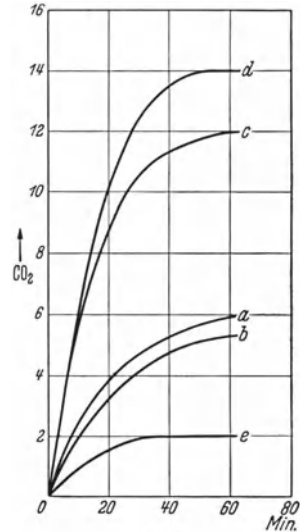


Abb. 7.

Von der Seite des Vitamin B₁-Haushaltes her kann also das Problem des Bifidusstuhles keinen Beitrag zu seiner Lösung finden.

B. Der Vitamin B₁-Verbrauch des Menschen.

Eine der wichtigsten Fragen der Ernährungs- und Vitaminlehre ist die des täglichen Vitaminbedarfes des Menschen. Über den Vitamin B₁-Bedarf des Menschen hat COWGILL die ersten umfassenden Untersuchungen angestellt. Auf Grund von Fütterungsversuchen an Tauben, Mäusen, Ratten und Hunden und von Berechnungen des Vitamin B₁- und Caloriengehaltes von Nahrungen, die beim Menschen Beriberi erzeugen, kam er, nachdem HENDRICKS besonders auf den Zusammenhang zwischen Vitamin B₁- und Calorienverbrauch aufmerksam gemacht hatte, zur Aufstellung der folgenden Formel für den Vitamin B₁-Bedarf des Menschen:

$$\frac{\text{Vitamin B}_1}{\text{Calorien}} = K_{\text{vit}} \cdot \text{kg Körpergewicht.}$$

Der Bruch wird als Vitamin-Calorienverhältnis bezeichnet. Der Faktor K_{vit} beträgt beim Menschen 0,0284, wenn die Menge Vitamin B₁ als Milligramm-äquivalent (COWGILL) eingesetzt wird. Dieses ist eine Einheit, die auf dem von COWGILL in seinen Untersuchungen verwendeten Hefepreparat basiert.

Unter der Voraussetzung, daß 1 I.E. gleich ist 2γ Vitamin B_1 -Chlorhydrat, beträgt K_{vit} 0,00284, wenn die Menge Vitamin B_1 in γ -Chlorhydrat ausgedrückt wird.

Nach dieser Formel ist der Vitamin B_1 -Bedarf abhängig von den zugeführten Calorien und dem Körpergewicht; er ist also keine feste Größe. Das Vitamin-Calorienverhältnis ist von praktischer Bedeutung für die Beurteilung von Kostformen und wurde von verschiedenen, meist amerikanischen Autoren, darunter besonders JOLLIFFE und Mitarbeitern in eingehenden Untersuchungen ermittelt, wobei Berechnungen der Diäten von polyneuritischen und polyneuritisfreien Alkoholikern eine wichtige Rolle spielten und die COWGILL-Formel ihre indirekte Bestätigung fand. Nach JOLLIFFE dürfte bei einem Vitamin-Calorienverhältnis¹ von 2,3 Beriberischutz vorhanden sein und bei Zugrundelegung dieses Verhältnisses steht ein großer Teil der amerikanischen Bevölkerung, der weniger als 2 Dollar wöchentlich ausgibt, an der Grenze des Beriberischutzes (JOLLIFFE).

Diese Formel wurde in den europäischen Ländern wenig angewendet und gegen sie wurden verschiedene Einwände erhoben, darunter vor allem der, daß bei ihr nur die Gesamtcalorienmenge, nicht aber die den Verbrauch verändernden Kohlehydrat- und Fettcalorien berücksichtigt werden (HASSELBACH, PRICE). Denn bekanntlich sollen Kohlehydrate den B_1 -Verbrauch steigern und Fette ihn herabsetzen. JOLLIFFE hat dies zum Teil auch berücksichtigt.

Für den Vitamin B_1 -Tagesverbrauch wurden folgende Zahlen angegeben: Minimum 10 I.E. pro 100 Calorien (COWGILL), 30 SHERMAN-CHASE-E. (= 15 I.E.) pro 100 Calorien (ROSE), 250—750 γ (STEPP), 0,5—1 mg (ABDERHALDEN), 600 γ (Hygienesektion des Völkerbundes), 250—400 I.E. (DANIEL und MUNSELL), 1 Rattenwachstumseinheit pro 20 Nahrungs-calorien (JUNG) = 10 γ Aneurinhydrochlorid pro 100 Calorien, und als Optimum für Kinder 40 SHERMAN-CHASE-E. pro Kilogramm oder etwa 20—25 I.E. pro 100 Calorien (KNOTT). WIDENBAUER und Mitarbeiter haben den Vitamin B_1 -Verbrauch des Säuglings und Erwachsenen direkt bestimmt und Werte erhalten, welche zwischen den von JUNG und von COWGILL angegebenen liegen.

I. Der Vitamin B_1 -Verbrauch des Säuglings.

Bei einem Durchschnittsgehalt der Frauenmilch von 10 γ % Vitamin B_1 liegt ihr Vitamin-Calorienverhältnis unter 2,3, d. h. es wäre (nach JOLLIFFE) die Voraussetzung für das Auftreten von Beriberi beim Brustkinde aller Länder gegeben. Das ist offenbar abwegig. Die Formel von COWGILL ist eben für den Säugling nicht anwendbar.

Wenn beispielsweise ein 6 kg schwerer Säugling 600 Calorien erhält, hätte er nach der Formel von COWGILL folgenden Vitamin B_1 -Bedarf (x): $x = 0,00284 \cdot 6 \cdot 600$; $x = 10,2 \gamma$ B_1 -Chlorhydrat. Nach der anderen Angabe von COWGILL, wonach der Minimalbedarf 10 I.E. = 20 γ pro 100 Calorien beträgt, ist dieser mit der Formel errechnete Wert viel zu niedrig. Hierdurch wird selbstverständlich der Wert der Pionierarbeit von COWGILL keineswegs gemindert.

Man ist demnach darauf angewiesen, den Vitamin B_1 -Bedarf des Säuglings direkt auf experimentellem Wege zu bestimmen. Auf diese Weise haben ihn

¹ Dieses Vitamin-Calorien-Verhältnis ist folgendermaßen gebildet:

$$\gamma \text{ Vitamin } B_1\text{-Chlorhydratgehalt der Nahrung} \cdot 10 \\ \text{Caloriengehalt der Nahrung}$$

in früheren Untersuchungen WIDENBAUER, HUHNS und BECKER (1937) annähernd mit 58—122 γ ermittelt. NEUWEILER gibt ihn mit 30—50 R.W.E. = 60—100 γ Vitamin B₁-Chlorhydrat an. Unter Anwendung der neueren besseren chemischen Aneurin-Bestimmungsmethoden haben WIDENBAUER und KRÜGER den Vitamin B₁-Verbrauch des natürlich und künstlich ernährten Säuglings unter Kontrolle von Zufuhr und Ausscheidung bestimmt.

Der Vitamin B₁-Verbrauch wurde als Differenz von -Zufuhr und -Ausscheidung errechnet. Hierbei war jedoch zu beachten, daß diese Differenz um so größer wird, je größer die -Zufuhr ist, da mit steigender -Zufuhr immer größere Mengen Aneurin zurückgehalten bzw. zerstört werden (HARRIS und LEONG, v. DRIGALSKI,

Tabelle 8. Säugling 1.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin $\gamma\%$	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- scheidung γ
	Art	Menge g	Calo- rien	Aneurin γ		Harn		Stuhl			
						Menge ccm	Aneurin γ	Menge g	Aneurin $\gamma\%$	γ	
1.	Diätmilch	550	385	100	8	275	19,8	5	280	14	80
2.	Diätmilch aneurinfrei	220 360	456	40		300	12,0	4,5	320	14,5	28
3.	aneurinfrei	600	504	—	6	280	4,5	5	280	14	58
4.	„	600	504	—		290	2,3	5	280	14	
5.	„	625	525	—	5	280	1,1	7,5	280	21	57
6.	„	650	546	60		400	1,6	0,5	240	12	
7.	„	650	546	60	5	410	2,6	5,5	300	16,5	56
8.	„	650	546	60		450	3,6	6,5	320	21	
9.	„	650	546	80	6	350	4,2	11	280	30	76
10.	„	650	546	100		450	7,2	8	400	32	
11.	„	650	546	100	s. c.	450	7,2	7	350	24,5	93
12.	„	650	546	100		320	5,1	14	300	42	
13.	„	650	546	100	6	410	8,2	14,5	1800	261	92

Tabelle 9. Säugling 2.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin $\gamma\%$	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- scheidung γ
	Art	Menge g	Calo- rien	Aneurin γ		Harn		Stuhl			
						Menge ccm	Aneurin γ	Menge g	Aneurin $\gamma\%$	γ	
1.	Diätmilch	280	550	34	6	300	19,0	6	400	24	15
	aneurinfrei	420				165	6,0	8	500	40	
2.	aneurinfrei	700	588	—	5	280	5,6	2	600	12	98 ¹
3.	„	700	588	—		210	1,7	4	850	34	
4.	„	700	588	100	5	145	1,2	3	500	15	99
5.	„	700	588	100		175	2,8	3	700	21	
6.	„	700	588	120	5	185	4,4	3	1000	30	115
7.	„	700	588	140		150	2,4	3	900	27	
8.	„	700	588	140	5	155	2,5	1,5	720	11	137 ¹
9.	„	700	588	140		110	2,3	3,5	1600	560	
10.	„	700	588	160							

¹ Mittel.

Tabelle 10. Säugling 3.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin γ%	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- schei- dung γ		
	Art	Menge g	Calo- rien	Aneurin γ		Harn		Stuhl					
						Menge ccm	Aneurin γ%	Menge g	Aneurin γ%	γ			
1.	ms. $\frac{2}{3}$ -M. aneurinfrei	480 320	580	67	6	450	27,0	10,0	1000	100	50	} 94 ¹	
2.	aneurinfrei	800	672	—	4,5	275	8,8	15,0	800	120	} 105 ¹		
3.	„	800	672	—		290	4,6	—	—	—			
4.	„	800	672	—		280	1,6	5,0	900	45			
5.	„	800	672	100		300	2,4	1,0	1040	10			97
6.	„	800	672	100 s. c.	7,0	230	7,4	4,0	540	22			92
7.	„	800	672	100 s. c.		165	8,0	3,0	1000	30			92
8.	„	800	672	100 p. o.		175	2,8	6,0	800	48			97
9.	„	800	672	120 p. o.	170	6,8	10,0	500	50	113			

Tabelle 11. Säugling 4.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin γ%	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- schei- dung γ	
	Art	Menge g	Ca- lorien	Aneurin γ		Harn		Stuhl				
						Menge ccm	Aneurin γ	Menge g	Aneurin γ%	γ		
1.	Msr. Vollm. aneurinfrei	400 130	469	112	7	180	9,8	5	680	34	102	
2.	„	260 260	462	52		185	14,8	—	—	—	—	37
3.	„	700	588	—		190	9,3	11,5	680	78	—	
4.	„	800	672	—		340	12,2	9	20	1,8	—	
5.	„	800	672	—		250	10,0	5	20	1,0	—	
6.	„	800	672	—		340	13,6	4	320	13	—	
7.	„	800	672	—		200	2,6	2	560	11	—	
8.	„	800	672	—		2	195	3,1	10	560	56	—
9.	„	800	672	20			200	3,2	9,5	520	49,5	17
10.	„	800	672	40		190	1,5	—	—	—	38	
11.	„	800	672	60		210	0	—	—	—	60	
12.	„	800	672	80		6	225	0	17,5	360	63	80
13.	Diätmilch	500	350	80			205	4,1	—	—	—	76
14.	„	500	350	90			160	7,7	6,5	520	34	82

HILDEBRANDT u. a.). Bei Außerachtlassung dieses Umstandes werden falsche — zu hohe — Werte für den Verbrauch erhalten. WIDENBAUER und KRÜGER gaben daher den künstlich ernährten Säuglingen eine aneurinfreie Nahrung, bei welcher die Aneurinausscheidung im Harn bis auf Null oder Werte um Null und der -Gehalt des Serums absank. Dann wurde wieder so viel reines Aneurinhydrochlorid per os und zum Teil subcutan zugeführt, bis eine möglichst niedrig

¹ Mittel.

gehaltene Ausscheidung im Harn und etwa normale Serumwerte auftraten. Es ist anzunehmen, daß bei diesem Vorgehen die physiologischen Verhältnisse und ein mittlerer Verbrauch eingehalten worden sind.

Bei den Brustkindern mußte naturgemäß anders vorgegangen werden. Hierbei wurde der Aneurin Gehalt der verfütterten Frauenmilch bestimmt. Da die hiermit zugeführte Aneurinmenge an sich schon ziemlich niedrig ist, bestand kein Grund diese noch niedriger anzusetzen. In der Tat waren die erhaltenen Verbrauchswerte sogar niedriger als die bei den künstlich und aneurinfrei ernährten Säuglingen bestimmten. In analoger Weise wurde bei den zwiemilch- und vollmilchernährten Säuglingen vorgegangen.

Tabelle 12. Aneurinfrei ernährte Säuglinge.

Nr.	Alter Monate	Gewicht Anfangs und Ende kg	Bemerkungen Diagnose
1	3	4,10 4,40	Gesund
2	4	4,80 4,90	Ab 7. Versuchstag Fieber und Dyspepsie
3	7	6,88 6,86	Gesund
4	6 1/2	8,85 8,86	Gesund
5	2	3,88 3,98	Ab 2. Versuchstag Fieber (Bronchitis)
6	6	5,00	Ab 4. Versuchstag Dyspepsie

Die Vitamin B₁-Ausscheidung im Stuhl wurde ebenfalls quantitativ untersucht; aus den in Abschnitt A VI ausgeführten Gründen aber durfte sie bei den Berechnungen nicht berücksichtigt werden.

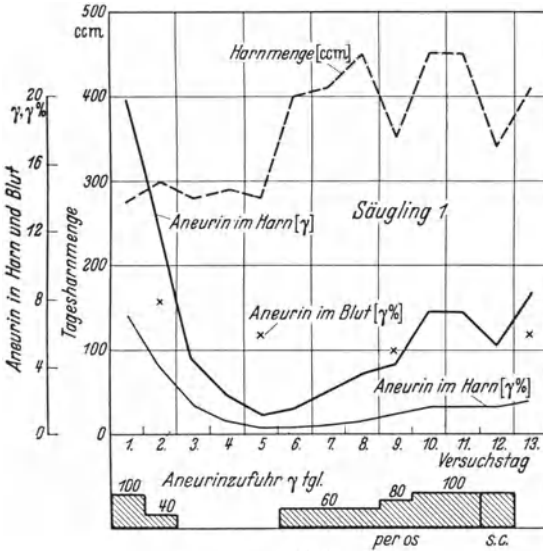


Abb. 8.

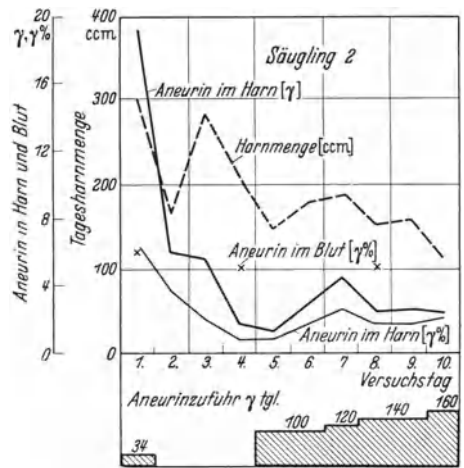


Abb. 9.

Bei 6 künstlich aneurinfrei ernährten Säuglingen wurden Vitamin B₁-Bilanzen durchgeführt (s. Tabelle 8—12, Abb. 8 und 9). Die aneurinfreie Nahrung hatte eine der Kuhmilch grob nachgeahmte Zusammensetzung und wurde auf folgende Weise hergestellt.

Aus 15 g Butter und 20 g Reisstärke wurde eine Einbrenne bereitet und diese verrührt und aufgekocht mit 500 g Reisschleim (5%), 3,5 g Salzmischung (OSBORNE-MENDEL),

Tabelle 13. Frauen-, Zwie- und Vollmilch-ernährte Säuglinge.

Nr.	Alter	Gewicht Anfangs und Ende kg	Diagnose	
	Monate			
7	1	2,20	Zwillingsfrühgeburt	Frauen- milch
8	1	2,90	Ammenkind	
9	1/2	3,38 3,36	gesund	
10	1	4,24 4,30	gesund	Zwie- milch
11	1/2	3,58 3,62	Hasenscharte, Wolfsrachen	
12	4	4,97 4,89	gesund	Voll- milch

35 g Casein und 25 g Nährzucker. Reisstärke und Casein waren vitaminfrei (MERCK). In 1 Liter dieser Mischung sind 840 Calorien enthalten.

Weitere Bilanzen wurden bei 3 gesunden Säuglingen mit Frauenmilch, bei 2 mit Zwie- milch und bei 1 mit Milchsäure- Vollmilch aufgestellt (Tabellen 13—18).

Zur Prüfung der Resorption des Aneurins aus dem Dickdarm (vgl. S. 379) erhielten die natürlich ernährten Säuglinge 7 und 8

Tabelle 14. Säugling 7.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin γ%	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- scheidung γ
	Art	Menge g	Calo- rien	Aneurin- zufuhr γ		Harn		Stuhl			
					Menge ccm	Aneurin γ	Menge g	Aneurin γ% γ			
1.	Frauenmilch	300	210	19	6	100	3,1	3	500	15	16
2.	„	320	224	19		105	3,4	1	620	62	15
3.	„	320	224	27		130	4,2	—	—	—	23
4.	„	320	224	24		85	2,8	0,5	4800	24	21

Mittel 221

Mittel 19

Tabelle 15. Säugling 8.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin γ%	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- scheidung γ
	Art	Menge g	Calo- rien	Aneurin- zufuhr γ		Harn		Stuhl			
					Menge ccm	Aneurin γ	Menge g	Aneurin γ% γ			
1.	Frauenmilch	550	385	56	8	230	9,2	—	—	—	47
2.	„	550	385	55		360	9,0	1,3	1200	15,6	46
3.	„	550	385	28		290	8,1	2,8	4200	119	20

Mittel 38

Tabelle 16. Säugling 9.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin γ%	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- scheidung γ
	Art	Menge g	Calo- rien	Aneurin- zufuhr γ		Harn		Stuhl			
					Menge ccm	Aneurin γ	Menge g	Aneurin γ% γ			
1.	Frauenmilch	350	245	28	7	140	3,9	1,6	350	5,5	26
2.	„	400	280	32		140	6,2	1,1	300	3,3	31
3.	„	400	280	24		195	14,0	4,9	450	22,0	19
4.	„	400	280	28		135	10,8	1,5	200	3,0	17
5.	„	400	280	24		125	8,0	1,7	220	3,7	16

Mittel 21

Tabelle 17. Säugling 10.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin γ%	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- scheidung γ
	Art	Menge g	Calo- rien	Aneurin- zufuhr γ		Harn		Stuhl			
						Menge ccm	Aneurin γ	Menge g	Aneurin γ% γ		
1.	Frauenmilch	20	388	111	8	170	6,0	10,4	280	29	100
2.	Halbmilch	680	391	122		230	8,5	4,0	280	11,2	116
	desgl.	40				660	440	14,0	4,5	360	
3.	„	50	393	95		425	14,0	11,0	360	39,6	81
4.	„	60	394	103						89	
		640									
Mittel 392						Mittel 96					

Tabelle 18. Säugling 11.

Tag	Nahrung				Blut Aneurin γ%	Ausscheidung					Aneurin- zufuhr minus -aus- scheidung γ
	Art	Menge g	Calo- rien	Aneurin- zufuhr γ		Harn		Stuhl			
						Menge ccm	Aneurin γ	Menge g	Aneurin γ% γ		
1.	Frauenmilch	240	256	53	6	110	6	2,5	200	5,0	47
2.	Halbmilch	160	256	34		140	5	2,0	200	4,0	29
	desgl.	240				160	240	8	2,5	900	
3.	„	240	256	56		160					48
		160									
Mittel 41											

und die aneurinfrei ernährten Säuglinge 1 und 2 am 4., 3. bzw. 13. und 9. Versuchstag einen hohen Einlauf mit 5 mg Aneurinhydrochlorid. Wie die Tabellen zeigen, trat daraufhin keine vermehrte Ausscheidung im Harn ein; es hatte also auch keine Resorption stattgefunden.

Allgemein wurde bei aneurinfreier Nahrung ein Rückgang des Aneurin gehaltes des Blutserums und des Harns, bei letzterem häufig bis auf Null beobachtet. Nach Zulagen des reinen Aneurinhydrochlorids, das meist per os, zum Teil auch subcutan gegeben wurde, stiegen beide wieder an. Die durchschnittlichen Differenzen von Aneurinzufuhr und -ausscheidung, die unter den Versuchsvoraussetzungen den Aneurintagesverbrauch darstellen, sind in Tabelle 19 für jeden der 12 untersuchten Säuglinge aufgeführt. Dieser betrug 19—137 γ Aneurinhydrochlorid oder 6,2—28,0 γ/kg Körpergewicht oder 8—24 γ pro 100 Nahrungs-calorien. Die Durchschnittswerte des Verbrauchs in den einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 20. Dabei wurden die stärker abweichenden Einzelwerte von Säugling 2 am 7.—10. Versuchstag und von Säugling 5 und 10 nicht berücksichtigt. Erklärungen hierfür werden später gegeben. Bei Säugling 3 wurde der Verbrauchswert bei peroraler Gabe herangezogen.

Unter diesen 5 verschiedenen Gruppen zeigen überraschenderweise 4 dieselben Werte des Vitamin-Calorienverhältnisses¹; während die der künstlich ernährten

¹ Der Begriff des Vitamin-Calorienverhältnisses wird hierbei in den eigenen Untersuchungen als Verhältnis von Vitamin B₁-Chlorhydrat (γ) pro 100 Calorien der Nahrung gebraucht.

Tabelle 19. Aneurin-Tagesverbrauch der Säuglinge.

Nr.	Alter Monate	γ	γ/kg Körpergewicht	γ pro 100 Calorien	Bemerkungen
1	3	93	21,6	17	
2	4	98	20,2	17	5. und 6. Versuchstag
		137	28,0	23	7.—10. Versuchstag, Fieber, Dyspepsie
3	7	94	13,7	14	Subcutane Verabreichung
		105	15,3	16	Perorale Verabreichung
4	6 $\frac{1}{2}$	80	9,0	12	Hohes Fieber (39,7) wegen Bronchitis
5	2	98	24,5	19	
6	6	64	12,8	18	
7	1	19	8,6	9	
8	1	38	13,1	10	Frauenmilchernährung
9	$\frac{1}{2}$	21	6,2	8	
10	1	96	20,0	24	Zwimilchernährung
11	$\frac{1}{2}$	41	11,4	16	
12	4	83	17,0	17	Milchsäurevollmilch

Tabelle 20. Durchschnittlicher Aneurinchlorhydrat-Tagesverbrauch bei

	Brustkindern	Aneurinfrei ernährten Säuglingen	Zwimilch-kindern	Vollmilch-Säuglingen	Erwachsenen
$\gamma/100$	26	88	69	83	492
Calorien	9	16	16	17	16

Säuglinge unter sich und mit den Werten, die WIDENBAUER und WIELAND beim Erwachsenen ermittelt haben, übereinstimmen, weichen die der natürlich ernährten Säuglinge ab und sind bedeutend niedriger. Welches sind die Ursachen hierfür? Eine bessere Resorption des Vitamin B₁ aus dem Darm des Brustkindes dürfen wir nur zum Teil dafür verantwortlich machen, denn es war die Resorption auch bei den Flaschenkindern gut, wie der geringe Unterschied in den Verbrauchswerten bei peroraler und subcutaner Aneurinzufuhr bei Säugling 1 und 3 zeigt. Ferner wäre daran zu denken, ob die Brustkinder vielleicht noch aus einer anderen Quelle Vitamin B₁ oder Vitamin B₁-Pyrophosphat erhalten haben. Da die Frauenmilch nach unseren Untersuchungen keine Cocarboxylase enthält und eine Aneurinresorption aus dem Dickdarm nicht stattfindet, bliebe noch die Möglichkeit, daß das Brustkind Cocarboxylase daraus resorbieren kann. Das ist aber ziemlich unwahrscheinlich aus den in Abschnitt A VI besprochenen Gründen. Wir glauben auch nicht, daß wir den Vitamin B₁-Verbrauch bei den Brustkindern zu niedrig, bzw. den bei den Flaschenkindern zu hoch bestimmt haben, denn die experimentellen Daten sind doch ziemlich einheitlich. So bleibt als Erklärungsmöglichkeit für den abweichend geringen Vitamin B₁-Verbrauch des natürlich ernährten Säuglings einstweilen nur die, dafür seine besondere Ernährung verantwortlich zu machen. Das Brustkind wird arteigen ernährt, die Versuchspersonen der anderen Gruppen aber wurden artfremd ernährt. Wir wissen, daß bei der arteigenen Ernährung der beste und gesichertste Ansatz besteht; ein Ausdruck dafür ist möglicherweise das niedrige Vitamin-Calorienverhältnis. Wir können uns das etwa damit verständlich

machen, daß wir annehmen, der bei arteigener Ernährung rationellst ablaufende Intermediärstoffwechsel benötige die geringste Vitamin- bzw. Co-Fermentmenge.

Das Vitamin-Calorienverhältnis der Frauenmilch selbst beträgt durchschnittlich 14, ist also dem Vitamin B₁-Verbrauch des Brustkindes ganz angepaßt und läßt noch einen gewissen Spielraum und Sicherheitsfaktor (z. B. bei Fieber oder Durchfall), das der Kuhmilch ist durchschnittlich etwa 46. Gemäß den Voraussetzungen unserer Versuche, nur eine möglichst geringe Vitaminmenge zuzuführen und die Ausscheidung möglichst niedrig zu halten, ist auch das Vitamin-Calorienverhältnis unserer aneurinfreien Versuchsnahrung einschließlich des zusätzlich gegebenen Aneurins nur wenig höher als 16, durchschnittlich um 19.

Ausgehend von der Tatsache, daß normale Frauenmilch eine optimale Nahrung für den gesunden Säugling ist und bei diesem normalerweise Vitamin B₁-Mangel nicht beobachtet wird, können wir umgekehrt schließen, daß unser Vorgehen bei der Verbrauchsbestimmung richtig war, denn die Vitamin-Calorienverhältnisse bei natürlicher und künstlicher Ernährung liegen etwa in derselben Größenordnung. Keinesfalls haben wir daher das Vitamin-Calorienverhältnis bei künstlicher Ernährung zu niedrig bestimmt¹.

Daß die Resorption des peroral zugeführten Aneurins nahezu vollständig ist, wurde schon erwähnt. Hingegen zeigt Säugling 2 wie sich die Resorption bei Auftreten von Durchfällen verschlechtert und Säugling 7 wie der Vitamin B₁-Verbrauch während des grippalen Infektes und hohen Fiebers ansteigt. Der Verbrauch bei Säugling 10 dürfte in Wirklichkeit etwas niedriger gewesen sein; er erscheint deswegen etwas höher, weil die Aneurinzufuhr infolge des hohen Kuhmilchanteiles der Nahrung hoch (135 γ) war.

Nun können wir uns auch mit der Frage befassen, ob der Vitamin B₁-Bedarf des Säuglings gedeckt ist und unter welchen Umständen die Gefahr einer ungenügenden Vitamin B₁-Versorgung und einer B₁-Hypovitaminose besteht. Das interessiert vor allem in Hinblick auf die Arbeiten von REYHER über den „spasmogenen Nährschaden“ und Beobachtungen von B₁-Hypovitaminose bei Säuglingen in Amerika (HOEBLER). Hierüber kann uns das Vitamin-Calorienverhältnis der einzelnen Säuglingsnahrungen Aufschluß geben.

Wie bereits erwähnt, beträgt das Vitamin-Calorienverhältnis der Frauenmilch durchschnittlich 14, d. h. auf 100 Calorien Frauenmilch treffen 14 γ Aneurinhydrochlorid, und garantiert damit eine optimale Vitamin B₁-Versorgung. Wir haben jedoch, ebenso wie NEUWEILER, auch Frauenmilch mit sehr niedrigem Vitamin B₁-Gehalt, z. B. 2 γ %, festgestellt; hierbei ist das Vitamin-Calorienverhältnis nur etwa 3 und damit eine Voraussetzung für das Auftreten von Beriberi gegeben (vgl. Abschnitt B II). In allen von uns untersuchten Fällen aber waren diese niedrigen Werte Ausnahmen und am nächsten Tag konnte meist schon wieder ein höherer oder normaler Wert gefunden werden. Immerhin kann demnach beim Brustkind die Möglichkeit einer B₁-Hypovitaminose bestehen. Daher ist auf eine genügende Vitamin B₁-Versorgung der Mutter zu achten, eine Forderung, die bei normaler gemischter Kost erfüllt ist (vgl. Abschnitt B II).

Das Vitamin-Calorienverhältnis der Kuhmilch beträgt durchschnittlich 46 und deckt damit auch bei Verdünnung und Calorienanreicherung den Bedarf des Säuglings reichlich. Bei dem von uns ausnahmsweise gefundenen niedrigsten Gehalt von 13 γ % ist das Vitamin-Calorienverhältnis 18; eine $\frac{2}{3}$ -Milch würde

¹ Es sei noch betont, daß wir während der Durchführung unserer Versuche keinerlei Berechnungen anstellten, auch nicht der zugeführten Calorien, und sich uns diese Zusammenhänge erst bei Durchsicht der Protokolle nach Beendigung der Versuche aufdrängten.

daher die Anforderungen nicht mehr erfüllen. In der Tabelle 21 sind die Vitamin-Calorienverhältnisse einiger Säuglingsnahrungen angegeben, unter der Voraussetzung, daß ihr Kuhmilchanteil einen durchschnittlichen Prozentgehalt von 30 γ Vitamin B₁ hat.

Tabelle 21. Vitamin-Calorienverhältnis von

	Milchfreie Nahrungen.
Frauenmilch	14
Kuhmilch	46
Halbmilch	23
Zweidrittmilch	27
Holländische Säuglingsnahrung	38
Buttermilch (4% Zucker, 1% Mehl)	31
Buttermehlvollmilchbrei (Moro)	24
Dubo	23
	Laktopriv etwa 41
	Eiersuppe nach STOELTZNER . . . etwa 48
	10% Reisschleim unter 1
	3% Haferschleim etwa 190
	5% Mehlbrei mit 5% Zucker . . . etwa 12

Wie ersichtlich, wird mit allen kuhmilchhaltigen und mit den meisten kuhmilchfreien Nahrungen der Vitamin B₁-Bedarf des Säuglings gedeckt. Ausnahmen sind Reisschleim und zuckerhaltige (Weizen- oder Roggen-) Mehlabkochungen. Haferschleim ist bei verhältnismäßig hohem B₁-Gehalt sehr calorienarm. Ein Vitamin B₁-Mangel wird daher vor allem beim Mehlährschaden vorhanden sein können, wenn die Ernährung überwiegend mit Reisschleim oder milchfreien Roggen- und Weizenmehl-Abkochungen erfolgte. Die ihm vorausgehende Dyspepsie, wegen welcher zu dieser einseitigen Heilnahrung gegriffen wurde, und die im Gefolge des Mehlährschadens eintretenden Darmstörungen und Infekte werden ihrerseits die B₁-Hypovitaminose steigern können.

Kürzlich hat VARGA (Ungarn) Beriberi bei einem 14 Monate alten Kinde beobachtet, welches infolge von Durchfall und falsch verstandener ärztlicher Anordnung während 2 Wochen nur Reisschleim erhalten hatte. Bei Eiweißmilch und Hefetherapie (2mal 5 g täglich) Besserung vom 3. Tage ab.

Es ist empfehlenswert bei längerer Teepause, Zuckerernährung, bei Fiebernden und Darmkranken auf eine genügende Vitamin B₁-Zufuhr zu achten; kleine Dosen, wenn nötig parenteral, erfüllen ihren Zweck vollständig. Im allgemeinen jedoch ist B₁-Hypovitaminose beim gesunden und kranken Säugling sicher außerordentlich selten, wie uns diese Überlegungen und Ausscheidungs- (WIDENBAUER, HUHN und ELLINGER) und Blutspiegeluntersuchungen (WIDENBAUER, HUHN und DISSELHOFF) lehrten.

Bezüglich der Vitamin B₁-Versorgung des Klein- und Schulkindes liegen die Verhältnisse ähnlich wie beim Erwachsenen (vgl. nächsten Abschnitt).

II. Der Vitamin B₁-Verbrauch des Erwachsenen.

Der Vitamin B₁-Verbrauch des Erwachsenen wurde von WIDENBAUER und WIELAND auf ähnliche Weise wie beim Säugling bestimmt. Eine vollkommen Vitamin B₁-freie Ernährung war jedoch nicht auf längere Zeit durchführbar. Durch Vermeidung aller aneurinreichen Nahrungsmittel und ausschließlichen Verzehr von aneurinarmen oder -freien Nahrungsmitteln, wie gewaschener, polierter Reis, Nudeln, Weißbrot, Zucker, Eiweiß und Fett, wurde eine Mangelnahrung zusammengestellt, bei der es zu einem starken Abfall der Aneurinausscheidung im Harn und des -serumspiegels kam. Calorien- und Vitamin B₁-Zufuhr wurden aus den bekannten Tafeln berechnet. Die B₁-Zufuhr war so

gering, daß sich auch größere Fehler bei ihrer Berechnung aus den Tafeln kaum auswirken konnten.

Die Untersuchungen wurden an 4 gesunden Erwachsenen (2 Studenten und 2 Selbstversuche) durchgeführt, welche dabei ihrer gewohnten Beschäftigung nachgingen, keine schwere körperliche Arbeit (Laboratoriumstätigkeit) und keinen Sport betrieben. In den Tabellen 22, 23 und in der Abb. 10 sind die Versuchsdaten und in Tabelle 24 die Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 22. 1. Versuchsperson.

Versuchstag	Harn-Tagesmenge ccm	Aneurin				Calorienzufuhr				Vitamin B ₁ Calorien			
		Zufuhr γ	Tägliche Ausscheidung im Harn γ	Zufuhr minus Ausscheidung γ	Gehalt des Blutes γ%	Gesamt-calorien	Eiweiß-calorien	Fett-calorien	Kohlehydrat-calorien	Verhältnis I	Verhältnis II ¹		
Vollkost	1.	1010	1170	57	1113	—	2789	448	1162	1179	4,1	3,9	
	2.	1110	1238	71	1167	6,0	2823	490	1298	1035	4,3	4,1	
	3.	980	67	55	12		1682	100	910	672	0,3	0,07	
	4.	1200	42	48	— 6		2183	57	1293	833	0,1	—	
	5.	940	83	30	53		2197	123	1283	791	0,3	0,24	
Aneurin-arm	6.	620	64	13	51		2291	100	1234	957	0,28	0,22	
	7.	630	68	13	55		2301	95	1357	849	0,29	0,24	
	8.	650	74	11	63		2555	83	651	1821	0,28	0,24	
	9.	500	88	2	86	4,0	2775	102	1378	1295	0,31	0,3	
	10.	560	105	18	347		2784	146	1466	1172	1,2	1,2	
			+ 250										
	11.	780	83	25	558		2985	138	1582	1265	1,9	1,8	
		+ 500											
	12.	900	97	50	547	7,5	3051	162	1725	1164	1,9	1,7	
		+ 500											
Vollkost	13.	1000	1040	64	976		2769	436	1399	934	3,7	3,5	

Der Tagesverbrauch unserer 4 Versuchspersonen betrug 368—553 γ oder 15—18, im Mittel 16 γ Vitamin B₁-Chlorhydrat pro 100 Calorien. Er ist also etwas größer als der von JUNG mit 10 γ/100 Calorien und etwas niedriger als der von der Hygienesektion des Völkerbundes mit 300 I.E. = 600 γ Aneurinchlorhydrat angegebene. Das Vitamin-Calorienverhältnis ist kleiner als das für Beriberischutz von JOLLIFFE geforderte von 2,3.

Auf Grund unserer Versuchsergebnisse, die übereinstimmende Werte des auf die Calorienzufuhr bezogenen Vitamin B₁-Verbrauchs in zwei so verschiedenen Altersklassen zeigten, kann angenommen werden, daß dieser nur von der Calorienzufuhr und nicht auch noch vom Körpergewicht abhängig ist. Das ist ja auch insofern einleuchtend, als ja bereits Calorienverbrauch und Körpergewicht in Beziehung zueinander stehen. Bei Versuchsperson 3 mit einem Gewicht von 60 kg ist die COWGILL-Formel annähernd erfüllt. Uns scheint auf Grund unserer Untersuchungen das Vorgehen von COWGILL, ein Vitamin-Calorienverhältnis

¹ Dieses Vitamin-Calorienverhältnis ist nach COWGILL-JOLLIFFE berechnet (s. Fußnote S. 380), Verhältnis I ist das der Nahrung, Verhältnis II das des Verbrauchs.

Tabelle 23. 2. Versuchsperson.

Versuchstag	Harn-Tages-menge ccm	Aneurin				Calorienzufuhr				Vitamin B ₁ Calorien		
		Zufuhr γ	Tägliche Aus- scheidung im Harn γ	Zufuhr minus Aus- scheidung γ	Gehalt des Blutes γ%	Gesamt- calorien	Eiweiß- calorien	Fett- calorien	Kohle- hydrat- calorien	Ver- hältnis I	Ver- hältnis II ¹	
Vollkost	1.	850	830	41	789	9,0	1820	240	560	1020	4,5	4,3
	2.	360	60	35	25		1605	89	1066	450	0,3	0,1
	3.	430	41	21	20	6,0	1544	108	913	523	0,2	0,1
	4.	480	72	16	56		2189	87	957	1145	0,3	0,2
	5.	550	96	18	78	6,0	1913	134	886	914	0,4	0,4
	6.	560	50	18	32		2384	146	704	1534	0,2	0,1
	7.	450	76	11	65		2224	131	968	1125	0,3	0,2
	8.	480	43	4	39	6,0	2412	108	835	1469	0,1	0,1
	9.	510	109	9	100		2858	152	1261	1445	0,3	0,3
	10.	410	30	4	26	4,0	2117	81	972	1064	0,1	0,1
	11.	380	68	3	563		1991	124	1031	836	2,8	2,8
Aneurin- arm	12.	450	+ 500 86	15	571		2508	181	1222	1105	2,3	2,2
	13.	860	+ 500 40	24	266	5,0	2570	147	1247	1176	1,1	1,1
	14.	580	+ 250 88	28	310		1895	183	1060	652	1,7	1,6
	15.	1200	+ 250 40	37	253		4053	123	1247	2683	0,7	0,6
	16.	340	+ 250 —	17	—17	6,5	0	0	0	0	—	—
	17.	330	15	22	243		1404	82	297	1085	1,8	1,7
			+ 250									
Vollkost	18.	600	613	29	584		1632	233	484	915	3,7	3,5
	19.	880	740	22	718	6,0	1565	99	475	991	4,7	4,5

Tabelle 24.

Versuchs- person	Alter Jahre	Gewicht kg	Calorien	Vitamin B ₁ -Verbrauch		
				γ (täglich)	γ/kg	γ/100 Calorien
1	32	96	2940	484	5,0	16
2	24	62	2404	368	6,0	15
3	26	60	2691	472	7,9	17
4	24	78	3099	553	7,1	18

und eine Formel des Bedarfs aufzustellen, trotz dagegen erhobener Einwände im allgemeinen recht nützlich zu sein.

Diese Verbrauchswerte gelten für den Gesunden. Wir konnten bereits feststellen, daß Fieber den Verbrauch erhöht und Magen-Darmerkrankungen die Resorption behindern. Schwere körperliche Arbeit erhöht den Calorien- und den Vitamin B₁-Verbrauch gleichzeitig. Ähnlich verhält es sich während der Schwangerschaft und Stillperiode. Nehmen wir beispielsweise an, daß eine gesunde Frau vor Eintritt der Schwangerschaft bei einem Calorienverbrauch von 2350

¹ Siehe Fußnote S. 389.

ein Vitamin-Calorienverhältnis von 16 eingehalten hat und sie nun in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft einen Mehrverbrauch von 250 Calorien hat, den sie durch vermehrte Zufuhr ihrer gewohnten Nahrung (vom Vitamin-Calorienverhältnis 16) deckt, dann würde sie damit 40 γ Aneurinhydrochlorid mehr als vorher zuführen. Falls diese 250 Calorien von der Frucht in Anspruch genommen werden, stehen dieser 40 γ Aneurin in einem Vitamin-Calorienverhältnis von 16 zur Verfügung. Die

Frage, ob diese 40 γ und das Vitamin-Calorienverhältnis von 16 zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und zur Entwicklung der Frucht ausreichend sind, möchten wir bejahend beantworten, denn diese wird kaum viel mehr Vitamin B₁ benötigen als das junge Brustkind, welches durchschnittlich 26 γ und eines Vitamin-Calorienverhältnisses von 9 bedarf. Die hohen Verbrauchszahlen, welche SPITZER (7—9 mg), HILDEBRANDT und OTTO (10 mg) und STÄHLER (7—8 mg) bei Schwangeren und Nichtschwangeren (5—6 mg STÄHLER) angeben, sind mit der ungeeigneten Methodik hoher Belastungen erhalten worden und daher abzulehnen. Wir kommen somit zu ähnlichen Ergebnissen wie GAEHTGENS, welcher aus seinen Harn- und Serumuntersuchungen folgert, „daß die Schwangerschaft keineswegs mit einem Mehrbedarf an Vitamin B₁

einhergeht und daher auch keine erhöhte Zufuhr von Aneurin unter den Verhältnissen einer normalen Durchschnittsernährung, die den Tagesbedarf des Menschen garantiert, erfordert“.

Wie verhält es sich bei der Stillenden? Bei einer täglichen Milchleistung von 1 Liter würde sie durchschnittlich 700 Calorien und 100 γ Aneurin abgeben, welche sie über ihren eigenen Bedarf hinaus mehr zuführen muß, was mit einer Nahrung vom Vitamin-Calorienverhältnis der Frauenmilch, d. i. 14, das also noch unter dem von der Mutter selbst benötigten liegt, geschehen kann. Auch hierin erblicken wir wieder ein Sicherheitsmoment gegen B₁-Hypovitaminose bei Mutter und Kind. Wenn allerdings bei einer Frau der Vitamin B₁-Bedarf nicht ausreichend gedeckt ist, dann wird eine eintretende Schwangerschaft

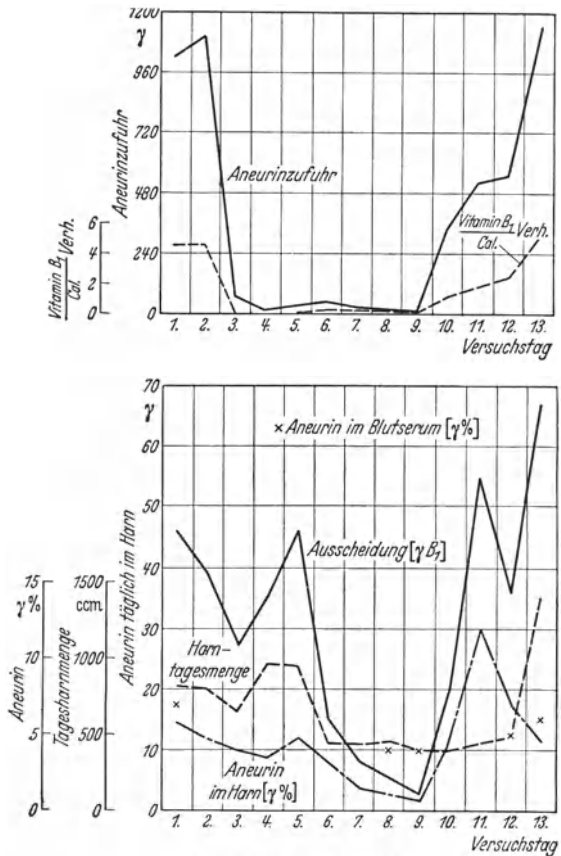


Abb. 10. (3. Versuchsperson.)

und das Stillen den Mangel verschärfen und unter Umständen zum Ausbruch von Mangelerscheinungen führen.

Die Frage, ob das Vitamin-Calorienverhältnis von 16 mit unserer Nahrung zu erreichen ist, beantwortet Tabelle 25, welche den Vitamin B₁-Gehalt einiger

Tabelle 25. Vitamin-Calorienverhältnis von

Weißbrot	12	Rindfleisch	30
Weizenbrot	20	Fisch	etwa 140
Reis, poliert, ungewaschen	26	Kartoffeln, gekocht und gedämpft	etwa 50
gewaschen	etwa 2	Kohl	etwa 50
Weizenauszugsmehl	5	Linsen	etwa 150
Schokolade	etwa 5	Käse	etwa 15
Kuhmilch	46		
Bier, helles	4		

Nahrungsmittel auf 100 der darin enthaltenen Calorien angibt. Reichlich Calorien, jedoch kein Vitamin B₁ enthalten Fette, Zucker und Schnaps; sie drücken daher das Vitamin-Calorienverhältnis der Nahrung herab. (Über den Einfluß von Kohlehydraten und Fetten auf den Aneurinverbrauch s. nächstes Kapitel.) Der Wert der Gemüse für die Deckung des B₁-Bedarfes ist abhängig von deren Art und Zubereitung. Vor allem wichtig ist, ob das Kochwasser wieder verwendet wird. Die Tabelle zeigt eindeutig, daß bei einigermaßen vernünftiger Speisenwahl und -zubereitung das Vitamin-Calorienverhältnis immer über 16, im allgemeinen etwa bei 30 liegt, d. h. der Gesunde in unseren Breiten der Gefahr einer B₁-Hypovitaminose nicht ausgesetzt ist.

Dennoch kann zweifelsohne auch einheimische Beriberi beobachtet werden. Alle diese Fälle weisen jedoch eine ganz abwegige Ernährung oder schwerste Magen-Darmstörungen auf. Besonders eindrucksvoll ist der von BRÖDER und ENGEL (Hamburg) mit einer genauen Ernährungsanamnese mitgeteilte Fall von Beriberi bei einem 14jährigen Mädchen, das sich 3 Monate lang von 2—4 Scheiben Brot mit Margarine und Zucker und von mit Wasser bereitetem, stark gezuckerten Kakao genährt hatte. Sie verbrauchte wöchentlich 5 bis 6 Pfund Zucker und dazu noch Süßigkeiten. Das Vitamin-Calorienverhältnis dieser Kost, das wie folgt berechnet wird, beträgt 2!

500 g Zucker und Süßigkeiten	2000	Calorien,	—	γ-Vitamin B ₁
4 Scheiben Brot, etwa 100 g	260	„	52	„ „
etwa 50 g Margarine	400	„	—	„ „
			<hr/>	
			2660	Calorien, 52 γ-Vitamin B ₁

$$\text{Vitamin-Calorienverhältnis: } \frac{52}{26,6} = \text{etwa } 2.$$

Der von STEPP und SCHROEDER (München) beschriebene Patient mit Beriberi hatte 1 Jahr lang täglich etwa 1 kg Zucker verzehrt. Nehmen wir an, er habe zu diesen 4000 Calorien noch 300 Calorien mit 115 Aneurinhydrochlorid in Form von Fleisch zugeführt, so entsteht ein Vitamin-Calorienverhältnis von 2,7!

Bei einem von KEPLER beschriebenen Beriberifall in den Vereinigten Staaten handelte es sich um eine Negerin, welche zur Haut- und Schönheitspflege seit etwa 2¹/₂ Jahren und zuletzt fast ausschließlich Wäschestärke in einer Menge von 0,5—0,9 kg täglich gegessen hatte. Das ist eine Kost von einem Vitamin-Calorienverhältnis um 1.

LEHMANN und NIELSEN (Dänemark) beobachteten Beriberi bei einer 28jährigen Blinden, welche Monate lang vorher nur morgens je eine Tasse Kaffee mit Backwerk, Mittags Suppe mit Knödeln oder Süßspeise, abends eine Tasse Tee mit einer Schnitte Weißbrot, niemals aber Schwarzbrot, Milch, Kartoffeln, Fleisch oder Fisch gegessen hatte. Das Vitamin-Calorienverhältnis dieser Kost wäre etwa wie folgt zu berechnen:

100 g Zucker	400	Calorien,	—	γ-Vitamin B ₁
100 g Mehl	330	„	100	„ „
30 g Weißbrot	78	„	10	„ „
50 g Butter	380	„	—	„ „
	1188 Calorien, 110 γ-Vitamin B ₁			

$$\text{Vitamin-Calorienverhältnis } \frac{110}{11.88} = 9,2$$

Eine Bestimmung des Vitamin B₁-Gehaltes des Blutes ergab mit dem SCHOPFER-Test 1 γ%. Im Anschluß an die Heilung der Beriberi mit großen Dosen reinen Aneurins trat Pellagra bei der Kranken auf, welche die Verfasser auf den zwischen Vitamin B₁ und Anti-Pellagrafaktor bestehenden Antagonismus zurückführen. Sie betonen daher — nach unserer Auffassung mit Recht — Mangelercheinungen nicht durch Zufuhr von nur einem reinen Vitamin zu behandeln.

Auch alle anderen beobachteten Fälle einheimischer Beriberi (SWINEFORD, BRAUCHLE, RIESMAN und DAVIDSON, WOHL, MEYER, GÉRONNE, JESSEN, YUDKIN, UNGLEY) waren bei schwerster Fehlernährung, bzw. Magen-Darmstörungen aufgetreten. Wir möchten jedoch vermuten, daß es sich bei einem Teil dieser Fälle nicht in erster Linie um eine B₁-Avitaminose, sondern in der Hauptsache um Hunger- bzw. Eiweißmangelstörungen im Sinne von LUCKNER (vgl. SCRIBA) gehandelt hat, so z. B. bei dem Fall von BRAUCHLE (Rohkost) und von GÉRONNE, wo sich ein Junggeselle von täglich 2—3 kg Kartoffeln ernährte.

Damit ist klar ersichtlich, daß einheimische Beriberi bei einer äußerst fehlerhaften Ernährung, deren Vitamin-Calorienverhältnis weit unter 16 liegt, vorkommt. Hierbei spielt der übertriebene Genuß, bzw. Mißbrauch, der calorienreichen, aber aneurinarmen und -freien Kohlehydrate und auch vielfach eine psychopathische oder seelisch debile Persönlichkeit (JESSEN) eine besondere Rolle. Offenbar tritt die B₁-Avitaminose früher auf als der Skorbut. Denn die Nahrung der Beriberikranken ist im allgemeinen noch ärmer an Vitamin C als an B₁ und dennoch zeigen diese bei vollentwickelter B₁-Avitaminose meist nur leichtere präskorbutische Erscheinungen.

Einen einheimischen Fall von Skorbut, welcher mit Vitamin B₁-Mangelercheinungen (Myokardschädigung, Herzdilatation, Ödeme, Dyspnoe) einherging, beobachtete YOUNG in London. Der 26jährige Sonderling lebte seit 1/2 Jahr ausschließlich nach folgendem Speisezettel:

- 9³⁰ Tasse Kaffee mit Zucker und wenig Milch,
- 13⁰⁰ geröstetes Käsebrot (Rarebits), Kaffee, Toast, Büchsenbirnen.
- 15³⁰ Tasse Tee mit Zucker und Milch, heißer Teekuchen und Butter,
- 17⁰⁰ gekochte Büchsenbohnen, Kaffee,
- 20⁰⁰ Rosinenkuchen ohne Butter, Kaffee, Büchsenbirnen.

Hier waren die auf Vitamin B₁-Mangel zu beziehenden Erscheinungen früher aufgetreten als der Skorbut, der dann mit Blutungen und Anämie im Vordergrund stand.

HØYGAARD und RASMUSSEN berichten, daß der an Beriberi erkrankte Kapitän eines Walfangschiffes zeitweise Ascorbinsäuretabletten nahm und einen (normalen) Vitamin C-Spiegel des Blutes von 0,54 mg-% (nach EMMERIE und VAN EEKELLEN) hatte.

Sind nun neben der seltenen B₁-Avitaminose bei uns häufiger B₁-Hypovitaminosezustände anzutreffen? Wir wollen uns diese Frage wiederum an Hand von Speisezetteln klar machen und dabei auch die Rolle des Alkohols, der je nach der Form, in welcher er genossen wird, ein Genußmittel mit niedrigem Vitamin-Calorienverhältnis oder mit hohem Calorien- bei fehlendem Aneurin-gehalt darstellt, studieren. Auf die Möglichkeit der Vitamin B₁-Mangelgenese der Neuritis und der kardiovaskulären Störungen bei Trinkern haben schon frühzeitig in ausgedehnten Untersuchungen STRAUSS, JOLIFFE und Mitarbeiter hingewiesen. Hierbei sind neben dem Umstand, daß mit dem Alkohol leicht resorbierbare Calorien ohne entsprechendem Vitamin B₁-Gehalt zugeführt werden, noch andere Faktoren von Bedeutung, so die Appetitlosigkeit, die Magen-, Darm- und Leberstörungen und die erhöhte Flüssigkeitszufuhr, welche den Vitamin B₁-Haushalt nachteilig beeinflussen.

Schwerarbeiter (z. B. Stauer) decken hierzulande einen Teil ihrer Calorien durch Schnaps, wovon sie unter Umständen bis zu 1 l täglich trinken, wenn sie die Mittel dazu haben. Wir können etwa den folgenden Kostplan aufstellen:

200 g Fleisch und Wurst . . .	640 Calorien,	192 γ -Vitamin B ₁
300 g Brot	780 „	156 „ „
100 g Fett (Speck usw.)	745 „	— „ „
1 l Schnaps.	3000 „	— „ „
	<hr/>	
	5165	348 γ -Vitamin B ₁

$$\text{Vitamin-Calorienverhältnis: } \frac{348}{51.65} = 6,7.$$

Für einen Arbeiter, der statt des Schnapses 5 l Bier trinkt, ist bei sonst gleicher Ernährung das Vitamin-Calorienverhältnis $\frac{448}{46.65} = 9,6$. Wenn jemand bei einem Vitamin-

Calorienverhältnis $\frac{400}{25.00} = 16$ noch 600 Calorien durch Schnaps zuführt, wird es $\frac{400}{31.00} = 13$.

PRICE (England) teilte einen Fall von „alkoholischer Beriberi“ bei einem Zeitungsträger mit, welcher seine Mahlzeiten sehr unregelmäßig und nur Weißbrot, Butter und Tee eingenommen hatte. Einmal wöchentlich aß er wenig fettes Fleisch und zweimal (bei etwa 200^g) gebackenen Fisch. Dazu trank er täglich 3—5 Halbe Bier und in den letzten 14 Tagen fast nur Schnaps ohne etwas zu essen. Die Berechnung des Vitamin-Calorienverhältnisses gestaltet sich etwa folgendermaßen:

400 g Weißbrot	1040 Calorien,	120 γ -Vitamin B ₁
50 g Butter	384 „	— „ „
20 g Zucker	80 „	— „ „
20 g Fleisch	64 „	20 „ „
50 g gebackenen Fisch	100 „	20 „ „
2 l Bier	920 „	30 „ „
	<hr/>	
	2588 Calorien,	190 γ -Vitamin B ₁

Vitamin-Calorienverhältnis: $\frac{190}{25.88} = 7,3$. Dabei wurde der in der letzten Zeit getrunzene Schnaps und die äußerst eingeschränkte Nahrungsaufnahme noch nicht berücksichtigt.

Wie Zucker-, bzw. Süßigkeitengenuß mäßigeren Grades bei der Deckung des Calorienbedarfes auch für die Entstehung von B₁-Hypovitaminose bedeutungsvoll ist, sei an dem folgenden Beispiel eines jungen Mädchens dargestellt.

100 g Schokolade	610	Calorien,	30	γ -Vitamin B ₁
50 g Zucker	200	„	—	„
100 g Weißbrot	260	„	12	„
100 g Fleisch	320	„	46	„
100 g Kartoffel	166	„	50	„
100 g Milch	70	„	30	„
50 g Butter	385	„	—	„
		2011 Calorien, 168 γ -Vitamin B ₁		

$$\text{Vitamin-Calorienverhältnis: } \frac{168}{20.11} = 8,3.$$

Es ist demnach das Vitamin-Calorienverhältnis bei den genannten Ernährungs- und Trink-, „Unsitten“ zu niedrig. Falls sie genügend lange in einseitigster Weise fortgesetzt werden, muß B₁-Hypovitaminose auftreten. Wenn aber hin und wieder einmal so ein starres Regime durchbrochen wird und etwas mehr Kartoffeln, Fleisch, Fisch, Kohl, Linsen, Erbsen oder Beeren u. dgl. gegessen werden oder Milch getrunken wird, ergänzen sich die Vitamin B₁-Speicher des Körpers wieder einigermassen.

Bei der Vitamin B₁-Versorgung spielen Magen-Darmstörungen eine sehr wichtige Rolle. Wie erwähnt, konnten wir beim Säugling und DANN und COWGILL in Versuchen am Hund zeigen, daß Durchfall die B₁-Resorption verschlechtert. Da andererseits aber auch der B₁-Mangel frühzeitig Verdauungsstörungen erzeugt, entsteht leicht ein Circulus vitiosus. Auf diese gegenseitigen Beziehungen haben besonders STEPP und SCHROEDER und kürzlich AMMON aufmerksam gemacht. Störungen in der Aufnahme des Vitamin B₁ werden verursacht durch Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, die besondere Diäten erfordern, starkes Erbrechen [Hyperemesis gravidarum, Pylorusstenose (LAURENT und SINCLAIR)], atrophische oder anderweitig veränderte Schleimhaut des Magens und Darms und Resorptionsstörungen (Enteritis, Colitis, Coeliakie, Sprue, Pankreasinsuffizienz, HESS-THAYSENSche Krankheit, thyreotoxische Diarrhöen u. a.). Extreme Beispiele hierfür sind die von SCHROEDER beschriebene enterogene Beriberi und die Polyavitaminosen, die AMMON bei einem Kranken mit HESS-THAYSENScher Krankheit und SÄKER bei einem Fall von Hyperemesis gravidarum beobachtet haben. Bekanntlich geht Hyperemesis sehr häufig der Schwangerschafts-Polyneuritis voraus, ja sie wird sogar als B₁-Hypovitaminose aufgefaßt und dementsprechend behandelt (STRAUSS und MACDONALD, SPITZER, SCHULTZE). LEWY erwähnt, daß 34% der leichten Fälle, 100% der schweren Fälle von Schwangerschaftspolyneuritis und KORSAKOFF-Syndrom und 50% der Fälle von Chorea gravidarum Hyperemesis zeigen.

Die Möglichkeit eines erhöhten B₁-Verbrauches besteht bei Thyreotoxikose. Beispielsweise zeigten in Versuchen von COWGILL und PALMIERI Tauben bei Thyreoidgaben einen 2—5mal höheren Vitamin B₁-Verbrauch.

Nachdem wir uns mit den Möglichkeiten eines Auftretens von Vitamin B₁-Mangel befaßt haben, sei noch kurz die Frage gestreift, wie sich dieser hierzulande äußern kann. Die Erscheinungen der B₁-Hypovitaminose sind, allgemein gesprochen, die einer rudimentären, einheimischen Beriberi: Appetitlosigkeit, Magen-Darmstörungen, allgemeine Körper- und Muskelschwäche, Paresen und neuralgiforme Beschwerden, Schädigung des Zentralnervensystems (Polyneuritis, Myelose, JESSEN), Störungen des Wasserstoffwechsels (Ödeme) und kardiale Erscheinungen (Herzdilatation).

Als einer der ersten machte der Tropenarzt SCHÜFFNER (1913) auf die Zusammenhänge und Analogien von Beriberi und Polyneuritis aufmerksam. Aufgegriffen und weiter verfolgt wurden diese Ideen aber erst später (SHATTUCK 1928, WECHSLER, MINOT, STRAUSS und COBB, STRAUSS und MACDONALD, MEYER 1933) und vorwiegend von amerikanischen Autoren. Unter ihnen vertreten JOLLIFFE (1938) und LEWY (1939) den Standpunkt, daß es nur einen direkten ätiologischen Faktor für alle Formen der Polyneuritis gibt, nämlich den Vitamin B₁-Mangel. Zurückhaltender, auch in bezug auf die Erfolg der spezifischen Therapie, äußern sich einige europäische Autoren (NAGEL, PETTE, SCHALTENBRAND), welche teilweise die infektiöse Ätiologie anerkennen und z. B. die Neuritis bei Diabetes für nicht avitaminotisch bedingt halten (JESSEN, UNGLEY). Verhältnismäßig am besten begründet scheint die Ansicht von der B₁-hypovitaminotischen Genese der Schwangerschaftspolyneuritis zu sein; hier liegen auch die meisten therapeutischen Erfahrungen und Erfolge mit Hefe- oder Aneurinabgaben vor (s. STÄHLER). Es darf als ziemlich sicher angenommen werden, daß auch bei einem großen Teil der auf Vitamin B₁-Therapie günstig ansprechenden Fälle von Polyneuritis, Neuritis, Gelenk- und Muskelschmerzen ein Vitamin B₁-Mangel nicht vorzuliegen braucht, eine Diagnose ex juvantibus also nicht zu stellen ist. Es hat den Anschein als ob große parenterale Dosen von Aneurin eine analgetische Wirkung besitzen.

BLOTEVOGEL und TONUTTI bemerkten unmittelbar nach intravenöser Vitamin B₁-Injektion bei Verbrennungen ein Verschwinden der Schmerzen. Wenn auch dem Vitamin B₁ eine Rolle bei der Entgiftung und beim Leberschutz zukommt (HIRATA, LEWY, WALLRAFF u. a.), dürfte doch wahrscheinlich diese — analgetische — Wirkung damit nichts zu tun haben.

Untersuchungen des B₁-Standes bei Polyneuritis sind vorerst noch recht spärlich. Mit dem SCHOPFER-Test fanden ROWLANDS und WILKINSON erniedrigte und UNGLEY zum größten Teil normale Werte (5—7 γ%) des Vitamin B₁-Blutspiegels; unsere waren zum Teil normal, zum Teil erniedrigt. Das Vorgehen mit parenteralen hohen Belastungen (STÄHLER, HILDEBRANDT und OTTO) läßt keine bündigen Schlüsse zu. Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Vitamin B₁-Mangelätiologie der verschiedenen Formen der Polyneuritis einstweilen noch nicht eindeutig erwiesen ist und Fälle, insbesondere von Neuritis, vorkommen, in welchen sie nicht zutrifft. Es sind noch weitere Untersuchungen abzuwarten, die sich auch auf die Cocarboxylase zu erstrecken haben, welcher hierbei eine Bedeutung zukommen dürfte. Denn diese wird durch Phosphorylierung des Aneurins wahrscheinlich in der Leber (OCHOA und PETERS) und vielleicht auch im Darm (TAUBER) gebildet, also in Organen, welche bei manchen Fällen von Polyneuritis geschädigt sind (vgl. LEWY).

Weiter werden mit Vitamin B₁-Mangel in Verbindung gebracht Hyperemesis gravidarum (STRAUSS und MACDONALD, STÄHLER, SPITZER, SCHULTZE, RANDALL und WAGENER), bei welcher wir zum Teil niedrigen B₁-Spiegel des Blutserums finden konnten, funikuläre Myelose (GILDEA, KATTWINKEL und CASTLE, MEYER, ILLING, JESSEN), Arthritiden (vgl. hierzu BECHER), kardiovaskuläre Störungen (DIETLEN, JOLLIFFE und GOODHART, GOODHART und JOLLIFFE, JONES und SURE, WEISS und WILKINS, DUSTIN, WEYLER und ROBERTS, SCHULTZER) und sog. Mangelmyokardien (BICKEL). Auch hier haben weitere Untersuchungen über den Vitamin B₁-Stand einzusetzen, um Klarheit zu schaffen.

Ausgedehnt ist die Literatur über Vitamin B₁- und Hefetherapie (s. STEPP, KÜHNAU, SCHROEDER; STRAUSS 1938). Eine Sichtung und Kritik wird erst

in späteren Jahren möglich sein. Ganz allgemein sei bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen, daß nun, wo die reinen Vitamin B₁-Präparate erhältlich sind, die Hefepreparate nicht vernachlässigt werden sollten. Beide haben ihre Indikationen. Wo es auf rasche reine B₁-Wirkung bei gestörter Magen-Darmfunktion ankommt (z. B. Beriberi, Graviditätspolyneuritis), sind B₁-Präparate zu injizieren. Zur Nachbehandlung und zur Erreichung einer mehr allgemeinen Wirkung (z. B. Wachstums, Roborierung) und zur Vervollständigung einer Diät sind zweifelsohne Hefepreparate vorzuziehen, da diese neben Vitamin B₁ noch andere wichtige Stoffe enthalten und bisweilen Wirkungen entfalten, die dem Vitamin B₁ allein nicht zukommen.

III. Vitamin B₁ und Stoffwechsel.

Beziehungen des Vitamin B₁ zum Kohlehydratstoffwechsel sind in zahlreichen Arbeiten (s. ABDERHALDEN, PETERS, SCHROEDER, GOTTLIEBE, WILSON) dargetan worden. ABDERHALDEN und WERTHEIMER stellten in Tierversuchen fest, daß Zulagen größerer Mengen Zucker zu einer sonst normalen Nahrung zum Ausbruch der B₁-Avitaminose führten. Diese und andere Versuche (COLLAZO) dienen zur Stütze der allgemeinen Ansicht, daß Kohlehydrate den Vitamin B₁-Verbrauch erhöhen, während Fette ihn herabsetzen. Damit stehen in Widerspruch die Formel von COWGILL und unsere Versuchsergebnisse, wonach der Gesamt-Calorienumsatz den Vitamin B₁-Verbrauch bestimmt oder zum mindesten die verbrauchsteigernde Wirkung der Kohlehydrate, bzw. die -senkende der Fette nicht sehr erheblich sein kann.

SCHROEDER berichtet, daß er durch zusätzliche Zufuhr von 250 g Dextropur täglich bei 2 Versuchspersonen die Vitamin B₁-Ausscheidung im Harn herabsetzen und zum Verschwinden bringen konnte. WIDENBAUER und WIELAND führten bei Versuchsperson 3 (Tabelle 24) einen ähnlichen Versuch durch, der in Abb. 11 dargestellt ist.

In einer Vorperiode wurde durch gleichartige Ernährung, die auch weiter beibehalten wurde, auf eine konstante Calorienzufuhr und Aneurinausscheidung im Harn eingestellt. Vom 6.—10. Versuchstag wurden zusätzlich 1381 Calorien (am 6. Tag nur 629) Dextropur zugeführt. Am 11. Versuchstag waren die gleichen Verhältnisse wie in der Vorperiode. Die Aneurinausscheidung im Harn sank während der Dextropurperiode nur ganz unbedeutend, von durchschnittlich 43 auf 38 γ , die Differenz von Zufuhr und Ausscheidung stieg also nur sehr wenig. Der Blutwert, der Veränderungen des Vitaminstandes auch angezeigt haben würde, blieb konstant und normal.

Wir konnten demnach bei dieser Versuchsanordnung keine Stütze für die Annahme beibringen, daß Kohlehydrat den Vitamin B₁-Verbrauch erhöht; möglicherweise war die Versuchsperiode zu kurz; es war auch eine Tendenz der Ausscheidung abzusinken nicht bemerkbar. Der unbedeutende Abfall der

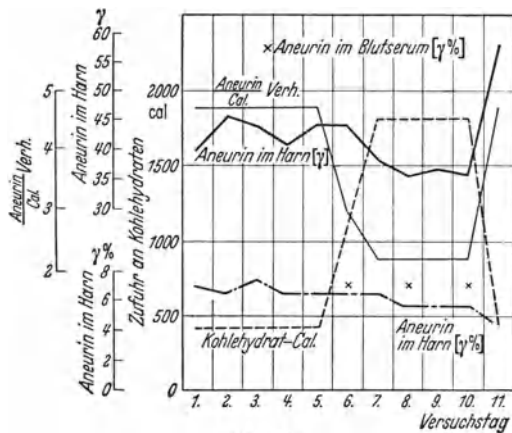


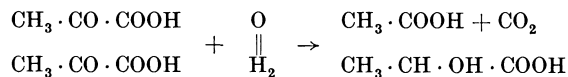
Abb. 11.

Aneurinausscheidung zu Beginn der Dextropurgaben ist durch die erhöhte Calorienzufuhr bedingt, hat aber mit einer spezifisch verbrauchsteigernden Wirkung der Kohlehydrate wohl nichts zu tun.

Kurz bemerkt sei noch, daß in diesem Versuch das Vitamin-Calorienverhältnis, bzw. der B₁-Verbrauch eine andere Größe hat als in den vorhergehenden Versuchen, da die Differenz aus Aneurinzufuhr und -ausscheidung diesmal nicht den Tagesverbrauch darstellt, weil die Aneurinzufuhr höher als notwendig war.

Wir möchten annehmen, daß den Kohlehydraten nicht eine spezifische Vitamin B₁-verbrauchsteigernde Wirkung zukommt, sondern daß sie den Vitamin B₁-Verbrauch nur insofern steigern, als mit ihnen Calorien zugeführt werden, ihr Vitamin B₁-Gehalt aber meist sehr gering ist oder fehlt. Möglicherweise besitzen die Kohlehydrate vielleicht eine B₁-*gebrauchsteigernde* Wirkung im Zusammenhang mit ihrer leichten Resorption, Assimilation und Dissimilation.

Leider können wir noch nicht aus der chemischen Struktur einer Verbindung ihre biologischen Funktionen ableiten und wissen wir nur wenig über den Angriff des Aneurins im tierischen Organismus. Mit der Wirkung einer Cocarboxylase scheint dieser nichts zu tun zu haben (v. EULER); möglicherweise wirkt das Aneurin als Co-Ferment der Dismutation von Brenztraubensäure in Essig- und Milchsäure (KREBS, PETERS, SIMOLA) nach der Gleichung:



Man könnte dann auch verstehen, daß dem Vitamin B₁ beim Gesamtstoffwechsel eine zentrale Rolle zukommt, entsprechend der Schlüsselstellung der Brenztraubensäure.

C. Zusammenfassung und Schluß.

Untersuchungen über die Ausscheidung des Vitamin B₁ im Harn und in der Milch und Bestimmungen des B₁-Gehaltes des Blutserums zeigten, daß gesunde und einigermaßen normal ernährte Menschen sich bezüglich des Vitamin B₁ im Sättigungszustand befinden und Ausnahmen hiervon relativ selten sind.

Der Tagesverbrauch des gesunden Säuglings und Erwachsenen beträgt durchschnittlich 16 γ Vitamin B₁-Chlorhydrat auf 100 Nahrungs-calorien. Dieses Vitamin-Calorienverhältnis wird in den meisten Nahrungsmitteln erheblich übertroffen. Nur bei ganz besonders abwegiger Ernährung wird das Vitamin-Calorienverhältnis so niedrig, daß B₁-Hypovitaminose oder Beriberi auftreten kann. Der nicht zu einseitig ernährte Gesunde führt Vitamin B₁ mit der normalen Nahrung — gemischter Kost — im Überschuß zu und ist der Gefahr eines B₁-Mangels nicht ausgesetzt. Dasselbe trifft für die normal ernährte gesunde Schwangere und Stillende und für den regelrecht ernährten Säugling zu.

Magen-Darmstörungen sind für die Entstehung von B₁-Hypovitaminose von großer Bedeutung.

Der Vitamin B₁-Stand der Menschen läßt sich durch Untersuchung der Vitamin B₁-Ausscheidung im Harn und des -gehaltes des Blutserums und durch Aufstellung des Vitamin-Calorienverhältnisses der Nahrung ermitteln.

Es gibt aber noch genug Unklarheiten und Fragen, die der Lösung harren, die man sich vor allem von Untersuchungen erwarten darf, welche das Aneurinphosphat einbeziehen. Hierzu ist vor allem ein weiterer Ausbau der Methodik ihrer Bestimmung erforderlich.

VIII. Die abakteriellen Meningitiden¹.

Von

G. FANCONI-Zürich.

Mit 25 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	400
Abgrenzung des Gebietes und Nomenklatur.	413
Untersuchungsmethoden.	416
Einteilung der abakteriellen Meningitiden (M.) nach klinischen und ätiologischen Gesichtspunkten	423
I. Bakterielle M., bei denen der Nachweis des Erregers nicht gelingt	424
1. Bakterienarme M.	425
Meningokokken S. 425. — Lues S. 427. — M. serosa discreta tbc. S. 427.	
Spirochaeta (WEIL usw.) S. 428	
2. Rest-M.=Heilungsstadium bakterieller M. (Strepto- und Pneumokokken usw.)	428
II. M. concomitans seu sympathica seu collateralis bei	
1. extracerebralen eitrigen Prozessen in der Nähe der Meningen: Otitis, Sinusitis, Osteomyelitis des Schädels und der Wirbelsäule	433
2. intracerebralen Eiterherden: Hirnabsceß, Solitärtuberkel („geheilte tbc. Meningitis“), Gumma	437
III. Toxisch-allergische M.	
1. nach intralumbaler Seruminjektion	439
2. nach Vergiftungen mit Blei, Spirocid (?), Kohlenoxyd usw.	441
3. bei Auto-Intoxikation (Urämie, Coma diabeticum, acetonaemicum et hepaticum)	443
4. bei Helminthiasis (Ascariden-, Cysticerken-M.)	447
5. bei nicht entzündlichen Hirntumoren und leukämischen Infiltraten	449
6. bei akuten und subakuten Encephalosen und Encephalitiden	454
7. Meningismus bei akuten Infektionskrankheiten (Pneumonie, Pyelitis, Typhus, Pertussis, Grippe usw.)	455
8. „M. serosa“ bei chronischen Infektionskrankheiten (Lues Tbc. usw.)	459
9. beim Rheumatismus verus	465
IV. Physikalisch bedingte M. nach	
1. einfacher Lumpalpunktion	466
2. Lufteinblasung zur Encephalographie	467
3. Schädeltrauma	468
4. Insolation	470
Anhang: Akute meningitische Zustände bei Schädelmißbildungen	471
V. Die Ultra-Virus-Meningitiden (U.V.M.)	472
1. Primäre Formen: Die Meningitis ist zur Diagnose obligat	476
a) M. bei der HEINE-NEDINSchen Krankheit	476
b) Schweinehüterkrankheit (maladie des jeunes porchers)	499

¹ Aus der Universitätskinderklinik Zürich (Direktor: Professor G. FANCONI).

	Seite
c) Idiopathische, gutartige mononukleäre M. mit	
α) akutem Verlauf	502
β) subakutem Verlauf	511
Anhang: GUILLAIN-BARRÉsches Syndrom (Radiculomeningitis mit albumino- cytologischer Dissoziation)	522
2. Die sekundären Formen der Ultra-Virus-Meningitis	
a) M. bei Mumps	526
b) M. bei Masern	532
c) M. bei Röteln	532
d) M. bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber	533
e) M. nach Pockenschutzimpfung	534
f) M. bei Varicellen	535
g) M. bei Herpes febrilis und zoster	536
h) M. bei Lymphogranuloma inguinale	541
i) M. bei Myalgia acuta epidemica	541
k) M. nach Einschußkörperchenconjunctivitis	542
Anhang: M. bei Scharlach	543
Schlußbetrachtung	544

Literatur.

- ABEGG: Epidemiologisches über die Kinderlähmung in Zürich (noch nicht publiziert).
- ABEL: A propos des méningites vermineuses. *Rev. méd. Est* **53**, 451 (1925).
- et BRANAS: Méningite grave d'origine ascaridienne. *Arch. Méd. Enf.* **28**, 426 (1925).
- KISSEL et SIMONIN: Syndrome de Guillain-Barré consécutif à une angine phlégmoneuse. *Rev. méd. Est* **62**, 350 (1934).
- ABRAMSON: Acute lymphocytic Meningitis. *Arch. of Neur.* **31**, 1235 (1934).
- AIELLO: La reazione del triptophano nel liquido cefalorachidiano *Riforma med.* **43**, 35 (1927) und *Scritti med. onore Jemma. Milano* 1934.
- AKASAWA: Méningite lymphocytaire bénigne aiguë. *J. of orient. Med.* **20**, 31 (1934).
- ALAJOUANINE: Polyradiculo-névrite aiguë généralisée avec diplégie faciale et paralysie terminale des muscles respiratoires; dissociation albumino-cytologique. *Étude anatomo-clinique. Revue neur.* **64**, 955 (1935).
- ALDER: Beobachtungen bei der epidemischen Kinderlähmung 1936. *Schweiz. med. Wschr.* **1937**, 1068.
- ALLEN and SPENCER: Acute aseptic meningitis. *Med. J. Austral.* **1935**, 275.
- ALOIN: Des méningites lymphocytaires d'origine otitique. *J. Méd. Lyon* **1926**, 579.
- ALPERS: *Zit. bei DEMME.*
- AMITRANO: Meningite subacuta consecutiva a pertosse. *Pediatr. Riv.* **42**, 68 (1934).
- ANDERSEN u. WULFF: Folgezustände von idiopathischer Meningitis. *Acta path. (Københ.)* **1930**, 21.
- — Méningite aiguë séreuse idiopathique bénigne. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 1355 (1930).
- ANDRÉ-THOMAS et LAFLOTTE: Méningite aiguë avec herpès chez un syphilitique. *Paris méd.* **83**, 280 (1932).
- ANGELINI: Osservazioni cliniche di meningite linfocitaria benigna. *Atti 16° Congr. ital. Pediatr.* **1938 II**, 287.
- ANNECHINO: Grave sindrome meningea da esagerata irradiazione solare in un bambino. *Atti 13° Congr. ital. Pediatr.* **1929**, 574.
- ANSAY: Contribution à l'étude du syndrome polyradiculo-névritique de GUILLAIN-BARRÉ chez l'enfant. *C. r. Soc. belge Neur.* **1936**.
- ANTONI: Sur les méningites bénignes accumulées. *Revue neur.* **1925 II**, 811.
- ANTOS: Epidémie de méningites bénignes lymphocytaires. *Čas. lék. česk.* **71**, 421 (1932).
- APERT: Deux cas de méningite lymphocytaire bénigne. *Presse méd.* **1931**, 1319.
- ARMSTRONG and DICKENS: Benign lymphocytic choriomeningitis. *U. S. publ. Health Rep.* **50**, 831 (1935).
- and LILIE: Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by virus encountered in studies of 1933 St. Louis encephalitis epidemics. *U. S. publ. Health Rep.* **49**, 1019 (1934).

- ARMSTRONG and WOOLEY: Studies on origin of newly discovered virus which causes lymphocytic choriomeningitis in experimental animals. U. S. publ. Health Rep. **50**, 537 (1935).
- Benign lymphocytic choriomeningitis. Laboratory studies with the virus and their possible bearing on the infection in man. (U. S. publ. Health Serv.). J. amer. med. Assoc. **109**, 410 (1937).
- AYCOCK u. LUTHER: Zit. nach BIRAUD et DEUTSCHMANN. Rapp. épidem. de la section d'hygiène, de la S. d. N. **14**, 207 (1935).
- BAIRD and RIVERS: Relation of lymphocytic choriomeningitis to acute aseptic meningitis (WALLGREN). Amer. J. publ. Health **28**, 47 (1938).
- BALDENWECK, ROUËCHE et LÉVY DECKER: Suppuration nasale et méningite lymphocytaire. J. Méd. Paris **53**, 443 (1933).
- BALO: Die unsichtbaren Krankheitserreger. Filtrierbare Vira. Berlin: S. Karger 1925.
- BAMATTER: Gehäuftes sporadisches Auftreten von bulbopontinen Formen der Kinderlähmung. Arch. Kinderheilk. **101**, 193 (1934).
- Remarques quant au pronostic de certains états convulsifs. Verh. schw. Ges. f. Päd. Genf. Juni 1939.
- BARBIER: a proposito degli episodi meningitico-tubercolari transitori. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1914**, 252.
- BARRET: Zit. bei KOLLMANN. Arch. Kinderheilk. **82**, 150 (1927).
- BASTOS: Meningite aguda linfocitaria benigna. Revue neur. Sao Paolo **1934**, 41.
- BAUDOIN et LEREBOUILLET: Un cas de méningite aseptique traumatique. Paris méd. **1930**, 545.
- BAUMANN: Bemerkungen zum Vortrag BIRK: Über das sog. Prodromalstadium der spinalen Kinderlähmung. Mschr. Kinderheilk. **68**, 78 (1937) (Dtsch. Ges. Kinderheilk. Würzburg **1936**).
- BAYER: Der Liquor cerebrospinalis bei Keuchhusten. Klin. Wschr. **1935 II**, 1032, 1581.
- BERGER: Arthritis und Tuberkulose. Erg. inn. Med. **53**, 937 (1937).
- BÉRAUD: Reaction méningée curable, par exposition prolongée au soleil chez un nourrisson de 5½ mois. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **26** (1928).
- BERKESY: Über Fälle von epidemisch auftretender Meningitis serosa im Sommer 1931 in Szeged. Wien. klin. Wschr. **1932 II**, 879.
- BERNARD, DREYFUSS-SÉE et MORIN: Sur un cas de méningite lymphocytaire bénigne. Forme hyperlymphocytaire d'emblée. C. r. Congr. franç. Méd. **1937**, 28.
- BERNARD et FRÉMAUX: Les méningites aiguës lymphocytaires bénignes. J. Sci. méd. Lille **48**, 457 (1930).
- BEUMER: Cystizerkenmeningitis. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 876.
- BEUTER: Vers intestinaux. Loire méd. **1922** (zit. bei KOLLMANN).
- BIRCHER: Über Mumps-Meningitis. Diss. Zürich 1923.
- BLOEDORN: Benign lymphocytic meningitis. Med. Ann. distr. Columbia **1932**, 203.
- BOCK: Über den Nachweis von Tryptophan in der Rückenmarksflüssigkeit bei Meningitis tbc. Mschr. Kinderheilk. **65**, 41 (1936).
- BODE: Differentialdiagnose der Meningitis tbc. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 54.
- VAN BOGAERT et MAERE: Les polyradiculonévrites crâniennes bilat. avec dissoc. alb.-cyt. J. belge Neur. **1938**, Nr 4.
- TEN BOKKEL HUIJINK: Zit. bei CRUCHET, La méningite tuberculeuse. Congr. franç. Méd. **24e** sess. **1936**.
- BONADA u. PEREIRA: Zit. bei ROCH, Méningites aiguës bénignes de l'adulte. Congr. franç. Méd. **24e** Sess. **1936**.
- BOUCHET: Relation sur la pseudo-typho-méningite des porchers. Annecy, Impr. Hérisson 1914.
- BOUCHUT et BERNHEIM: Le syndrome méningé dans l'urémie. J. Méd. Lyon **1922**, 271.
- BOUET: Méningite traumatique aseptique. Hosp. tid. **76**, 793 (1933).
- BOULABIAS: Zit. bei KOLLMANN. Arch. Kinderheilk. **82**, 150 (1927).
- BOURGES: Troubles nerveux dans 2 cas de lombricose intestinale. Arch. méd. et pharmacol. **111**, 312 (1931) (zit. bei KOLLMANN).
- BOWDEN u. Mitarbeiter: Nature **138**, 1051. Zit. bei LÉVADITI et LÉPINE; Les ultravirus des maladies humaines, p. 151. Paris: A. Maloine 1938.

- BRAITHWAITE and INNES: Epidemic meningitis minor. *Brit. med. J.* **1931**, 567.
- BREGMANN et KRUKOWSKI: Sur les formes curables de la méningite purulente d'origine traumatique. *Encéphale* **26**, 110 (1931).
- BRIGGS: Meningoencephalitis following rubeola. *J. of Pediatr.* **7**, 609 (1935).
- BROGSITTER: Ein Beitrag zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. *Fol. haemat. (Lpz.)* **31**, 161 (1925).
- BRUYNOGHE: La méningite séreuse non tuberculeuse. *Rev. méd. Louvain* **1930**, 321.
- BURROW: *Arch. int. Med.* **1931**, 48. Zit. bei FANCONI: Das lymphatische System vom klinisch-pädiatr. Standpunkt aus. *Schweiz med. Wschr.* **1936**, 373.
- BYRIALSEN: Meningitis serosa nach Pockenimpfung. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1933**, 51.
- CAIN, GAUTIER et MEYER: Pleurésie séro-fibrineuse et arthrite aiguë non tuberculeuse consécutives à une méningite lymphocytaire curable. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1933**, 1174.
- CALVINO: Le meningiti traumatiche benigne. *Atti 16° Congr. ital. Pediatr.* **1938 II**, 265.
- CAMNER et CAMNER: Sur les méningites lymphocytaires curables. *Bull. Soc. Pédiatr. Iasi* **6** (1935).
- CAMPANACCI u. Mitarbeiter: Le meningiti acute linfocitarie benigne. *Giorn. Clin. med.* **13**, 954 (1932).
- CANTONE: Meningiti linfocitarie benigne. *Minerva med. (ital.)* **23**, 796 (1932).
- CASSOUTE et MARCOU: Ascarides à section méningée. *Pediatrics* **1923**.
- CARTAGENOVA: Le complicazioni meningo-encefalitide da parotite. *Prat. pediatr.* **1930**, 211.
- CATHALA, BERTRAND, BOLGERT et AUSÉPY: Syndrome de GUILLAIN-BARRÉ et oreillons. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **60**, 33 (1936).
- CESTAN et RISER: La ventriculographie cérébrale par pneumorachie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **40**, 953 (1924).
- CHALIER et MARTIN: Le monocyte dans le L.C.R. au cours des états méningés aigus. *Presse méd.* **1935 II**, 1845.
- CHARLEUX: Méningites lymphocytaires bénignes. *J. Méd. et Chir. prat.* **104**, 820 (1933).
— La méningite bénigne des porchers. *Lyon méd.* **157**, 650 (1936).
- CHEDIAK: Concepto actual de las meningitis serosas agudas linfocitarias benignas y puriformes asepticas. *Rev. méd. Cubana* **44**, 1492.
- CHEVALLIER: L'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. *Rev. Path. comp. et Hyg. gén.* **1928**.
- CLÉMENT et KÉTELBANT: Syndrome de GUILLAIN-BARRÉ et varicelle chez un enfant. *J. belge Neur.* **1938**, No 3.
— et SALEMBIEZ: Deux cas de méningite suppurée à streptocoques suivis de guérison chez l'enfant. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **35**, 397 (1937).
- COCHET et FICHET: *Arch. hospit.* **1933**.
- COHEN et VAN WIEN: Granulie froide en 1935. Le liquide cérébro-spinal d'apparence normale injecté au cobaye le tuberculise. GUERISON apparente de l'enfant. Apparition d'un mal de Pott en 1937. *Rev. franç. Pédiatr.* **14**, 66 (1938).
- COLLIS: Acute benign meningitis. *Brit. med. J.* **1935**, 1148.
- COMBY: États méningés curables chez les enfants. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1912**, 604.
— *Arch. Méd. Enf.* **1938**.
- CORDIER u. a.: Méningite lymphocytaire aiguë curable des jeunes sujets. *J. Méd. Lyon* **12**, 98 (1931).
- COSTA-BERTANI: Meningitis linfocitarias, benignas chloruremicas con disociacion citoalbuminosa. *Semana méd.* **1932 II**, 252.
- CRUCHET: La Méningite tuberculeuse est-elle curable? *Congr. franç. Méd. 24e sess., Rapp. I. Paris: Masson & Cie.* 1936.
- DAGNELIE: Polyradiculonévrites avec dissociation alb.-cyt. *J. belge Neur.* **1938**, Nr 4.
- DECHAUME: Tödlicher Fall von GUILLAIN-BARRÉScher Krankheit. *Revue neur.* **1**, 403 (1932).
- DEGKWITZ: Bemerkungen zu den Arbeiten von BAYER über Keuchhusten. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1364.
- DELILLE, WOLINETZ et BARBERRY: Méningite ourlienne primitive sans localisation parotidienne ni sous-maxillaire. *Presse méd.* **1937 II**, 1616.
- DENME: Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. München: J. F. Lehmann 1935.
- DENOLE: La maladie des jeunes porchers. *Rev. méd. Suisse rom.* **54**, 655 (1934).

- DEREUX: Trois cas de méningite lymphocytaire curable. *J. Méd. Paris* **50**, 51 (1931).
 — A propos d'un cas anormal de Poliomyélite chez une enfant. *J. belge Neur.* **1938**, No 3.
- DICKENS: Aseptic lymphocytic meningitis. *U.S.nav. med. Bull.* **30**, 362 (1932).
 — Aussprache zum Referat ARMSTRONG and WOOLEY. *Amer. J. med. Assoc.* **109**, 410 (1937).
- DIOS UGARTE: Meningitis lymphocytaria durch Würmer hervorgerufen. *Pediatr. españ.* **23**, 370 (1934).
 — et FEIJOO: Meningitis bei Parotitis. *Arch. españ. Pediatr.* **19**, 577 (1935).
- DOLESCHALL, v. u. PAUL: Zur Frage der Meningitis serosa epidemica. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 341 (1936).
- DOPTER: De la méningite dans la parotite épidémique. *Paris méd.* **1910**, No 2.
- DRAGANESCO, FAÇON u. a.: Nouveau cas de syndrome de GUILLAIN-BARRÉ. *Revue neur.* **38**, 806 (1931).
- DRAPER: Significant problems in acute anterior poliomyelitis. *J. amer. med. Assoc.* **97**, 1139 (1931).
- DREIFUSS: Tbc. Bazillen im Liquor ohne allgemeine Meningitis. *Schweiz. med. Wschr.* **1935** **1**, 163.
- DRÜNER: Infektion der Meningen nach Lumbalpunktion. *Münch. med. Wschr.* **1929** **II**, 1594.
- DUBBERSTEIN: Beitrag zur Klinik der Meningitis aseptica purulenta. *Dtsch. Z. Chir.* **233**, 62 (1931).
- DUFOUR: Du liquide céphalo-rachidien dans un cas d'insolation. *C. r. Soc. Biol. Paris* **66**, 209 (1909).
 — et GIROUX: Aseptische Meningitis bei Scharlach. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **22**, 799 (1905).
- DUPRÉ: Du méningisme. *Congr. Lyon. 2e séance, Manuel méd.* **3**.
- DURAND, GIROUD, LARRIVÉ et MESTRALLET: Transmission expérimentale à l'homme de la maladie des porchers. *C. r. Acad. Sci. Paris* **203**, 830 (1936).
 — — — Receptivité des animaux au virus de la maladie des porchers. *C. r. Acad. Sci. Paris* **203**, 957 (1936).
 — — — Virulence des humeurs dans la maladie des porchers. *C. r. Acad. Sci. Paris* **203**, 1032 (1936).
 — — — Etudes sur la maladie des porchers. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **26**, 213, 228 (1937).
- ECKSTEIN: Encephalitis im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **36**, 494 (1929).
 — Epidemische Meningitis serosa. *Klin. Wschr.* **1931** **I**, 22.
 — Epidemische Meningitis serosa. *Z. Kinderheilk.* **50**, 564 (1931).
 — HOTTINGER u. SCHLEUSSING: Über die Beziehungen der Meningitis serosa epidemica zur Poliomyelitis bzw. Encephalitis epidemica. *Z. klin. Med.* **118**, 98 (1931).
- EGGERS u. PULIDO: Gutartige aseptische Meningitis. *Rev. child. Pediatr.* **4**, 380 (1933).
- ESCHBACH: Zit. nach ROCH: Les méningites aiguës bénignes de l'adulte. *24e Congr. franç. Méd.* **1936**, 65.
- EUZIÈRE, VIDAL et MAS: Méningite lymphocytaire aigue bénigne d'origine otitique. *Presse méd.* **1934** **II**, 1316.
- FADER: *Science (N.Y.)* **82**, 42 (1935).
- FANCONI: Die Askariden als Krankheitserreger. *Schweiz. med. Wschr.* **1924** **I**, 434.
 — Über azetonämische Krämpfe im Kindesalter. Bedeutung der Hypoglykämie. *Jb. Kinderheilk.* **142**, 2 (1934).
 — Zur Diagnose und Therapie hydrocephaler und verwandter Zustände. *Schweiz. med. Wschr.* **1934**, 214.
 — Über abakterielle Meningitiden. *Schweiz. med. Wschr.* **1938**, 929.
 — u. GOLDSMITH: Statistische Zusammenstellung der Fälle von Poliomyelitis, Encephalitis lethargica, Encephalitis acuta, Meningitis aseptica u. FEERSche Neurose, welche in den Jahren 1911—33 im Kinderspital Zürich behandelt wurden. *Schweiz. med. Wschr.* **1935**, 866.
- FATZER: Zur Frage der Meningitis serosa und der Maladie des jeunes porchers. *Schweiz. med. Wschr.* **1937**, 709.
- FAUST: Chickenpox meningitis and encephalitis. *Arch. of Pediatr.* **55**, 29 (1938).

- FEER: Diagnostik der Kinderkrankheiten, 4. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- FERRARI: Un caso di reazione meningea da ascaridi. *Giorn. Clin. med.* **14**, 745 (1933).
- FERRU: A propos de méningites lymphocytaires bénignes. *Rev. méd. Centre Ouest* **4**, 48 (1932).
- FISSINGER, MICHAUX et HERBAIN: Contribution à l'étude des méningites toxiques. *Bull. méd. Hôp. Paris* **1930**, 775.
- — — Les troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique. *Rev. Méd.* **47**, 819 (1930).
- FINDLAY, ALCOCK and STERN: The virus aetiology of one form of lymphocytic meningitis. *Lancet* **1936 I**, 650.
- FINKELSTEIN: Zur Entstehungsweise seröser Meningitiden bei tbc. Kindern. *Berl. klin. Wschr.* **1914**, 1164.
- FLECK u. HÜCKEL: Zur Klinik u. Pathologie des Hitzschlages. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **117**, 113 (1931).
- FLEXNER and LEWIS: *J. amer. med. Assoc.* **53**, 1639, 1913 (1909).
- FOURNOY: Paralyse générale chez une oxycéphalique. *Nouv. iconogr. Salpêtrière* **28**, 15 (1918).
- FOERSTER: Zit. bei PETTE: Encephalographische Erfahrungen. *Z. Neur.* **72** (1921).
- Zit. bei CRUCHET. *Congr. franç. Méd.* 24e sess., Rap. I, **1936**, 222.
- FORNARA: Contributo allo studio delle meningo-radicoliti. *Clin. pediatr.* **9**, No 5 (1927).
- Le reazioni meningee puriformi asettiche. *Clin. pediatr.* **9**, H. 1 (1927).
- Le meningiti serose acute apparentemente primitive. *La Clin. ped.* **13**, 704 (1931).
- Discussione alla comunicazione di Viridis e Frontali. *Atti 160° Congr. ital. Pediatr.* **1938 II**, 283.
- FORSTER: Eine einfache Methode, dem Blutbild gleichwertige Liquorzellen zu erhalten. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1453.
- Zur Technik des Liquorzellbildes. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1877.
- FOURNAUD: La méningite aiguë lymphocytaire bénigne. Thèse Paris **1931**.
- FRANÇOIS et VAGUE: Coma diabétique et méningite à lymphocytes. *Presse méd.* **1935**, 370.
- FREY: Lumbalpunktion bei Urämie. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **1912**, 623.
- FRIBOURG-BLANC: Réactions méningées au cours des sinusites d'origine dentaire. *J. des Prat.* **1928**, 193.
- FRISCH: Über tuberkulöse Kopfschmerzen. *Beitr. Klin. Tbk.* **49** (1922).
- FROMMEL: Que penser de l'importance de la méningite sérique consécutive à l'injection de sérum par voie intrarachid. au cours des méningites à polynucléaires? *Schweiz. med. Wschr.* **1927 II**, 873.
- FRONTALI: Meningiti abatteriche con polinucleosi. *Atti 160° Congr. ital. Pediatr.* **1938 II**, 277.
- e RADICI: Ricerche sul virus poliomieltico. *Atto 40° Congr. nazionale Neurobiol. Milano* **1932**.
- FUKUSHIMA and MATSUMOTE: Statistic of 298 cases of infantil lead poisoning. *Orient. J. Dis. Infants* **3** (1928).
- GARD: Epidemie im Distrikt Bohus. *Off. intern. d'Hyp. publ.* **1927**, 269.
- GAUTIER: Un cas de méningite vermineuse. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **39**, 429 (1923).
- Les méningites puriformes aseptiques d'origine vermineuse. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **1929** No 6.
- et GUDDER: Les méningites vermineuses. *Rev. méd. Suisse rom.* **43**, No 9 (1923).
- DE MORSIER et BRON: Le syndrome de GUILLAIN-BARRÉ et STROHL chez l'enfant. *Rev. franç. Pédiatr.* **14**, 247 (1938).
- et PEYROT: A propos d'un cas de méningite aiguë lymphocytaire bénigne. *Rev. mé Suisse rom.* **51**, 19 (1931).
- GEORGI, PACHE et URECH: La maladie des Porchers. *Helvet. med. Acta* **5**, 299 (1932).
- GIBBENS: Acute aseptic meningitis. *Lancet* **1931 II**, 12, 219.
- GINSBURG: Acute aseptic meningitis. *J. Mt. Sinai Hosp.* **1935 II**, 165.
- GIRAUD et BOCCA: *Pediatria* **1923** 85.
- GIRBAL: Les pseudoméningites vermineuses de l'enfant. *Gaz. Hôp.* **95**, 373 (1922)

- GIROUD et BOUDOURESQUES: 2 cas de polyradiculonévrite avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien (Syndrome de GUILLAIN-BARRÉ). Bull. Soc. Pédiatr. Paris **35**, 287 (1937).
- Radiculonévrite avec dissoc. alb.-cyt. du liquor chez l'enfant. J. belge Neur. **1938**, Nr 3.
- GLANZMANN: Die nervösen Komplikationen der Varizellen, Variola und Vakzine. Schweiz. med. Wschr. **1927**, 145.
- Das lymphämoide Drüsenfieber. Abh. Kinderheilk. Beih. 25 z. Jb. Kinderheilk. **1930**.
- Einführung in die Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1939.
- u. HELLER: Beiträge zur Kenntnis der gutartigen aseptischen eitrigen Meningitis im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **1936**, 541.
- GOLDSMITH: Eine statistische Zusammenstellung der Fälle von Poliomyelitis, Encephalitis und Meningitis aseptica des Kinderspitals Zürich von 1911—1933. Diss. Zürich 1935.
- GORDON and ABRAHAMS: Case of acute aseptic meningitis. Lancet **1933 I**, 903.
- GORINI: Sopra un caso di sindrome meningea a reazione linfocitica di natura non determinata. Clin. pediatri. **12**, 1008 (1930).
- GORTER: Über Meningitis. Mschr. Kindergeneesk. **1**, 251 (1932).
- GOWAR: 2 cases of acute aseptic meningitis. Lancet **1933 I**, 1071.
- GRACOSKI: Sur les méningites lymphocytaires simulant la méningite tbc. Bull. Acad. Méd. Roum. **1** (1936).
- GRASSI: Le meningiti acute asuppurative benigne. Arch. ital. Pediatr. **6**, 333 (1938).
- GRATIA: La Nature des Ultravirus. Bei LEVADITI et LÉPINE; Les Ultravirus des maladies humaines, p. 109. Paris: A. Maloine 1938.
- GRAVIER: Méningite lymphocytaire aiguë curable. Lyon méd. **147**, 396 (1931).
- GRAY: Streptococcic Meningitis. Report of a case with recovery. J. amer. med. Assoc. **105**, 92 (1935).
- GREPPI: Meningite „da inquinamento“? in lattante con tetano dopo vaccinazione. Boll. Soc. ital. Pediatr. **1932**, 373.
- GRIFFI: Manifestazione nervose da elmintiasi. Policlinico **29**, 292 (1922).
- GROER, v.: Zur Kenntnis des Meningoencephalismus. Z. Kinderheilk. **21**, 220 (1919).
- GROSS u. GLANZMANN: Zur Frühdiagnose, Klinik und Serumtherapie der epidemischen Kinderlähmung. Schweiz. med. Wschr. **1936**, 961.
- GROSSER: Über aseptische Meningitis und meningale Encephalitis. Mschr. Kinderheilk. **57**, 452 (1933).
- GRÜN: Über benigne fieberhafte lymphocytäre Meningitis unbekannter Ätiologie. Arch. klin. Med. **172**, 429 (1932).
- GSELL: Differenzierung der serösen Meningitis. Helvet. med. Acta **4**, 857 (1937).
- Meningitis serosa bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1759.
- Abortive Poliomyelitis. Leipzig: Georg Thieme **1938**.
- GUDER: Les méningites vermineuses. Thèse de Genève **1923**.
- GÜNTHER: Über akute aseptische Meningitis. Jb. Kinderheilk. **128**, 127 (1930).
- Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom. Erg. inn. Med. **40**, 40 (1931).
- GÜTTINGER: Die idiopathische aseptische Meningitis aus der medizinischen Klinik Zürich von 1923—1935. Diss. Zürich 1937.
- GUGLIELMINI e MOLINARI: L'ascaridiasi nell'infanzia. Pediatr. prat. **12**, 163 (1935).
- GUILLAIN: Radiculo-névrite avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. Arch. of Neur. **36**, 675 (1936).
- et ALAJOUANINE: Sur le syndrome de radiculo-névrite aiguë curable avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. Etud. neur., 4e sér. Paris: Masson & Cie. 1930.
- et BARRÉ: Quelques remarques sur notre syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Revue neur. **65**, 573 (1936).
- et BAUMGARTNER: Etat méningé à début comateux. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1912**, 591.
- et GARDIN: Acad. de Méd. **14**, No 3 (1922).
- et KREIS: Deux cas de polyradiculonévrite avec hyperalbuminose du liquor sans réaction cellulaire. Paris méd. **1937**.
- et RICHET: Etude sur une maladie infectieuse caractérisée par de l'ictère et un syndrome méningé. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1910**, 289.

- HAAM and D'AUNOY: J. amer. med. Assoc. **106**, 1642 (1936).
- HADORN: Beiträge zur Kenntnis der Maladie des jeunes porchers. Schweiz. med. Wschr. **1938**, 375.
- u. STREIT: Betrachtung über die Poliomyelitisepidemie im Jahre 1937. Praxis, schweiz. Rdsch. **1939**, 49.
- HÄSSLER: Klinischer Bericht über 165 Fälle von spinaler Kinderlähmung der Leipziger Epidemie von 1927. Mschr. **42**, 202 (1929).
- Die sogenannte aseptische Meningitis. Med. Welt **1934**, 1658.
- HAGI PARASCHIV et VISINEANU: Contribution à l'étude des méningites aiguës à lymphocytes rapidement curables. Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest **12**, 268 (1930).
- HALLÉN: Encephalitis nach Röteln. Nord. med. Tidskr. **1938**, 54.
- HANKE: Über aseptische eitrige Meningitis nach Unfall. Dtsch. Z. Chir. **129**, (1930).
- HANNS: Observation de 2 cas de réaction méningée d'origine inconnue. Soc. méd. Bas-Rhin **1929**, 148.
- et MONIATTE: Méningite aiguë curable. Soc. méd. Bas-Rhin. **1936**.
- HARA: Zit. bei Kato. Amer. J. Dis. Childr. **44**, 569 (1932).
- HARASKA u. KRAUS: Zit. bei ROCH: Les méningites aiguës bénignes de l'adulte. 24e Congr. franç. Méd., Rapp. I, **1936**, 103.
- HARTMANN, zit. bei KOLLMANN: Arch. Kinderheilk. **82**, 150 (1927).
- HARVIER et DECOURT: C. r. Soc. Biol. **89**, 468 (1923).
- HASSMANN: Beitrag zur Kenntnis der akuten aseptischen Meningitis. Z. Kinderheilk. **53**, 612 (1932).
- Bemerkungen zur Arbeit von GROSSER: Über aseptische Meningitis. Mschr. Kinderheilk. **58**, 362 (1933).
- HECHT: Acute infective polyneuritis in childhood. J. of Pediatr. **11**, 743 (1937).
- HEIMANN: Schweiz. Arch. Neur. **17**, 19 (1927).
- HEMPELMANN: Acute epidemic encephalitis in St. Louis. J. of Pediatr. **13**, 724 (1938).
- HENSEN: Ein Fall von Sehnervenatrophie durch Bandwurmtoxine. Z. Augenheilk. **1919**.
- HERGESELL: Histol. Untersuchungen zur Frage der M. serosa. Z. Neur. **148**, 478 (1933).
- HERNANDEZ: Acute aseptic meningitis. J. nat. med. Assoc. **27**, 115 (1935).
- HERRMANN: Liquorveränderungen nach Lufteinblasung. Fortschr. Röntgenstr. **29**, 380 (1922).
- HERZ: Zur Frage der Spirozidschädigung. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1483.
- Akute aseptische Meningitis. Mschr. Kinderheilk. **50**, 233 (1931).
- HILMI: Seröse Meningitis. Mschr. Kinderheilk. **61**, 187 (1935).
- HIRAI: Meningism of sucklings in Japan from lead poisoning. Arch. of Pediatr. **44**, (1927).
- HISSARD: Zit. bei ROCH. 24e Congr. franç. Méd. **1936**, Rapp. I.
- HOCII: Über Meningitis unbekannter Ätiologie. Psychiatr.-neur. Wschr. **1930 I**, 468.
- HOESCH: Über epidemische lymphocytäre Meningitis. Zbl. inn. Med. **56**, 401 (1935).
- HOFMEIER: Zur Differentialdiagnose von Krämpfen im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **6**, 251 (1935).
- HOLLMANN: Meningitis serosa und Neuritis als Symptom hyperergischer Tuberkulose und chronischer Sepsis. Z. klin. Med. **130**, (1936).
- HOLTZ: Mumpsmeningitis. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 536.
- HOPPE: Meningitis haemorrhagica nach Insolation. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 133.
- HÜBSCHMANN: Bemerkungen zur Entzündungslehre. Klin. Wschr. **1939 I**, 297.
- ISSLER, ANSCEL: Le taux des chlorures du liquide céphalo-rachidien dans les méningites. Thèse de Genève **1938**.
- JACCIA: Sulla riproduzione sperimentale dell'eruzione erpetica nell'uomo e sulla cosiddetta meningite erpetica. Riv. Neur. **1934**, 507.
- JACOB: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1930**, 429.
- JANBON: Etude statistique des manifestations nerveuses et méningées dans la maladie ourlienne. Montpellier méd. **8**, 333 (1935).
- JASINSKI: Meningoencephalitis bei Verlaufe der epidemischen Parotitis. Pediatr. polska (1935).
- Mumpsmeningitis- und meningoencephalitis bei Kindern. Z. Kinderheilk. **57**, 661 (1935).
- JENNY: Über Myalgia epidemica. Schweiz. med. Wschr. **1938**, 1092.

- JOHANNSEN: Gutartige Meningitis als Komplikation von Mumps. Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1403.
- Drüsenfieber mit seröser Meningitis. Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 269 (1931).
- JOHNS: Brit. med. **1912**, 181.
- JOSIPOVICI: Contribution à l'étude des méningites aiguës lymphocytaires bénignes de l'enfant. Thèse de Paris **1935**.
- JOSS: Über einen Fall von schleichender Kohlenoxydvergiftung beim Säugling. Jb. Kinderheilk. **145**, 81 (1935).
- JOUSSET: Zit. nach CRUCHET. Congr. franç. Méd. 24e séss., **1936**, Rapp. I.
- JOVANOVITCH et ROUDIVITCH: Deux cas de méningites lymphocytaires aiguës. Vojnosanitetski Glasnik **1930**, 56.
- KAFKA: Die Liquordiagnostik der Hirntumoren. Internationaler Neurologenkongreß Bern 1931, S. 66.
- KANEKO-AOKI: Zit. nach MASE. Orient. J. Dis. Infants **17** (1935).
- KANO, KIMURA und ISOTANI: Four cases of purulent aseptic meningitis and a successful experiment of causing an inflammation of the brain in a rabbit, injecting with the cerebrospinal fluid of the patient. Orient. J. Dis. Infants. **16** (1934).
- KAPLAN: Zbl. Neurol. **75**, 54 (1935).
- KATO: Lead meningitis in infants. Amer. J. Dis. Childr. **44**, 569 (1932).
- KAULBERSZ-MARYNOWSKA: Contributo sulle meningiti purulente abacteriche. Atti 160^o Congr. ital. Pediatr. **1938 II**, 252.
- KECHT: Zur Differentialdiagnose zwischen lymphocytärer Meningitis und multipler Sklerose. Klin. Wschr. **1932 I**, 1031.
- KIMURA: Ein Fall von Meningitis serosa nach Varizellen. J. of orient. Med. **21** (1934).
- KITZULESCU et HOROWITZ: Asupuraunui caz de meningita linfocitara vindecata. Romania med. **11**, 39 (1933).
- KNAUER: Gehört die akute aseptische Meningitis zu den Encephalitis-Erkrankungen? Klin. Wschr. **1952 I**, 449.
- KNOPF: Tuberkulotoxische Meningitis. Mschr. Kinderheilk. **73**, 82 (1938).
- KOEFOED: Über Meningitis serosa im Anschluß an Parotitis epidemica. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1934**.
- KOLAGO u. POPOWSKI: Über parotitische Meningitis. Pediatr. polska **12** (1932).
- KOLLMANN: Durch Eingeweidewürmer hervorgerufene schwere Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems. Arch. Kinderheilk. **82**, 150 (1927).
- KON: Un cas de méningite purulente chez un nouveau-né. Warsaw. Czas. lek. **14** (1937).
- KOPLICK: Disease of Infancy and Childhood, 3. Aufl., p. 313.
- KOSCHUCHAROFF: Über das Vorkommen einer Infektion des Zentralnervensystems beim Lymphogranuloma inguinale. Klin. Wschr. **1938 I**, 876.
- KOSTITCH-JOKSITCH: Ein Fall von gutartiger lymphocytärer Meningitis bei einem ganz jungen Säugling. Med. Pregl. **6**, 283 (1931).
- KOUSMINE: Zwei Fälle von Myelitis nach Mumps und Masern. Schweiz. med. Wschr. **1934**, 235.
- KOSTITCH-JOKSITCH: Ein Fall von gutartiger lymphocytärer Meningitis bei einem ganz jungen Säugling. Med. Pregl. (serb.-kroat.) **6**, 283 (1931).
- KOUSMINE: Zwei Fälle von Myelitis nach Mumps und Masern. Schweiz. med. Wschr. **1934**, 235.
- KOWARSKI: Über Meningitis serosa. Jb. Kinderheilk. **69**, 105 (1928).
- KOZIMA: A case of scarlet fever with meningismus. Orient. J. Dis. Infants **8** (1930).
- KRABBE: Benigne lymphocytäre Meningiter. Bibl. Laeg. (dän.) **121**, 511 (1929).
- Meningiti linfocitarie benigne. Rass. internaz. Clin. **11**, 168 (1930).
- KÜHN: Zit. nach PETTE, Handbuch der Neurologie, Bd. 10, S. 378.
- LAFFORGUE: Über Wurmmeningitis. Presse méd. **1923**; Soc. méd. Toulouse **1923**.
- LANCELIN: Über Wurmmeningitis. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1922**, 1369.
- LANDOUSY: Zit. nach BERGER. Erg. inn. Med. **53** (1937).
- LANGE: Meningites pseudo-tuberculosas. Rev. Assoc. Paulista Méd. **1932**, 191.
- Gehäufte aseptische Encephalomeningitiden in Schlesien. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1345.
- DE LANGE: Neurologische Säuglinge. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1931 I**.

- DE LANGEN: Encephalopathic and meningitis due to lead poisoning among children in Java. Meded. Dienst Volksgezdh. Nederl.-Indie. **23**, 111 (1934).
- LANGHANS: Zur Frage der Askaridintoxikation. Z. Kinderheilk. **39**, 344 (1925).
- LARUELLE et MASSON: Remarques à propos du syndrome polyradiculo-névritéique de GUILLAIN-BARRÉ. C. r. Soc. belge Neur. **68**, 893 (1937).
- LAUBRY et FOY: Syndrome méningé avec polynucleose rachidienne d'origine indéterminée. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1910**, 230.
- LAURENT: Helminths as a cause of meningitis. Brit J. Childr. Dis. **28**, 296 (1931).
- DE LAVERGNE, KISSEL et SIMONIN: Epidémie hospitalière d'infection herpétique s'étant révélée à l'occasion de ponctions lombaires. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1934**, 200.
- LEBLAYE: Méningite lymphocytaire aiguë. Rev. méd. Centre-Ouest **4**, 9 (1932).
— Un cas de méningite lymphocytaire aiguë suivie d'amnésie. Rev. méd. du Centre-Ouest **6**, 166 (1934).
- LEBON: (Über Wurmmeningitis). J. connaiss. Méd. et Pharm. **1863**.
- LEMERRE: Meningitis lymphocytaria acuta. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1930**, 433.
- LÉPINE, s. LEVADITI et LÉPINE: Les Ultravirus des maladies humaines. Paris A. Maloine 1938.
— MOLLARET et KREIS: C. r. Acad. Sci. Paris **1937**, 1846.
- LÉRI et LIÈVRE: A propos des méningites aiguës à lymphocytes non tuberculeuses. Sur un cas de méningite lymphocytaire passagère avec herpès. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1930**, 1256.
- LESNÉ et BOQUIEN: Méningites lymphocytaires curables chez l'enfant. 24e Congr. franç. Méd. **1936**, Rapp. I, 121.
- LÉVADITI, HARVIER et NICOLAU: C. r. Soc. Biol. **85**, 213 (1921).
— et LÉPINE: Les Ultravirus des maladies humaines. Paris: A. Maloine 1938.
- LEWINSKI: Ascariden als Todesursache bei Kindern. Warsaw. Czas. lek. **6**, 223 (1929).
- LICHTENBERG: The tryptophan-test in Meningitis tbc. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 32 (1932).
- LICHTENSTEIN: Zur Kenntnis der gutartigen aseptischen eitrigen Meningitis. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 54.
- LINDBERG: Über posttraumatische, seröse Meningitis bei Kindern. Hygiea (Stockh.) **23**, 499 (1921).
— Myalgia epidemica im Kindesalter. Acta paediatr. (Stockh.) **19**, 1 (1937).
— Myalgia epidemica und Poliomyelitis. Klin. Wschr. **1938 I**, 532.
- LINSTOW: (Über Wurmmeningitis). Internat. Mschr. Anat. u. Physiol. **1876**.
- LIVIERATO et SIMONETO: Contribution à l'étude de la méningite primitive à lymphocytes. Paris méd. **1936**, 465, Nr 22.
- LÖFFLER: Beitrag zur Maladie des jeunes porchers mit Meningismus. Schweiz. med. Wschr. **1937**, 194.
- LOEWENSTEIN: Zit. nach BERGER, Erg. inn. Med. **53** (1937).
- LOMBARD: Méningites aiguës, puriformes et aseptiques, consécutives aux fractures de la base du crâne chez l'enfant. Mém. Acad. Chir. **63**, 1362 (1937).
- LOPES ALBO: Meningitis linfocitaria aguda benigna. An. Med. int. **3**, 259 (1934).
- LUKSCH: Die Virusformen. Filtrierbare Infektionserreger „Ultravirus“. Prag: Calve 1934.
- MADER: Encephalographische Erfahrungen im Kindesalter. Med. Klin. **1923 II**, 1427.
— Über Liquor und Meningitis. Mschr. Kinderheilk. **73**, 151 (1938).
- MAGNUSSON: Finding of cerebrospinal fluid in Pertussis without neurological complications. Acta paediatr. (Stockh.) **20**, 205 (1938).
— Epidémie nosocomiale de méningites lymphocytaires aiguës, forme subclinique. Acta paediatr. (Stockh.) **20**, 265 (1938).
- MAGGESI: Contributo alla conoscenza delle meningiti pseudotubercolari. Clin. med. ital. **59**, 495 (1928).
- MAHLER: Lähmungen der unteren Extremitäten nach Spirozidbehandlung. Jb. Kinderheilk. **151**, 351 (1938).
- MAIRE et BLOCH: A propos de trois cas de méningites lymphocytaires aiguës bénignes. Arch. Méd. mil. **102**, 915 (1935).
- MANDIÈRE: Zit nach KOLLMANN. Arch. Kinderheilk. **82**, 150 (1927).
- MARCHAND: Convulsions vermineuses et épilepsie. Gaz. Hôp. **1923**.
- MARGULIS: Zur Nosographie und Pathogenese der akuten serösen Meningitiden. Dtsch. Z. Nervenheilk. **97**, 179 (1927).

- MARTIN et DELAUNAY: Méningite purulente primitive à streptocoques hémolytiques guérie par le para-aminophénilsulfamide. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **35**, 382 (1937).
- MARTINELLI: Meningite primitiva da orecchioni. *Pediatr. Riv.* **42**, 1452 (1934).
- MASE: Two cases of aseptic suppurative meningitis. *Orient. J. Dis. Infants* **17** (1935).
- MASSARY, et TOCKMANN: Statistique portant sur 243 militaires atteints d'oreillons soignés à l'hôpital Andral. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1916**, 1935.
- MATHON: Deux cas de polyradiculonévrite avec dissociation albumino-cytologique. *Revue neur.* **41**, 165 (1934).
- MATOSI: Über das Verhalten des Liquorzuckers im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **135**, 174 (1932).
- Die Verbreitung der Askariden in Zürich und Umgebung. *Schweiz. med. Wschr.* **1930**, 941.
- DE MATOS: Meningite aguda linfectaria benigna. *Pediatr. prat.* **3**, 115 (1932).
- MAURIAC: Les formes curables de méningites aiguës avec lymphocytose rachidienne. *Paris méd.* **29**, 326 (1918).
- MEERESSMANN: Deux cas de méningites lymphocytaires de nature indéterminée avec issue favorable. *J. des Prat.* **39**, 581 (1925).
- MIDANA et VERCELLINO: Zit. nach KOSCHUCHAROFF, *Klin. Wschr.* **1938 I**, 876.
- MOLLARET: A propos de la microbiologie de la méningite lymphocytaire bénigne. C. r. Congr. franç. Méd. **1937**, 3.
- et KREIS: Le problème des méningites lymphocytaires curables primitives. Etude critique et notions nouvelles. *Paris méd.* **1938 I**, 125.
- MOLNAR: Über das häufigere Vorkommen von gutartigen disseminierten Myelitiden und Encephalomyelitiden. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 533.
- MONTGOMERY: Mumps meningo-encephalitis. *Amer. J. Dis. Childr.* **48**, 1279 (1934).
- MORETTI: Meningiti criptogenetiche a reperto linfocitario e a decorso benigno. *Riforma med.* **50**, 50 (1934).
- MORQUIO: Méningite tuberculeuse consécutive aux oreillons. *Rev. sud.-amer. Méd. et Chir.* **1931 II**, 269.
- DE MORSIER et STEINMANN: Les Polyradiculonévrites: Forme aiguë curable, Forme à évolution fatale. *Presse méd.* **1936**, Nr 94.
- MOURE et DELINOTTE: Méningite traumatique puriforme aseptique. *Bull. Soc. nat. Chir.* **60**, 1416 (1934).
- MÜLLER: Über Molkereigrippe. *Schweiz. med. Wschr.* **1932**, 840.
- NÄGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- NASSO: Le meningiti nell'infanzia. *Rass. clin.-sci.* **14**, No 6—8 (1936).
- NETTER: Relations entre certaines méningites curables et la poliomyélite. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1912**, 679.
- NEUMANN: Klinik der beginnenden Tuberkulose Erwachsener, S. 209. Berlin: Julius Springer 1923.
- NICKAMIN: Zit. nach CLÉMENT et SALEMBIEZ. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **35**, 401 (1937).
- NICOLAU: Herpès. (Les Ultravirus des maladies humaines, par Lévaditi et Lépine). Paris A. Maloine 1938.
- NOBÉCOURT et BABONNEIX: *Traité de méd. des enfants*, Vol. V, p. 169, 218. Paris: Masson & Cie. 1934.
- et MAILLET: La forme somnolente de l'azotémie du nourrisson, son diagnostic avec la méningite tbc. *Méd. infant.* **17**, 1 (1913).
- NORDWALL: Über Fälle zellulärer aseptischer Meningitis. *Acta psychiatr. (Københ.)* **9**, 285 (1934).
- OLMER u. Mitarbeiter: Méningite aiguë lymphocytaire bénigne récidivante. *Marseille méd.* **1932**, 683.
- OPITZ: Zur Anwendung des Spirozids bei Lymphogranulomatose. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 659.
- OSEKI: Über makroskopische latente Meningitis und Encephalitis bei akuten Infektionskrankheiten. *Beitr. path. Anat.* **52** (1912).
- PADDOCK: Mumps associated with meningitis in identical twins. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 565 (1932).
- PAGNIEZ: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1930**, 434.

- PAISSEAU: Les méningites urémiques. *Rev. Path. et Ther.* **1930**, 207.
- et GREENE: A propos de la dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien au cours de la poliomyélite antérieure. *Arch. med. Enf.* **41**, 489 (1938).
- et LAQUERRIÈRE: Episodes curables de méningite. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1934**, 215.
- PAUTRIER et SIMON: Réaction méningée puriforme aseptique consécutive à une rachistovainisation, zona consécutif. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1907**, 1295.
- PELLE et MASSOT: Méningites aiguës curables. *C. r. Congr. franç. Méd.* **1937**, 171.
- PENSO: Meningotifo eruttivo, sporadico benigno a carattere professionale. *Arch. ital. Sci. med. colon. e parassitol.* **17**, 65 (1936).
- Recherche sperimentali sul virus del meningotifo eruttivo dei porcai. *Congr. de Venise* **1937**.
- PERDRAU: *Brit. J. Dermat.* **39**, 1 (1927).
- PETTE: Pachymeningitis und Leptomeningitis. *Handbuch der Neurologie*, herausgeg. von BUMKE und FOERSTER, Bd. **10**, S. 378. Berlin: Julius Springer 1936.
- PFAUNDLER, v.: Erwägungen über Poliomyelitis. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 435.
- PHOTAKIS: Über einige Meningitisformen. *Z. Tbk.* **77**, 177 (1937).
- POIDOMANI: Meningite puriforme asettica. *Atti 160° Congr. ital. Pediatr.* **1938 II**, 273.
- POPEK: Zitiert nach DE MORSIER et STEINMANN.
- PREBIL: Contributo alla conoscenza delle meningiti puriformi asettiche. *Pediatria* **39**, 697 (1931).
- RACUGNO: Osservazioni cliniche e sperimentali sull'azione dei filtrati e delle tossine tubercolari sul sistema meningo-encefalico. *Acta paediatr. Støckh.* **22**, 255 (1937).
- RANKIN: Acute aseptic meningitis. *Brit. med. J.* **1932**, 138.
- RAPISARDI: Sulla sindrome meningea linfocitica. *Pediatria* **31**, 1099 (1923).
- RATHÉRY: Méningite lymphocytaire curable. *Sci. méd. prat.* **14**, 580 (1934).
- et VANSTEENBERGHE: Syndrome méningé et azotémie au cours des maladies typhoïdes. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1915**, 1056.
- RAVAUT et DARRÉ: Les réactions nerveuses au cours des herpès géniaux. *Ann. de Dermat.* **5**, 481 (1904).
- REHDER: Behandlung des Sonnenstichs mit Lumbalpunktion. *Med. Welt* **1921**, 562.
- REICHE: Keuchhustenkrämpfe. *Z. Kinderheilk.* **25**, 28 (1920).
- Über Meningitis serosa bei Masern nebst Bemerkungen zur Chemie des Liquor spinalis. *Arch. Kinderheilk.* **81**, 241 (1927).
- Befunde im Liquor spinalis bei inneren Erkrankungen. *Z. klin. Med.* **110**, 506 (1929).
- REH: Deux formes particulières de grippe nerveuse. *Arch. Méd. Enf.* **23**, 363 (1920).
- RISTICH: Quatre cas de méningite lymphocytaire bénigne. *Med. Pregl. (serb.-kroat.)* **1932** Nr 6.
- RIVERS and SCOTT: Meningitis in man caused by a filtrable virus. *Science (N.V.)* **81**, 439 (1935).
- ROCH: Encore la méningite lymphocytaire bénigne. La forme méningée de l'encéphalite épidémique. *Rev. méd. Suisse rom.* **51**, 1 (1931).
- Les méningites aiguës bénignes de l'adulte. *24e Congr. franç. Méd. Rapp. I* **1936**, 5.
- Méningite aiguë bénigne par insolation. *Presse méd.* **1936**, 577.
- Remarques pratiques sur le diagnostic et le pronostic des méningites aiguës. *Rev. méd. Suisse rom.* **57**, 529 (1937).
- Le méningo-typhus des porchers ou maladie des jeunes porchers. *Rev. méd. Suisse rom.* **58**, 207 (1938).
- et KATZENELBOGEN: Traitement des formes évolutives chroniques de l'encéphalite épidémique par injections intra-rachidiennes de caséine. *Schweiz. med. Wschr.* **1924**, 834.
- MARTIN et MONEDJIKOWA: Encore la méningite lymphocytaire bénigne. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1930** 402.
- RODIER: A propos de 10 observations de forme primitive de méningite lymphocytaire aiguë curable. *Rev. franç. Pédiatr.* **13**, 173 (1937).
- RÖMER: Sonnenbäder und Nervensystem. *Dtsch. med. Wschr.* **1915 I**, 832.
- ROGER et PAILLAS: A propos de quelques cas de guérison de méningite lymphocytaire aiguë ou subaiguë. *C. r. Congr. franç. Méd.* **1937**, 33.

- ROUËCHE: Cas de méningite lymphocytaire d'origine otitique. *Presse méd.* **1931**, 514.
- ROUSSEAU: Un cas de méningite curable. *Bull. Soc. méd. Univ. Quebec* **1932**, 71.
- RUDDER DE: Myalgia acuta epidemica (Bornholmer Krankheit und Poliomyelitis). *Klin. Wschr.* **1937 I**, 585.
- RUGGERO: Una strana ed allarmante sindrome da elmintiasi. *Pediatr. prat.* **5**, 84 (1928).
- RUTTIN: Zur Therapie der otogenen Meningitis. *Mshr. Obrenheilk.* **65** (1931).
- SABIN: Experimental poliomyelitis by the tonsillopharyngeal route, with special reference to the influence of tonsillectomy on the development of bulbar poliomyelitis. *J. amer. med. Assoc.* **111**, 605 (1938).
- SACHS: Meningismus bei Scharlach. *Jb. Kinderheilk. Ergh.* **73**, 68 (1911).
- SAMSON: Die Liquordiagnostik im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **41**, 553 (1931).
- Meningismus bei Pneumonie und Infekten. *Mshr. Kinderheilk.* **52**, 378 (1932).
- SANO u. WAKOO: Zit. nach KATO: Lead meningitis in infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 569 (1932).
- SAWADA: Die Veränderungen der weichen Hirnhaut bei akuten Infektionskrankheiten. *Virchows Arch.* **166**, 485 (1901).
- SCHACHTER: Quelques considérations sur la question des méningites aiguës bénignes curables. *Brux. méd.* **13**, 153 (1932).
- SCHIFF: Über gutartige aseptische eitrige Meningitis im Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1562; *Mshr. Kinderheilk.* **48**, 434 (1930).
- SCHNÖDT: Encephalitis and meningitis subsequent to acute infections with filtrable virus. *Acta med. scand. (Stockh.)* **79**, 426 (1933).
- SCHLESINGER: Epidemische Erkrankung die mit einem meningitischen Symptomenkomplex einhergeht. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1838.
- SCHNEIDER: Über epidemische akute Meningitis serosa. *Wien klin. Wschr.* **1931 I**, 350.
- Beiträge zur Epidemiologie und Pathogenese der akuten, epidemischen serösen Meningitis. *Wien klin. Wschr.* **1935 I**, 425.
- SCHOENEMANN: Infektion der Meningen nach Lumbalpunktion durch Hautstückchen. *Münch. med. Wschr.* **1929 II**, 1464.
- SCHOTTMÜLLER: Zit. nach PETTE. *Handbuch der Neurologie*, Bd. 10, S. 378.
- SCHROEDER: *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **15**, 341 (1921). Zit. nach KOUSMINE: Zwei Fälle von Myelitis nach Mumps und Masern. *Schweiz. med. Wschr.* **1934**, 235.
- SCHUMACHER: Die Bedeutung der Tryptophanreaktion für die Diagnose der Meningitis tbc. *Z. Kinderheilk.* **56**, 626 (1934).
- SCHUSSLER: Über die Liquorveränderungen beim Zoster. *Dermat. Wschr.* **1935 I**, 381.
- SCHWENTKER u. Mitarbeiter: Use of Para-amino-benzene-sulphonamide or its derivatives in the treatment of Beta hemolytic streptococcal meningitis. *Bull. Hopkins* **60**, 297 (1937).
- SCOTT and RIVERS: Meningitis in man caused by a filtrable virus. *J. of exper. Med.* **63**, 379 (1936).
- SELANDER: Interkraniale Komplikationen bei akuter Pneumonie und Keuchhusten. *Sv. Läkartidn.* **1938**, 861.
- SERAGENT: Trois observations d'ascar. *J. Méd. et Chir. prat.* **1924**.
- SEIERS: Zur Kenntnis der meningeealen Reaktionen im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **128**, 228 (1930).
- SILBERSTEIN: Meningitis linfocitarias benignas. *Semana méd.* **1931 II**, 1194.
- SIRONI: Epilessia jacksoniana da ascaridiasi. *Pediatria* **29**, 397 (1921).
- SLAWIK: Die Nebenwirkungen des Salvarsans. *Mshr. Kinderheilk.* **25**, 593 (1923).
- STAEHELIN: *Nederl. Tydschr. Geneesk.* **1937**, 315. Zit. nach HADORN: Beiträge zur Kenntnis der Maladie des jeunes porchers. *Schweiz. med. Wschr.* **1938**, 375.
- STANLEY: *Science (N.V.)* **81**, 644; **83**, 85, 626.
- STEBER: Zum Verlauf und zur Behandlung schwerer Spulwurmerkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1917 I**, 1040.
- STELLA DE: Méningo-encéphalite aiguë. *Rev. belge Sci. méd.* **6**, 639 (1934).
- STOREY: Zit. nach HOPPE: Meningitis hämorrh. nach Insolation. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 133.
- STOSS: Über meningeeale Reaktionen und akute seröse Meningitis im Kindesalter. *Jb.* **105**, 345 (1924).

- STREIT: Geheilte Meningitiden nach Ohren- bzw. Nasenerkrankungen. Ref. Verein wiss. Heilk. 1937.
- STRONG: Meningitis caused by lead poisoning in a child of 19 months. Arch. of Pediatr. **37**, Nr 20 (1920).
- SUCHER u. SCHWARZ: Sichere Beobachtung einer encephalomeningitischen Miterkrankung bei PFEIFFERSchem Drüsenfieber. Wien klin. Wschr. 1936 **II**, 1417.
- SULZER: Zur Frage der sog. Masernencephalitis. Jb. Kinderheilk. **128**, 394 (1930).
- SUZUKI u. KANEKO: Serous meningitis in infants, caused by lead-poisoning. J. of orient. Med. **2**, Nr 1 (1924).
- TACCONE e DE SIMONE: Le meningiti con liquido limpido (esclusa quella tubercolare) nell' infanzia. Atti 160^o Congr. ital. Pediatr. 1938 **I**, 7.
- TAILLENS: Arch. Méd. Enf. 1906.
— Zit nach NOBÉCOURT et BABONNEIX; Traité Méd. Enf. **5**, 169 (1934).
- TASSOVATZ: L'évolution cytologique du l. c. r. dans la méningite à méningocoques traitée au sérum. Rev. franç. Pédiatr. **10**, 121 (1934).
- TERRIEN: Les réactions oculaires au cours des méningites séreuses. Paris méd. 1935.
— Les méningites curables de l'enfant. J. des Prat. **50**, 145 (1936).
- TEZNER: Zit. nach DEMME: Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. München: J. F. Lehmann 1935.
- THOMAS: Médecine **14**, 101 (1933).
- TODOROVITCH: Un cas de méningite lymphocytaire bénigne. Srpski Arh. Lekarst. **32**, 830 (1930).
- TONI DE: Sulla meningite da varicella. Policlinico **21** (1924).
- TOOMEY: Acute lymphocytic meningitis? J. of Pediatr. **8** (1936).
- TRACHSLER, FRAUENBERGER, WAGNER and MITCHELL: Streptococcic meningitis. J. of Pediatr. **11**, 248 (1937).
- TRAUB: A filtrable virus from white mice. Science (N.V.) **81**, 298 (1935).
- TRIPET: Zit. nach KOLLMANN. Arch. Kinderheilk. **82**, 150 (1927).
- TROISIER et BOQUIEN: Les spirochètoses méningées. Paris: Masson & Cie 1933.
- TRUQUÉTY: La méningite puriforme aseptique dans la petite enfance. Paris méd. 1934, 325.
- TSCHERKASSOW et JOLKVER: Le sucre du sang et du liquide céphalo-rachidien. La perméabilité au sucre de la barrière hémato-encéphalique chez les méningitiques. Rev. franç. Pediatr. **11**, 350 (1935).
- TSCHERKASSOW et MERSON: Rev. franç. Pediatr. **10**, 588 (1934).
- TURCAN: Les symptômes méningés. Presse méd. 1922.
- TURRETTINI et CHOISY: Un cas de méningite lymphocytaire bénigne accompagnée d'herpès. Rev. méd. Suisse rom. **51**, 22 (1931).
- TUSCHERER: Zur Behandlung der Lues congenita mit Spirocid. Mschr. Kinderheilk. **45**, 63 (1929).
- UJLAKI: Zbl. ges. Neur. **75**, 553 (1935).
- URECH: La maladie des jeunes porchers. Schweiz. med. Wschr. 1933, 44.
— La maladie des jeunes porchers. Rev. méd. Suisse rom. **54**, 416 (1934).
- USTVEDT: 11. med. Kongr. Christiania 1925.
- VASILESCO: Syndrome de GUILLAIN-BARRÉ fruste au cours d'une tuberculose pulmonaire évolutive. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1936, 1404.
- VIETS and WATTS: Three cases of aseptic meningitis. J. amer. med. Assoc. **93**, 1553 (1929).
- VRDIS: Meningiti simpatiche. Atti 160^o Congr. ital. Pediatr. 1938, 269.
- VOGT: Chronische Verlaufsformen der benignen lymphocytären Meningitis. Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 501 (1939).
- WACKER: De la maladie des jeunes porchers. Thèse méd. Genève 1936.
- WALLGREN: Une nouvelle maladie infectieuse du système nerveux central? Acta paediatr. Stöckh. **4**, 158 (1925).
— Méningite ourlienne sans oreillons. Acta paediatr. **6**, (Stöckh.) 53 (1926).
- WEBER: Beitrag zur Ascaridenintoxikation. Med. Klin. 1922 **I**, 626.
- WEDEMAYER: Über die Zellen im Liquor cerebrospinalis bei der Meningitis tbc. Klin Wschr. 1935 **I**, 858.
- WEGELIN: Über Meningoencephalitis bei Mumps. Schweiz. med. Wschr. 1935, 249.

- WEHRLIN: Liquorbefunde bei der Schweinehütermeningitis. (Jverslg. Schweiz. Ges. inn. Med. Zürich 1939) erscheint in *Helvet. med. Acta* **6** (1939).
- WEIGERT: Trauma und Meningitis. *Kinderärztl. Prax.* **1**, 34 (1930).
- WEINBERG: MELLON and SHINN: Two cases of streptococcic meningitis treated successfully with sulfanilamid and Prontosil. *J. amer. med. Assoc.* **108**, 1948 (1937).
- WEISSENBACH et BASCH: La méningite et la méningoencephalite ourliennes primitives. *Ann. Méd.* **28**, 5 (1930).
- WEISSMANN-NETTER: Les méningites lymphocytaires bénignes. *Semaines des Hôp.* **9**, 637 (1933).
- WERNSTEDT: Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitis-Epidemie in Schweden 1911/13. *Erg. inn. Med.* **26**, 248 (1924).
- WIDAL u. Mitarbeiter: Epidémie d'états méningés avec liquide céphalorachidien clair et amicrobien. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1910**, 270.
- WIELAND: Über die Kinderlähmung in Basel und ihre Frühdiagnose im Podromalstadium. *Schweiz. med. Wschr.* **1934**, 1066.
- Kinderlähmung ohne Lähmung. *Schweiz. med. Wschr.* **1937**, 1105.
- WILCOX and CAFFEY: Two cases of lead poisoning. *J. amer. med. Assoc.* **86**, Nr 20 (1926).
- WILLI, H.: Die Leukosen im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1936.
- WISSLER: Fenestrae parietales symmetricae. *Arch. Kinderheilk.* **115**, 217 (1938).
- YOUNG and BENETT: Aseptic purulent meningitis. Report of 6 benign cases. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 550 (1932).
- ZANDOWA: Meningitis pseudotuberculosa. *Warszaw. Czas. lek.* **8**, (1931).
- ZANGGER: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von MOHR und STAHELIN, 2. Aufl. Bd. IV/2. Berlin: Julius Springer 1927.
- ZANOTTO: Meningiti linfocitarie benigne e meningite tuberculare. *Pediatria* **43**, 1155 (1935).

Abgrenzung des Gebietes und Nomenklatur.

Seitdem die Lumbalpunktion (L.p.) Allgemeingut des Arztes geworden ist, besonders aber, seitdem einerseits die gewaltige Ausbreitung der HEINE-MEDINschen Krankheit die Aufmerksamkeit auf die präparalytischen Meningitiden (M.) und ihre Differentialdiagnose gelenkt hat und andererseits die moderne Chemotherapie mit Sulfanilamidpräparaten bakterielle M. rasch keimfrei und damit heilbar macht, sind die sog. aseptischen, besser abakteriellen M. in den Vordergrund des Interesses getreten. Die Definition derselben ist zunächst eine rein negative. Unter abakteriellen M. verstehen wir alle jenen Formen, bei denen sich weder im direkten Ausstrich noch mit den üblichen Kulturverfahren Erreger bakterieller Natur nachweisen lassen. Der von WALLGREN geprägte Name „Meningitis aseptica“ ist deswegen ungenau, weil viele Formen durch ein ultrafiltrierbares Virus erzeugt werden, also nicht aseptisch im strengen Sinne des Wortes sind.

Zuerst müssen wir uns über den Begriff „Meningitis“ selber klar werden. Meningitis bedeutet Entzündung der Hirnhäute. Was ist „Entzündung“? Voraussetzung der Entzündung ist eine Gewebsschädigung physikalischer, chemischer oder parasitärer Natur. Die Entzündung selbst besteht in der Reaktion auf diese Schädigungen (HÜBSCHMANN). Bei der Gewebsschädigung entstehen abnorme Stoffwechselprodukte und abgetötetes Gewebsmaterial. Beide müssen zusammen mit den Parasiten selbst durch eine besondere Gewebsreaktion, eben der Entzündung, fortgeschafft werden. Wir können in den Hirnhäuten verschiedene Akte der entzündlichen Reaktion unterscheiden. Sind Bakterien in die Liquorräume eingedrungen, so kommt es zunächst zu einer Einwanderung von polynukleären Zellen, welche den Kampf gegen jene aufnehmen. Zuerst

gehen massenhaft Polynukleäre zugrunde; im Liquorausstrich findet man neben freien Bakterien fast ausschließlich in Zerfall begriffene Zellen. Allmählich werden die gut erhaltenen Polynukleären häufiger, die extracellulären Bakterien seltener (z. B. bei der Meningokokken-M. und bei den heilenden Pneumokokken-M.). Im zweiten Akt der M. muß das Schlachtfeld geräumt werden; sowohl aus dem Liquor als ganz besonders aus dem Gefäßbindegewebe, aus dem die Leptomeningen bestehen, muß Eiter und geschädigtes Gewebe entfernt und ersetzt werden. Es bildet sich Granulationsgewebe bestehend aus jungen Histiocyten, das allmählich vernarbt. Der zweite Akt der Entzündung ist bei den bakteriellen und bei den Ultravirus-M. charakterisiert durch die Histiocytose (Monocytoide) und die Eiweißvermehrung im Liquor. Gelegentlich trifft man Histiocyten, die ganze Polynukleäre oder Erythrocyten einverleibt und zum Teil schon verdaut haben (s. Abb. 5a—c).

Fassen wir mit HÜBSCHMANN die Entzündung als die Gewebsreaktion zur Fortschaffung von Fremdstoffen auf, so können wir uns gut vorstellen, daß eine Entzündung, speziell eine M., auch ohne Parasiten entstehen kann, z. B. infolge einer chemischen Schädigung des Nerven- und Meningealgewebes (Bleivergiftung) oder bei rasch wachsenden und zerfallenden Hirntumoren (Fall 17 und 18a) usw. Wir müssen uns also, besonders wenn wir an das Studium der abakteriellen M. herangehen, von der Vorstellung: „ohne Infektion keine Meningitis“ loslösen.

Verlassen wir die Sphäre der allgemeinen Pathologie und kehren wir zur Klinik zurück.

Wann liegt eine Meningitis vor? Man kann von Meningitis sprechen, wenn Kopfweh, Nackensteifigkeit, Schädeltympanie, Opisthotonus, Erbrechen, Verstopfung usw. bestehen. Diese rein klinischen Kriterien können im Stiche lassen wie z. B. bei manchen Mumpfmeningitiden, wo trotz starkem Liquorbefund meningeale Symptome vollständig fehlen können (Fall 59). Andererseits können meningitische Symptome das klinische Bild beherrschen bei vollständig oder nahezu vollständig negativem Liquorbefund, z. B. im Beginne mancher Pneumonien. Man wird gut tun, bei negativem Liquorbefund von Meningismus zu sprechen und den Namen Meningitis (M.) nur auf die liquorpositiven Fälle anzuwenden.

Wann ist ein Liquorbefund im Sinne der Entzündung, der Meningitis, positiv?

1. Wenn eine *Druckerhöhung*, und zwar über 20 cm Wasser im Liegen und in vollständiger Ruhe besteht. Bei der sog. *Meningitis serosa sensu strictiori* ist die Druckerhöhung das einzige liquordiagnostische Symptom der M. Jedoch ist eine Druckerhöhung allein noch nicht beweisend für M. Niemand wird bei einem Hydrocephalus oder bei einem raumverdrängenden Hirntumor von M. sprechen. Andererseits kann die Druckerhöhung bei den meisten Ultravirus-M. sowie bei eitrigen M. ausgetrockneter Säuglinge fehlen.

2. Wenn die *Liquorzellen* mehr als 3 im Kubikmillimeter betragen. Eine Pleocytose bedeutet aber nicht ohne weiteres M., sie kommt auch bei Hirntumoren, chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems (wie multipler Sklerose usw.) vor, wo man kaum berechtigt ist, im klinischen Sinne von einer M. zu sprechen (s. S. 452).

3. Wenn der *Eiweißgehalt* erhöht ist und pathologische Kolloidreaktionen bestehen. Nun ist die Eiweißvermehrung „die häufigste Liquorveränderung

überhaupt“ (DEMME). Sie zeigt mit Sicherheit an, daß eine organische Erkrankung des Nervensystems besteht; sie ist also vieldeutig und keineswegs nur ein Kriterium einer entzündlichen Affektion der Meningen: so kommt z. B. das FROINSche Syndrom mit einer maximalen Eiweißvermehrung ohne irgendwelche Entzündungsvorgänge einzig durch Verlegung der Liquorpassage zustande.

Also vermag auch die Liquordiagnostik keine absolut gültigen Kriterien für die Diagnose M. zu liefern. So unverkennbar das voll entwickelte Bild der Hirnhautentzündung ist, so schwierig, ja unmöglich kann ihre Abgrenzung von einem Hirntumor, einer degenerativen Erkrankung des Zentralnervensystems usw. werden. Bei der oben gegebenen Definition der Entzündung (nach HÜBSCHMANN), nämlich Gewebsreaktion zur Fortschaffung von Fremdstoffen, ist es eigentlich klar, daß degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems und zerfallende Hirntumoren auch entzündliche, meningitische Reaktionen auslösen können; vom klinischen Standpunkt aus sprechen wir aber in solchen Fällen nicht von M.

Das Wort „*Meningitis*“ (M.) wurde 1803 von HERPIN geprägt. BOUCHUT führte 1866 den Begriff der *Pseudomeningitis* ein, um meningitische Zustände zu bezeichnen, die im Gegensatz zur eigentlichen M. ausheilen können. Ein großer Schritt vorwärts bedeutete 1893 die Aufstellung des Begriffes *Meningitis serosa* durch QUINKE, den Erfinder der Lumbalpunktion. Dadurch lenkte er zum erstenmal mit Nachdruck die Aufmerksamkeit auf das Heer der abakteriellen M. Bald zeigte sich, daß der Begriff der Meningitis serosa einerseits ein Sammeltopf ätiologisch völlig verschiedenartiger Krankheitsbilder war, und daß andererseits dieselbe Ursache (z. B. eine Encephalographie) das eine Mal eine seröse M., also einen Meningismus ohne nennenswerten Liquorbefund, das andere Mal eine eitrige M. erzeugen konnte. Seitdem wir in der Lage sind, die meisten Meningitisdiagnosen nach ätiologischen Gesichtspunkten zu stellen, bleiben wir bei der Diagnose M. serosa nicht mehr stehen. Dieser Name genügt uns nicht mehr, daher ist er aus dem Sprachschatz des Kinderspitals Zürich fast gänzlich verschwunden.

Ein Jahr nach QUINKE hat DUPRÉ das Wort *Meningismus* in die französische Literatur eingeführt, ein Ausdruck, der für den praktischen Arzt heute noch wertvoll ist, um klinische Krankheitsbilder zu bezeichnen, die mit meningealen Reizzuständen einhergehen. Also ist das Gebiet des Meningismus noch umfassender als dasjenige der M. serosa, denn es schließt in sich auch jene pseudomeningitischen Zustände, bei denen jegliche Veränderung des Liquors, auch die Druckerhöhung, fehlt.

Nicht viel weiter kam man mit der WIDALSchen Gegenüberstellung der *Réaction méningée* (entzündliche Liquorveränderungen ohne klinische Symptome, also das Gegenstück zum Meningismus) und *État méningé*, ferner mit den neuen Namen „*Meningitis circumscripta infectiosa*“ SCHOTTMÜLLERs, „*Meningoencephalopathie*“ VON GROERs 1919, „*Meningopathie*“ BOSSERTs usw.

So wertvoll und anregend alle diese Bezeichnungen und Einteilungen auch waren, heute haben die meisten nur geschichtlichen Wert. Heute müssen wir darnach trachten, so weit wie möglich klare ätiologische Begriffe und Bezeichnungen zu formulieren.

Untersuchungsmethoden.

Am Krankenbett. Es erübrigt sich hier, die ganze Symptomatologie der M. zu schildern. Ich begnüge mich, einige weniger bekannte Symptome und einige in unseren Krankengeschichten immer wiederkehrende Synonyma zu erläutern:

1. Das *Lasègue-Zeichen* (Schmerz in der Kniekehle und darüber beim Aufheben des gestreckten Beines über 45°) ist vielfach auch als KERNIGSches Syndrom bezeichnet, obwohl man damit eigentlich nur das erschwerte Strecken des gebeugten Knies bei gebeugtem Hüftgelenk versteht. Beiden Symptomen kommt ungefähr die gleiche Bedeutung zu.

2. Das *Spine sign*: Unmöglichkeit wegen Schmerzen in der Rücken- und Lendenwirbelsäule die Knie zu küssen, selbst wenn diese gebeugt sind, wird vielfach als *Kniefußzeichen* bezeichnet.

3. Das *Amoss sign*: Schwierigkeit beim Aufsitzen und Unmöglichkeit, mit verschränkten Armen zu sitzen, heißt vielfach auch *Dreifußzeichen*.

Ein noch feineres Symptom der Steifigkeit der unteren Wirbelsäule als das Spine und Amoss sign ist die Unmöglichkeit, bei gestreckt gehaltenen Knien aufzusitzen. M.-Rekonvaleszenten, die wieder mühelos ihre gebeugten Knie küssen können, sind nicht in der Lage, auch nicht mit Hilfe der Arme, sich aufzusetzen, wenn man mit der Hand ihre Knie in gestreckter Stellung festhält. Gesunde Kinder, auch wenn sie wenig gelenkig sind, können mühelos den Oberkörper in einem Winkel von 90° und mehr zu den gestreckten Beinen aufrichten.

4. Die *Nackenschlaffheit* ist ein wichtiges präparalytisches Symptom. Hebt man das flach auf dem Rücken liegende Kind, ohne daß es darauf gefaßt ist, mit beiden Händen an den Schultern, so fällt, wenigstens für einen Augenblick, der Kopf trotz Nackensteifigkeit schlaff nach hinten, wobei oft durch die Innervation des Platysmas die untere Gesichtshälfte angstvoll verzerrt wird (s. auch S. 484). GLANZMANN, HADORN und STREIT wollen dieses Symptom erst bei gelähmten Halsmuskeln gesehen haben und nicht schon im präparalytischen Stadium. Wie ich später ausführen werde, ist es aber ein wichtiges Symptom des präparalytischen Stadiums im engeren Sinne, eine Folge der allgemeinen Adynamie und nicht erst der ausgesprochenen Halsmuskellähmung; darum ist die Nackenschlaffheit für die Frühdiagnose der Poliomyelitis so wichtig.

5. Ein weiteres, allerdings selteneres präparalytisches Symptom ist das *Nabelwandern*: auf die Aufforderung, den Kopf zu heben, bzw. sich aufzusetzen, wird der Nabel nicht wie normal fixiert, sondern weicht nach oben, unten oder seitlich ab infolge einer einseitigen Schwäche der Bauchmuskulatur (s. auch S. 484).

Im Laboratorium. Die Liquoruntersuchung nimmt unter den Laboratoriumsmethoden den ersten Platz ein.

1. Den *Liquordruck* messen wir, indem wir ein capilläres Steigrohr an die Punktionsnadel anschließen. Wir lesen den Wert erst ab, wenn die Schwester das stark gekrümmte Kind etwas losgelassen hat. Unsere Werte beziehen sich immer auf den liegenden, ruhig atmenden Patienten. Wir betrachten Werte von 7—15 cm Wasser als normal, 15—20 cm als erhöht, aber noch innerhalb des erlaubten Bereiches; Werte über 20 cm sind beim ruhig atmenden Kind sicher pathologisch. Regelmäßig schließen wir an die Druckmessung den

QUECKENSTEDTSchen Versuch an. Eine gewisse Bedeutung kommt auch der Raschheit des Liquorabflusses und des Druckabfalles zu.

2. Sehr wichtig ist das *Aussehen des Liquors*, ob er wasserklar, xanthochrom, opalescent (cave Blutbeimengung), mehr oder weniger getrübt oder gar eitrig ist; ob er spontan gerinnt (FROINSches Syndrom), ob sich ein feines Spinnwebgewebe oder ein gröberer Strumpf bildet usw. Feinere Trübungen (Sonnenstäubchen) kommen auch bei erhöhtem Fibrinogengehalt ohne Zellvermehrung vor.

3. Früher begnügten wir uns, einige *qualitative Eiweißreaktionen* auszuführen, wie die NONNESche (Phase I) und vor allem die PANDYSche Reaktion. Ein positiver Nonne ist meines Erachtens immer pathologisch, während der Pandy besonders bei Betrachtung gegen eine schwarze Unterlage häufig \pm ausfällt, d. h. es entsteht eine Spur Opaleszenz.

4. Heute bestimmen wir das *Gesamt-Eiweiß* (G.E.) und seine Fraktionen Albumin und Globulin getrennt quantitativ. Bis vor wenigen Jahren begnügten wir uns, mit dem Nißl-Röhrchen, wobei Werte über $1\frac{1}{2}$ Teilstriche als pathologisch angesehen wurden. Jetzt benützen wir die genauere *Methode von KAFKA-SAMSON*, welche die Bestimmung des G.E. (KAFKA 1) und der Globuline (KAFKA 2) gestattet. Obwohl unser Laboratorium über eine ausgezeichnete Zentrifuge mit einer Tourenzahl von 3700 verfügt, finden wir auch bei scheinbar normalen Liquoren meistens Werte, die etwas höher sind als die in der Literatur angegebenen 20 mg.-%. Ob der etwas höhere Eiweißspiegel eine Eigentümlichkeit des kindlichen Liquors ist, oder ob die von uns als normal gedeuteten Befunde, da sie immer von irgendwie erkrankten Kindern stammen, bereits pathologisch verändert waren, kann ich nicht entscheiden. Kontrollen, bei denen der Eiweißgehalt nach KJELDALL (Gesamt-N weniger Rest-N multipliziert mit 6,25) bestimmt wurde, ergaben folgende Abweichungen von den nach KAFKA bestimmten Werten: —21,6%, —17,6%, —11,1%, —6,2%, —1,4%, —0,8% und +4,7%, +12,5%, +12,5%, +20%. Die Fehlergrenze der Methode beträgt also nach oben und nach unten bis 20%. Wir nehmen als obere Grenze des Normalen bei unserer Methodik 35 mg.-% G.E. an; was darüber ist, ist einwandfrei pathologisch, vorausgesetzt, daß keine Blutbeimengung stattgefunden hat. Bedenkt man, daß das Serum 7000—8000 mg.-% Eiweiß enthält, so leuchtet es einem ein, daß Spuren desselben große Fehler erzeugen müssen. SAMSON konnte allerdings zeigen, daß eine akzidentelle Blutbeimengung entsprechend 2000 Erythrocyten pro mm^3 praktisch keine Abweichung von den normalen Eiweißwerten bedingt. Bei der Annahme, daß das Serum 7,5% Eiweiß und daß das Blut in 1 mm^3 5 Millionen Rote enthält, müßte rechnerisch eine Blutbeimengung, die 2000 Erythrocyten pro Kubikmillimeter entspricht, eine Eiweißvermehrung von nur 1,5 mg.-% bewirken; dies ist eine Abweichung, die noch innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegt.

Als obere Grenze des Normalen für die Globuline nehmen wir 10 mg.-% an, so daß der *Eiweißquotient*, d. i. das Verhältnis Globuline zu Albumine normaliter 0,1—0,45 beträgt.

5. Von Kolloidreaktionen haben wir, und zwar erst in den letzten 3 Jahren nur die *Goldsolreaktion* nach LANGE regelmäßig ausgeführt. „Im allgemeinen“ schreibt DEMME, „läßt sich sagen, daß durch Albumine keine Flockung bzw. kein Farbumschlag, erfolgt, sondern daß im Gegenteil die Albumine vor der Flockung schützen. Diese ist in der Hauptsache durch Globuline bedingt“.

Jedoch ist durch die Höhe des G.E.-Wertes und durch den Eiweiß-Quotient (E. Q.) der Ausfall der Goldsolkurve nicht restlos geklärt. Wir nehmen die Reaktion noch als negativ an, wenn das Goldsol nicht in mehr als 3 Gläsern, und zwar nach links nicht über das 6. Röhrchen (Verdünnung 1 : 320) hinaus und nach unten nicht über 2 (rotviolett) umschlägt. Um nicht in jeder Krankengeschichte und Kurve das Schachbrett der Goldsolkurve reproduzieren zu müssen, haben wir die verschiedenen Bezeichnungen wie auf Abb. 1 benützt.

Bei der „Paralysekurve“ ist der maximale Ausfall der Reaktion im linken oder Anfangsteil der Kurve. Ein stärker nach rechts verschobener Ausfall der Goldsolreaktion zeigt ganz allgemein einen hohen Eiweißgehalt im Liquor an. Bei der Verdünnung des Liquors nimmt die schützende Wirkung entsprechend der Verdünnung der Albumine ab, während die fallende Globulinwirkung nicht

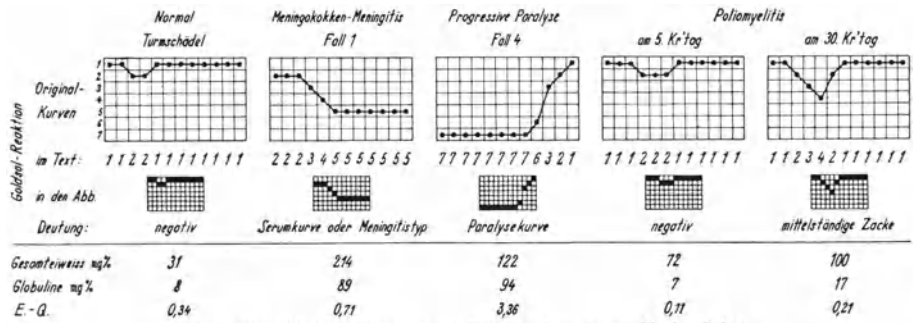


Abb. 1. Verschiedene Formen und Wiedergaben der Goldsolreaktion.

im selben Maße sich verringert, ja im Anfang sogar zunimmt (DEMME). Da man mit dem sehr eiweißreichen Serum eine stark nach rechts verschobene Zacke erhält, spricht man von einer „Serumkurve“. Eine solche kommt auch bei dem sehr eiweißreichen Liquor der *M. purulenta* vor, weswegen auch von einem „Meningitistyp“ der Kurve gesprochen wird, zu Unrecht, da er bei den eiweißarmen Ultravirus-M., z. B. bei der Poliomyelitis, fehlt.

6. Die Zellzahl bestimmen wir mit der FUCHS-ROSENTHALSchen Kammer, in welcher es bei starker Vergrößerung möglich ist, die polynukleären von den mononukleären Zellen zu unterscheiden. Ich halte es für richtiger, daß man die Zellzahl nicht pro 3 mm³ geteilt durch 3 angibt (z. B. 20/3), sondern die Zahl pro 1 mm³ als 6²/₃, da z. B. in Frankreich nicht die FUCHS-ROSENTHALSche, sondern die NAGEOTTESche Kammer verwendet wird, welche nur 1 mm³ auszuzählen erlaubt.

Wir sprechen von einer *albumino-cytologischen Dissoziation*, wenn der Eiweißgehalt hoch, der Zellwert normal oder kaum erhöht ist (wie beim GUILLAIN-BARRÉschen Syndrom), und von einer *cyto-albuminischen Dissoziation*, wenn umgekehrt die Zellzahl hoch ist bei normalem Eiweißwert, wie in den Ultravirus-M.

Meistens begnügt man sich mit der Zelldifferenzierung in der Zählkammer, wobei vielfach die mononukleären als Lymphocyten gezählt werden. Ich zweifle nicht daran, daß man in Zukunft nicht nur in diagnostisch schwierigen Fällen, sondern regelmäßig die Liquorzellen genauer differenzieren wird, daß man ähnlich wie ein Hämato- und ein Myelogramm, auch ein Meningogramm aufstellen

wird. Die technischen Schwierigkeiten sind groß; es ist heute oft unmöglich, die Zellen intakt zur Darstellung zu bringen, besonders bei bakteriellen M. Ähnliche Schwierigkeiten hatte man auch mit der Knochenmarksuntersuchung und doch sind sie in den letzten Jahren überwunden worden.

Wir benützen zur Darstellung der Liquorzellen die von E. FORSTER angegebene Methode:

Etwa 5 cm³ frisch gewonnener Liquor werden im Spitzglas zentrifugiert. Der Liquor wird abgossen. Dem im Glase hängenbleibenden *Rest* wird als Klebemittel ein Tropfen Blutserum beigefügt. Nun wird mit der Haarpipette aufgesogen, gemischt und auf den Objektträger verteilt. Nachdem die Präparate lufttrocken sind, werden sie nach MAY-GRÜNWARD gefärbt wie die Blutaussstriche.

Leicht zu deuten sind die *Polynukleären*, es sind die Neutrophilen des Blutes; viel seltener als im Blute kommen Baso- und Eosinophile vor. Um so größer ist die diagnostische Bedeutung einer Liguoreosinophilie, welche mit 8% in einem Falle BEUMERS (S. 449) den Verdacht auf eine Cystizerken-M. weckte; die Diagnose wurde dann durch die WEINBERGSCHE Reaktion bestätigt. Die Liquor-Neutrophilen weisen häufiger als im Blute Degenerationserscheinungen wie Vakuolisierung, verstärkte Lädierbarkeit usw. auf; die häufigen Bakterieneinschlüsse zeigen, daß sie im Abwehrkampfe stehen und abgenützt werden. Bei schweren bakteriellen M. sind, wie in einem unserer Fälle von Staphylokokken-M., nahezu sämtliche Liquorzellen in Zerfall begriffen. Im Gegensatz dazu sind bei Ultra-Virus-, aber auch bei anderen abakteriellen und bakterienarmen M. die Zellen sehr gut erhalten (WIDAL).

Eigene Erfahrungen der letzten Zeit lassen vermuten, daß der Zustand der Neutrophilen für die so wichtige Differentialdiagnose M. tbc. oder gutartige, idiopathische M. wertvoll sein kann. So konnten wir bei einer einwandfreien M. tbc. am Beginn der 3. Krankheitswoche folgendes *Meningogramm* erheben:

587 Zellen			
Polynukleäre	18%,	davon $\frac{1}{5}$ Eosinophile $\frac{1}{5}$ Stäbkernige $17\frac{2}{5}$ Segmentkernige	} Die meisten stark vakuolisiert und in Zerfall begriffen.
Monocytoide	$6\frac{2}{5}\%$,	darunter viele, die Erythrocyten phagozytiert haben. Andere enthalten mehrere eosino- bzw. azurophile grobe Granula und Stäbchen	
Lymphocyten	$74\frac{1}{5}\%$,	davon $15\frac{3}{5}$ nacktkernige	
Plasmazellen	$\frac{4}{5}\%$,		
Endothelzellen	$\frac{1}{5}\%$.		

Im Gegensatz dazu sind im Heilungsstadium der Meningokokken-M., wenn die Mononukleären die Oberhand gewonnen haben, die Neutrophilen sehr gut erhalten (Abb. 2), ebenso bei den U.V.M., wo sie meistens nur wenige Prozente ausmachen. Danach scheint der Tuberkelbacillus die Polynukleären nicht stark anzulocken, dagegen sie schwer zu schädigen. Weitere Erfahrungen werden zeigen, ob dieses Verhalten so regelmäßig ist, daß man es differentialdiagnostisch verwerten kann.

FRONTALI geht entschieden zu weit, wenn er den Zustand der Polynukleären als Einteilungsprinzip benützt, wenn er bei nekrobiotischen, zerfallenden Polynukleären von eitriger, abakterieller M. und bei gut erhaltenen Zellen von abakterieller M. mit Polynukleose spricht. Gerade bei der Meningokokken-M., also einer sicheren bakteriellen M., kann man (FORNARA und eigene Erfahrung)

nacheinander alle Stadien finden: zuerst sind fast alle Polynukleären in Zerfall begriffen, später sind sie durchgehend gut erhalten.

Viel schwerer ist die Differenzierung der sog. *Mononukleären*. Sie sind keinesfalls immer Lymphocyten (Ly.). Oft überwiegen sogar die großen „mononukleären“ Zellen, die wir als „Monocytoide“ bezeichnen und deren Herkunft noch im Dunkeln liegt. Sie sind vielfach größer als die Neutrophilen, haben einen breiten, mehr oder weniger deutlich basophilen Protoplasmasaum, oft mit staubförmigen bis grobkörnigen Granulationen und Vakuolen; der Kern ist

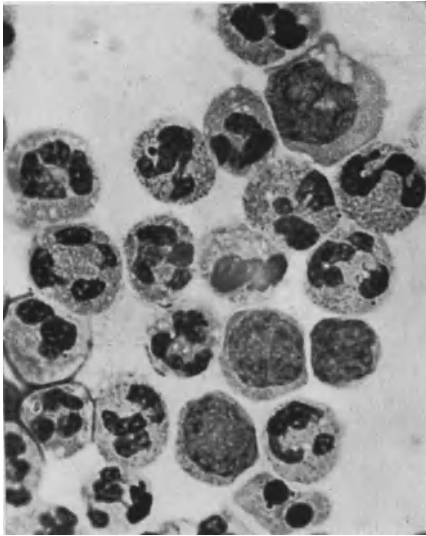


Abb. 2. Gut erhaltene polynukleäre und monocytoide Zellen des Liquors.

auf; sie sehen den lymphoblastischen Plasmazellen des Blutes und den Reticulumzellen des Knochenmarks sehr ähnlich. Wie im Blut findet man auch im Liquor alle Übergangsformen zu den viel kleineren radkernigen Plasmazellen, bei denen oft das Protoplasma von größeren und kleineren Vakuolen durchsetzt ist. In gewissen Fällen (z. B. Meningo- und Pneumokokken-M. in Heilung, tbk. M. usw.) (Fall 6, Abb. 5a bis c) enthalten einige Monocytoide intakte oder zum Teil schon in Auflösung begriffene Polynukleäre mit stark pyknotischem Kern; sie verhalten sich also wie die Makrophagen des Knochenmarkes, die auch zu den Reticulumzellen gezählt werden. Da die meisten Monocytoiden nicht größer als die zu fressenden Polynukleären sind, findet man diese vielfach von einem schmalen, bläulichen Protoplasmasaum und einem halbmondförmig ausgezogenem Kern umringt: der phagocytierte Neutrophile mit dem pyknotischen Kern und dem oxyphilen Protoplasma füllt den jugendlichen Monocytoide mit dem basophilen Plasma fast vollständig aus (Abb. 5a). Während die Polynukleären den direkten Kampf mit den Bakterien aufnehmen, sind die monocytoiden Histocyten die Reiniger des Schlachtfeldes, sie räumen mit den Trümmern auf. Häufig findet man auch phagocytierte Erythrocyten. Die Hämatomakrophagen lassen auf eine vor der *L.p.* stattgefundene Blutung schließen.

meist rund, hat eine feine, netzförmige Struktur (viel feiner als ein Ly.-Kern) und gelegentlich einen, seltener mehrere Nukleolen. Der Kern ist oft im Verhältnis zum Protoplasma kleiner als bei den Mononukleären des Blutes. In gewissen Fällen herrschen monocytoide Formen vor, bei denen der bläschenförmige Kern nur von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben ist (Abb. 2). In dünnen, gut gefärbten Ausstrichen läßt sich oft ein halbmondförmiger, hellerer, fein granulierter, oxyphiler, perinukleärer Hof von einer bald homogenen, bald grobscholligen, stark basophilen Randzone unterscheiden (Abb. 3a und c). Gelegentlich trennen sich von dieser Randzone tropfenförmige Teilchen ab (Abb. 3c), die frei zwischen den Zellen als olivenblaue Tröpfchen sich finden. Ich fasse diese Zellen mit dem stark basophilen Protoplasma als Jugendformen

Woher stammen die Liquor-Monocytoiden? Sind sie entartete Endothelien oder Histiocyten bzw. Reticulumzellen? Diese Frage können wir heute noch nicht beantworten. Daß vielfach Mitosen (Abb. 4) beobachtet werden, spricht sehr für die Histiocytennatur dieser Zellen. Es sind immer plasmazell-ähnliche Gebilde mit tiefblauem Protoplasma, also wohl Jugendformen, die wir im Stadium der Mitose oder der Zweikernigkeit (Abb. 3 c

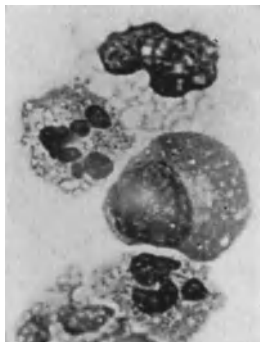


Abb. 3 a.

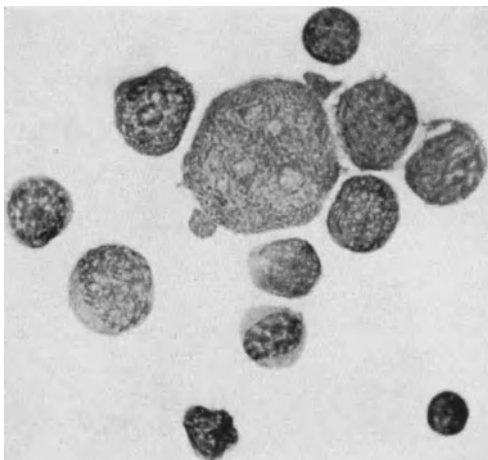


Abb. 3 b.

und 5c) antreffen. Da die Blutleukocyten außer bei gewissen Leukämien die Teilungsfähigkeit eingebüßt haben, können die mitotischen Monocytoiden kaum aus dem Blut stammen; auch können sie kaum von desquamierten Endothelien, also alten Zellen herrühren, sondern werden am ehesten junge, noch teilungsfähige Histiocyten (Reticulumzellen) sein, die sich aus dem Mesenchym losgelöst haben. Sie erinnern sehr an die runden Zellen, die in einer hungernden oder geschädigten CARRELSchen Gewebekultur unter unseren Augen von einem netzförmig wuchernden Bindegewebestück sich loslösen. Gelegentlich sieht man ein ganzes Konglomerat von Monocytoiden, wie wenn sie sich en bloc vom Gewebe losgelöst hätten (desquamierende Endothelien?).

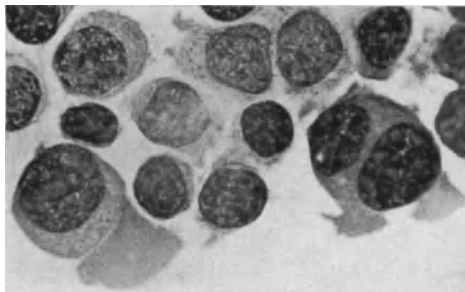


Abb. 3 c.

Abb. 3 a—c. a Große „Plasmazelle“ mit oxyphilem perinukleärem Hof. b Rechts unten nackt kerniger Lymphocyt. Mehrere Monocytoiden, darunter eine Riesenform. c Monocytoiden und „Plasmazellen“, eine davon doppelkernig.

Ob die Liquorlymphocyten mit den Blutlymphocyten identisch sind, wissen wir nicht. Während die kleinen Individuen leicht zu erkennen sind, sind die größeren Formen von den eben erwähnten Monocytoiden oft schwer zu trennen.

Wir haben erst in wenigen Fällen systematisch die Liquorzellen analysiert. Soviel läßt sich heute schon sagen, daß die Meningogramme verschiedener Patienten sich wesentlich unterscheiden können. Aufgabe der nächsten Zukunft

wird es sein, morphologische Gesetzmäßigkeiten festzulegen, deren Kenntnis uns sicher wichtige prognostische und diagnostische Dienste leisten wird.

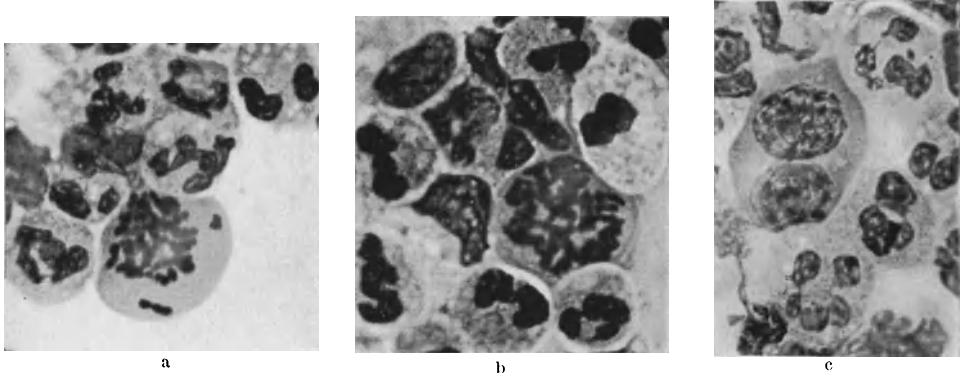


Abb. 4a—c. Verschiedene Mitosestadien.

Zur Illustration des eben Gesagten seien 2 Meningogramme einer eitrig-bakteriellen und einer abakteriellen M. angeführt:

Fall 1. K. Elfriede, J. Nr. 1687/39, 11 Mon. Heilende Meningokokken-M. am 11. Tag. Trüber leicht gelblicher Liquor. G. E. 214 mg-%, Globuline 89 mg-%, Zellen 992. Differenzierung in der Fuchs-Rosenthal-Kammer ergibt 81% Poly- und 19% Mononukleäre. Der Ausstrich des Strumpfes ergibt folgendes:

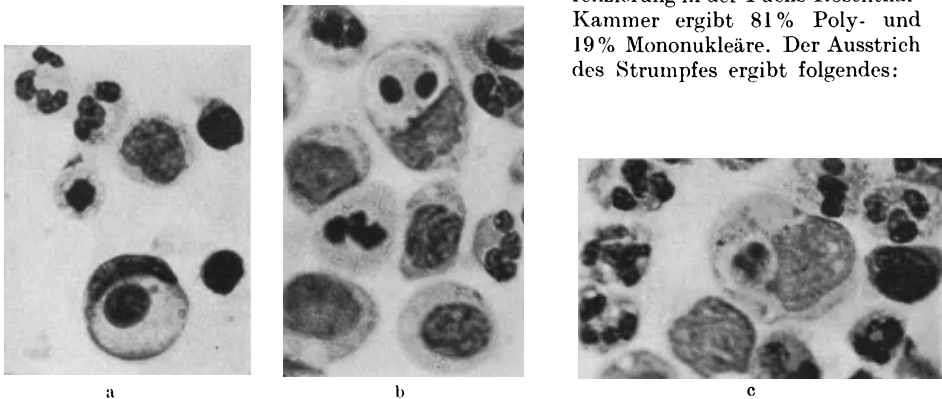


Abb. 5a—c. Von Monocytoiden phagozytierte Neutrophile.

<i>Meningogramm</i> (Abb. 2)		<i>Hämatogramm</i> des gleichen Tages	
absolut.	992 Zellen	25000 Leukocyten	
Neutrophile.	83% } einige vakuolisiert, } aber gut erhalten	57,5%	
Eosinophile	0,2%	1 %	
Basophile	—	—	
Monocytoide	10,6%	12,5% Monocyten	
Lymphocyten	5,4%	29 %	
„Plasmazellen“	0,8%	—	
(davon 5 Mitosen und zwei zweikernige)			

Da hier im Blut überhaupt keine Plasmazellen vorkommen, geschweige denn im mitotischen Zustand, können die Liquorplasmazellen und wahrscheinlich auch die Monocytoide kaum aus dem Blute stammen; sie sind viel eher Histiocyten, die sich aus dem Bindegewebe losgelöst haben.

Fall 2 (ausführlicher s. S. 538), 4⁹/₁₂jähr. Mädchen. Herpes-Meningitis am 8. Krankheitstag (17. 3. 1939). Leicht opaleszenter Liquor. G. E. 48 mg-%, Globuline 2,4 mg-% 42 Zellen davon 15% Poly- und 85% Mononukleäre, außerdem 240 Erythrocyten.

Wir dürfen hoffen, daß die genaue Analyse des Meningogrammes wichtige, differentialdiagnostische Aufschlüsse geben wird. CHALIER und MARTIN geben z. B. in ihrer schönen Studie über die „Monocyten“ des Liquors an, daß ein Vorherrschen der Monocytoiden für gutartige, aseptische M., ein Vorherrschen der Ly. für M.tbc. spreche. Ferner haben wir

in einem Falle von M. parotidea (Fall 60) wie GRASSI eigentümliche, perinukleäre Zelleinschlüsse in den Monocytoiden gefunden, welche vielleicht den Elementarkörperchen (von LEVADITI „Borreliota“ genannt, zu Ehren BORRELS, der die Zelleinschlüsse besonders genau studiert hat) anderer U.-V.-Krankheiten entsprechen. GLANZMANN faßt die Zelleinschlüsse als Abweherscheinungen, welche von manchen Ultravirusarten als Zellschmarotzer erzeugt werden, auf. Damit habe ich aber der zukünftigen Liquorzellforschung weit vorgegriffen.

7. Von den *mikrochemischen Methoden* kommt nur der Zucker- (Normalwerte 45—75 mg-%) und der Chlorbestimmung (Normalwerte 435—455 mg-% als Cl, und 720—750 mg-% als NaCl berechnet) eine größere Bedeutung für die M.-Forschung zu (s. S. 460), während der Rest-N, die anorganischen Phosphate, das Calcium nur ausnahmsweise bestimmt wurden.

8. Von Farbreaktionen haben wir oft, besonders wenn eine M. tbc. in Frage kam, die *Tryptophanreaktion* (s. S. 460), und wenn eine Influenza-M. vermutet wurde, die *Nitrat-Nitritreaktion* von GREENTHAL ausgeführt.

Es erübrigt sich, hier auf die bakteriologischen Liquoruntersuchungen inklusive Tierversuch einzugehen, ebenso auf die *hämatologischen Methoden*, denen in manchen Fällen große Bedeutung zukommt. Die *Senkungsgeschwindigkeit* wurde mit der LANGERSchen Mikromethode bestimmt: der Normalwert nach einer Stunde ist 7 Strich, die normale Streuungsbreite schwankt zwischen 4 und 10. Die segmentkernigen Neutrophilen sind als Klasse IV (Kl. IV), die stabkernigen als Kl. III, die Jugendformen als Kl. II nach SCHELLING jeweils angegeben.

Einteilung.

Man kann die Meningitiden nach dem Grad und der Art der Liquorveränderungen, etwa nach folgendem Schema einteilen:

1. M. mit *Druckerhöhung* ohne Eiweiß- und Zellvermehrung (M. serosa sensu strictiori).

2. M. mit oder ohne Druckerhöhung mit *Eiweißvermehrung* ohne Pleocytose (albumino-cytologische Dissoziation).

3. M. mit oder ohne Druckerhöhung, mit oder ohne (cytologisch-albuminische Dissoziation) Eiweißvermehrung mit *Pleocytose*: a) M. mononuclearia,

b) M. polynuclearia,

c) M. purulenta.

	<i>Meningogramm</i>	<i>Hämatogramm</i> des gleichen Tages
absolut.	42 Zellen	13800 Leukocyten
Neutrophile	8% (gut erhalten)	72 %
Eosinophile	—	—
Basophile	0,5%	—
Monocytoide	47 %	17,5% Monocyten
Lymphocyten	41 %	10,5%
„Plasmazellen“ . . .	2,5%	
	keine Mitosen	



Einige Autoren sprechen von Meningitis purulenta, wenn die Polynukleären vorherrschen (DUBBERSTEIN), selbst wenn der Liquor kaum getrübt ist. In Anbetracht der Häufigkeit polynukleärer Zellen bei vielen U.V.M., auch bei klarem Liquor, halte ich den Standpunkt von DUBBERSTEIN für inopportun. Wir sprechen von M. purulenta nur dann, wenn der Liquor stark getrübt ist und sich beim Stehen ein Eiterniederschlag bildet.

Obwohl die Bakterien vorwiegend eitrig, polynukleäre M. erzeugen, während bei den abakteriellen die zellarmen und meist mononukleären Formen vorherrschen, ist für die Beurteilung eines konkreten Falles mit der Einteilung nach dem Liquorbefund nur wenig gewonnen. Viel wichtiger ist die Differenzierung nach ätiologischen Gesichtspunkten, wie ich sie im Inhaltsverzeichnis (S. 399) versucht habe.

Ähnlich wie auf der äußeren Haut eine Unmenge pathologischer Vorgänge mit Entzündungssymptomen einhergehen, spielen sich in den Leptomeningen eine große Anzahl krankhafter Prozesse ab, die sich klinisch mehr oder weniger deutlich als Meningitis äußern. Besonders mannigfaltig ist der Formenkreis der abakteriellen M.

Ähnliche Einteilungen wie die von mir (s. Inhaltsverzeichnis) in der Gesellschaft der Ärzte von Zürich (1937) vorgeschlagene, haben ROCH am französischen Internistenkongreß 1936, GSELL an der Tagung der Schweiz. Gesellschaft für innere Medizin 1937 und TACCONE am italienischen Pädiaterkongreß 1938 aufgestellt.

Die nun folgende Übersicht erhebt nicht den Anspruch, die gesamte Riesenliteratur über abakterielle M. zu umfassen, sie gründet sich vielmehr auf meine persönlichen Erfahrungen im Kinderspital Zürich; sie wird also besonders für den Mitteleuropäer, der über ein ähnliches Krankengut verfügt, wertvoll sein, während der Arzt in weit entfernten Gegenden viele empfindliche Lücken darin finden wird. Was durch die weitgehende Berücksichtigung der eigenen Erfahrung an Vollständigkeit eingebüßt wird, soll durch die Unmittelbarkeit des Selbsterlebten wenigstens teilweise wieder gutgemacht werden.

I. Bakterienarme Meningitiden, bei denen der Nachweis des Erregers nicht gelingt.

Ist der nicht auffindbare Erreger der Erkrankung einer der üblichen Bakterien der eitrigen M., so werden wir, wenigstens im Beginne der Erkrankung, eine purulente Form mit starker neutrophiler Leukocytose im Blute vor uns haben. Seitdem sich unser Wissen um die bakterienarmen M. vertieft hat, wird es mir immer zweifelhafter, ob die sog. M. aseptica purulenta der Autoren als etwas sui generis, etwa als eine Ultra-Virus-M. scharf von den gewöhnlichen bakteriellen Formen abgetrennt werden darf. Gerade das Nichteitrigwerden des Liquors und das Fehlen (außer im toxischen Zustande) einer ausgesprochenen neutrophilen Leukocytose im Blute sind fundamentale klinische Charakteristica der Ultra-Virus-M. Daß die sog. M. purulenta aseptica im Gegensatz zu den meisten bakteriellen, eitrigen M. eine gute Prognose hat, kann differentialdiagnostisch kaum verwertet werden. Denn es liegt auf der Hand, daß gerade das Ausbleiben einer starken Bakterienvermehrung im Liquor bzw. das rasche Verschwinden der Bakterien die Vorbedingungen für die Überwindung der Krank-

heit sind. Einer ähnlichen Kritik unterliegt die WIDALSche Beobachtung, daß bei den aseptischen M.-Formen die Liquorzellen intakt und gut darstellbar bleiben, während sie bei den bakteriellen schnell zerfallen (s. Seite 419).

Größere, differentialdiagnostische Schwierigkeiten als die purulenten Formen bieten die M., die durch den Tuberkelbacillus, durch Spirochäten und verwandte Mikroorganismen erzeugt werden, da sie sich meistens liquordiagnostisch und hämatologisch nur unwesentlich von den Ultra-Virus-M. unterscheiden. Findet man den Erreger im Liquor nicht, dann stehen eine Reihe spezifischer Reaktionen zur Verfügung, oder es lassen sich an anderen Organen charakteristische Symptome nachweisen, so daß schließlich die Diagnose doch gelingt.

1. Bakterienarme Formen.

Bevor man von der sog. M. aseptica purulenta etwas wußte, hat man wenigstens bei uns im Kinderspital Zürich die gutartigen, eitrigen M., bei denen weder im direkten Ausstrich noch kulturell der Erregernachweis gelang, als bakterienarme Meningokokken-M. aufgefaßt und dementsprechend behandelt. So leicht in den meisten Fällen der Meningokokkennachweis ist, so schwer kann er in anderen Fällen sein. Der Keimgehalt geht nicht immer der Schwere der Erkrankung parallel. Die Differentialdiagnose der Meningokokken-M. ist zu bekannt, als daß ich sie hier ausführlich schildern müßte. Es sei nur erwähnt, daß ein Herpes labialis keineswegs beweisend für die Meningokokken-M. ist, da er häufig bei der M. parotidea und bei der Schweinehüterkrankheit sich findet, sehr selten dagegen bei der Poliomyelitis. Diagnostisch wertvoller sind hämorrhagisch-embolische Effloreszenzen auf der Haut zu Beginn der Erkrankung als Ausdruck einer Meningokokkensepsis. Ob in einem Falle unserer Beobachtung das Aufschießen von Petechien bei fast negativem Liquorbefund und das Auftreten einer abakteriellen, eitrigen, rasch heilenden M. aseptica 6 Tage später, uns berechtigt, eine Meningokokken-M. zu diagnostizieren, ist mehr als zweifelhaft.

Von großem diagnostischem Wert ist das frühzeitige Auftreten von meningealen Verwachsungen, so daß die Lumbalpunktion bald nur wenige Tropfen eines dicken Eiters ergibt. Denn kaum eine andere gutartige M. macht dieses Symptom. Wie schwierig die Differentialdiagnose auch unter optimalen, klinischen Verhältnissen werden kann, zeigt folgender Fall:

Fall 3, H. Hilda, J.-Nr. 3632/34, 14 Mon. (Abb. 6). Seit 10 Tagen mudrig. Am 13. 12. 39, 2°. Am 14. 12. mehrmals Erbrechen, 40°, Nackenstarre ++, Bewußtseinstörung. Am 17. 12. *Spitalaufnahme* mit der Vermutungsdiagnose Meningokokken-M. Die Patientin ist ganz munter, Nackenstarre nur angedeutet, 39°. *L. p.*: Druck 26 cm, Liquor eitrig, Nonne ++, Pandy ++, 1800 Zellen, fast nur Polynukleäre, im Ausstrich kein Erreger zu finden. 20 cm³ Meningokokkenserum intralumbal. Wochenlang zieht sich der fieberhafte Zustand hin, die meningitischen Symptome wechseln stark, besonders abends ist Patientin hässig und hält die Hände hinter dem Kopf, tagsüber kann sie aber plaudern und spielen. Die häufig wiederholten *L. p.* werden immer weniger ausgiebig. Vom 10. 1. 35 an bekommt man bei der *L. p.* sowie auch bei der Cysternenpunktion nur einige Tropfen steriler, trüber, blutiger Flüssigkeit. Am 18. 1., zwei Tage nach einer zweiten Meningokokkenserum-Injektion tritt eine starke Urticaria auf (Serumkrankheit). 5. 2.: Obwohl seit mehreren Tagen fieberfrei und die Nackenstarre endlich gewichen ist, zeigt das Blutbild noch eine Leukocytose von 16750 mit 59,5% Neutro, 1,5% Eos., 30,5% Ly. und 8,5 Mono. Am 5. II. und 3. 3. entleeren sich bei der *L. p.* nur einige Tropfen schleimig-eitriger Flüssigkeit. 20. 2.: Es gelingt, im Rachenabstrich Meningokokken nachzuweisen.

Anfangs März fieberhafte Cystopyelitis.

29. 3. *Entlassung*: munter, kann endlich wieder aufstehen. Die starke Hypotonie der Beine besteht fast in gleicher Stärke wie bei der Einlieferung. Nackenstarre noch angedeutet. PSR \pm , ASR kaum auslösbar. Der Kopfumfang ist seit der Aufnahme von 46,5 auf 47 cm gewachsen.

Zweiter Spitalaufenthalt (J. Nr. 6007/36) am 13. 5. 36 wegen *Ulcera labium majorum*. Habe sich sehr gut entwickelt. Im Alter von $2\frac{1}{12}$ Jahren lernte sie erst gehen, schleppt dabei das rechte Bein nach. Kopfumfang 49 cm. Auffallend adipös und phlegmatisch. An der L.p.-Stelle eine kleine Delle, aus der ein Haarbüschel ragt. Pirquet negativ. PSR rechts —, links \pm . Die Muskulatur ist auffallend schlaff.

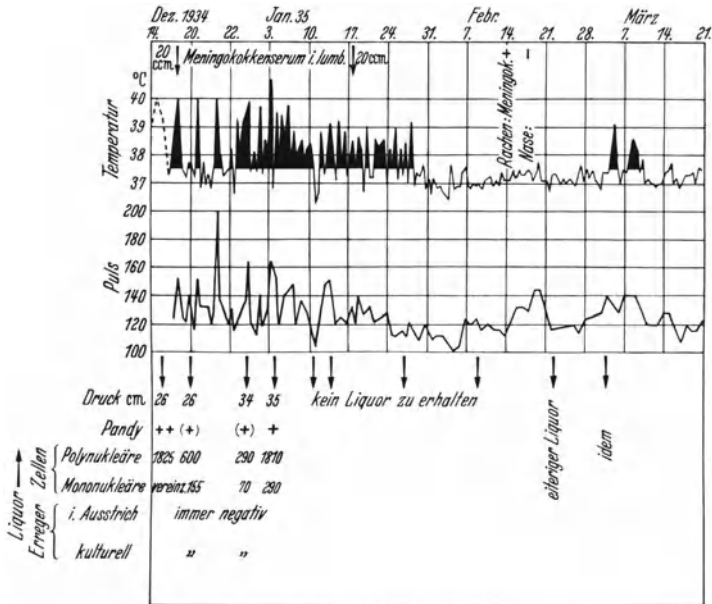


Abb. 6 (Fall 3). Abakterielle eitrige Meningitis (bakterienarme Meningokokkenmeningitis?).

Epikrise. Nachdem zu wiederholten Malen bakteriologische Untersuchungen auch mit Meningokokkensenzialnährböden negativ ausgefallen sind, müßte man den Fall zu den abakteriellen Meningitiden rechnen. Verlauf, Liquorbefund und Blutbild sprechen aber viel eher für eine Meningokokken-M. Ungewöhnlich ist allerdings von Anfang an die auffallende Hypotonie der Beine mit Verschwinden des PSR. rechts, ferner die jahrelang fortdauernde Parese des rechten Beines. Es ist nicht ausgeschlossen, daß eine Arachnitis circumscripita im Gefolge der M. purulenta Schuld an der Motilitätsstörung ist. Denn die negative Lumbal- und Cysternenpunktion in den letzten Wochen der Krankheit lassen die Entstehung meningealer Verwachsungen als gut möglich erscheinen. Auffallend ist allerdings, daß die Hypotonie der Beine bereits in den ersten Krankheitstagen vorhanden war.

Anläßlich dieses Falles möchte ich auf gewisse Literaturangaben hinweisen, wonach epidemiologische Beziehungen zwischen Meningokokken- und Ultra-Virus-M., speziell der idiopathischen gutartigen lymphocytären M., bestehen sollen (MARGULIS, Moskau 1926/27). Ich glaube, daß es sich hier eher um ein zufälliges Zusammentreffen handelt.

Eine ganze Reihe Krankengeschichten des Kinderspitals Zürich liegen noch vor mir mit der Diagnose Meningitis purulenta aseptica? oder meningococcica?; es erübrigt sich, sie hier aufzuzählen, da sie nichts Neues bieten.

Auf die mehr lymphatischen Meningitiden, die durch den *Tuberkelbacillus* ausgelöst werden und bei denen der Erregernachweis nicht immer gelingt, soll hier nicht näher eingegangen werden. Die Häufigkeit der abakteriellen M. tbc. ist umgekehrt proportional der Sorgfalt, Geduld und dem Geschicke des Assistenten. Die Frage, ob eine bakterienarme Tuberkulose-M. ausheilen kann, soll weiter unten besprochen werden (S. 459).

Bei akuten, subakuten und chronischen „serösen“ M. soll man stets an *Lues congenita* denken. Diese kann auch bei völligem Fehlen meningitischer Symptome einen stark positiven Liquorbefund machen, wie im folgenden Falle von juveniler Paralyse:

Fall 4. E. Antoinette, J. Nr. 1341/39, 10 Jahre. Kommt in die Poliklinik wegen erschwerter Nasenatmung und Zurückbleiben in der geistigen Entwicklung. Die HUTCHINSONschen Zähne, die Pupillenstarre, die leichte Sattelnase, der Pfeffer- und Salz-Augenhintergrund lassen an Lues denken. Blut-Wa. + + +. Es bestehen gar keine meningitischen Symptome; auch neurologisch ist außer der Pupillenstarre und den gesteigerten PSR nichts zu finden. Man ist überrascht über den stark positiven Liquorbefund am 8. 10. 38, der nach einer sehr intensiven kombinierten Lueskur (Oleo-Bi und Neosalvarsan) am 5. 1. 39 kaum verändert ist und erst nach einer Malariakur mit 8 Fieberschüben bis 40,8° sich deutlich bessert.

Tabelle 1. Liquorbefunde (Fall 4).

	8. 10. 38	5. 1. 39 (s. Abb. 1)	9. 2. 39
Aussehen	klar	klar	klar
Druck	?	?	20 cm
G. E.	122 mg-%	139 mg-%	96 mg-%
Globuline	94 mg-%	36 mg-%	48 mg-%
E. O.	3,36	0,35	1,0
Pandy	++	+	+
Goldsol.	77777776321	777777632111	123455421111
Zellen	45	3	1
Polynukl.-%	10	—	—
Mononukl.-%	90	100	—
Wassermann	+	+	+
Kahn		+	+

Epikrise. Es besteht hier eine ausgesprochene albumino- (besser globulino-) cytologische Dissoziation und, was für Lues charakteristisch ist, eine viel stärkere Globulin- als Albuminvermehrung, was sich im hohen E.Q. und im starken Ausfall der Goldsolreaktion im Anfangsteil der Kurve (Lueszacke) ausdrückt. Ferner war der Liquor völlig klar und es kam nie zur Bildung eines Spinnwebes, was ebenfalls für die Lues charakteristisch ist. Wir haben schon viele Fälle mit albumino-cytologischer Dissoziation (starke Vermehrung des Eiweißgehaltes bei normaler Zellzahl) gesehen, aber nur in diesem Falle von Lues cerebri eine so starke Vermehrung der Globuline und eine so ausgesprochene „Paralysekurve“ gefunden.

Nach TEZNER, SAMSON u. a. weisen etwa die Hälfte der kongenital-luetischen Säuglinge entzündliche Liquorveränderungen auf, auch wenn Erscheinungen von seiten des Nervensystems völlig fehlen. Meist ist die Vorwölbung der Fontanelle das einzige klinische Symptom der Meningealbeteiligung.

Da mir persönliche Erfahrungen fehlen, sei die *meningeale Spirochätose* (WEILSche Krankheit) nur kurz gestreift. Nachdem GSELL in der Umgebung von Zürich im Sommer 1935 10 Fälle von WEILScher Krankheit diagnostiziert hat — allerdings ohne meningeale Symptome —, müssen wir darauf gefaßt sein, daß eines Tages auch eine meningeale Form ins Spital eingeliefert werden könnte. Die beste Arbeit über meningeale Spirochätose stammt von TROISIER und BOQUIEN. Die Infektion erfolgt nicht von Mensch zu Mensch, sondern die *Spirochaeta icterogenes* dringt durch die Haut oder Schleimhaut in den Organismus ein, und zwar mittels verschmutzten Wassers (Baden, Arbeiten in Kanälen). In das Wasser gelangt sie durch die Ratte. Die Krankheit setzt mit Schüttelfrost ein; bald stellt sich der charakteristische Ikterus und die Nierenstörung ein. Bei der meningealen Form ist der Meningismus sehr stark. Der häufige Herpes läßt an *M. meningococcica* denken. Im Liquor finden sich mehrere Hundert Zellen, zuerst vorwiegend Gelapptkernige. Die Eiweißvermehrung bleibt in bescheidenen Grenzen (30—40 mg-%). Nach 10—14 Tagen tritt Heilung ein, Rückfälle sind häufig.

Der Nachweis der Spirochäte im Blut und Liquor gelingt nur in den ersten Tagen der Krankheit durch den Meerschweinchenversuch. Sehr wichtig sind die spezifisch serologischen Reaktionen, nämlich die Agglutinations-Lysisprobe von UHLENHUT und FROMME und die Komplementsbindungsreaktion GAEGTGENS, die aber nur in wenigen, besonders eingerichteten Laboratorien ausgeführt werden können.

Zweifellos gibt es noch ähnliche Krankheiten mit meningealer Beteiligung, die durch verwandte Mikroorganismen ausgelöst werden, wie das Schlammfieber, das Siebentagefieber Japans, das Fünftagefieber Sumatras, die Sodoku usw. Die Blastomykose und Aktinomykose der Meningen, die selten subakut bis chronisch verlaufende *M.* mit encephalitischen Symptomen erzeugen können, verlaufen tödlich.

Die *BANGSche Krankheit* kann, wenn auch selten, meningitisch verlaufen. Nach OHM (zitiert bei VOGT) kann mitunter die subakute Hirnhautreizung mit Lymphocyten im Punktat die einzige Manifestation des Morbus Bang sein.

2. Restmeningitiden im Heilungsstadium bakterieller Formen.

Noch bis vor kurzem glaubte man, daß von den bakteriellen eitrigen Hirnhautentzündungen nur die Meningokokken- und die otogenen und rhinogenen, bakteriellen *M.* nach der Lokaloperation heilen können. In letzter Zeit hat NICHAMIN 49 Fälle geheilter Streptokokken-*M.* zusammengestellt, jedoch handelt es sich fast immer nur um otogene *M.*, die nach Mastoidotomie geheilt wurden; nur 13mal wurde ein hämolytischer Streptococcus isoliert. Neuerdings sind mehrere Fälle auch nicht otogener Streptokokken-*M.* beschrieben worden, die in völlige Heilung übergingen, und zwar ohne Operation und ohne chemotherapeutischen Maßnahmen. So sah STREIT eine otogene Scharlach-*M.* mit 1700 Zellen und Streptokokken in Reinkultur im Liquor ohne Operation restlos ausheilen. Auch CLÉMENT und SALEMBIEZ haben 2 ähnliche Fälle mitgeteilt: Der Nachweis der Bakterien im Ausstrich und kulturell gelang nur zu Beginn der Erkrankung; nach wenigen Tagen war der Liquor steril und an Stelle der Polynukleären traten Mononukleäre. Wird ein solcher Patient erst einige Tage

nach Beginn der Erkrankung erstmals punktiert, dann kann sehr gut eine abakterielle M. vorgetäuscht werden. Ich bin überzeugt, daß unter unseren Fällen sog. M. aseptica, besonders der eitrigen und subakut verlaufenden Formen, sich mehrere solche Rest-M. finden. Die **Prontosil- und Sulfanilamidtherapie** hat zweifellos die Zahl der geheilten bakteriellen M. erhöht (GRAY, SCHWENTKER, WEINBERG, MELLON und SHINN, TRACHSLER, FRAUENBERGER, WAGNER und MITCHELL, MARTIN und DELAUNAY u. a.), und wenn der Liquor nicht sofort zu Beginn der Erkrankung untersucht wird, sondern erst nach dem Verschwinden der Bakterien, wird die Fehldiagnose abakterieller, eitriger M. noch häufiger gestellt werden. Folgende Fälle (5 und 6) aus unserer Klinik mögen dieses belegen:

Fall 5. St. Paula, J. Nr. 9233/37, 5⁸/₁₂ Jahre (Abb. 7). Erwachte am 26. 12. mit Kopfweh, Erbrechen, Fieber. Hohe Kontinua bis zur *Spitalaufnahme* am 30. 12. *Befund*: Lichtscheu, zunehmende Mattigkeit. Liegt ruhig mit geschlossenen Augen im Bett, reagiert wenig bei freiem Sensorium. Keine Hautblutungen. Trommelfelle und Nase o. B. Rachen und Konjunktiven leicht gerötet. Milz neg. Nackenstarre ++, kann sich nicht aufsetzen und nur schwer sitzend gehalten werden. Kernig ++, Brudzinski +, Dermographismus +, Reflexe o. B.

Die *L. p.* ergibt eine eitrige M. bedingt durch *Streptococcus pyogenus haemolyticus*, der sich auch kulturell nachweisen läßt. Man entschließt sich zu einer energischen Therapie: Bluttransfusion, intralumbale Injektion von 1% Sulfanilamid, intramuskuläre von Prontosil rubrum 2¹/₂% und orale Verabreichung von Prontosil album-Tabletten.

Am 1. 1. leichte Facialis- und Abduzensparese links bemerkt, der Höhepunkt der Erkrankung ist überschritten. Erst am 10. 1. lassen die meningealen Symptome deutlich nach und die Patientin setzt sich erstmals auf. Nackenstarre viel geringer, Kernig und Brudzinski noch ++. Am 17. 1. Nackenstarre negativ, Kernig (+), Spinal sign neg. Die PSR sind im Laufe der Krankheit lebhafter geworden, die BDR rechts deutlich schwächer als links, die Facialisparese links noch angedeutet. 29. 1. munter, keine meningitischen Symptome mehr, dagegen besteht ein grobschlägiger Tremor der Hände, besonders beim Zeigen eines bestimmten Zieles. Diadochokinese gut. Sensibilität o. B. Alle Sehnenreflexe noch gesteigert, BDR rechts schwächer als links, Gang etwas steif. 4. 2. Patellar- und Fußklonus, der Tremor hat entschieden abgenommen.

12. 2. *Austritt*: springt herum, noch leicht steifer Gang. PSR + + +, ASR + +, BDR + +. rechts schwächer als links.

Epikrise. In diesem Falle einer akuten klinisch schweren, eitrigen Streptokokken-M. gelang es nur in der ersten *L. p.*, vor jeglicher Behandlung, zahlreiche Streptokokken nachzuweisen, später auch kulturell nicht mehr. Mit der Abnahme der Zellzahl im Liquor verschiebt sich das Verhältnis zugunsten der Mononukleären. Die zuerst verminderten Zucker- und Chlorwerte steigen allmählich bis auf übernormale Werte an. Liquordiagnostisch werden nacheinander also alle Stadien der bakteriell-eitrigen, abakteriell-eitrigen und schließlich aseptischen mononukleären M. durchlaufen.

Fall 6. H. Walter, J. Nr. 9601/38, 15¹⁰/₁₂ Jahr (Abb. 8). Vorher kräftiger, immer gesund gewesener Knabe.

28. 2.—3. 3. Fieber, Angina und Coryza catarrhalis. 4.—7. 3. fieberfrei. 7. 3. 39,7°, starker Schnupfen, Kopfschmerzen. 8. 3. Nackensteifigkeit, die starke Nasensekretion hat seit gestern aufgehört. Erbrechen, rascher Puls.

Spitalaufnahme am 8. 3. Bild der Meningitis: 39,9°, Puls 115, trüber Liquor, im direkten Ausstrich spärliche Diplokokken, kulturell *Pneumococcus Typ 16*, später 17. Im Röntgenbild: andeutungsweise Verschattung des rechten Sinus frontalis und der Siebbeinzellen. In der rechten Nasenhöhle etwas Eiter; eine Druckempfindlichkeit läßt sich nur bei sehr starkem Druck auf dem rechten Supraorbitalrand nachweisen. Kein Ödem. Man vermutet eine Nebenhöhlenaffektion rechts.

9. 3. Operation durch Prof. ULRICH: KILLIANScher Bogenschnitt, Eröffnung der Stirn-Siebbein- und Keilbeinhöhlen, worin dicker, gelber foetider Eiter sich findet. Einlegen eines Drains durch die Nase, wobei sofort viel Liquor abfließt. 10. 3. In der Nacht hat sich viel Liquor durch das Drain entleert (*Liquorfistel*); wohl infolgedessen ist der Druck bei der

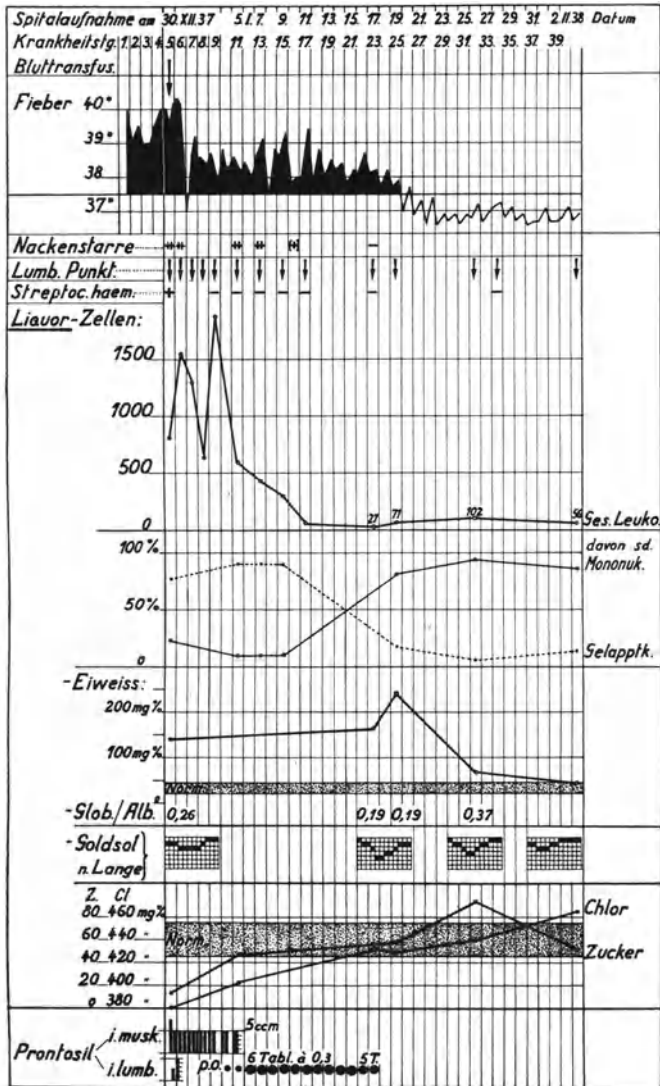


Abb. 7 (Fall 5). Rasch abakteriell werdende eitrige Streptokokkenmeningitis.

L. p. auf nicht meßbare Werte gesunken. Es wird eine ausgiebige perorale und intralumbale Sulfanilamidtherapie durchgeführt, außerdem mehrere Bluttransfusionen.

14. 3. Wieder stärkere Kopfschmerzen, es fließt weniger Liquor durch das Drain ab, dementsprechend bei der L. p. hoher Liquordruck von 50 cm. Im Sediment etwa ein Pneumococcus pro Gesichtsfeld. Gegen Abend starkes Ödem der Operationswunde. 15. 3. Nach Lockerung des Drains fließt wieder Liquor durch die Nase ab, es geht wieder besser. 16. 3. Wieder stärkere Kopfschmerzen, im Austrich des Sediments nur ganz spärliche Kokken. 17. 3. Es kommt wieder viel Liquor, die meningitischen Symptome lassen etwas nach.

18. 3. Urticaria (Serum? Prontosil?) und Ödem des Gesichts und der Hände.

23. 3. An der Vorderseite der Unterschenkel, weniger an der Streckseite der Vorder- und Oberarme, sehr viele bis 1 1/2 cm breite, fast nicht erhabene, rosarote, leicht dolente Flecken (eine Art von *Erythema nodosum*). Pirquet zum zweiten Male neg. Es fließt immer noch etwas Liquor durch die Nase ab. 25. 3. Die Erythema-nodosum-Efflorescenzen sind

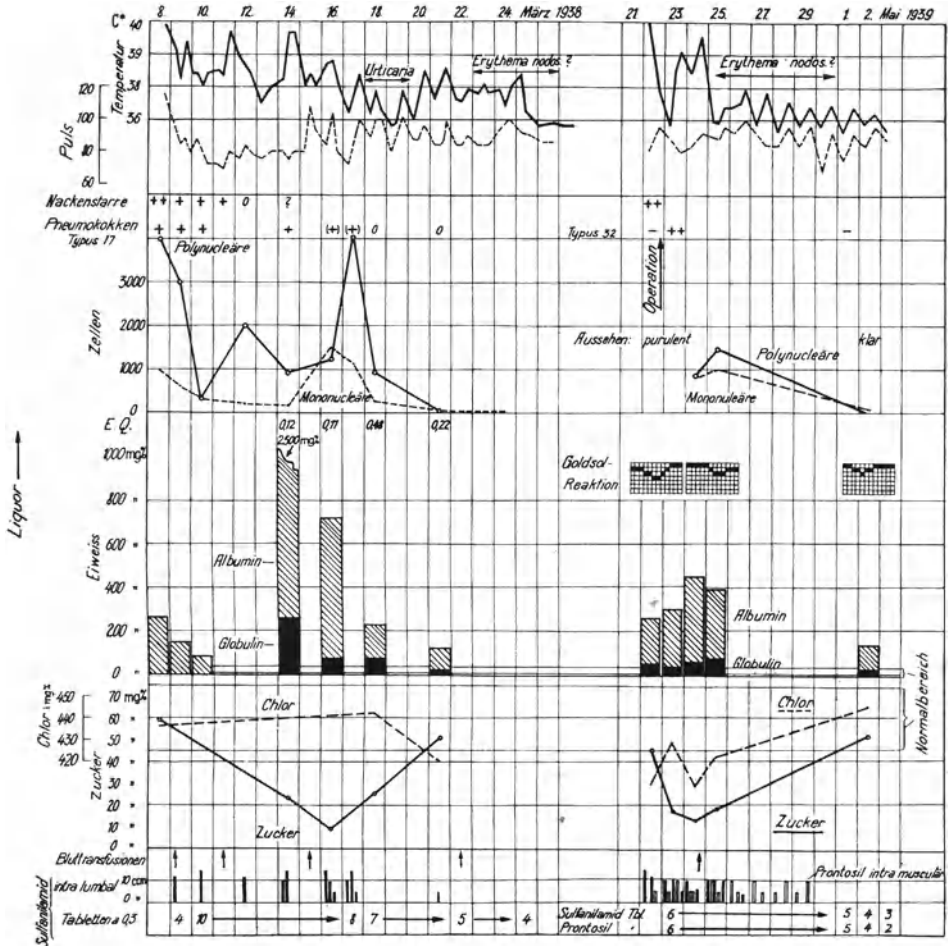


Abb. 8 (Fall 6). Zweimal geheilte rhinogene eitrige Pneumokokkenmeningitis.

rasch abgebläht, an den Unterschenkeln sind sie noch deutlich als bläulich-rote nicht mehr erhabene Flecken zu erkennen.

7. 3. Fast keine meningitischen Symptome mehr. 7. 4. die Liquorsekretion aus der Nase hat ständig abgenommen, heute ganz aufgehört. 9. 4. Steht auf. 14. 4. geheilt entlassen.

Nach der Spitalentlassung wiederholt Schwellungen im Bereich der Operationsnarbe, die meist nach wenigen Tagen zur Entleerung von Eiter führten, zum letzten Male im Herbst 1938. Seither völlig beschwerdefrei.

Am 20. 4. 39 von einem Ferienlager in der Südschweiz aus eine längere Tour ohne Hut bei starkem Sonnenschein unternommen (Insolation). Nachts darauf Schüttelfrost und Erbrechen, 40,2°. Seither hohe Kontinua bis zum

Zweiten Spilaleintritt am 22. 4. 23 Uhr (J.Nr. 1910/39). Klares Bewußtsein, starke meningitische Symptome, an der alten Operationswunde leichtes Ödem. Die *L. p.* ergibt

stark getrüben, fast eitrigen Liquor. Prof. ULRICH öffnet wiederum die rechten Stirn- und Siebbeinhöhlen, aus denen sich schleimiger Eiter entleert; die Kommunikation derselben mit der Nase ist vollständig obliteriert. In den folgenden Tagen 2mal täglich lumbalpunktiert. Im stark getrüben Liquor vom 22. 4. werden auch kulturell keine Bakterien gefunden, bereits am 23. 4. sind in jedem Gesichtsfeld mehrere Pneumokokken zu sehen, die sich als Typus 32 differenzieren lassen.

Seit dem 25. 4. subfebril. Auf der Brust und am rechten Unterschenkel mehrere bis 2 cm große leicht erhabene, rote Flecken, die mehrere Tage anhalten (Erythema nodosum-ähnlich). Viel raschere Besserung als beim ersten Schub der M. 13 Monate früher.

Epikrise. Eine schwere, rhinogene, eitrige M. mit zahlreichen Pneumokokken, Typ 17, heilt vollständig aus, zum Teil, weil sich bei der Eröffnung der mit Eiter gefüllten Siebbeinzellen und Keilbeinhöhle eine Liquorfistel (Liquordrainage) gebildet hat; hauptsächlich dürften die intensive intralumbale und orale Sulfanilamidapplikation und die vielen ausgiebigen Bluttransfusionen günstig auf den Verlauf eingewirkt haben. Die Heilung tritt ein, obwohl die Pneumokokken noch 10 Tage nach Beginn der M. im Liquor nachweisbar sind. Bei den zwei klinischen Verschlimmerungen der meningitischen Symptome nehmen auch die gelapptkernigen Zellen prozentual zu. Die Eiweißvermehrung nimmt erst anlässlich des zweiten Rückfalles gewaltige Proportionen an. Interessant ist, daß das Minimum des Liquorzuckers (9 mg-%) nicht etwa mit dem Maximum der meningitischen Prozesse, sondern mit dem Maximum der Mononukleären zusammenfällt.

Ein Jahr später, einige Stunden nach einer Insolation, wiederum purulente M., diesmal mit vielen Pneumokokken Typus 32. Bei gleicher Therapie tritt auch diesmal Heilung ein, und zwar ohne Liquorfistel. Der Liquorbefund ist ähnlich wie das erste Mal, nur sind die entzündlichen Veränderungen weniger ausgesprochen.

Anhang. Die von uns (TRACHSLER) verwendete Therapie der eitrigen Strepto- und Pneumokokken-M. sei hier kurz skizziert: Wir kombinieren mehrfach wiederholte Bluttransfusionen mit Sulfanilamid, bzw. Prontosil. Wir geben dem Patienten innerhalb 24 Stunden gleichmäßig auf Tag und Nacht verteilt je 1 g Sulfanilamid pro 10 kg Körpergewicht auf intralumbalem, parenteralem, peroralem oder rectalem Wege. Zur intralumbalen Injektion verwenden wir eine körperwarmer, frisch zubereitete 1% ige Lösung von Sulfanilamid in physiologischer Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser, von der wir bei der L. p. ungefähr 5 cm³ weniger einfließen lassen als wir Liquor abgelassen haben. Solange das Kind Fieber hat und der Liquor trübe ist, punktieren wir zweimal täglich. Den Rest der berechneten Sulfanilamidmenge verabreichen wir wenn immer möglich, peroral in Form von Tabletten zu 0,3 g, die in vierstündlichen Abständen, gleichmäßig verteilt, während des Tages und der Nacht verabreicht werden, damit beständig ein konstanter Sulfanilamidspiegel im Blute gewährleistet ist. Es empfiehlt sich, zur Verhütung gastrischer Erscheinungen

Tabelle 2.

	1932--1937		1938--1939	
	geheilt	gestorben	geheilt	gestorben
Meningokokken-M. . .	13	12	4	0
Pneumokokken-M. . .	0	alle	2	3
Streptokokken-M. . .	0	alle	3 ¹	2
	vor		nach	
	der Sulfanilamidbehandlung			

¹ Davon ein 5 Monate alter Säugling, lebt heute noch 27 Tage nach einer schweren, eitrigen M. Abgefiebert. Prognose fraglich.

und einer allfälligen Acidosis täglich außerdem 2—3 g Natriumbicarbonat zu geben. Tritt gleichwohl, entweder als Folge der Erkrankung oder der Mediaktion, Erbrechen ein, dann verabfolgen wir die 1%-Sulfanilamidlösung rectal oder ersetzen das Sulfanilamid durch die 2,5%ige Prontosillösung

(BAYER), die intramuskulär gespritzt wird. Die intravenöse Prontosilanwendung haben wir bei unseren letzten Fällen nicht mehr regelmäßig gebraucht, da das Medikament dabei anscheinend zu rasch ausgeschieden wird. Die angegebene Dosis wird allmählich vermindert, wenn der Zustand des Pat. sich wesentlich gebessert hat. Zu frühes Absetzen führt leicht zu Rückfällen.

Unsere Kasuistik ist noch sehr klein, aber trotzdem eindeutig im Sinne der guten Wirkung der Sulfanilamidpräparate (s. Tabelle 2).

Bei der Meningokokken-M. hat uns das Uliron, in der letzten Zeit das Sulfo-pyridinpräparat Dagénan auch in der Behandlung eitrigiger M. gute Dienste geleistet.

RUTTIN hat 1931 mit intralumbalen Injektionen von Solganal drei von vier Kindern mit otogener M. heilen können. Das Sulfanilamid und seine Derivate dürften wohl das Solganal verdrängt haben.

II. Meningitis concomitans seu sympathica seu collateralis.

Es handelt sich hier um Krankheitsformen, bei denen die Meningen durch einen entzündlichen Herd der Nachbarschaft, etwa nach Art eines kollateralen Ödems, in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Diagnose M. concomitans dürfen wir nur stellen, wenn der Liquor steril ist und bleibt. Eine scharfe Abtrennung von den bakteriellen Formen gibt es nicht. Auch der Verlauf (benign bei sympathischen, tödlich bei den bakteriellen M.) ist nicht maßgebend, gibt es doch oto- und rhinogene M. mit eitrigem Liquor und reichlichen Eiterkokken, die wie die sympathischen, sterilen Formen nach der Operation heilen (Fall 6). Als Prototyp einer wahrscheinlich otogenen M. concomitans sei Fall 7 kurz geschildert:

Fall 7. B. Marianne, J. Nr. 1629/39 (Abb. 8a), 5 $\frac{1}{2}$ Jahre. Mit 1 Jahr Lungenentzündung, mit 3 Jahren leichte Mittelohrentzündung. Am 15. 1. 39 Angina lacunaris, am 18. 1. Trommelfell rechts gerötet. Da die Temperatur andauernd hoch bleibt, am 7. 2. Parazentese rechts. Nach vorübergehendem Sinken steigt die Temperatur wieder an. Am 20. 2. perforiert das linke Trommelfell, Temperaturabfall.

Am 21. 2. plötzlich starkes Erbrechen während der ganzen Nacht, kein Fieber, Kopfw. keine Meningismen. Erst am 23. 2. erneut Fieberanstieg auf 38,5° axillar, stärkere Kopfschmerzen, Nackenstarre und Kernig +.

Spitaleinweisung am 23. 2. 38,0° rekt., Puls, 120, E. Z. reduziert, sieht schwer krank aus. Kopf wird nach rückwärts gehalten, leichte Schädeltympanie, Nackenstarre +, Spine sign ++. Eitrige Sekretion aus beiden Ohren. Mastoidgegend völlig frei. Gingivitis purulenta, Stomatitis erythemato-pultacea. Abdomen etwas eingesunken, Milz neg. PSR ++, ASR +++, Fußklonus +, Babinski neg., BDR +. Senkung 24 Strich nach $\frac{1}{4}$ Stunde, Leukocyten 17000, 82,5% (3. Kl. 13,5, 4. 69), Eos. 0, Baso 0, Mono. 5%, Ly. 12,5%.

Die *L. p.* ergibt eitrigem Liquor ohne Druckerhöhung, im direkten Ausstrich findet der Assistent ganz vereinzelte Gram + Diplokokken, die aber vom Bakteriologen nicht erkannt werden; in den Kulturen kein Wachstum.

Verlauf: Es wird sofort eine intensive Therapie eingeleitet. Bluttransfusionen und Sulfanilamid intralumbal (2 L. p. pro die), per os und intramuskulär (Prontosil).

24. 2. die M. ist noch ausgesprochener. Obwohl gegen Abend der Zustand sich bessert, werden beide Warzenfortsätze eröffnet, man findet nur etwas schleimigen Eiter (kulturell *Streptococcus pyogenes haemolyticus*), von einem Epyem kann man nicht sprechen, keine Zerstörungen der Zellwände, keine Knochenarrosionen.

In den folgenden Tagen geht die Temperatur zurück, das Befinden bessert sich. Pirquet neg. Der Liquor wird völlig klar. Die Operationswunden heilen rasch zu.

6. 4. Aus bestem Wohlbefinden unerwartet Temperaturanstieg ohne irgend einen Befund. Die Kontinua hält wochenlang an. Am 11. 4. 1mal erbrochen. Die Milz wird

palpabel. Blutbild: Senkung 11 Strich, Leucocyten 6200, N. 47% (III. Kl. 19, IV. Kl. 28) Eos. 0, Baso 0, Mono. 6,5%, Ly. 43,5%, Plasmazellen 3%.

13. 4. Da man absolut keinen Grund für die Kontinua findet, wird, obwohl keine M-Symptome bestehen, der Vollständigkeit wegen die *L. p.* vorgenommen, die überraschenderweise deutlich trüben Liquor ergibt. Nun wird die schon am 8. 4. begonnene Sulfanilamidtherapie intensiver gestaltet; mit der Besserung des Liquorbefundes geht auch die Temperatur zurück. Liquor-Wa.R. negativ.

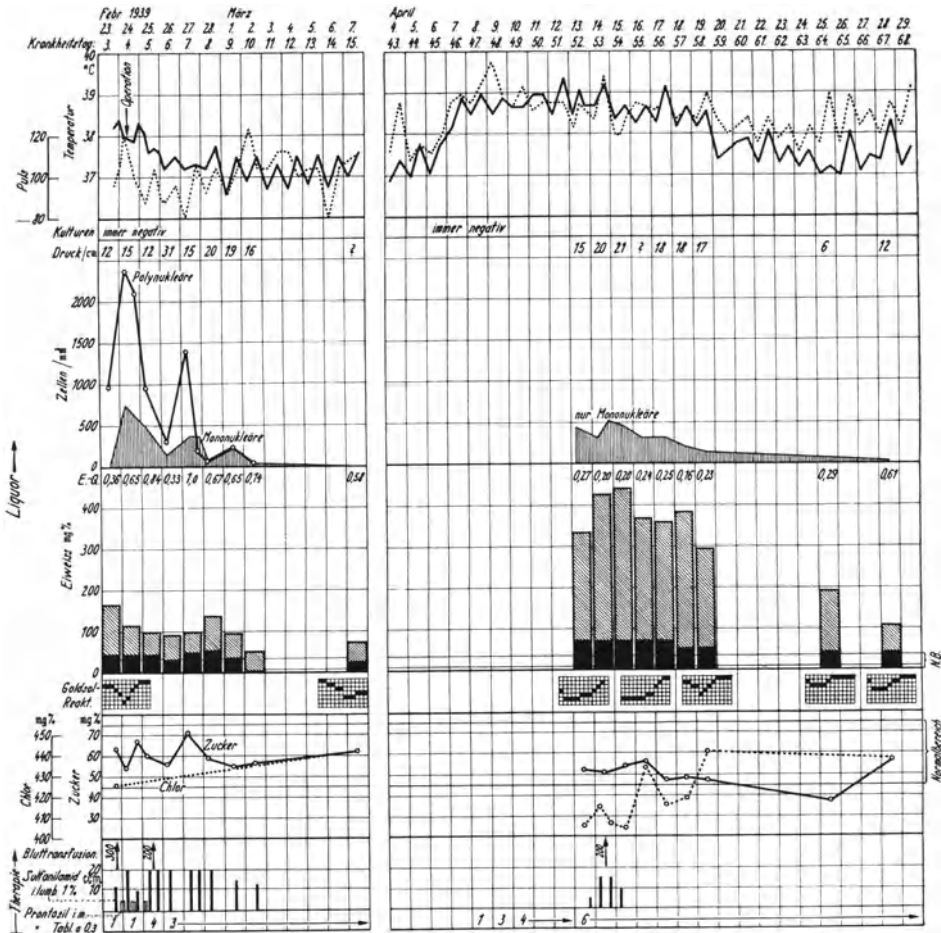


Abb. 8a (Fall 7). Abakterielle eitrige (polynukleäre) Meningitis mit Rezidiv (mononukleäre Meningitis).

Am 25. 4. findet der Neurologe Dr. KATZENSTEIN vereinzelte, unsichere Mikrosymptome, die ein Übergreifen des Prozesses von den Meningen auf das Kleinhirn möglich erscheinen lassen. Seither rasche Besserung des Allgemeinbefindes; am 6. 5. sind außer einer leichten Katalepsie keine neurologischen Symptome mehr nachweisbar. Die Temperatur ist zur Norm zurückgekehrt.

Meningogramm vom 13. 4. 1939

Zellzahl	453
Polynukleäre	2 %
Ly.	46,5%
Monocytoide	39,5%
„Plasmazellen“ . . .	11,5%
davon doppelkernig	0,5%

vom 25. 4. 1939

78
0
27%
66%
7%
0

Hochinteressant und schwer deutbar sind die Liquorbefunde. Bei der ersten, auch klinisch manifesten M. überwiegen die Polynukleären bei mäßiger Eiweißvermehrung und Mittelzacke der Goldsolkurve; beim zweiten klinisch okkult verlaufenden, meningitischen Schub fehlen die Polynukleären sozusagen völlig und unter den Mononukleären überwiegen zunächst die Lymphocyten und die von großen Lymphocyten kaum zu unterscheidenden Monocytoiden mit auffallend schmalen Protoplasmasaum. Auffallend ist ferner die starke Eiweißvermehrung und die stark positive (Lueskurve) Goldsolreaktion. Während beiden Schüben bewegten sich die Zucker- und Cl-Werte innerhalb des normalen Bereiches.

Für eine sympathische M. ist es ungewöhnlich, daß die Polynukleären bis zum Eitrigwerden des Liquors zunehmen; in der Regel ist der Liquorbefund diskreter wie bei den U.V.M., und nur wenn der eitrig-prozeß in unmittelbarer Nähe der Meningen lokalisiert ist, können die Polynukleären prozentual stark ansteigen. Auch bei sehr hoher Zellzahl (mehrere Tausend) können die Mononukleären vorherrschen. Besonders in der französischen Literatur sind viele Fälle von „Meningites lymphocytaires d'origine otitique“ beschrieben (ROUËCHE, ALOIN, EUZIERE, VIDAL und MAS u. a.). BALDENWECK, ROUËCHE und LÉVY-DECKER beschreiben eine M. lymphocytaria im Anschluß an einen Absceß im Bereich der Nasenwandung. Fassen wir die Liquormononukleose als Ausdruck einer starken, entzündlichen Gewebsreaktion (Auswandern von mobilisierten Histiocyten) und die Polynukleose als Ausdruck des Abwehrkampfes gegen Bakterien usw. in den Liquorräumen selbst auf, so ist es ohne weiteres verständlich, warum bei den sympathischen M., wenn sich der Entzündungsherd in größerer Entfernung der Meningen findet, der Liquor die Reaktion des entzündlich gereizten, eine Abkapselung des Herdes versuchenden Bindegewebes widerspiegelt. Rückt der Herd in nächste Herde der Hirnhäute, so werden diese in den polynukleären Entzündungsbereich einbezogen (Fall 7, erster Schub), und gelangen gar Bakterien in sie hinein (Fall 6), so wird im Liquor der direkte Abwehrkampf einsetzen, die M. wird purulent.

Daß beim zweiten M.-Schub im Falle 7 die Mononukleose und die starke Eiweißvermehrung das Liquorbild beherrschen, ließe die Deutung zu, daß der Entzündungsherd (Hirnabsceß?, M. purulenta circumscripta?) nunmehr so abgekapselt ist, daß die Hirnhäute außerhalb des polynukleären Entzündungsbereiches sich befinden.

Nach DEMME, SAMSON und KAFKA soll außer der Lymphocytose ein hoher Eiweißquotient, also eine relativ stärkere Zunahme der Globuline für die sympathische M. typisch sein, während bei der bakteriell-eitrig-prozeß M. die Albumine stärker vermehrt sind. In der Tat waren in unserm Fall 7 die Globulinwerte ungewöhnlich hoch.

Liquordiagnostisch ganz ähnlich wie die otogenen und andern sympathischen M. mit extracerebralem Eiterherd verhält sich die M. im Gefolge eines **Hirnabscesses**. Drei unserer Fälle der letzten Jahre sollen hier etwas eingehender besprochen werden, da sie uns außerordentliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiteten, zum Teil infolge ihres zweideutigen Liquorbefundes:

Fall 8. F. Robert, J. Nr. 232/38, 11¹/₁₂ Jahre. Mutter soll lungenkrank sein. Am 6. 4. 38 Ohrenweh links, Fieber, darauf Ohrfluß links. Seither matt, appetitlos. Seit dem 20. 4. Klagen über Kopfweh, gelegentlich subfebrile Temperaturen. Seit dem 25. 4. Kopfweh

stärker, besonders in der Stirngegend, Schwindel, Erbrechen. Am 27. 6. mußte der Knabe ein Auge zuhalten, damit er beim Zeitunglesen nicht doppelt sehe. Wegen zunehmender Nackensteifigkeit am 30. 6. in ein Bezirksspital, von dort in die Ohrenklinik eingewiesen mit der Diagnose M. tbc., eventuell otogener Hirnabsceß. Der Neurologe und der Pädiater denken eher an eine M. tbc., weil der Ohrbefund des Otologen nahezu normal ist (leichte Trübung beider Trommelfelle bei erhaltenen Reflexen). Auch paßt der Liquorbefund vom 1. und 2. 7. gut zur M. tbc.: 266 „Lymphocyten“, bei allerdings normalem Druck von 10 cm.

Befund am 2. 7.: Liegt apathisch im Bett, den Kopf nach hinten gestreckt, reagiert auf Anreden, die Augen sind ständig nach links gerichtet, Blick nach rechts ist nicht möglich. Andeutung einer Facialisparese links. Allgemeine Hypotonie. Sehnenreflexe schwer auslösbar, die Sehne unter der Patella stark eingesunken, BDR fehlen links. Nackenstarre ++, Kernig +, Dermographismus ruber ++. Kahnbauch. Senkung 18 Strich in der Stunde. Leukocyten 10800, Neutrophile 70,5% (III. Kl. 13, IV. 56,5), Baso 2%, Mono. 15%, Ly. 12,5%).

Verlauf: Temp. zwischen 36,5° und 37,5° axillar, Puls zwischen 60 und 70. Pirquet 2- und 10-stündig negativ. Lungenröntgenbild o. B. Augenhintergrund o. B. L. p.: Druck 25 cm (Pat. schreit), Liquor leicht gelblich und opalescent, G. E. 156 mg-%, Globuline 48 mg-%, E. Q. 0,44, Pandy ++, 50 Zellen, 98% Mononukleäre, 2% Polynukleäre, Zucker 78 mg-%, Tryptophan ++, Goldsol 1122222222. Auffallend ist der Wechsel der Bewußtseinstrübung; bald liegt der Knabe fast bewußtlos, so daß man die Angehörigen benachrichtigt, bald ist er ganz munter, sagt Gedichte auf, macht Witze (Du bist der Professor, Brotfresser, Brotfresser) usw. Auch bei vollständigem Bewußtsein kann er die nach links gerichteten Augen nicht einmal bis zur Mittellinie nach rechts bringen (supranukleäre Parese), es besteht also eine vollständige Blicklähmung nach rechts.

Im weiteren Verlauf läßt sich die Facialis- und Hypoglossusparese nicht mehr nachweisen, dagegen besteht die starke allgemeine Hypotonie mit ausgesprochener Nackenschlaffheit, die starke Abschwächung der Sehnenreflexe, eine Andeutung von Babinski beiderseits weiter. In den klaren Augenblicken fällt der Zeigefingernasenversuch rechts im Gegensatz zu links sehr schlecht aus (Adiadochokinese rechts).

Die zuerst gestellte Diagnose auf M. tbc. wird trotz der positiven Tryptophanreaktion fallen gelassen (Tuberkulinproben neg., Röntgenbilder neg., supranukleäre Augenmuskellähmung, Witzelsucht, auffallend rascher Wechsel zwischen tiefem Sopor und Euphorie, hoher Liquorzucker); man denkt an eine Encephalomeningitis und vor allem an Hirnabsceß. Die Vorgschichte (Ohrenfluß links sowie die Déviation conjuguée nach rechts, „zum Herde hin“) ließen an die linke, der Zeigefinger-Nasenversuch an die rechte Kleinhirnhemisphäre, die Witzelsucht, sowie die Lokalisation der Kopfschmerzen an das Stirnhirn denken. Man sieht für den 8. 7. ein neues Consilium mit dem Neurologen und Otologen im Hinblick auf die Operation vor, besonders da am 7. 7. abends das Allgemeinbefinden sehr gut ist; nachts etwa 11 Uhr stirbt Pat. plötzlich. Zuerst setzt der Puls, dann die Atmung aus, nachdem der Knabe noch kurz vorher mit dem Vater gesprochen hatte.

Die *Autopsie* ergab einen hühnereigroßen Absceß mit dickrahmigen Eiter in der rechten Kleinhirnhemisphäre.

Im Rahmen unserer Arbeit interessiert hier vor allem der meningitische Liquorbefund und die differentialdiagnostischen Überlegungen, die wir an ihn anknüpften, besonders an die dritte L.p. vom 4. 7.:

1. Die Zellvermehrung ist, in Anbetracht, daß der Liquor leicht xanthochrom und opalescent ist (Blutung bei der vorhergehenden Punktion!) auffallend niedrig; es sind nur Mononukleäre, wohl weil die Abkapselung des Abscesses recht gut gelungen war.

2. Mit der geringen Zellzahl kontrastiert der hohe Eiweißwert (albuminocytologische Dissiziation), wobei die Globuline besonders erhöht sind, so daß der E.Q. 0,44 beträgt. Dementsprechend fällt der Pandy stark positiv aus (nach SAMSON ist dies für die sympathische M. charakteristisch).

3. Der hohe Zuckerwert erlaubte mit großer Wahrscheinlichkeit eine M. tbc. auszuschließen, besonders da Krämpfe fehlten. Dagegen sprachen sehr für die M. tbc.

4. der stark positive Ausfall der Tryptophanreaktion. Da unsere Erfahrung über die gute diagnostische Brauchbarkeit der Tryptophanreaktion sich mit denjenigen anderer Autoren (BOCK, SCHUMACHER, LICHTENBERG) deckte (s. S. 460), ließen wir uns zunächst in diesem Falle irre führen, weil wir nicht bedachten, daß ein xanthochromer Liquor (Bluteiweißbeimischung) auch ohne M. tbc. eine positive Tryptophanreaktion gibt.

Ich halte die genaue Analyse solcher Liquorbefunde bei der Differentialdiagnose für sehr wertvoll, besonders, wenn man nicht nur einen vereinzelt, sondern eine Reihe von Befunden hat, die die Dynamik der Liquorveränderungen aufzudecken erlauben, wie in folgendem Fall:

Fall 9. Schl. Ulrich, J. Nr. 7738/37, $4\frac{3}{4}$ Jahr. Anfangs Februar 37 eitrige Mittelohrentzündung. Nach 5 Tagen Mastoiditis, die sofort operiert wurde. Nach 11 Tagen Entlassung, obwohl zeitweise starke Kopfschmerzen bestanden. Nach wenigen Tagen erneut starke Kopfschmerzen, Schüttelfrost, $40,3^{\circ}$, darauf hektische Temperaturen. Man sprach von Sepsis. Nach 8tägigem Wohlbefinden (Patient stand wieder auf) setzten plötzlich klonische Krämpfe, zuerst links, dann allgemein, ein. Déviation conjuguée nach links. L. p. s. Tabelle. Blutstatus: Leucocyten 13600, N. 87% (III. Kl. 28,5, IV. 58,5), Eos.-Baso. 0,5%, Mono. 3,5%, Ly. 8,5%, Plasma 0,5%; Senkung 21 Strich nach 1 Stunde. Nach einigen Stunden läßt der Krampf nach, die Temperatur geht allmählich von 39° bei der Aufnahme zur Norm zurück. Außer einer auffallenden allgemeinen Hypotonie und einem zeitweisen Überwiegen der linken Sehnenreflexe gegenüber den rechten ist der neurologische Befund negativ.

Am 13. 4. morgens aus heiterem Himmel Erbrechen, Puls 170, sichtbare Pulsation an den Carotiden, deutlicher Capillarpuls. Druckamplitude 120/11 mm%, also enorm erhöht. Elektrokardiogramm o. B. Geringfügige flüchtige Parese des linken Armes, Patient spürt ihn nicht mehr. Um 12 Uhr ist alles vorbei, Blutdruck 102/50.

17. 4. wieder Kopfschmerzen, liegt in den letzten Tagen auffallend ruhig im Bett, vermeidet jede Bewegung des Kopfes, jedoch keine Nackenstarre und keine Paresen. Beim Positionsversuch sinkt der linke Arm etwas ab, sonst keine neurologischen Symptome.

19. 4. Stirnkopfschmerzen, mehrmaliges Erbrechen, dann rasche Erholung.

20. 4. In der Nacht plötzlich heftige Kopfschmerzen vorn, $38,3^{\circ}$, dann dösing, aber bei Bewußtsein. Im Blut 12000 Leukocyten mit 88% Neutrophilen.

21. 4. Der für Hirnabsceß charakteristische Liquorbefund bestimmt uns, die Operation vorzuschlagen (starke Eiweißvermehrung, hoher E. Q., geringe Mononukleose, hoher Zuckerwert).

24. 4. Bei der Operation findet man den Absceß nicht, auch nicht bei der Obduktion 10 Tage später; erst bei der schichtenweisen Sektion des fixierten Gehirns entdeckt man einen flachen, abgekapselten Absceß im mittleren Abschnitt des rechten Hinterhauptlappens.

Wie das Allgemeinbefinden, scheint auch der Liquor-

Tabelle 3. Liquorbefunde bei Fall 9.

	5. 4. 37	21. 4.	24. 4.
Aussehen	klar	klar	leicht blutig, intra operat.
Druck cm		30	
G. E. mg-%	45	192	376
Globuline		82	53
Pandy	+	++	
E. Q.		0,74	0,13
Zellen, gesamt . .	2/3	113	
Mononukleäre % .		98	
Polynukleäre % .		2	
Zucker mg-% . . .	68	109	94
Cl mg-%	441	427	454

befund beim Hirnabsceß großen Schwankungen zu unterliegen. Das eine Mal ist er nahezu normal, selbst wenn die klinischen Symptome sehr ausgeprägt sind, das andere Mal weist er eine starke Eiweißvermehrung und eine Mononukleose auf. Diese irreführenden Schwankungen im Liquorbefund sind in folgendem Fall besonders deutlich:

Fall 10. N. Paula, J. Nr. 564/33, 8 J. Das Mädchen wurde bereits mit 6 $\frac{1}{2}$ Monaten wegen „funktionellen Krämpfen“ im Kinderspital beobachtet, machte dann mit 5 $\frac{1}{2}$ Jahren (Sommer 1930) schwere epileptiforme Anfälle durch und wurde deswegen zu einer genuinen Epileptikerin gestempelt.

Am 10. 6. 31 Erkrankung an Parotitis epidemica, mittags schwerer epileptischer Anfall mit Zuckungen vorwiegend rechts. Man denkt an eine Mumpfencephalitis. Die Anfälle wiederholen sich am 12. und 15. 6. gleichzeitig mit dem Anstieg der Temperaturen.

15. 3. 32 wegen schwerem Anfall erneut eingeliefert, nachdem 3 Tage meningitische Symptome bestanden. Beim Versuch der Ventrikulographie am 14. 4. stößt man links parietal auf einen Hirnabsceß, der trepaniert und drainiert wird. Heilung.

18. 12. 24 Std. lang dauernder Status epilepticus. Wird am 24. 1. 33 in recht gutem Zustand entlassen.

23. 4. 33. Neuer Status epilepticus, der zum Tode führt.

Tabelle 4.

Datum	Klinisches	Aussehen	Druck cm H ₂ O	Pandy	Nonne	Nissl Strich	Strumpf- bildung	Zellen Gesamt	Mononukleäre %	Polynukleäre %	Zucker mg-%
10. 6. 31	Parotitis epidemica	klar	31	±	—	1		1 $\frac{1}{3}$			112
10. 8.	Status epilepticus	„	40	+	—						
15. 3. 32	„ „	„	32	++	++	1 $\frac{1}{2}$	++	5	100	0	63
18. 3.	Soporös	leicht xanthochrom	30	++	++	2	++	19	82	18	
8. 4.	Apathisch	klar	32	++	++	2	++	22	100 etwa		62
16. 4.	„	„	50	—	—	1		10			
21. 4.	Eröffnung des Hirnabscesses	„									
17. 1. 33	Vor 4 Wochen Status epilepticus	„	15 ¹	—	—			4			76
23. 4.	Exitus im Status epilepticus										

Autopsie. Pachymeningitis chronica fibroplastica, Cyste im linken Schläfenlappen in breiter Kommunikation mit dem linken Unterhirn.

Dieser Fall ist deswegen bemerkenswert, weil der Liquor während mehreren Jahren ziemlich genau untersucht wurde. Immer war der Druck erhöht, der Liquorzucker an der oberen Grenze des Normalen oder pathologisch erhöht. Die Zellen waren nie wesentlich vermehrt, ja es ist denkbar, daß die Werte bis 22 Mononukleäre im Frühjahr 1932 nicht durch die Krankheit, sondern durch die wiederholten, zum Teil blutigen L.p. bedingt waren. Dagegen war bis kurz vor der Operation der Eiweißwert und wohl hauptsächlich der Globulinwert (Strumpfbildung, Nonne ++) stark erhöht. Es bestand also eine albuminocytologische Dissoziation.

Nach den in der Literatur niedergelegten Befunden, womit auch unsere Erfahrungen übereinstimmen, scheint es für die sympathische M. — wenigstens solange der Eiterherd sich noch in einer gewissen Entfernung von den Hirnhäuten befindet, charakteristisch zu sein, daß das Eiweiß, besonders die Globulinfraction, erhöht ist, weniger die Zellzahl, und dann besonders die der Mononukleären. Vielleicht hätte uns eine kritische Beurteilung des Liquorbefundes vor 3 Jahren vor einer praktisch recht wichtigen Fehldiagnose bewahrt.

¹ Cysternenpunktion.

Fall 11. Schr., Ulrich, J.-N. 6499/36, 17/12 J. Der zarte, frühgeborene Knabe wird mit einer Otitis media catarrhalis sinistra, hohem Fieber und stark beschleunigter Senkung eingeliefert. Die gesteigerten Reflexe veranlassen uns im Hinblick auf die herrschende Poliomyelitisepidemie am 18. 8. eine L.p. vorzunehmen: Liquor klar, Nonne und Pandynegativ, Esbach Spur Trübung (Nißl nicht meßbar), 97 Zellen, die Hälfte sind Lymphocyten, die übrigen histiocytenähnliche Zellen. Obwohl der Blutbefund (9500 Leukocyten, 39% N., 3% Eos., 13% Mono, 44% Ly., 1% Plasma) eher dagegen spricht, wird eine otogene N. angenommen. Die L. p. am 26. 8., 4 Tage nach Abfieberung, ergibt nur noch $10\frac{2}{3}$ Mononukleäre. Da der Knabe sich vollständig erholt, entläßt man ihn bereits am 8. 9. mit der Diagnose: Otogene M. Bei einer Kontrolle 1 Jahr später ließ sich noch einwandfrei eine Schwäche der Nackenmuskulatur nachweisen, die uns nachträglich veranlaßte, die Diagnose auf Poliomyelitis umzustellen.

Die Liquor-Pleocytose ohne Eiweißvermehrung (cyto-albuminische Dissoziation) sprach eigentlich sehr zugunsten der Ultra-Virus-M. Ich erwähne dieses Beispiel, um zu betonen, daß der Nachweis einer Otitis media oder einer Sinusitis usw. noch nicht genügt, um eine „aseptische“ M. als concomitans zu stempeln. Wie berechtigt diese Warnung ist, geht aus der Arbeit von SIEVERS hervor, der mehrere Fälle steriler M. im Gefolge einer relativ leichten, nicht behandlungsbedürftigen Otitis media beschreibt; er bezweifelt selbst, ob die Otitis in Kausalzusammenhang mit der M. steht.

Noch berechtigter ist unsere Warnung an diejenigen Ärzte, die heute noch von sympathischer Zahn-M. sprechen. FRIBOURG-BLANC sah bei einem jungen Soldaten eine M. rasch heilen, nachdem 2 cariöse Molaren gezogen worden waren. Der ausgezeichnete Internist ROCH läßt sich durch diesen Fall verleiten, die gutartige M. der kleinen Kinder mit den nicht klärbaren „accidents dentaires“ in Beziehung zu bringen.

III. Toxisch-allergische Meningitiden.

Während bei den sympathischen M. die Bakterien, wenn auch nicht direkt, so doch von der Nachbarschaft aus, nach Art eines kollateralen Ödems auf die Hirnhäute entzündungserregend wirken, nehmen wir an, daß bei den toxisch-allergischen Formen die Bakterien keine oder nur eine indirekte „Fern“-Wirkung (Toxin) auf die Meningen ausüben.

Prototypen der toxisch-allergischen M. sind die M. nach intralumbaler Seruminjektion und die M. im Gefolge nicht bakterieller Allgemeinvergiftungen, denn hier sind Bakterien überhaupt nicht im Spiel.

1. Meningitis nach intralumbaler Seruminjektion.

Die meisten Kinder reagieren überhaupt nicht auf eine intralumbale Seruminjektion, denn sonst wäre es nicht möglich, daß erfahrene Ärzte sogar prophylaktisch intralumbale Serumaplikationen empfehlen. Andererseits ist es sicher, daß gewisse Kinder mit einer abakteriellen M., die sogar purulent werden kann, reagieren. Diese Serum-M., auch wenn der Liquor Hunderte und gar Tausende von Zellen enthält, verlaufen sehr gutartig, was gegen eine akzidentelle Verunreinigung mit Bakterien spricht. Ich glaube vielmehr, daß es sich in diesen Fällen um allergische Reaktionen handelt, die etwa den Haut- und Gelenkmanifestationen der Serumkrankheit entsprechen, mit dem Unterschied, daß die Inkubationszeit nur wenige Tage beträgt. Bei einer unserer Patientinnen mit einer postdiphtherischen Myokarditis wurde vor etwa 20 Jahren irrtümlicherweise die Diagnose M. tbc. gestellt und anläßlich der ersten L.p.

vor der mikroskopischen Untersuchung, die einen völlig negativen Liquorbefund ergab, aus therapeutischen Gründen Pferdeserum intralumbal gespritzt. Nach einigen Tagen stellten sich ausgesprochene meningitische Symptome ein und der Liquor wurde eitrig. Da das Mädchen einige Wochen früher reichlich Diphtherieserum bekommen hatte, liegt es nahe, die eitrige M. als allergische Reaktion aufzufassen.

Über eine ähnliche Beobachtung hat FROMMEL berichtet. Irrtümlicherweise wurde am 20. Tag einer Genickstarre, die am Anfang mit Serum intralumbal behandelt — also sensibilisiert — worden war, wiederum 20 cm³ Serum intralumbal gespritzt; nach wenigen Stunden stellten sich schwere meningitische Symptome ein. Eine L.p. 48 Stunden später ergab einen eitrigen Liquor mit über 1000 Zellen. Rasche Heilung.

Die Frage ist durchaus berechtigt, ob solche anaphylaktische Serummeningitiden häufig eine mit Serum behandelte Genickstarre komplizieren und wenn ja, ob sie einen ungünstigen oder günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausüben. Für das Zustandekommen einer anaphylaktoiden Meningealreaktion ist eine vorhergehende Serumapplikation wie in den eben erwähnten Fällen nicht nötig. Wie die Serumkrankheit auch bei Kindern ausbrechen kann, die nie mit Serum vorbehandelt worden sind, so sehen wir gelegentlich Serummeningitiden bei Kindern auftreten, die früher nie Serum bekommen hatten.

TASSOVATZ stellte fest, daß das intralumbal gegebene Serum in der Behandlung der gutartigen Meningokokken-M. harmlos ist,

dagegen kann es in erst später behandelten und in schweren Fällen nach der ersten Injektion eine ausgesprochene meningitische Reizung erzeugen. Er empfiehlt deswegen, bei der Erstinjektion das Serum mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen.

Eine Serum-M. lag wahrscheinlich in folgenden Fällen unserer Beobachtung vor:

Fall 12. Z., Josef, J.-Nr. 6203/36, 12½ J. (Abb. 9). Nie ernstlich krank, soll nie Seruminjektionen bekommen haben.

Am 22. 6. Kopfwch, in der Nacht starkes Schwitzen. Am 23. 6. starkes Kopfwch, 39° Temperatur. Wird als Poliomyelitisverdacht eingewiesen, weil er vorübergehend in einem Dorf war, wo P.-Fälle vorgekommen sind. Sieht schlecht aus, 38,2°, Puls 100. Kernig und Nackenstarre spurenweise angedeutet, Kniekübphänomen neg., keine Paresen, keine Reflexanomalien. L.p. o. B. (s. Abb. 9). Blutstatus: Senkung 12 Strich, Leukocyten 5900, N. 78%, Eos. 0, Mono. 7,5%, Ly. 14,5%. Es werden 11 cm³ Petit-Pferdeserum intralumbal gespritzt, nachdem 18 cm³ Liquor abgeflossen sind.

24. 6. Erbrechen, stärkere Kopfschmerzen, Kniekübphänomen jetzt positiv. Zweite L.p.: es fließt nur wenig (10 cm³) leicht gelblicher Liquor ab. Nach der L. p. läßt das Kopfwch nach.

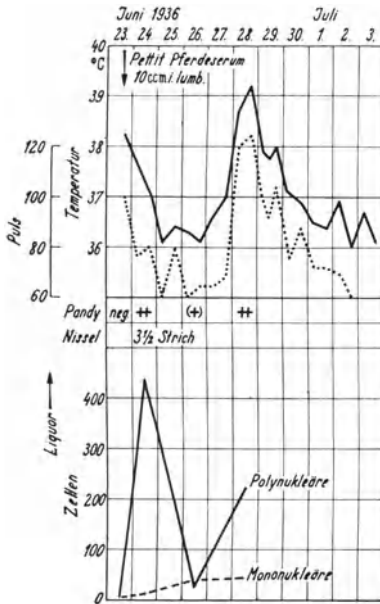


Abb. 9 (Fall 12). Meningitis nach intralumbaler Petit-Seruminjektion. Der zweite Meningitisschub ist vielleicht durch die Poliomyelitis bedingt.

25. 6. Keine meningitischen Symptome mehr.
 26. 6. Dritte L. p.: nur 2 cm³ Liquor, der nur langsam abfließt.
 27. 6. Meningitische Symptome flammen wieder auf, Nackenstarre positiv, Dermographismus ++.
 28. 6. Stark mitgenommen, Puls 122, Temp. 39,2°. Die L. p. ergibt nur 1 cm³ leicht opaleszenten Liquor, kulturell läßt sich *Pyococcus albus* (Verunreinigung) nachweisen. Lytische Abfieberung ohne Lähmungserscheinungen und Reflexänderungen. Heilung.

Die Deutung dieses Falles ist nicht ganz leicht. Der erste meningitische Schub während des Abfalles der ersten Fieberzacke dürfte wohl als Pferdeserum-M. aufgefaßt werden. Der zweite M.-Schub 4 Tage später während der zweiten Fieberzacke entspricht wahrscheinlich der meningitischen Phase der Poliomyelitis. Ob die Serum-M. das Fortschreiten der HEINE-MEDINSchen Krankheit über die meningitische Phase hinaus aufgehalten hat, kann höchstens vermutet werden.

Fall 13. Z., Hans, 11¹/₁₂ J. J.-Nr. 4681/35. Am 19. 7. stirbt in der gleichen Ortschaft ein Knabe an Poliomyelitis. Am gleichen Tag erkrankt unser Patient mit 39,4°, Rückenschmerzen und Rachenrötung.

20. 7. *Spitaleinweisung*: 38,9°, Andeutung von Nackenstarre, Amoss sign neg., Spine sign angedeutet, Lasègue +, keine Nackenschlaffheit, Sehnenreflexe o. B., BDR fehlen. Die L. p. ergibt Druck 21—22 cm, Liquor klar, o. B. Es werden 23 cm³ Liquor abgelassen und dafür 20 cm³ mit Carbol zubereitetes Rekonvaleszentenserum gespritzt. Abends Bluttransfusion von 150 cm³ Blut.

Vom 21.—24. 7. fieberfrei, keine meningitischen Symptome mehr. Am 25. 7. zweimal Erbrechen, 39,8°, Nackenstarre +, Lasègue +, Spinal sign +, Dermographismus ++, PSR schwer auslösbar. Es wird die Diagnose Serum.-M. gestellt und leider nicht mehr punktiert. Das Fieber schwankt 1 Woche lang zwischen 37 und 39°. Die meningitische Reizung nimmt ab. Am 5. 8. geheilt entlassen. BDR sind noch immer negativ, PSR eben positiv.

In diesen beiden Fällen spritzte man bei völlig negativem Liquorbefund das eine Mal Pferde-, das andere Mal karbolisiertes Menschenserum intralumbal. Beide Male ging nach einer 3tägigen Latenzperiode das Fieber wieder in die Höhe (Dromedartypus!) und es stellten sich ausgesprochene meningitische Symptome ein. Präparalytische und paralytische Erscheinungen blieben aus, so daß wir schließlich nicht wußten, ob nur eine Serum-M. oder eine abortive HEINE-MEDINSche Krankheit vorlag. Wir müssen also auch aus diagnostischen Gründen schwere Bedenken haben, prophylaktisch intralumbal Serum zu spritzen, bevor die Diagnose HEINE-MEDINSche Krankheit einigermäßen sichergestellt ist. GLANZMANN warnt auf Grund ähnlicher Erfahrungen ebenfalls vor der intralumbalen Serumapplikation.

2. Meningitis nach Vergiftungen mit Blei, Spirocid, Kohlenoxyd usw.

Ist die Serum-M. der Prototyp der anaphylaktischen, so ist die **Blei-Meningitis**, die ich nur aus der Literatur kenne, der Prototyp der toxischen M. Nervöse Störungen kommen recht häufig beim Saturnismus des Kindes vor, in der Regel in Form von schlaffen Lähmungen der Beine. Seltener sind Encephalopathien und meningitische Reaktionen. Die L. p. ergibt dann einen erhöhten Druck, klaren Liquor, Lymphocytose und mikrochemisch läßt sich Blei nachweisen (CAUSSADE). Während in Mitteleuropa die Bleivergiftung des Kindes selten auftritt, ist sie in Japan, der Mandchurei, auf Java usw., recht verbreitet. Nach SUZUKI und KANEKO tötet die Blei-M. in der Mandchurei jährlich Hunderte von Kinder. Eine eingehende Zusammenstellung der Literatur über Blei-M. im Kindesalter findet sich bei KATO (Chicago) 1932. Die

Bleiquelle ist gelegentlich das Bleiweiß, womit die Bettstellen angestrichen werden, in Japan sind es bleihaltige Puder, die heute noch gebraucht werden. Es erkranken vor allem Brustkinder, deren Mütter das Blei durch die Haut resorbieren und in die Milch absondern. Bei Säuglingen überwiegt die *M. serosa*, während Beinlähmungen seltener sind: der klare Liquor steht unter hohem Druck, der Eiweißgehalt ist auf 70—140 mg-% erhöht, so daß sich gelegentlich ein Gerinnsel bildet. Dagegen ist die Zellzahl mit 20—25 nur wenig erhöht (albumino-cytologische Dissoziation). Pathologisch-anatomisch finden sich Piaverdickungen mit Hämorrhagien und Zellinfiltraten. Etwa 50% der Kinder sterben, von den Überlebenden behalten viele Dauerschädigungen zurück. Auch DE LANGEN beobachtete auf Java bei Chinesenkindern eine Reihe von Bleivergiftungen, die unter dem Bilde der Encephalopathie und der *M. verlienen*.

Da bleihaltige Gebrauchsgegenstände auch bei uns vorkommen, sollte man bei jeder subakut verlaufenden *M. aseptica*, besonders wenn sich noch schlaffe Beinpareesen hinzugesellen, an Saturnismus denken. Der Bleisaum, die Anämie mit basophiler Punktierung der Erythrocyten, eine Schattenlinie an den distalen Epiphysen von Radius und Femur werden den daran Denkenden bald auf die richtige Diagnose führen. Der Beweis wird durch den Bleinachweis erbracht, wozu bereits einfache klinische Methoden bestehen (SANO und WAKOO, HARA usw.).

Für uns Mitteleuropäer ist von größter Aktualität die **Spirocid-Meningitis** als Begleitkrankheit einer Spirocid-Encephalomyelitis. OPITZ hat bei 3 Kindern, die wegen Lymphogranulom mit den üblichen Spirociddosen behandelt worden waren, schwerste cerebrale Erscheinungen erlebt. Bei allen dreien bot der Liquor den Befund einer *M.* (Fall 1: Liquor klar, Druck 13 cm, Pandy ++, 113 Zellen, Fall 2 dazu noch Spinnwebesgerinnsel); bei zweien trat der Tod an Purpura cerebri ein. Im gleichen Jahr berichtete HERZ über einen nichtluetischen Säugling, der nach einer Gesamtdosis von 0,6 g Spirocid in der üblichen Dosierung ein encephalo-meningitisches Krankheitsbild bot mit einem leicht getrübbten Liquor, 101 Zellen, positivem Pandy ohne Bakterien; nach einem Monat, wie das Kind klinisch geheilt war (die L.p. hatte jedesmal sehr gut gewirkt), war der Pandy noch +, die Zellzahl 19. SLAWIK hat einen Fall von Salvarsanvergiftung, die unter dem Bilde der *M. serosa* verlief, beschrieben.

Bis vor 2 Jahren haben wir die Lues congenita der Säuglinge mit Spirocid nach der Berliner Methode (TUSCHERER) behandelt. Kurz nacheinander erkrankten mehrere Säuglinge an bleibenden, schlaffen oder spastischen Paresen der Beine, also ähnlich wie beim Saturnismus. Meningitische Veränderungen haben wir in unseren Fällen nicht gesehen, oder wenn leichte Liquorveränderungen vorhanden waren, sie jeweils auf die Lues zurückgeführt (MAHLER). Diese äußerst unangenehmen Erlebnisse, die wir als Arsenschädigung auffassen, haben uns veranlaßt, vorläufig die Spirocidbehandlung der Lues einzustellen.

Auch bei der **Kohlenoxydvergiftung** sind nach WEBER und ZIEGLER (zitiert nach ZANGGER) und nach ZABEL (zitiert nach POIDOMANI) eine Reihe von Fällen ausgesprochener, seröser *M.* zur Beobachtung gekommen. Wir haben bei einem 2½ Monate alten Säugling eine schwere subakute CO-Intoxikation gesehen (JOSS), die mit Halbseitenkrämpfen und allgemeiner Steifheit, auch des Nackens, positivem Dermographismus und gesteigerten Reflexen einherging, so daß zuerst an *M.* gedacht wurde. Die L.p. ergab aber einen Druck von 12 cm, Pandy

negativ, Nonne negativ, $1\frac{1}{3}$ Zellen, so daß die schweren cerebralen Störungen eher auf eine Encephalose als auf eine M. serosa zurückgeführt werden mußten. Ich sage Encephalose, denn der Zustand besserte sich im Spital sehr rasch, ohne irgendwelche Symptome zurückzulassen.

HASSMANN (Fall 6) vermutet, daß 1 Kaffeelöffel Kognak bei einem 6 Monate alten Säugling eine rasch tödlich endende abakterielle M. (Alkoholvergiftung) mit $36\frac{2}{3}$ Zellen im Liquor herbeigeführt habe.

3. Meningitis bei Autointoxikation.

Wie die eben erwähnten exogenen Gifte können auch endogen entstandene zu einer Reizung der Meningen führen. Eine Überschwemmung des Organismus mit endogenen Giften kommt bei Urämie, Gicht, im Coma diabeticum und acetonaemicum, im Coma hepaticum usw. vor. Bei allen diesen Zuständen hat man gelegentlich entzündliche Liquorveränderungen gefunden.

Am besten bekannt sind die Liquorveränderungen bei *chronischen Nephritiden*, besonders bei der Urämie (PAISSEAU). Gelegentlich hat man bei letzteren sogar einen trüben Liquor mit Eiweiß- und Zellvermehrung bis auf 300 gefunden (PETTE). Im Falle NOBÉCOURT und MAILLETs von tödlich endender Urämie stand der Liquor unter starkem Druck und wies eine Eiweiß- und mäßige Zellvermehrung auf; Liquorharnstoff 1,7—2,3 g pro Liter. Wir sind aber noch weit davon entfernt zu wissen, welche Urämieformen mit einer M. einhergehen, mit anderen Worten: welcher retinierte Stoff direkt oder indirekt zu einer Reizung der Meningen führt. Ebensovienig wissen wir, welcher Stoff die so häufige aseptische Perikarditis bei der Urämie bedingt. Nur historischen Wert haben die Vermutungen älterer französischer Autoren (zitiert nach FREY), daß die meningealen Veränderungen die Ursache der urämischen Symptome seien, denn ein meningitischer Liquorbefund ist auch bei schweren Urämien doch nur ein seltener Befund. Neuere französische Autoren (RATHÉRY und VANSTEENBERGHE, BOUCHUT und BERNHEIM usw.) weisen allerdings darauf hin, daß die Urämie und speziell die Azotämie einen „Meningismus“ erzeugen kann, ohne daß im Liquor eine Hyperalbuminose oder eine Hyperleukocytose sich nachweisen läßt.

Da der Harnstoff sämtliche Membranen mit Leichtigkeit passiert und die Chloride durch die Blutliquorschranke nicht zurückgehalten werden, ist es verständlich, daß bei der Nephritis beide Werte im Liquor häufig erhöht sind und infolgedessen der Gefrierpunkt des Liquors erniedrigt ist. Wir müßten deshalb, wenn der erhöhte Harnstoff- oder Chlorspiegel die unmittelbare Ursache des Meningismus wäre, diesen viel häufiger sehen. Man hat deswegen nach anderen schuldigen Stoffen gesucht. ROCH denkt an aromatische Körper, an Aminosäuren, Polypeptiden usw.

Nach unseren Erfahrungen im Kinderspital Zürich sind entzündliche Liquorveränderungen auch bei den schwersten eklamptischen Formen der Urämie recht selten. Vor mir liegen die Liquorbefunde von 11 urämischen Kindern. Fast immer war der Druck bis auf 30 cm erhöht und dementsprechend hatte die Druckentlastung durch die L. p. meist eine gute Wirkung. Man ist insofern durchaus berechtigt, bei der eklamptischen Urämie von Meningismus zu sprechen. Es dürfte sich jedoch eher um ein Hirnödem handeln, denn nennenswerte Liquorveränderungen fehlten in unseren Fällen. Die PANDY-Reaktion war nur zweimal

leicht positiv und zweimal spurenweise angedeutet, Nonne war immer negativ, Nissl nie über 1 Strich, die Zellzahl war zweimal mit 6 und 8 pro Kubikmillimeter minimal erhöht; sonst waren die üblichen Reaktionen negativ. Die stärksten Liquorveränderungen erhoben wir in folgendem Falle:

Fall 14. M., Gertrud, J.-Nr. 5527/36, 13 J. Mädchen mit blassem Hochdruck auf Grund einer auch autoptisch bestätigten Nierenaplasie rechts und maligner Nephrosklerose Löhlein links. Der Liquorbefund war bei der ersten L.p. anlässlich eines eklamptischen Anfalls normal (Zellen 2/3, Pandy Spur, Zucker 107 mg-%). 2 $\frac{1}{2}$ Monate später wurde die Kranke wegen einer rasch einsetzenden Hemiparese wieder punktiert: Druck 28 cm, Liquor xanthochrom, 56 Zellen neben vielen Erythrocyten, Pandy und Nonne neg., Bilirubin neg. Die Zellvermehrung ist hier weniger einem meningitischen Prozesse als vielmehr älteren und frischeren Blutbeimengungen zuzuschreiben. Die Autopsie ergab als Ursache der Hemiparese eine mandarinengroße Blutungscyste im rechten Corpus striatum.

Unsere noch groben Liquoranalysen bei der Urämie lassen also noch vollständig im Unklaren über die Pathogenese des urämischen Meningismus. Vielleicht wird die Erforschung desselben auch den Meningismus bei akuten Infektionskrankheiten unserem Verständnis näher bringen. Gerade die Studie von RATHÉRY und VANSTENBERGHE „Syndrome méningé et azotémie au cours des maladies typhoides“ weist auf die nahe Beziehung des Meningismus bei akuten Infekten zur Azotämie hin.

Seltener als bei der Urämie kommt es im **Coma diabeticum** zu meningitischen Reizzuständen; Zuckererhöhung und Auftreten von Aceton im Liquor ist die Regel, dagegen sind Zellvermehrung (ALPERS) und Eiweißvermehrung (DEMME) seltener beobachtet worden und fast nur in Fällen, die irgendwelche neurologische Komplikationen boten (Neuritis). FRANÇOIS und VAGUE berichten ganz kurz über einen Fall von Coma diabeticum, der am 2. Tag Meningismus und im Liquor 65 Lymphocyten und 100 mg-% Eiweiß aufwies. Bei der Autopsie fand sich nur eine einfache Hyperämie der Meningen und der Hirnrinde. DEMME deutet die von ihm häufig gefundene Eiweißvermehrung, die oft auch mit einem pathologischen Ausfall der Kolloidkurve einhergeht, als bedingt durch eine örtliche Störung der Blutliquorschranke im Bereich der Wurzeln. Mit dieser Vorstellung rückt er die diabetischen Liquorveränderungen in die Nähe der Radiculomeningitiden, die mit einer albumino-cytologischen Dissoziation einhergehen. Die DEMMESche Hypothese gibt vielleicht eine Erklärung für folgenden Fall von schwerer Liquorveränderung bei Coma diabeticum:

Fall 15. M., Marie. J.-Nr. 9909/38, 9 $\frac{7}{12}$ J. Bauernkind. 1936 plötzliche Abmagerung innerhalb von 14 Tagen, langsame Erholung. März 1938 Müdigkeit, wiederum Abmagerung ging aber bis Ende April in die Schule. Die Ptose und die undeutliche Sprache fielen bereits im März auf. Anfangs Mai Verschlechterung des Zustandes, großer Durst, Abnahme des Appetits, am 7. 5. Präkoma.

8. 5. *Spitaleinweisung.* Befund: benommen, aber ansprechbar. Sprache verwaschen leise. Gesicht starr (Abb. 10). Der erste Anblick läßt an M. tbc. denken, Kopf und Oberkörper sind aber völlig schlaff. Haut trocken, graurötlich, livide, Fettpolster minimal, die Hautfalten verstreichen nur langsam. Länge 119 cm (— 8 cm in bezug zum Alter), Gewicht 15 kg (in bezug zur Länge — 6,6 kg). Abdomen eingesunken, schlaff, Kotballen fühlbar.

Nervenstatus: Ptosis und Abducensparese beidseits, auch die übrigen Augenbewegungen erfolgen nur mühsam. Dermographismus ruber ++, PSR und ASR erloschen, BDR +, keine pathologischen Reflexe, Nervenstämmen nicht druckempfindlich.

Im Urin 7,6% Zucker, Aceton ++, Acetessigsäure ++; Blutzucker 675 mg-%. Pirquet +.

Verlauf: Auf 4 Fruchtsäftetage und bis 60 Einh. Insulin in 24 Std. rasche Besserung des Diabetes.

9. 5.: Hgb. 90 S., Rote 5,25 Mill. (Eindickung), Leukocyten 8900, N. 81,5% (davon 3 Myelocyten, 0,5% II. Kl., 40,5% III. Kl., 37,5% IV. Kl.), Eos. 0, Baso. 2%, Mono. 4,5%, Ly. 10%, Plasma. 2%. Am 10. 5. Allgemeinbefinden viel besser, Aceton neg., der Blutzucker schwankt zwischen 99 und 465 mg-%. Hat in 1½ Tagen 800 g zugenommen. Sensorium völlig frei, lacht. Die allgemeine Adynamie und die maskenartige Bewegungsarmut des Gesichtes sind aber immer noch da, der Husten ist so schwach wie bei einer poliomyelitischen Atemmuskelparese. Die L.p. ergibt einen klaren, aber deutlich gelb gefärbten Liquor (s. Tabelle). Es besteht eine ganz ausgesprochene albuminocytologische Dissoziation.

Röntgenbild des Schädels: Sella turcica eher klein, Impressiones digitatae deutlich vermehrt, und zwar nicht nur in der hinteren, sondern auch in der mittleren und vorderen Schädelpartie.

Der Augenhintergrund zeigt eine starke Tigerung wie bei einer Retinitis pigmentosa, leichte temporale Abblassung der rechten, unscharfe Begrenzung der linken Papille. Keine Hemeralopie.

15. 5. Urin zuckerfrei.

24. 5. Abducensparese und Ptosis weniger ausgesprochen, die Sehnenreflexe sind erloschen, BDR lebhaft. 3. 6. Zweite L.p.

20. 6. *Status von Prof. MINKOWSKI:* Gesichtsmimik etwas reduziert; bei den seitlichen Bewegungen werden Endstellungen beider Augen nicht erreicht (Abducensschwäche), Blick nach oben ebenfalls beidseits leicht eingeschränkt, Ptosis noch angedeutet. Zunge weicht etwas nach links ab, zittert; Sprache noch leicht verwaschen, näselnd. Reflexe: Radioperiost- und Tricepsreflex schwach, BDR in allen Etagen gut auslösbar, PSR neg., ASR links +, rechts neg. Gang breitbeinig, cerebellar ataktisch. Nervenstämme nicht druckempfindlich. Keine Sensibilitätsstörung. Zusammenfassung: es bestehen leichte cerebellare, bulbäre und Mittelhirnsymptome; am ehesten handelt es sich um eine in Rückbildung begriffene Meningo-encephalomyelose des Hirnstammes und des Rückenmarkes.

2. 7. 20,75 kg. Nachdem das Protamin-Zink-Insulin ganz abgebaut worden ist, treten Spuren Zucker bis 0,1% bei 177 g Kohlehydraten in der Nahrung auf. Der Nüchternblutzucker schwankt zwischen 139 und 162 mg-%. PSR rechts noch negativ, links angedeutet.

23. 8. *Entlassung:* 21,4 kg. 5 Einh. Zink-Protamin-Insulin, dabei zuckerfrei. Gang fast ganz normal, auch der übrige neurologische Befund wesentlich gebessert.



Abb. 10 (Fall 15). Præcoma diabeticum. Ptose, Maskengesicht. Starke Eiweißvermehrung im Liquor (albumino-cytologische Dissoziation).

Tabelle 5. Liquorbefunde von Fall 15.

	10. 5. 38	3. 6.	10. 11.
Druck cm		14	13
Aussehen	klar, hellgelb	klar, hellgelb	klar, hellgelb
G. E. mg-%	288	480	264
Globuline mg-%	48	72	190
E. Q.	0,2	0,15	2,56
Pandy	++	+++	++
Goldsol	111112222221	122223333211	111123443211
Zellen gesamt.	3	7	5
Mononukleäre	2	7	5
Zucker mg-%	83	110	83
(Blutzucker.	99—405	163—209	138)
Chlor mg-%	400	454	447

Nachkontrolle 8. 11. 38 (J.-Nr. 1011/38): Ging daheim sehr gut mit 5 Einh. Protamin-Zink-Insulin. Gewicht 21,7 kg, 122,5 cm. Im Urin gelegentlich Spuren Zucker und Aceton. Nüchternblutzucker 149 und 138 mg-%.

Die Ptose und Abducensschwäche besteht noch beidseits, ebenso ist die Ataxie noch angedeutet. Romberg neg. Sprache näselnd, verwaschen. PSR neg., ASR neg. BDR rechts +, links oben neg., keine pathologischen Reflexe. Senkung 11 Strich, Leukocyten 3700, N. 52,5%, Eos. 1,5%.

Die Erscheinungen der „Meningoencephalomyelose“ gehen in diesem seltenen Fall so genau parallel der Schwere der diabetischen Stoffwechselstörung, daß man nicht umhin kann, beide Prozesse in einen Kausalzusammenhang zu bringen, und zwar wohl im Sinne einer Schädigung eines minderwertigen zentralen Nervensystems durch den Diabetes. Für die Minderwertigkeit des Zentralnervensystems spricht der Kleinwuchs, die Retinitis pigmentosa-ähnlichen Augenhintergrundsveränderungen, die stärkere Ausprägung der Impressiones digitatae usw. Prof. MINKOWSKI, der den Fall sehr eingehend studiert hat, glaubt, daß es sich um einen akuten toxischen Schub im Zusammenhang mit der Verschlimmerung des Diabetes auf dem Boden einer heredo-degenerativen Anlage (FRIEDREICH?) handelt. Wir dachten zuerst an ein GUILLAIN-BARRÉ'sches Syndrom (s. S. 522) wegen der Adynamie, der erloschenen Sehnenreflexe bei erhaltenen BDR., der Parese der motorischen Hirnnerven und vor allem wegen der starken albumino-cytologischen Dissoziation des Liquors; das Fehlen von Wurzelsymptomen (wie Druckempfindlichkeit der Nervenstämme), der Verlauf und die Kleinhirnsymptome sprachen dagegen.

Ob das cyclische **acetonämische Erbrechen** gelegentlich meningitische Erscheinungen machen kann, erscheint mir sehr zweifelhaft, da im Gegensatz zur Urämie und zum Coma diabeticum die Stoffwechselstörung nicht sehr tiefgreifend ist. In zwei Publikationen habe ich auf die cerebralen Komplikationen, insbesondere auf Konvulsionen und Ohnmachten im Verlaufe von acetonämischem Erbrechen aufmerksam gemacht und sie zur Hypoglykämie (relativer Hyperinsulinismus) in Beziehung gebracht. Die meisten unserer Fälle wurden lumbalpunktiert, aber immer mit negativem Erfolg. Einige Male fiel die Acetonreaktion im Liquor positiv aus, ohne daß eine entzündliche Reaktion dadurch ausgelöst worden wäre. GIBBENS dagegen hat bei einem 7jährigen Mädchen die Diagnose meningitische Form des cyclischen Erbrechens mit Acetonämie gestellt. Daß es sich bei dem Mädchen, das seit 3 Wochen multiple Arthralgien, dann Bauchschmerzen, schließlich meningitische Symptome (L.p. 36 Lymphocyten) und reichliche Acetonurie bot und 16 Tage nach Beginn der M. geheilt entlassen werden konnte, wirklich um eine primäre Acetonämie gehandelt hat, erscheint mir mehr als zweifelhaft. Die Acetonurie ist im Kindesalter eine so häufige Komplikation und tritt gerade bei M. infolge Darniederliegens der Nahrungsaufnahme so leicht auf, daß man sie auch im Falle von GIBBENS eher als sekundär auffassen muß.

Die Differentialdiagnose primäres acetonämisches Erbrechen einerseits und M., besonders M. tbc. andererseits, spielt in der Praxis eine große Rolle, gerade weil beide Krankheiten mit reichlicher Acetonausscheidung einhergehen. Ergibt die L.p. einen positiven Befund, so wird man ein cyclisches acetonämisches Erbrechen ausschließen, auch wenn die Krankheit ausheilt. Heute kennen wir genügend Formen der benignen M., zum Teil noch völlig unklarer Genese, daß

es sich erübrigt, zur Verlegenheitsdiagnose eines primären acetonämischen Erbrechens mit meningitischer Reaktion zu greifen.

Dagegen scheint das **Coma hepaticum** gelegentlich mit meningitischen Symptomen einherzugehen. Besonders französische Autoren (FIESSINGER und Mitarbeiter) haben einschlägige Fälle beschrieben und den Polypeptiden, die sie im Liquor nachweisen konnten, die Schuld an den entzündlichen Veränderungen zugeschrieben. Auch DEMME konnte in 2 Fällen von Coma hepaticum eine allerdings nur geringe Vermehrung der Globuline und Albumine des Liquors und eine pathologische Mastixkurve bei normaler Zellzahl nachweisen.

4. Meningitis bei Helminthiasis (Méningite vermineuse).

Während die méningite vermineuse in der französischen Literatur eine ziemliche Rolle spielt, ist die Kasuistik in der deutschen sehr spärlich. Meines Erachtens genügen die Kriterien zur Diagnose einer Wurm-M. in den meisten publizierten Fällen nicht. Wenn ein Kind an einer rasch abklingenden M. erkrankt und während der Erkrankung einige Ascariden abgehen, oder gar sich nur im Stuhle Wurmeier nachweisen lassen, so ist noch lange nicht gesagt, daß die Würmer die Ursache der M. sind. Bei der starken Verbreitung der Darmparasiten (28% der Patienten des Kinderspitals Zürich sind Wurmträger, MATOSI) wird es sich meist um ein zufälliges Zusammentreffen der gutartigen M. mit den Würmern handeln. Zur Zeit der ersten Beschreibung der Wurm-M. (LEBON 1863) war das Heer der gutartigen abakteriellen M. noch gar nicht bekannt. Es ist nur zu begreiflich, daß das Kausalitätsbedürfnis der Ärzte durch die Verknüpfung Würmer und Meningitis befriedigt wurde. Heute müssen ganz andere Kriterien als das bloße zeitliche Zusammentreffen erfüllt sein, bevor wir die Diagnose Wurm-M. stellen dürfen, und diese Kriterien sind nur in den wenigsten der beschriebenen Fälle erfüllt.

Nach der großen Erfahrung des Kinderspitals Zürich ist jedenfalls die Wurm-M. ein recht seltenes Ereignis. Wir haben nur zweimal diese Diagnose mit einigermaßen gutem Gewissen stellen können. Den einen Fall habe ich 1924 publiziert (FANCONI): es handelte sich um einen 1½-jährigen Knaben, der mit einem schweren, hochfieberhaften Brechdurchfall ins Spital kam. Ascariden gingen ständig durch After, Mund und Nase ab, im ganzen 450 Stück. Erst am 9. Tage der hochfieberhaften Erkrankung stellten sich meningitische Symptome ein (Opisthotonus, Dermographismus ++, Kernig negativ). Weil man an M. dachte, wurde die L.p. ausgeführt, Liquor aber o. B. Auf der Höhe der 10tägigen Erkrankung fanden sich im Blute bei 19000 Zellen noch 4½% Eosinophile. Wir stellten die Diagnose auf Ascaridenintoxikation mit pseudoméningite vermineuse.

Weniger dramatisch verlief unser zweiter Fall:

Fall 16. G., René. J.-Nr. 8614/37. Der 10²/₁₂-jährige Knabe vom Lande wurde anfangs Juli von einer Kuh am Kopf geschlagen, war nicht bewußtlos, konnte sofort allein herumgehen. Seither war er mudrig, hässig, ging aber noch zur Schule. Mitte August Santoninkur, es gingen keine Würmer ab. Ende August stellte sich Husten, Kopfweh, häufiges Erbrechen, Übelkeit ein. Nach Aussage des Hausarztes habe der Husten mit einem Asthmaanfall begonnen. Am 9. 9. erstmals Temperatur gemessen, 38,4°. Am 10. 9. sehr starke Kopfschmerzen, Erbrechen, 37,2°. Der Arzt findet starke Nackensteifigkeit und weist Patient am 11. 9. als Verdacht auf HEINE-MEDINSche Krankheit ein.

Bei der ersten Untersuchung fällt nur die starke Pulsverlangsamung (48 bei 36.8°) auf. Keine Nackenstarre, Spinal sign +, Kernig angedeutet, es besteht eine gewisse Rigidität der

Wirbelsäule. PSR ++, sonst neurologischer Status o. B. Die *L. p.* ergibt einen klaren Liquor, Druck 14 cm, G. E. 45,6 mg-%, Pandy Spur, 77 Zellen (davon 66 Mono- und 11 Polynukleäre), Zucker 60 mg-%, Chloride 438 mg-%, Goldsol 11222211111, also schwach positiv. Blutbild: Leukocyten 6500, N. 38,5%, *Eos.* 13,5%, Baso. 0,5%, Mono. 11,5%, Ly. 35,5%.

Verlauf: In den folgenden Tagen noch Kopfschmerzen, Andeutung von Nackenstarre, Wirbelsäule wird auffallend steif gehalten. Puls andauernd verlangsamt (48—60), fieberfrei, liegt immer auffallend ruhig im Bett. Sämtliche Tuberkulinproben fallen negativ aus.

Am 16. 9. 2 Ascariden erbrochen.

Am 17. 9. Leukocyten 8800, davon N. 29%, *Eos.* 36%, Baso. 2%, Mono. 6%, Ly. 32,5%, Plasmaz. 0,5%. Im Stuhle massenhaft Ascarideneier. Augenhintergrund o. B.

20. 9. Wurmkur mit 2 × 10 Tropfen Oleum Chenopodii. Es gehen in 2 Tagen 26 lebende Ascariden und viele Oxyuren ab.

Am 21. 9. Leukocyten 7000, N. 13,5%, *Eos.* 43%, Baso. 1,5%, Mono. 7,5%, Ly. 34,5%. Seit der Wurmkur ist die Stimmung viel besser, keinerlei meningitische Symptome mehr.

22. 9. Pirquet mit Ascaridenglycerinextrakt: nach 1 Stunde große Quaddel von 1 cm Durchmesser; es besteht also eine Überempfindlichkeit auf Ascaridenextrakt.

L.p. Liquor klar, Druck 9 cm, Eiweiß 50 mg-%, Pandy Spur, 9 Zellen (alles Mononukleäre), Zucker 61 mg-%, Goldsol 11122221111 also noch schwach +.

24. 9. *Entlassung:* Alle Symptome bis auf die Bradykardie (56) sind verschwunden. Im Stuhle noch viele Wurmeier.

Wir stellten im ersten Falle die Diagnose „pseudomeningite vermineuse“, im zweiten Falle „meningite vermineuse“. Wir sind uns aber bewußt, daß der peremptorische Beweis des Kausalzusammenhanges zwischen Ascaridiasis und meningitischer Reizung nicht erbracht ist. Immerhin sind folgende *Minimalbedingungen* erfüllt:

1. Vorhandensein vieler Ascariden, die sogar zum Teil erbrochen werden, also in ungewohnte Partien des Darmkanals gelangt sind.

2. Es bestehen Anzeichen einer toxisch-allergischen Beeinflussung des Gesamtorganismus: starke Eosinophilie des Blutes, sogar nach lang dauernder hoher Continua, allergische Hautreaktion auf Ascaridenextrakt und Beginn mit einem Asthmaanfall im zweiten Fall. Nach DIOS UGARTE soll man häufig auch im gefärbten Zentrifugat des Lumbalpunktates eosinophile Zellen finden.

3. Rasche Besserung des Zustandes, nachdem der Hauptteil der Ascariden abgetrieben ist.

Es ist bis heute noch nicht gelungen, eine spezifisch-toxische Substanz im Liquor nachzuweisen oder einen andern biologischen Test zu finden, der für die Ascariden-M. typisch wäre.

Durchgehen wir kritisch die Kasuistik der Weltliteratur, so finden wir kaum einen Fall, wo alle obigen Kriterien erfüllt sind. Angesichts der mangelhaften Beweiskraft der meisten publizierten Fälle erübrigt es sich, eingehend das Schrifttum hier wiederzugeben. Ich begnüge mich deswegen mit folgender knappen Zusammenstellung:

1. Fälle mit Meningismus ohne Lumbalpunktion.

- | | | | | | |
|---------------|---|-------------------------|--|--|--------------------------------------|
| a) Ascariden: | AURAND, HOFMEIER | } epileptiforme Anfälle | } BOURGES, MARCHAND, GUGLIEL-BOULABIAS, BARRET | | |
| | TURCAN, LAFFORGUE, CASSOUTE und MARCOU, RUGGERO, TRIPET | | | } mehr oder weniger starke meningitische Zeichen | } GIRBAL, SERGENT BOURGES, LANG-HANS |
| | LEWINSKI | } Todesfälle | } MANDIÈRE | | |
| | STEBER | | | } mit Paresen | } GRIFFI |
| | WEBER | | | | |
- b) Tänien: GAUTIER und GUDER — GAUTIER — HENSEN.
- c) Oxyuren: KOLLMAN — HARTMANN — BEUTTER — MARCHAND — LAURENT.

2. Fälle mit Meningismus und normalem Liquorbefund.

- a) Ascariden: Sironi (ton.-klon. Krämpfe im linken Arm, Reflexe dort gesteigert, Liquor o. B., nach Abgang von 30 Ascariden geheilt).
Ferrari (Krämpfe, Bild der M., Liquor o. B., nach Erbrechen von 15 Ascariden geheilt).
Dios Ugarte.
- b) Tänie: Dios Ugarte.
- c) Oxyuren: Dios Ugarte.

3. Fälle von Meningitis mit positivem Liquorbefund.

- a) Ascariden: ABEL und BRENAS (Bild des Tetanus, Liquor klar, Druck stark erhöht, 250 Zellen, 65% Polynukleäre, Eiweiß 0,5, Zucker 0,55, nach Santoninkur Heilung, erst nach 5 Wochen Liquor o. B.).
BEUTTER (1. Fall bewußtlos, meningit. Zeichen, im Liquor reichlich Ly., Santoninkur, Heilung, nach 10 Tagen Liquor o. B. — 2. Fall meningit. Zeichen, im Liquor massenhaft Ly.).
LAURENT (Krämpfe, Lichtscheu, benommen, Nackenstarre, Liquordruck erhöht, sonst o. B., nach Wurmkur geheilt).
GAUTIER (2 Fälle mit meningit. Zeichen, im Liquor Eiweiß und Zellen vermehrt, vorwiegend Polynukleäre, Kulturen steril, Tierversuch negativ).
- b) Tänien: keine.
- c) Oxyuren: keine.

Der große Umfang der Literatur über Wurm-M. steht in gar keinem Verhältnis zu den gesicherten Tatsachen. Dementsprechend sind wir nicht in der Lage, den klinischen Verlauf der Wurm-M. zu schildern. In unserem ersten Falle traten die meningitischen Erscheinungen gegenüber den anderen schweren Symptomen in den Hintergrund. Im zweiten Falle ähnelte die Krankheit sehr einer M. tbc., so daß sowohl der einweisende Arzt als auch wir zuerst an eine solche dachten. Die Pathogenese ist ebensowenig geklärt wie die Klinik. Ob spezifische, von den lebenden oder toten Ascariden produzierte Gifte an ungewöhnlicher Stelle (Magen usw.) resorbiert werden und direkt-toxisch oder auf dem Umwege über allergische Reaktionen auf die Meningen wirken, entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis.

Zu den Wurm-M. gehört auch die seltene **Cysticerken-M.**, die das Bild der chronischen, basalen M. erzeugen und größte differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen kann. Bei dem 8jährigen Knaben BEUMERS traten die ersten Symptome plötzlich auf und gingen mit Facialis- und Abducensparese ähnlich wie in unserem Falle 18 (Gliom des Temporallappens) einher. Die gewöhnliche Liquoruntersuchung (feinflockig getrübt, Spinnwebegerinnsel, Lymphocytose Nonne +, G.E. 100 mg-%, Zucker 40 mg-%, keine Bakterien) erlaubte nur, eine chronische M. zu diagnostizieren. Erst die Färbung des Liquorsediments nach MAY-GRÜNWARD, welche eine Eosinophilie von 8% aufdeckte, weckte den Verdacht auf Cysticerken-M. Die positive Komplementbindungsreaktion nach WEINBERG sowie der weitere außerordentlich chronische, aber gutartige Verlauf bestätigte die Diagnose.

5. Meningitis bei nicht entzündlichen Hirntumoren und leukämischen Infiltraten.

Eine eingehende Schilderung der Liquorveränderungen beim Hirntumor hat KAFKA im internationalen Neurologenkongreß in Bern 1931 gebracht. Von großer differentialdiagnostischer Tragweite ist die Tatsache, daß Hirntumoren nicht entzündlicher Genese gelegentlich Liquorveränderungen wie bei einer M. erzeugen

können. Dies ist eigentlich nicht verwunderlich, da besonders oberflächennahe Tumoren ständig Fremdstoffe, wie nekrotisches Gewebe, Tumorzellen usw. in den Liquor und in die Meningen abgeben, zu deren Unschädlichmachung entzündliche Prozesse ausgelöst werden (s. S. 413). Hat der betreffende Patient zufällig noch eine Otitis media, so kann der differentialdiagnostische Knoten überhaupt unentwirrbar werden wie im folgenden Fall:

Fall 17. L., Susi, J.-Nr. 5547/36, 16 Mon. Mitte Januar Otitis media, 39,4°. Nach einem Tag Fieberabfall. 31. 1. Müdigkeit und Erbrechen, zunehmende Schwierigkeit beim Gehen, schließlich Erbrechen bei jeder Nahrungsaufnahme.

Spitalaufnahme am 4. 2. Zuerst fieberfrei, Otitis media catarrhalis besonders links, leichter Opisthotonus, Brudzinski +, Dermographismus +, Schädelschättern. Diagnose: M. L.p.: Druck 40 cm, Liquor leicht getrübt, Zellen 245, davon 17% Mono- und 85% Polynukleäre, Pandy +, Nissl 2 Strich, Nonne neg., Zucker 47 mg-%, keine Mikroorganismen. Im Blute 8900 Leukocyten, davon 70,5% N. ohne Linksverschiebung. Man diagnostiziert trotz des geringen Ohrbefundes eine Otitis media catarrhalis im Abklingen und eine sympathische otogene M. Bei der Parazentese entleert sich nur etwas trübe Flüssigkeit.

Am 6. 2. Operation durch Prof. NAGER: Sinus und Dura mater werden ausgiebig freigelegt, sie sind normal, nur einige Zellen des Warzenfortsatzes vor dem Sinus sind mit Eiter gefüllt. Im abgekratzten Granulationsgewebe findet der Pathologe keine Anhaltspunkte für eine Mastoiditis. Nach der Operation steigt die Temperatur bis 39,2°; am 9. 2. Exitus unter Krämpfen.

Zur allgemeinen Überraschung deckt die Autopsie ein scharf begrenztes, ziemlich großes Ependymoblastom, ausgehend vom Dach des 4. Ventrikels, auf; keine Anhaltspunkte für eine M.

Während in diesem Falle die Otitis media non perforativa zur Not den meningitischen Liquorbefund erklären könnte, obwohl die otitischen Symptome ganz und gar in den Hintergrund treten, fehlen in folgendem Falle jegliche Anhaltspunkte für eine infektiöse Genese des Liquorbefundes:

Fall 18. W., Margrit, J.-Nr. 6298/36. Mit 9 Jahren Beginn eines Diabetes insipidus und Wachstumsstillstand. Mit 12 Jahren Abnahme der Sehkraft (Opticusatrophie). Außer gesteigerten Sehnenreflexen kein neurologischer Befund. Im Liquor immer wieder Eiweißvermehrung, Pandy ++, Nonne +, Nißl bis 5 Strich, Goldsol 112233333111, G. E. 23 bis 410 mg-%, Zellen 19 bis 85, alles Mononukleäre, Zucker 35—69 mg-%. Der Neurologe Dr. KATZENSTEIN vermutet auf Grund des Liquorbefundes eine toxische M. oder Encephalomal., vielleicht tuberkulöser Natur, weil der Pirquet ++ ist. Die Autopsie deckt ein Glioblastoma multiforme der Hirnbasis mit multiplen Fortsätzen ins Hirninnere, den Gefäßen entlang, auf.

Größere differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen, wenn der Hirntumor plötzlich aus heiterem Himmel schwere Symptome unter Temperaturanstieg erzeugt, wobei ein stark entzündlicher Liquor- und Blutbefund erhoben wird, wie im folgenden Falle:

Fall 18a. B., Heiri, J.-Nr. 559/38, 11 Jahre. Stammt aus gesunder Familie, noch nie ernstlich krank. Ende März 1938 ab und zu Absenzen von sekundenlanger Dauer. Am Examenstag, am 5. 4., werden die Anfälle stärker, der Knabe sitzt im Bett auf, spuckt und schluckt Speichel in einem fort. Als Consiliarius konnte ich durch Zuspruch die Anfälle koupieren. Angesichts des negativen neurologischen Befundes diagnostiziere ich einen hysterischen Pylasmus. Das Freibleiben von Anfällen in den folgenden Monaten scheint meine Diagnose zu bestätigen. Im Juli und August gelegentlich Kopfschmerzen, leichter Schwindel, Unsicherheit beim Turnen, kann Distanzen nicht richtig abschätzen; geht trotzdem zur Schule.

Am 26. 8. Schulreise, reitet bei dieser Gelegenheit auf einem Pferd. Nachmittags rasch zunehmende Kopfschmerzen und Schwindel, starkes, wiederholtes Erbrechen. Wird im Auto nach Hause transportiert.

27. 8. Zweites Konsilium: Befund: periphere Facialisparesse beidseits, Abducensparese links, Doppeltsehen (Pat. hält deswegen in einem fort die Hände über den Augen), Anisochorie, (linke Pupille doppelt so weit wie die rechte) Ptose und leichte Protrusio bulbi links. Ich vermute einen Tumor der Hirnbasis.

Spitalaufnahme: Temperatur 37,8° rectal, Puls nur 60. Kernig und Spine sign angedeutet, sonst keine meningitischen Symptome. BDR +, PSR (+), ASR +, keine pathologischen

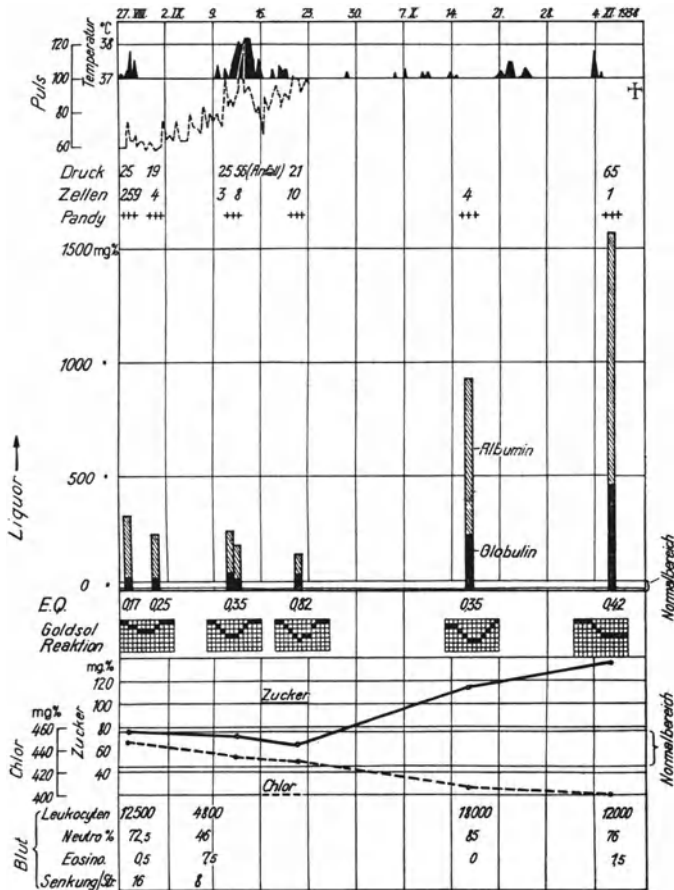


Abb. 11 (Fall 18a). Meningitis mit albumino-cytologischer Dissoziation, durch ein oberflächliches Gliom ausgelöst.

Reflexe. Nervenstäme nicht druckempfindlich, keine Schädeltympanie. Beim Positionsversuch sinkt der linke Arm etwas nach unten. Augenhintergrund o. B. Übriger Nervenstatus o. B. Rachen und vorderer Gaumenbogen leicht gerötet. Schädelröntgenbild o. B.

28. 8. Sehr unruhige Nacht, heftiges Stirnkopfwch, Brechreiz, kann nicht mehr gut schlucken. Da sich der Zustand sehr verschlimmert hat, entschließt man sich trotz der Hirntumordiagnose zur L. p. Man ist ganz überrascht, einen xanthochromen, leicht opaleszenten Liquor zu bekommen mit einem Anfangsdruck von 25 cm; zuerst steigt beim Queckenstedt der Druck nur langsam und wenig an (auf 28 cm), nach Ablassen von 6 cm³ Liquor ist der Queckenstedt normal. Alle Liquorportionen sehen gleich aus: starke Vermehrung der Polynukleären, Pandy + + +, starke Eiweißvermehrung (330 mg-%), Wa.-R. neg. Auch kulturell erweist sich der Liquor als steril. Nach der L. p. erholt sich der Knabe schnell.

In den folgenden Tagen wechselnde Perioden besten Wohlbefindens mit solchen, wo der Knabe matt und teilnahmslos im Bett liegt und über heftige Kopfschmerzen klagt. Pirquet +. Konsultation mit dem Otologen: Befund o. B., otogener Hirnabsceß ausgeschlossen.

Da bei einer zweiten L. p. am 1. 9. die Zellen auf 4 zurückgegangen sind, das Eiweiß noch stark erhöht ist, also eine ausgesprochene albumino-cytologische Dissoziation besteht, werden gemeinsam mit dem Neurologen folgende *differentialdiagnostische Überlegungen* getan:

Es fehlen Herdsymptome von seiten des Cortex, der Pyramidenbahnen und des Kleinhirns. Das Fieber, das Blutbild, vor allem aber der Liquorbefund sprechen für eine entzündliche Erkrankung, also Hirnabsceß oder Radiculomeningitis der Hirnbasis, welche die Lähmung beider Facialis, des Abduzens und teilweise des Oculomotorius links erklären würde.

Der Neurochirurg möchte deswegen von einer Intervention absehen, zumal der Prozeß oberflächlich basal liegen dürfte. Wegen den schweren entzündlichen Liquorveränderungen wird von einer Encephalographie abgesehen.

Der weitere Verlauf scheint der guten Prognose im Falle einer Radiculomeningitis mesencephalica recht zu geben. Der Zustand bessert sich allmählich, das Fieber verschwindet, auch die Paresen gehen allmählich zurück. Senkung und Blutbild nähern sich wieder der Norm.

10. 9. abends plötzlich verwirrt, hochrotes Gesicht, macht Schluckbewegungen (Ptyalismus?), versucht zu sprechen, bringt aber kein Wort heraus. In den folgenden Tagen mehrere ähnliche kleine Anfälle, Temperaturanstieg bis auf 38,2°.

Am Abend des 13. 9. setzt ein *Status epilepticus* ein, der trotz L. p. anhält; erst auf Somnifen 1,0 intravenös allmähliches Nachlassen.

In den folgenden Tagen rasche Erholung, so daß Pat. am 23. 9. in recht ordentlichem Zustand entlassen werden kann. Außer der Abducensparese links und der mäßigen Facialisparese lassen sich keine neurologischen Symptome mehr nachweisen, auch die Pupillen sind jetzt gleich weit.

Zu Hause geht es ausgezeichnet. Am 16. 10. sitzt Patient im Freien und kann wieder pfeifen. Facialisparese vollständig verschwunden, nur noch Andeutung von Abducensparese, kein Kopfweh mehr. Man ist wieder optimistisch und hält die Diagnose einer Radiculomeningitis der Hirnbasis für sicher.

In der Nacht vom 17./18. 10. wieder benommen, tags darauf motorische *Aphasie*, beim Versuch zu sprechen bewegt er den Mund, bringt kein Wort heraus. Puls 120, keine pathologischen Reflexe, Sehnenreflexe lebhaft. Stark entzündliches Blutbild. Der gewaltigen Eiweißvermehrung im Liquor zum Trotz (G. E. 925 mg-%) erholt sich Patient einigermaßen, kann wieder reden.

Am 7. 11. stärkere Kopfschmerzen, neuerdings aphasisch; keine neurologischen Symptome außer Abducensparese beidseits, Facialis wird normal innerviert. Die L. p. ergibt den enormen Druck von 65 cm, Queckenstedt +.

9. 11. *Exitus*. Bei der Autopsie sieht man, daß der ganze rechte Temporallappen aus einer weichen, blauroten Masse besteht, es handelt sich um ein Glioblastoma multiforme des rechten Temporallappens, auf das Centrum semiovale und den rechten Seitenventrikel übergreifend; Gehirnödem, Verlagerung des Fornix und des dritten Ventrikels nach links.

Betrachtungen über den Liquorbefund des Falles 18a.

1. Die initiale polynukleäre Pleocytose muß man als eine Reizleukocytose auffassen, wie sie gelegentlich auch bei nicht entzündlichen Hirntumoren vorkommt. Es bestand zugleich eine beschleunigte Senkung der Roten, eine mäßige neutrophile Blutleukocytose und Temperaturerhöhung, so daß wir annehmen müssen, daß der Hirntumor nicht nur auf den Liquor, sondern auch auf den Gesamtorganismus wie ein Entzündungsherd gewirkt hat. Es bestätigt dies unsere Ausführungen in der Einleitung, wonach eine entzündliche Reaktion keineswegs obligat an eine Infektion geknüpft sein muß.

2. Die gewaltige Eiweißvermehrung bis auf 1570 mg-%, ohne daß eine Blutbeimengung vorhanden war, betrifft ungefähr gleichmäßig die Albumin- und Globulinfraktion, so daß der E. Q. nur einmal den normalen Wert überschreitet. Die Goldsolkurve zeigt zunächst eine uncharakteristische Mittelzacke, und nähert sich später immer mehr einer Serumkurve. Die Capillaren des sehr

gefäßreichen, bläulichen, ganz oberflächlich liegenden Tumors werden wohl für das Plasmaeiweiß abnorm durchlässig gewesen sein.

3. Die zuerst normalen Cl- und Zuckerwerte divergieren später: der Zucker steigt auf stark übernormale, das Cl sinkt auf unternormale Werte, wohl um dem Anion Eiweiß Basen zur Verfügung zu stellen.

Im Vordergrund der Liquorveränderung steht die albuminocytologische Dissoziation. Da uns der Typus mesocephalicus des GUILLAIN-BARRÉSchen Syndroms (GUILLAIN und KREIS, VAN BOGAERT und MAERE) bekannt war, lag es nahe, besonders in Anbetracht der weitgehenden Remissionen, ebenfalls an eine „Polyradiculoneuritis cranialis“ (VAN BOGAERT) zu denken (s. auch S. 522). Der weitere Verlauf und die Autopsie belehrten uns eines anderen, so daß dieser Fall die DAGNELIESche Kritik verständlich macht, daß die sichere Diagnose des GUILLAIN-BARRÉSchen Syndroms erst „a posteriori“ gestellt werden könne.

In beiden Fällen 17 und 18 hatte man allen Grund an einen entzündlichen Herd zu denken und doch handelte es sich um echte Tumoren. Wenn wir uns andererseits in Erinnerung rufen, daß große Hirnabszesse zu gewissen Zeiten (Fall 9 und 10) überhaupt keine Liquorveränderungen zu machen brauchen, so begreift man, daß gelegentlich die Unterscheidung eines Hirnabscesses von einem nicht entzündlichen Hirntumor liquordiagnostisch unmöglich werden kann. Entzündliche Liquorveränderungen können (s. S. 413) ohne Infektion da sein und umgekehrt kann eine Infektion (Hirnabsceß) ohne sie verlaufen.

In seltenen Fällen können leukämische Infiltrate der Hirnhüllen ein meningitisches Krankheitsbild auslösen, wie im folgenden:

Fall 18 b. M. Josephina, 12jährig. Mit 8 Jahren in einem Sanatorium wegen Verdacht auf Lungentuberkulose. Tuberkulinprobe +. Sonst immer gesund.

Am 8. 4. 39 Fieber und Schmerzen rechts vorn unten an der Brust, dann subfebrile Temperaturen. Auch zwei Röntgenaufnahmen der Lungen erlauben nicht, eine Diagnose zu stellen. Anfangs Juni plötzlich gürtelförmige Schmerzen in der mittleren Brustwirbelsäule nach vorne ausstrahlend; man denkt an Rheumatismus. Allmählich stellen sich Paresen zuerst des rechten, dann auch des linken Beines ein. Seit dem 16. 6. profuse Nachtschweiße, Verstopfung, Erschwerung der Miktion, die Wirbelsäule wird steif wie ein Brett.

Spitalaufnahme am 21. 6. 39. Subfebril, blaß, klar, klagt nicht über Schmerzen, liegt steif wie ein Brett im Bett. Nackenstarre + + +. Beide Beine paretisch. In der Höhe

von D 9 ein geringgradiger Gibbus. Leichter Strabismus convergens (angeboren?). PSR und ASR schwer auslösbar. Hyperästhetisches Band in D 7 bis 9. Leber nicht vergrößert, Milz gerade am unterem Pol fühlbar. Urin o. B. Pirquet +, Wa. —. Vermutungsdiagnose: Spondylitis tbc. mit Querschnittsläsion.

Die *Blutuntersuchung* erlaubt sofort die Diagnose auf subakute bzw. chronische Leukämie zu stellen: Hämoglobin 58 Sahli, Rote 3,18 Mill.,

Leukocyten 27 900, davon Myeloblasten 21¹/₄, Mikromyeloblasten 10¹/₄, unreife Myelocyten 7³/₄, halb reife 10,0, reife 6¹/₄, Metamyelocyten 2,5, stabkernige Neutrophile 11¹/₄, Segmentkernige 15,0% usw. Das *Sternalpunktat* ergab den entsprechenden Befund einer

Tabelle 6. Liquorbefunde.

	Lumbalpunktion vom 28. 6.	Cysternenpunktion vom 3. 7.
Druck cm H ₂ O . . .	27	
Queckenstedt . . .	negativ	
Gesamteiweiß mg-% .	3240	48
Globulin mg-% . . .	408	5
E. Q.	0,14	0,11
Pandy	+ + +	Spur
Goldsol	11112232111	
Zellen	2 ² / ₃	14
Zucker mg-% . . .	60	

myeloischen Hyperplasie (93,8%) mit allen Stufen der Ausreifung (19,6% Myeloblasten).
Röntgenaufnahme des Knochens: o. B.

Man beginnt sofort (am 27. 6.) mit einer *Röntgenbestrahlung* des Rückenmarkes.

Auf Grund der *L.p.* wird eine *Liquorsperre* (FROINSCHES Syndrom) diagnostiziert, welche durch die am 3. 7. nach 4 Röntgenbestrahlungen vorgenommene *Myelographie* nicht mehr voll bestätigt werden kann; nur ein Teil des Lipiodols bleibt zerstreut im Bereiche des 6.—10. D.W. stecken (partieller Stop). Auf die lokalen Bestrahlungen schwindet die Nackenstarre in wenigen Tagen und die Beweglichkeit der Beine bessert sich etwas.

Unter den 60 und mehr Leukämiefällen, die wir untersuchen konnten (WILLI), hat kein einziger das Bild einer Meningomyelitis vorgetäuscht, obwohl darunter sich mehrere mit Wirbelsäulenmetastasen finden. Noch mehr als das PFEIFFERSCHE Drüsenfieber kann die Leukämie eine tolle Maskerade (GLANZMANN) von Symptomen aufführen, und sogar als subakute Myelomeningitis in Erscheinung treten.

6. Meningitis bei akuten und subakuten Encephalosen und Encephalitiden.

Entsprechend der ätiologischen, anatomischen und lokalisatorischen Vielfältigkeit der Encephalitiden ist die Mitbeteiligung der Meningen sehr wechselnd. Während bei der Encephalitis epidemica Economo seu lethargica der 20er Jahre der Liquorbefund meist negativ war (auch in unseren Fällen), zeigt die Encephalitis acuta des letzten Dezenniums fast regelmäßig eine so starke Liquorbeteiligung, daß man eher von einer Encephalomeningitis acuta sprechen könnte. Ja, es bestehen alle Übergänge zu der sog. M. aseptica (M. idiopathica benigna), welche ihrerseits gelegentlich leichte, flüchtige Paresen des Facialis oder der Nackenmuskulatur usw. aufweisen kann. Dieser fließende Übergang der M. aseptica zur Encephalitis acuta war wohl einer der Hauptgründe, warum ECKSTEIN beide Krankheiten als ein und dasselbe zusammenfaßte. Vielleicht muß man, angesichts der Tatsache, daß in den letzten 7 Jahren die cerebral-bulbären und die rein cerebralen Formen der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit immer häufiger werden (Kopfwanderung der Poliomyelitis) in der Zusammenfassung noch weiter gehen, und sowohl manche Formen der aseptischen M. als auch der Encephalitis acuta nur als verschiedene Erscheinungsformen der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit auffassen.

Auch subakute und chronische Formen der Encephalitis sowie die im Kindesalter kaum vorkommende multiple Sklerose können mehr oder weniger akute, meningitische Erscheinungen erzeugen, und dadurch diagnostisch irreführen wie im folgenden Fall von *Encephalitis disseminata acuta*, die sich später zu einer multiplen Sklerose entwickelte und zuerst an eine Poliomyelitis denken ließ.

Fall 19. K., Margrit, J.-Nr. 6521/36, 15½ Jahre. Am 30. 7. beklagt sich Pat., sie habe kein Gefühl in der linken Hand. 1 Woche später hat sie Gangstörungen, wie wenn sie einen Rausch hätte.

Am 21. 8. wird sie angesichts des ziemlich akuten Beginns mit dem Verdacht auf atypische Poliomyelitis, eventuell als Encephalomyelitis disseminata acuta *eingewiesen*.

Befund: Tonus und Kraft des linken Armes herabgesetzt, starkes Vorbeizeigen, beim Positionsversuch Absinken der linken Hand. Stewart Holmes ++, Stereognosie gestört, PSR +, keine pathologischen Reflexe, Gang cerebellar-ataktisch, Romberg ++.

L. p. am 22. 8.: Druck 20 cm, Liquor klar, 17 Zellen, vorwiegend Lymphocyten, einige Endothelzellen, Pandy +, Nonne ±, Nißl 1 Strich, Zucker 59 mg-%. Auf den ersten Blick schien der leicht meningitische Liquorbefund die Diagnose Poliomyelitis zu bestätigen. Blutbild und Senkung normal. Pirquet neg. Wa-R. neg., Augenhintergrund normal.

3. 9. Encephalographie: Liquordruck im Sitzen 47 cm, im Liegen 12 cm, 19 Zellen, 58 mg-% Zucker, Tryptophanreaktion ++, Nißl 1½ Strich, Pandy +, Encephalogramm normal.

Dauernd fieberfrei, gebessert nach Hause entlassen.

6. 12. 37 gestorben. Die genaue Untersuchung des Gehirns ergibt das typische Bild einer in Schüben verlaufenden multiplen Sklerose.

Ich zitiere hier diesen diagnostisch wichtigen Fall als Beispiel eines deutlich meningitischen Liquorbefundes bei einer chronischen, allerdings in Schüben verlaufenden Hirnkrankheit. Solche Fälle müssen uns in der differential-diagnostischen Bewertung eines positiven Liquorbefundes sehr zur Vorsicht mahnen. Die Meningen reagieren eben in ähnlicher Weise auf alle möglichen Noxen. Daß es in der Biologie 100% stimmende Gesetzmäßigkeiten nicht gibt, zeigt uns auch die stark positive Tryptophanreaktion, die sonst bei klaren, nicht blutigen oder xanthochromen Liquoren fast nur bei der M.tbc. (s. S. 460) vorkommt.

7. Meningismus bei akuten Infektionskrankheiten (Pneumonie, Pyelitis, Typhus, Pertussis, Grippe usw.).

Je nach der Definition des Begriffes „Meningitis“ wird man das Symptomenbild des so häufigen Meningismus bei akuten Infektionskrankheiten, insbesondere bei Pneumonie und Pyelitis zu den M. rechnen oder nicht. Es heißt nur die Unsicherheit mit einem lateinischen Wort verschleiern, wenn einzelne Autoren bei den liquordiagnostisch negativen Fällen von einer M. serosa sprechen.

Zweifelsohne gibt es bei den akuten Infektionskrankheiten echte „abakterielle“ M. mit Druck-, Eiweiß- und Zellvermehrung wie in folgenden zwei Fällen:

Fall 20. B., Joseph, J.-Nr. 2995/28 6 Mon. Seit 4 Tagen Fieber. Bei der Aufnahme: am 17. 2. typische Pneumonie besonders links.

19. 2. starke Spannung der Fontanelle, Zittern mit der linken Hand. *L. p.* ergibt einen Druck von 40 cm, Pandy neg., Nonne neg. 127 Zellen, vorwiegend Mononukleäre, keine Mikroorganismen. Zwei Tage später ergibt die *L. p.* geringeren Druck, Pandy neg., Nonne neg., 140 Zellen, auch kulturell lassen sich im Liquor keine Bakterien nachweisen.

Exitus am 26. 2. Sektion ergibt „chronisch“ interstitielle Pneumonie des linken Unterlappens, frische bronchopneumonische Herde in allen übrigen Lungenlappen. Subakute Milzschwellung mit zentralen Nekrosen, Rachitis, Gehirnödem, histologisch Pia stark ödematös aufgelockert, sehr blutreich, keine Infiltrate.

Ob es sich in diesem Falle wirklich um eine abakterielle, infektiös-toxische M. oder um eine bakterienarme gehandelt hat, dürfte trotz des negativen Ausfalls der Kulturen zweifelhaft sein. Gegen eine bakterielle metastatische M. spricht allerdings der Umstand, daß 7 Tage nach dem meningitischen Befund der entzündliche Prozeß der Meningen nicht weiter gegangen war (s. auch Fall 57, S. 521).

Ein positiver Liquorbefund kommt gelegentlich auch bei Kindern vor, die von der infektiösen Grundkrankheit heilen:

Fall 21. St., Magdalena, J.-Nr. 1728/34, 7 J. (s. Abb. 12). Mumps mit 4 J., soll nie Serum bekommen haben.

2. 1. plötzlich starke Bauchschmerzen, am 3. 1. Fieber, am 4. 1. Urin trüb, eitrig. 5. 1. heftige Kopfschmerzen, steifer Nacken, 38°, unruhig, lichtscheu. Am 6. 1. (5. Krankheitstag) Status idem, *Spitaleinweisung*.

Befund: liegt mit angezogenen Beinen im Bett, klagt über Kopfschmerzen, Nackenstarre + + +, Kernig + +, Dermographismus + + +, BDR + +, PSR + +. Die *L. p.* ergibt einen opaleszenten Liquor. Man nimmt eine Meningokokkenmeningitis an und spritzt 20 cm³ Meningokokkenserum intralumbal.

Verlauf. Nach 2 Tagen ergibt die L. p. einen stark eitrigen Liquor mit nur 25 mg-% Zucker (Serum-M.?). Am 8. Krankheitstag erneuter Fieberanstieg bei gebessertem Urinbefund. Senkung der Roten 20 Strich, Leukocyten 17000, N. 61% (III. Kl. 29, IV. Kl. 32), Eos. 2,5%, Mono 8,5%, Ly. 28%. Auch im Hygieneinstitut können nie Bakterien im Liquor gefunden werden. Obwohl die meningitischen Symptome rasch nachlassen, immer wieder Fieberschübe mit Verschlimmerung des Urinbefundes. Nach 5 Wochen geheilt entlassen mit der Diagnose: Rezidivierende akute Pyelitis und Meningitis aseptica.

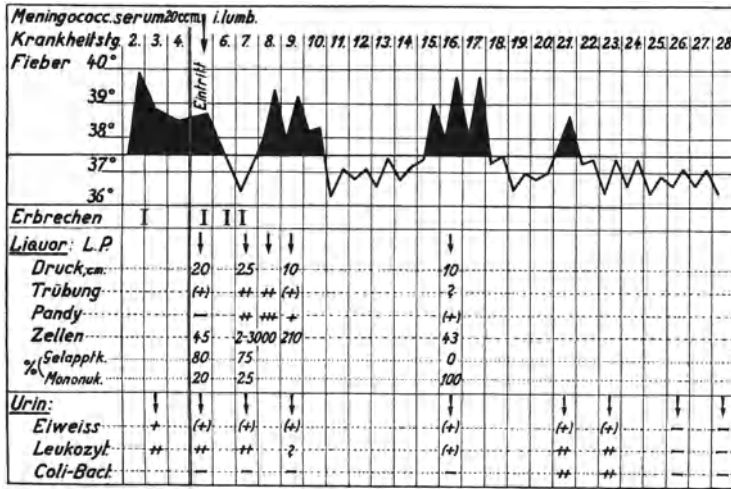


Abb. 12 (Fall 21). Abakterielle eitrige Meningitis bei akuter rezidivierender Pyelocystitis. Steigerung der meningeealen Reaktion nach intralumbaler Seruminjektion (?).

Hier handelt es sich um eine abakterielle, eitrige M. im Gefolge und im Verlauf einer akuten Pyelocystitis. Ob der Liquor ohne Provokation durch die intralumbale Seruminjektion so eitrig geworden wäre, ist wie so oft (s. S. 440) nicht mehr mit Sicherheit zu eruieren.

Tabelle 7. Liquorbefunde

J.-Nr.	Alter	Diagnose	Li-		
			Druck cm ² H ₂ O	Eiweiß mg-%	
9505/38	6	Pneumonia crouposa mit meningo-encephalitischen Symptomen	6. Tag 40°	25 ?	45,6
			11. Tag fieberfrei	15	48
9966/38	7 ¹ / ₂	Pneumonia crouposa mit meningo-encephalitischen Symptomen, 40,1°	16	36	
9002/37	3 ⁹ / ₁₂	Pneumonia crouposa, wegen Meningismus als Polio-myelitis geschickt	23	43	
7490/37	1 ² / ₁₂	Bronchopneumonie mit Meningoencephalitis	20		
9790/38	5 ² / ₁₂	Bronchopneumonie mit Meningoencephalitis, 39,8°	10	166	
1907/39	7 ² / ₁₂	Pneumonia crouposa, 24 Std. nach der Krise Delirium	22	53	
1945/39	1 ⁶ / ₁₂	Pneumonia crouposa der ganzen linken Lunge, im Fieberkrampf am 6. Tag	26	48	

Hierher gehört wohl auch der Fall C. DE LANGES: 8 Monat alter Säugling erkrankt plötzlich mit Krämpfen, denen ein Karpopedal- und Laryngospasmus sich anschließt; eitriger Liquor; 2 Schübe, das zweite Mal cystopyelitischer Befund.

Diese Fälle habe ich ausführlicher beschrieben, weil sie Ausnahmen von der Regel sind, daß beim Meningismus im Verlauf akuter Infektionskrankheiten nur eine Druckerhöhung ohne Eiweiß und Zellvermehrung vorkommt. Im Gegenteil soll nach SAMSON sogar eine Verminderung des G.E. auf die Hälfte, ja bis auf 6 mg-% die Regel sein. SAMSON spricht geradezu von einem *Meningealhydrops*: infolge der starken Steigerung der Liquorsekretion in den Plexus enthalte der Liquor im Duralsack des Lendenmarkes den gleichen geringen Eiweißgehalt wie der Ventrikelliquor; wegen der raschen Passage finde er nicht Zeit, sich wie normaliter mit dem aus dem Zentralnervensystem stammenden Eiweiß anzureichern. Daß es klinisch zum Bilde der M. kommt, wie wenn der Liquor entzündlich verändert wäre, führt SAMSON darauf zurück, daß nicht die Entzündung der Meningen, sondern die Reizung der Resorptionsstätten (Nervenscheiden der großen Nervenplexus) die Nackensteifigkeit, den Kernig usw. bewirken. Unsere allerdings nicht große Erfahrung bestätigt diese Liquorbefunde SAMSONS nicht.

In allen unseren Fällen von Pneumonie mit encephalomeningitischen Symptomen fanden wir einen leicht erhöhten Eiweißwert, wobei hauptsächlich die Albumine vermehrt waren. Der normale Globulinwert erklärt, warum wir auch in den übrigen, in der Tabelle nicht aufgeführten (weil ungenügend untersuchten) Fällen von Pneumonie mit Meningismus nie einen positiven Pandy und Nonne fanden. Regelmäßig war der Zuckerwert erheblich erhöht und der Cl-Wert leicht erniedrigt. Die Geringfügigkeit der Liquorveränderung ist um so auffälliger, als die klinischen cerebralen Symptome sehr stark waren, allerdings mehr im Sinne einer Hirn- (Nervenzell-) Schädigung als einer M.

Während der Kliniker dazu neigt, wegen der Flüchtigkeit der meningitischen Symptome nur eine toxisch bedingte flüchtige Hyperämie der Meningen und

bei Pneumonien mit Meningismus.

quor									
Globulin mg-%	Eiweiß- quotient	Pandy	Goldsol	Zellen pro cmm			Zucker mg-%	Cl mg-%	
				gesamt	Poly-	Mononu- kleäre			
		—	1112222111111	8	6	2	75	417	
		—	(±)	4 ¹ / ₃	2 ² / ₃	1 ² / ₃	94		
2,4	0,07	—	11221111111	5 ¹ / ₃	0	5 ¹ / ₃	90	422	
		—	(—)						
		—	11221111111	1 ¹ / ₃			94	400	
		—	(—)						
		—		0			93		
24	0,16	±	234444211	1 ¹ / ₃			80	429	
			(++)						
5	0,104	±	1122221111111	2 ¹ / ₃	2 ¹ / ₃	1 ² / ₃	58	418	
			(±)						
2,4	0,053	±	1122211111111	4 ² / ₃	0	4 ² / ₃	74	415	
			(—)						

eine Mehrproduktion von Liquor anzunehmen, haben sich die Pathologen bemüht, tiefgreifende Veränderungen aufzudecken. So fand SÒVADA in der Mehrzahl der durch meningeale Symptome komplizierten Fälle von akuten Infektionen eine kleinzellige Infiltration der weichen Hirnhäute. Auch OSEKI, STOSS, HERGESELL u. a. ist es gelungen, in den Meningen von an akuten Infektionskrankheiten gestorbenen Patienten histologisch entzündliche Veränderungen nachzuweisen in Form von Infiltraten, die gelegentlich Bakterien im Zentrum enthielten. Deswegen glaubt HERGESELL nicht an eine *M. serosa sui generis*, sondern hält die dazugerechneten Fälle entweder als Anfangsstadien oder abortiv verlaufende Formen bakterieller *M.* Den pathologisch-anatomischen Untersuchern müssen wir Kliniker entgegenhalten, daß sie nur die schwersten, eben tödlich endenden Fälle untersuchen können, wo anatomische Veränderungen viel eher möglich sind, als bei den rasch ablaufenden flüchtigen Formen.

Die encephalotisch-psychotischen Störungen, die sich häufig nach der Krise einer Pneumonie einstellen, können gelegentlich mit meningitischen Symptomen einhergehen:

Fall 22. H., Hans, J.-Nr. 1145/38, 1½ J. Pat. bietet am ersten fieberfreien Tag nach einer Pneumonia crouposa des rechten Oberlappens, die 17 Tage lang eine hohe Continua bedingt hatte, ein meningitisches Bild: unmotiviertes Aufschreien (*cri hydrocéphalique*), Nackensteifigkeit, große Schreckhaftigkeit. Die *L.p.* ergibt einen Druck von 14 cm, 3²/₃ Zellen (2 Mononucleäre, 1²/₃ Gelapptkernige), Pandy Spur, G.E. 60 mg-%, Zucker 42 mg-%. Die meningitischen Symptome verlieren sich rasch, nur die Wutanfälle weisen auf die postpneumonische Psychose hin.

Den Kinderarzt interessieren besonders die je nach dem Autor häufig (REICHE, BAYER) oder nur selten (MAGNUSSON) vorkommenden meningitischen Zustände beim **Keuchhusten**. Ein erhöhter Druck und eine Mononukleose sollen auch ohne Krämpfe vorkommen. BAYER denkt an eine toxische und an eine mechanische (Ödeme) Pathogenese; MAGNUSSON an die Superposition einer U.V.M.; AMITRANO fand bei einem Säugling, der auf der Höhe eines Keuchhustens eine subakut verlaufende *M.* durchmachte, das BORDET-GENGOUSCHE Stäbchen im Liquor. Auch SELANDER (1938) erwähnt das allerdings seltene Auftreten meningealer Symptome bei den Hirnkomplikationen des Keuchhustens und läßt die Frage unbeantwortet, inwieweit untrafiltrierbare *Vira* mit im Spiele sind (s. S. 511).

Während der Meningismus bei einer Pyelitis, Pneumonie, Typhus usw. von jedermann als infektiös-toxisch oder bakterienarm aufgefaßt wird, ist es bei Krankheiten, die wahrscheinlich durch ultrafiltrierbare *Vira* hervorgerufen werden, z. B. bei der Grippe (s. auch S. 526), nicht leicht zu unterscheiden, ob es sich um eine toxische oder um Ultra-Virus-*M.* handelt. Mehrmals wurden uns Säuglinge und Kleinkinder im zweiten Jahre als Notfälle mit der Diagnose *M.* eingeliefert. Die Erscheinungen klangen rasch ab, nach 3 Tagen fiel das Fieber, ein Exanthem trat auf und erlaubte zusammen mit dem typischen Blutbild die Diagnose **Exanthema subitum** zu stellen. Die *L.p.* ergab nie einen meningitischen Befund:

Fall 23. Bei einem 12 Mon. alten Kind, das mit Krämpfen eingeliefert wurde, war nur der Liquordruck auf 33 cm erhöht, Pandy neg., Nißl Spur (meningealer Hydrops SAMSONS?), 2²/₃ Zellen. Typisches Exanthem.

Fall 24. Ein 14 Mon. alter Knabe kam am 3. Fiebertag schwer krank mit ausgesprochenem Meningismus (Nackensteife, vorgewölbte Fontanelle) ins Spital. Im Blute 3750 Leukoeyten, 28% N., 12% Mono., 59,5% Ly., 0,5% Plasmaz. Die *L.p.* ergab einen erhöhten

Druck (nicht gemessen), Pandy neg., $\frac{1}{3}$ Zellen, G.E. 24 mg-%, Zucker 63 mg-%. Typisches Exanthem.

Fall 25. Bei einem 4 Mon. alten Säugling dachte man wegen gespannter Fontanelle, Nackenstarre, starkem Dermographismus und gesteigerten PSR an Genickstarre. Die L.p. ergab einen Druck von 25 cm, der Liquor floß im Strahl ab (es wurden 55 cm abgelassen), Pandy Spur, $\frac{2}{3}$ Zellen, Nißl $\frac{1}{2}$ Strich. Blutbild und Exanthem nach der Abfiebung klärten den Fall als Exanthema subitum auf.

Ich erwähne diese 3 Fälle, weil über den Meningismus bei Dreitagefieberexanthem noch wenig bekannt ist (GLANZMANN). Eine Zell- und Eiweißvermehrung haben wir nie gesehen, dagegen war der Druck immer deutlich erhöht.

8. Meningitis „serosa“ bei chronischen Infektionskrankheiten (insbesondere gutartige Meningitis tbc.).

Die Annahme liegt nahe, daß auch chronische Infektionskrankheiten wie Tuberkulose und Lues gelegentlich abakterielle, also rein toxisch-allergische Meningealreizungen bedingen könne. Im folgenden soll der ganze Fragenkomplex der *heilbaren M. tbc* im Zusammenhang besprochen werden.

Immer wieder werden Fälle von geheilter *M. tbc.* publiziert. THÉRÈSE JOUSSET hat 1933 72 Fälle der Weltliteratur zusammengestellt, in denen färberisch, kulturell oder im Tierversuch Tuberkelbacillen im Liquor nachgewiesen worden waren. Die Patienten sind bis 3 Monate krank gewesen, haben sich allmählich ganz erholt oder sind nach Monaten an Rückfällen gestorben. Einzelne Fälle schienen anfangs sehr schwer, andere verliefen sehr symptomarm, so daß man eher an Solitärtuberkel dachte; wieder andere boten das Bild der *M. „serosa“*. CRUCHET ist in seinem Referat in der französischen Gesellschaft für innere Medizin in Paris 1936 sehr für die Heilbarkeit gewisser Formen der *M. tbc.* eingetreten, ohne daß seine Ausführungen überzeugend wären. Am Schlusse seiner Arbeit stellt er die Antworten von 96 Autoritäten aus der ganzen Welt zusammen: nur 21 haben jemals geheilte Fälle von *M. tbc.* erlebt; in mehreren Fällen handelte es sich um Solitärtuberkel oder um seröse *M.* oder um chronische *M. tbc. en plaques* (FOERSTER). Die positiven Arbeiten stammen fast ausschließlich von wenig bekannten praktischen Ärzten, während die Kliniker mit großer Spitalerfahrung durchwegs die Frage verneinen. Einzig TEN BOKKEL HUININK (Utrecht) berichtet von 2 geheilten Fällen mit positivem Bacillenbefund im Liquor und fügt hinzu: „... man kann sich fragen, ob die *M. tbc.* nicht in einer größeren Anzahl von Fällen in Heilung übergehen kann und ob der Fehler nicht bei der Diagnose liegt; es verhält sich vielleicht wie mit der Miliar-Tbc., die man früher für absolut tödlich hielt, bis die Röntgenuntersuchung die Prognose besserte. Häufiger sind die Fälle, wo man im Verlauf einer tuberkulösen Infektion durch eine meningeale Reizung beunruhigt wird, man befürchtet den Beginn einer *M. tbc.*, aber nach kurzer Zeit verschwinden die alarmierenden Symptome.“

Das Ergebnis des Literaturstudiums deckt sich mit dem eigenen Erlebnis: je mehr Erfahrung man besitzt, desto skeptischer wird man gegenüber den Fällen von sog. geheilter *M. tbc.* Etliche Male haben wir die Diagnose *M. tbc.* gestellt, blieb das Kind am Leben, so ließ sich immer eine andere Diagnose stellen (s. Fall 55), sogar wenn im Ausstrich des Liquorsediments acidophile Stäbchen gefunden wurden, wie im folgenden:

Fall 26. Ich werde auswärts als Konsiliarius zu einem 3jährigen Knaben zugezogen, der im gleichen Haus wie die schwer lungentuberkulosekranke Mutter wohnt. Der Arzt denkt an eine M., die L.p. ergibt trüben Liquor, im Sediment finden wir ein acidophiles Stäbchen. Trotz unserer schlechten Prognose erholt sich der Knabe vollständig. Da die PIRQUETSche Probe negativ ausfiel, schlossen wir eine Tbc. aus, deuteten die Erkrankung als aseptische M. und das acidophile Stäbchen als Verunreinigung.

Und doch müssen wir versuchen, der großen Schar von Autoren gerecht zu werden, die immer wieder über gutartige meningitische Reizzustände bei tuberkulösen Erkrankungen berichten. Mit der Behauptung, daß es sich um Fehldiagnosen oder um Verunreinigung od. dgl. gehandelt habe, können wir unmöglich alle jene Autoren abtun.

Welche Bedingungen müssen erfüllt sein, um die Diagnose M. tbc. sicher zu stellen?

Daß der Nachweis einer Mononukleose, einer Vermehrung des Eiweißgehaltes, einer Strumpfbildung im Liquor nicht genügt, um eine M. tbc. zu diagnostizieren, wird dem Leser dieser Monographie ohne weiteres einleuchten.

1. Größere diagnostische Bedeutung kommt einer in keinem Verhältnis zu den geringfügigen, übrigen Liquorveränderungen stehenden starken Herabsetzung des Chlor- und Zuckerwertes zu. ISSLER ANSCHEL hat unter der Leitung ROCHS (Genf) die Chlorwerte des Liquors bei den verschiedenen M. untersucht und er kommt zum Schlusse, daß jede M. mit einer Verminderung des Liquor-Cl einhergeht, daß diese aber bei der M. tbc. weitaus am stärksten und wahrscheinlich eine Folge der Hypochlorämie ist, die sich regelmäßig im Verlaufe der M. tbc. einstellt. Bei den übrigen nicht tuberkulösen M. ist die Cl-Verminderung um so ausgesprochener, je heftiger und je länger dauernd die M. und je höher der Eiweißgehalt des Liquors (s. S. 451) ist. Dementsprechend ist der Cl-Wert bei den U.V.M. kaum erniedrigt (s. S. 495).

Ganz ähnlich verhält es sich mit dem Liquorzucker, so daß MADER behaupten kann: „Zucker- und Cl-Verminderung bei klarem Liquor und Mononukleose sprechen immer für M. tbc.“ MADER sieht die Ursache der Zuckerverminderung in den glykolytischen Fermenten der Tuberkelbacillen.

2. Vielfach sind *cytologische Besonderheiten* der M. tbc. publiziert worden; so das allerdings seltene Auftreten von Riesenzellen (SABRAZÈS und BINAUD 1897), von besonders gebauten Lymphocyten: exzentrisch gelagerter Kern von grober, chromatinreicher Struktur, breiter Protoplasmasaum mit vielen groben, basophilen Granulationen (WEDEMEYER) u. a. m. Die Befunde sind aber noch zu wenig auf ihre Spezifität für die Tuberkulose geprüft worden, als daß sie heute schon als diagnostisch brauchbar betrachtet werden können (s. ferner S. 419).

3. Größere klinische Bedeutung kommt der *Tryptophanreaktion* zu, die sich sehr leicht ausführen läßt. Nach AIELLO fällt sie in 90% der Fälle von M. tbc. und nur in 2% aller übrigen M.-Fälle positiv aus. BOCK (Agra) fand sie bei 19 M. tbc.-Fällen immer positiv, die 96 negativen Fälle betrafen Encephalitiden (7), Poliomyelitis (6), Lues congenita (9), Hirntumor (6), Miliartuberkulose ohne M. (4), usw. SCHUMACHER fand sie positiv in allen 32 Fällen von M. tbc.; bei der Kontrolle von 82 Patienten ohne M. tbc. fiel sie nur 8mal positiv aus, davon waren 7 blutig-eitrig oder xanthochrome Liquore. Blutbeimengung, und zwar solche mit mehr als 400 Roten pro Kubikmillimeter, bewirkt immer eine positive Reaktion, so daß stärker blutige oder xanthochrome Flüssigkeiten von der Untersuchung ausgeschaltet werden sollten. Zu ähnlichen Resultaten

ist auch LICHTENBERG gekommen: negative Reaktionen fand er bei *M. tbc.* (25 Fälle) nie.

Auch die Resultate unseres Laboratoriums sprechen für die Brauchbarkeit der Tryptophanreaktion zur Diagnose der *M. tbc.*: bei 16 sicheren *M. tbc.* fiel sie immer positiv aus; nur in einem Falle blieb sie dauernd (5mal) vom 28. 6. bis 17. 7., das ist bis 2 Tage vor dem Tode negativ, wahrscheinlich weil außer bei der letzten Punktion mit 91 mg-% G.E. und 6 mg-% Globulin der Eiweißwert überhaupt nicht vermehrt war (24, 24, 38,4, 24 mg-%). Bei 25 Polimyelitiden des Jahres 1937 fiel die Tryptophanreaktion immer negativ aus; einzig dieses Jahr führte uns in einem diagnostisch schwierigen Falle von poliomyelitischen Bulbärparesen eine vorübergehend +-Reaktion und ein +-Pirquet für einige Tage auf falsche Fährte. Bei 3 eitrigen bakteriellen *M.* war sie positiv, ebenso bei einem Hirntumor mit gewaltiger Eiweißvermehrung und xanthochromem Liquor (Fall 18a), ferner bei einem otogenen Hirnabsceß, ebenfalls mit xanthochromem Liquor (Fall 8), was besonders verhängnisvoll war, als diese positive Reaktion die Einweisungsdiagnose *M. tbc.* zu bestätigen schien. Eine positive Reaktion fanden wir auch bei einem akuten Schube einer Sclerosis multiplex (Fall 19). Trotz diesen Ausnahmen (welche biologische Reaktion ist 100%) kommt der Tryptophanreaktion eine große diagnostische Bedeutung für die *M. tbc.* zu.

4. Wo es sich aber darum handelt, bei geheilten *M.* die Diagnose *M.-Tbc.* aufrechtzuerhalten, muß unbedingt der *Nachweis der Tuberkulosebacillen im Liquor*, sei es im Ausstrich oder kulturell oder im Tierversuch gelingen. Und auch dann kann es sich nur um acidoresistente Bacillen handeln, die als Verunreinigung auf den Objektträger gelangt sind (Fall 26), oder die Tuberkulosebacillen sind — man könnte sagen zufällig — in den Liquor gelangt, ohne eine Meningitis zu erzeugen (CRUCHET, Toulouse, VALTIS, SCHIFF und VAN DENISE, PAISSEAU und LAQUERRIÈRE, zitiert nach TACCONE).

Ein sehr schönes Beispiel von *Tbc.-Bacillosis des Liquors* ohne *M.* ist von DREIFUSS bei einem unserer Patienten kurz mitgeteilt worden.

Fall 27. W., Emil, J.-Nr. 851/33. Vater leidet an offener Lungentuberkulose, deswegen wurde dem neugeborenen Kind in der ersten Lebenswoche der CALMETTESche Impfstoff per os verabreicht. Mit $1\frac{7}{12}$ J. stellen sich epileptoide Anfälle ein, die immer stärker und gehäufter werden. Da die PIRQUET-Probe stark positiv ist und im rechten Unterlappen eine ausgedehnte Infiltrierung besteht (an deren Stelle sich $2\frac{1}{2}$ Jahre später ein baumußgroßer Kalkherd findet), wird von Dr. DREIFUSS ein Solitär tuberkel vermutet. Die L.p. ergibt einen Druck von 18 cm, Nonne neg., 4 Zellen; im Hygieneinstitut werden kulturell und im Tierversuch einwandfrei Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Da das Kind heute — $6\frac{1}{2}$ J. später — als schwerer Epileptiker noch lebt, müssen wir annehmen, daß die im Tierversuch wohl virulenten Bacillen im Liquor sich aufhalten konnten, ohne eine *M.* zu erzeugen.

Von jeher behaupteten französische Autoren (LANDOUSY, PONCET usw.) und neuerdings LÖWENSTEIN, BERGER u. a., daß auch bei ganz geringfügiger tuberkulöser Infektion Tuberkelbacillen im Blute kreisen können, ohne daß sich eine Miliartuberkulose zu entwickeln braucht. Ähnlich wie eine Blut-Tbc.-Bacilliose existiert, scheint eine solche des Liquors vorzukommen, ohne daß es zu einer *M.* kommt. Im Falle DREIFUSS haben vielleicht im Blut kreisende, aus dem Lungenherd stammende Bacillen infolge der schweren epileptischen Anfälle die Blutliquorschranke passieren können, oder sie sind aus Solitär-

tuberkeln, die die Epilepsie mitverschuldet haben, in die Liquorräume eingedrungen.

1938 haben COHEN und VAN WIEN bei einem 12jährigen Mädchen mit einer Granulie froide (benigne Miliartuberkulose) mit negativer Tuberkulin-Cutireaktion wegen leichten Kopfschmerzen eine *L.p.* vorgenommen; der Liquor war zwar völlig normal, das damit beimpfte Meerschweinchen starb aber 2 Monate später an typischer Tuberkulose. Das Kind erholte sich; erst 3 Monate nach der Aufnahme wurde der Mantoux positiv, die Cutireaktion blieb zuerst noch negativ. 2 Jahre später waren die miliaren Knötchen im Lungenröntgenbild verschwunden; es trat aber eine typische Spondylitis tbc. auf.

Solche Beobachtungen, auf die CRUCHET auch hinweist, sollten uns veranlassen, regelmäßig und mit verfeinerter Methodik (eventuell nach LÖWENSTEIN) den Liquor tuberkulöser Patienten, auch wenn er völlig normal ist, auf Tuberkelbacillen zu untersuchen. Einzelne, daraufhin untersuchte Fälle schwerer Kleinkindtuberkulose ergaben uns bisher immer negative Resultate.

5. Wenn also sogar der positive Tuberkelbacillenbefund noch nicht mit absoluter Sicherheit die *M. tbc.* zu diagnostizieren erlaubt, bleibt schließlich nur noch der pathologisch-anatomische Nachweis der Tuberkelknötchen und der sulzigen *M. basilaris* als 100%iger Beweis der *M. tbc.* übrig. Für die einwandfreie Diagnose der *M. tbc.* ist also der letale Ausgang *conditio sine qua non*; mit anderen Worten, wenn der Kranke ausheilt, so war es keine *M. tbc.* Wir kommen somit auf die geistreichen Gedankengänge TEN BOKKEL HUININKS, die ich oben zitiert habe. Dafür, daß häufiger als man bisher glaubte, eine *M. tbc.* ausheilen kann, sprechen auch die pathologisch-anatomischen Befunde, die PHOTAKIS in Athen an Leichen von Phthisikern, die ohne *M.*-Symptome aus irgendeinem anderen Grunde starben (Hämoptoe, Pneumothoraxshock usw.): er fand bei ihnen Miliartuberkel in den weichen Hirnhäuten, die histologisch aus hyalin-fibrösem (also Narben-) Gewebe bestanden. PHOTAKIS schließt daraus, daß früher einmal eine *M. tbc.* bestanden haben muß, die nicht letal endigte. Sollten diese Befunde auch an anderen Orten bestätigt werden, so würde die Lehre der *M. tbc. sanata* außerordentlich an Wahrscheinlichkeit gewinnen.

Auf Grund der Angaben in der mir zugänglichen Literatur und der eigenen Erfahrung möchte ich folgende Formen von benignen *M. tbc.* unterscheiden:

a) Typische, aber bakterienarme Meningitis tbc.

mit positivem Tuberkelbacillenbefund im Liquor. Keine eigenen Fälle. Möglichkeit der Verunreinigung mit acido-resistenten Stäbchen (Fall 26) oder einer zufälligen *Tbc.*-Bacillose des Liquors (Fall 27). Hier möge folgender schwer zu deutender Fall Erwähnung finden:

Fall 28. Sch., Samuel, J.-Nr. 3755/19, 5 Mon. Mutter hatte vor 3 J. Spitzenkatarrh. 6 Wochen gestillt. Erkrankt mit 2 Mon. plötzlich mit hohem Fieber, hält den Kopf stark nach hinten gebeugt, Zuckungen in den Armen. Der schwere Zustand hält etwa 5 Wochen an, dann allmähliche Besserung.

Spitalaufnahme am 16. 5. Stark abgemagert, hypotonisch. Länge 57 cm, Kopfumfang 45 cm, am Kopf verstärkte Venenzeichnung, alle Fontanellen offen, hält den Kopf stark nach hinten geneigt; Thorakaldrüsen beids. stecknadelkopfgroß. Pirquet ++.

18. 5. *L.p. sicca.* Ventrikelpunktion: 10 ccm klarer Liquor, Eiweiß stark vermehrt, Nißl 7 Strich, 92 Zellen zum größten Teil Lymphocyten. Bakterien auch kulturell nicht zu finden.

Verlauf. Afebril. Langsame Gewichtszunahme von 3,7 auf 4,3 kg am Tag vor dem Tode. Es werden immer wieder die Ventrikel punktiert. Der Liquor ist zunächst noch klar, mit einigen Lymphocyten, erst in den letzten 2 Wochen wird er xanthochrom, bleibt aber klar, enthält einige Rote neben einigen Lymphocyten. Der Kopf wächst immer mehr bis auf 51 cm.

20. 7. Exitus (mit 7 Mon.) nach einigen Tagen einer *Vita minima*. Temperatur stürzt auf 34,5°.

Autopsie. Kopfhöhle: Hydrocephalus internus. Der ganze Hirnstamm ist in eine sulzige Masse eingehüllt, der Spalt zwischen Kleinhirn und Medulla oblongata ist durch eine dicke, sulzige Membran vollkommen verschlossen. Die Seiten-, sowie der 3. und 4. Ventrikel sind stark erweitert. Überall auf dem Ependym miliare und submiliare Knötchen. Auf dem rechten Nucleus caudatus 2 erbsengroße, weißliche, etwas prominente Flecken.

Brusthöhle. Die re. Pleura thoracalis ist mit zahlreichen miliaren, graugelblichen Knötchen übersät, die in den hinteren Partien sich zu hellgelben (etwa 1 cm Durchmesser) vergrößern. Im re. Mittellappen ein 5 cm großer, gelber Käseherd, in der Umgebung miliare Knötchen. Im li. Oberlappen ein erbsengroßer Herd, in dem sich zahlreiche submiliare gelbe Knötchen befinden.

Bronchialdrüsen re. bis bohnen groß, verkäst.

Bauchhöhle. In der Milz einige miliare Knötchen.

An der Hirnbasis bestanden zweifelsohne tuberkulöse Veränderungen. Ob sie die Ursache der akuten M. mit 2 Monaten waren, oder ob — was mir unwahrscheinlich erscheint — damals eine Meningokokken-M. bestand, auf die sich später die M. tbc. aufpfropfte, kann man nicht mehr entscheiden. Wir haben schon mehrfach erlebt, daß eine M. tbc. akut mit Krämpfen und schweren Hirndrucksymptomen einsetzte. Die Diagnose M. tbc. wurde um so fraglicher, als die Kinder sich nachher ordentlich erholten und noch 4—5 Wochen, also ungewöhnlich lang, am Leben blieben. Die Autopsie gab eine Erklärung für den atypischen Verlauf: Bereits die ersten tuberkulösen Veränderungen hatten infolge ihrer Lokalisation zu einem Hydrocephalus acutus geführt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in unserem Falle 28 die M. tbc. bereits mit 2 Monaten eingesetzt und frühzeitig zu einem Verschuß der Foramina Magendi und Luschkae geführt hat. Statt aber wie gewöhnlich in 3 Wochen zum Tode zu führen, verlief sie subakut, so daß das Kind schließlich 5 Monate später an den Folgen des Hydrocephalus und an Inanition zugrunde ging. Cum granu salis könnte man von einer zunächst geheilten M. tbc. sprechen.

b) Meningitis tbc. concomitans.

Ein schönes Beispiel einer M. tbc. concomitans ist der berühmte Fall, den FINKELSTEIN unter dem Namen „seröse M. bei tuberkulösen Kindern“ beschrieben hat:

Bei einem 8 Mon. alten tuberkulösen Säugling mit Spina ventosa entwickelte sich am 11. Tag einer croupösen Pneumonie eine typische M. mit Facialisparesie und positivem Liquorbefund (Druck 36 cm, Spinnewebe, Lymphocytose, aber keine Tuberkelbacillen). Erstaunlicherweise gingen die meningitischen Symptome völlig zurück. Der Knabe erholte sich zunächst, um allmählich, 2½ Monate nach Beginn der M., an einer käsigen Pneumonie und Miliartuberkulose zu sterben. Die Autopsie ergab einen erbsengroßen, verkästen Solitär-tuberkel im Nucleus caudatus, direkt unterhalb des Ependyms.

FINKELSTEIN deutet den Fall folgendermaßen: Im Verlaufe einer hochfieberhaften Lungenerkrankung wird die Tuberkulose des Brustraumes mobilisiert und es erfolgt die Verschleppung einiger Bakterien in das Gehirn direkt unter den Boden des linken Seitenventrikels. Der hier entstehende Tuberkel löst eine lokale Entzündung des direkt überlagernden Ependyms aus und im Anschluß daran eine seröse M. ventricularis.

Auch FEER berichtet über einen identischen Fall: „Der Liquor entzieht viel Eiweiß und Lymphocyten, aber nie Tuberkelbacillen. Der Tod erfolgte $\frac{1}{2}$ Jahr später. Es fand sich ein apfelgroßer Solitärtuberkel ganz nahe der Wandung des großen Ventrikels.“

c) Meningitis tuberculotoxica seu miliaris discreta.

FEER hat 2 Fälle von tumorartigen tuberkulösen Bronchialdrüsen mit günstigem Ausgang beschrieben, bei denen das Bild der M. tbc. auftrat: Erbrechen, Unregelmäßigkeit von Atmung und Puls, Pupillenungleichheit. In einem Falle war der Liquor vermehrt und enthielt reichlich Leukocyten, aber keine Tuberkelbacillen. Auch KOSTIC-JOKSIC beschrieb einen mit BCG geimpften Säugling, der mit 5 Monaten an einer M. mit 428 Zellen (98% Lymphocyten), Spinnwebegewebegirnsel, aber keinen Tuberkelbacillen, auch kulturell nicht, erkrankte und nach 11 Tagen wieder genas. Einige Wochen später Exitus. Man fand nur mehrere verkäste Bronchialdrüsen.

Schon QUINKE hat 1893 die M. serosa in Parallele zur idiopathischen serösen Pleuritis gesetzt, die ja häufig tuberkulotoxischer Herkunft ist. Es liegt nahe, anzunehmen, daß gutartig verlaufende M. im Gefolge einer Tuberkulose ähnlich wie die Pleuritis tuberkulotoxischer Genese sein können. Man könnte von einer „*tuberculose inflammatoire*“ im Sinne PONCETS oder von einer *M. paratuberculosa* im Sinne TENDELOOS' und MOROS sprechen, wobei die Meningen sich ähnlich verhielten wie die Synovia der Gelenke beim Rheumatismus PONCET. HOLLMANN hat 3 Fälle von M. serosa und Neuritis als Symptom hyperergischer Tuberkulose beschrieben. Ebenso haben GAUTIER und PEYROT eine „benigne lymphocytäre M.“ sich im Anschluß an die Vereiterung einer tuberkulösen Drüse zufolge Bestrahlung und einer Conjunctivitis phlyctaenularis entwickeln gesehen.

Neben den akut oder subakut verlaufenden, sind in der Literatur auch chronische Formen beschrieben. FRISCH hat über diese M. serosa chronica tuberculosa (M. serosa tuberculotoxica) eine große Abhandlung, betitelt „Über Tuberkulose-Kopfschmerzen“ geschrieben. Er glaubt, daß dies gar kein so seltenes Ereignis sei. Auch NEUMANN anerkennt und erwähnt sie, bzw. die durch sie erzeugten Kopfschmerzen als eine Tuberkulosemaske, die das erste Symptom einer Tuberkuloseinfektion sein kann. Sie sei bedingt durch eine gutartige Tuberkuloseinfektion der Meningen (M. tbc. chronica discreta, im Gegensatz zu der M. tbc. miliaris) oder durch tuberkulotoxische Einflüsse auf die Meningen. Bald ergibt die L.p. einen erhöhten Druck, bald auch eine Eiweiß- und Zellvermehrung, niemals aber Tuberkelbacillen. Nach FRISCH sollen diese tuberkulösen Kopfschmerzen häufig durch Tuberkulinkuren günstig beeinflußt werden.

Unter unseren tuberkulösen Kindern befindet sich keines, bei dem man die Diagnose M. chronica discreta tbc. stellen könnte (s. jedoch Fall 55, S. 513). Dagegen mußte ich einen Soldaten begutachten, bei dem retrospektiv diese Diagnose die größte Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Fall 29. Ein hochgeschossener Jüngling, der oft an Kopfweh litt und 1930 eine „Grippe“ durchgemacht hatte, erkrankt in den ersten Wochen der Rekrutenschule im Sommer 1932 anschließend an eine erste Impfung gegen Pocken an zunehmenden heftigen Kopfschmerzen, Bradykardie und subfebrilen Temperaturen. Nach 14 Tagen Dienst mußte er schließlich mit dem Verdacht auf Hirntumor oder M. serosa evakuiert werden. Nackenstarre und neurologische Symptome fehlten zwar. Trotzdem wurde im Spital die Diagnose M. serosa aufrechterhalten, weil die L.p. einen Druck von 50 cm im Sitzen ergab, Liquor völlig normal.

Bei zwei einige Wochen später ausgeführten L.p. war der Druck wieder normal, bei der dritten fanden sich 12 Lymphocyten und eine deutliche Eiweißvermehrung (80 mg-%), welche als Folgen der früheren Punktionen aufgefaßt wurden. Die Kopfschmerzen kehrten immer wieder zurück. Nach $\frac{3}{4}$ Jahr trat noch Fieber hinzu. Im Röntgenbild fand sich nun eine marmorierte Verschleierung der linken Spitze (beginnende Tbc. fibrosa densa). Nach einem weiteren Vierteljahr Pleuritis exsudativa dextra. Seither wandert der Patient von einem Sanatorium zum andern. Die marmorierte Verschattung der Spitze ist jetzt beidseits zu sehen und reicht bis in das mittlere Drittel der Lungenfelder. Es handelt sich um das typische Bild einer langsam fortschreitenden chronischen fibrösen indurativen Lungentuberkulose.

In diesem Falle wurde auch an eine Impf-M. gedacht. Der Beginn der meningitischen Symptome war aber so protrahiert — der Pat. konnte wenige Tage nach Ablauf der hochfieberhaften Impfreaktion wieder Dienst tun — und der Verlauf so chronisch mit allmählichem Übergang in die typische chronische Lungentuberkulose, daß ich eine M. postvaccinalis für ausgeschlossen halte. Dagegen stimmt dieser Fall auffallend mit einigen von FRISCH beschriebenen Fällen von M. serosa tuberculotoxica überein. Auch sollen gerade die in Schüben verlaufende Tuberculosis fibrosa densa, die Pleuritis à répétition und andere Formen der indurierenden Lungentuberkulose besonders zur M. serosa tuberculotoxica neigen.

Vor kurzem hat KNOPF aus der Universitätskinderklinik Leipzig 2 Fälle von tuberkulotxischer M. mitgeteilt, die während der tuberkulösen Lungenkrankung neben leichten meningitischen Symptomen geringe Liquorveränderungen aufwiesen. Diese verschwanden im ersten Falle in einer Woche, im zweiten Falle langsamer. Der meningitische Symptomenkomplex fiel mit dem Beginn des Generalisationsstadiums zusammen, während die Fälle FRISCHs, NEUMANNs und unser Fall 29 tertiäre Tuberkulose Erwachsener betreffen. VASILESCO sah im Verlaufe einer Lungentuberkulose ein vorübergehendes Syndrom, das dem GUILLAIN-BARRÉschen sehr ähnelte; er fragt sich, ob nicht in einzelnen Fällen der Tuberkelbacillus der Erreger dieses Syndroms sein könnte.

Die pathologisch-anatomischen Befunde PHOTAKIS lassen diese tuberkulotxischen M. in einem andern Lichte erscheinen. Vielleicht handelt es sich wirklich um „diskrete Miliartuberkulose der Meningen“, die zur Ausheilung kommen. Um nicht zu präjudizieren, haben wir auf unserem allgemeinen Schema (s. Inhaltsverzeichnis) die benignen M. tuberkulöser Natur unter den bakterienarmen, unter den M. concomitans und schließlich auch unter den toxisch-allergischen eingereiht.

Besonders in der französischen Literatur wird vielfach die Frage ventiliert, ob nicht die *ultrafiltrierbare Form des Tuberkuloseerregers* die Ursache vieler gutartigen, mononukleären M. sei (BARBIER, PAISSEAU und LAQUERRIÈRE, JOUSSET usw.). Es gelang jedoch RACUGNO niemals, durch intravenöse Injektion von Tuberkulose-U.V.-haltigem Material beim Kaninchen meningitische oder encephalitische Erscheinungen zu erzeugen. Da die Mehrzahl der Autoren am internationalen Kinderärztekongreß in Rom 1937 die Lehre des tuberkulösen Ultravirus abgelehnt haben, erübrigt es sich heute, noch weiter auf sie einzugehen.

9. Meningitis bei Rheumatismus verus.

Nach GSELL soll die idiopathische Polyarthritits rheumatica mit meningitischen Zeichen einhergehen können. Wir hatten mehrmals Gelegenheit, bei

akut an Rheumatismus erkrankten Kindern, die wegen Beteiligung der Wirbelsäule an der rheumatischen Affektion als Poliomyelitis ins Spital eingeliefert wurden, die L.p. vorzunehmen. Der Befund war immer negativ. Wir verfügen über keine eigene Kasuistik, obwohl wir jahraus, jahrein viele Fälle von akutem und chronischem Rheumatismus sehen. Bei den nahen Beziehungen, die von gewissen Autoren (BERGER u. a.) zwischen Rheumatismus und Tuberkulose angenommen werden, ist es jedoch nicht von der Hand zu weisen, daß ähnlich wie eine *M. tuberculotoxica* auch eine *M. rheumatica* vorkommen kann.

Hierher gehört vielleicht der von CAIN, GAUTIER und MEYER beschriebene Fall: eine 23jährige Frau erkrankte nach 3 Wochen Prodromi (Kopfschmerzen, Obstipation, Charakterveränderungen) plötzlich an typischer M. mit Bewußtseinsverlust während einer Woche. Im Liquor 70 Lymphocyten, 80 mg-% Eiweiß. Nach 5 Monaten bricht bei ihr eine serofibrinöse Pleuritis und Ophthalmitis aus. Im Liquor noch 7—9 Lymphocyten, 30—50 mg-% Eiweiß. Heilung. Die Autoren lehnen eine Tuberkulose, auch eine abgeschwächte Form derselben, ab. Man könnte am ehesten von einer lymphocytären M. als rheumatisches Äquivalent sprechen.

In der französischen Literatur wird ein Rheumatismus centralis erwähnt, der gelegentlich mit meningitischen Symptomen einhergehen soll; da die Hyperpyrexie nie fehlt, dürfte es sich vielfach um gewöhnliche Fieberkrämpfe gehandelt haben. Einschlägige Fälle, die mit den modernen Methoden der L.p. usw. untersucht worden sind, sind mir nicht bekannt.

HOLLMANN weist darauf hin, daß ein Zusammenhang zwischen *M. serosa* und chronischem Sepsisherd bestehen dürfte, also ähnlich wie zwischen diesem und einem Gelenkrheumatismus.

IV. Physikalisch bedingte Meningitis.

1. Meningitis nach Lumbalpunktion.

Gelegentlich genügt schon der geringfügige Eingriff einer L.p., um einen meningealen Reizzustand von mehreren Tagen Dauer herbeizuführen. Einige Autoren (SCHÖNEMANN, DRÜNER) nehmen eine Infektion durch bakterienhaltige Hautpartien an. Anschließend an die L.p. sind sogar herpetische M. gesehen worden (PAUTRIER und SIMON), die sogar als Spitalepidemien auftraten (DE LAVERGNE, KISSEL und SIMONIN). JACCHIA konnte experimentell durch intralumbale Injektion von destilliertem Wasser Herpeseruptionen hervorrufen.

Wir haben zwar nie eine eigentliche M. nach der L.p. gesehen, wohl aber mehrere Tage dauernde Meningismen, die unter Umständen die Diagnose unklarer Fälle außerordentlich erschwerten. Zum Beispiel wurde uns von einem überängstlichen Arzt während einer Poliomyelitisepidemie ein Mädchen mit leichter Grippe eingewiesen; der überarbeitete Assistent punktierte, ohne das Kind eingehend untersucht zu haben, in der Meinung, durch die L.p. schnell die sichere Diagnose stellen zu können. Er bekam blutigen Liquor, den man nicht untersuchen konnte. Nun stellten sich leichte Meningismen im Anschluß an diese L.p. ein. Wie ich dazu kam, war es nicht mehr möglich, zu entscheiden, was Punktionsfolge und was auf die vermutete Poliomyelitis zurückzuführen war. Wir spritzten dem Kinde Rekonvaleszentenserum und mußten es längere Zeit isolieren.

Bei stoffwechsellabilen Kindern habe ich mehrfach erlebt, daß an den Meningismus nach der L.p. sich ein schweres acetonämisches Erbrechen anschloß, besonders wenn die Pflegerin oder der Arzt erschrickt und auf das erste Erbrechen Nahrungsentzug bzw. eine Teepause mit ungezuckertem Tee verordnet.

2. Meningitis nach Lufteinblasung (Encephalographie).

CESTAN und RISER, HERRMANN, MADER usw. haben bereits auf die aseptische M. nach Encephalographie aufmerksam gemacht. 1934 schrieb FANCONI in der Festschrift für FEER 1934:

„... im ganzen haben wir 5mal eine aseptische M. erlebt, 4mal trat sie erst bei einer zweiten Lufteinblasung ein, wobei die erste mehrere Wochen bis mehrere Monate der zweiten voranging. Einmal ging zwar keine Lufteinblasung, wohl aber 1 Jahr vorher eine L.p. und eine Ventrikelpunktion, die blutigen Liquor ergab, voraus. Für das Zustandekommen der aseptischen M. scheint demnach ein vorhergehender Eingriff in die Liquorräume (eine Sensibilisierung) die Regel zu sein. Diesen recht unangenehmen Komplikationen der Encephalographie stehen Dutzende von Fälle gegenüber, welche sie anstandslos, höchstens mit einer gewissen Benommenheit und Temperaturerhöhung am ersten, häufiger am zweiten Tag, ertragen haben.“

Ein Fall (FANCONI, Fall 21) sei hier kurz rekapituliert und in bezug auf den Liquorbefund als Prototyp einer M. aseptica nach Encephalographie eingehender geschildert.

Fall 30. B., Adriana, J.-Nr. 3166/28, 2 J. (Abb. 13). Erste Serie von L.p. mit 1½ J. wegen Hydrocephalus internus und Stauungspapille. Besserung.

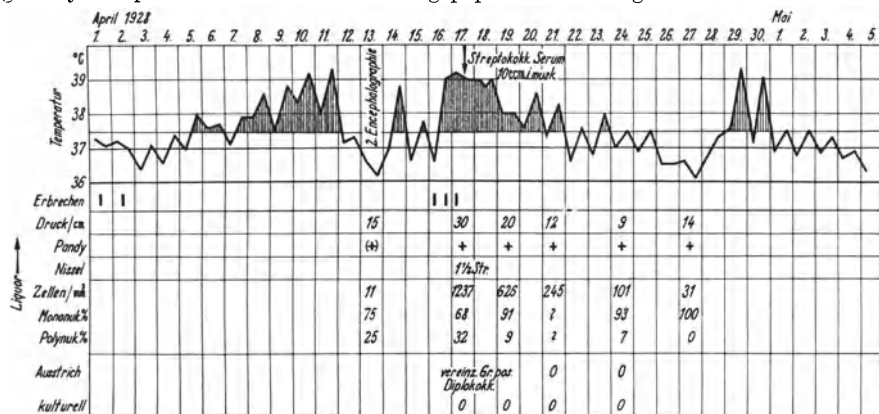


Abb. 13 (Fall 30). Abakterielle citrige Meningitis nach wiederholter Encephalographie.

Mit 2 J. wiederum im Spital, weil seit einigen Wochen der Hydrocephalus sich wieder stark bemerkbar macht. Trotz wiederholten L.p. keine Besserung. Deswegen am 13. 4. zweite Encephalographie. Liquor o. B.

Am 14. 4. 38,8°, Erbrechen, Aufschließen von stark wechselnden Erythemen am ganzen Körper, Nackenstarre +.

15. 4. L.p. Druck 3,8 cm Hg, Liquor deutlich getrübt, Nonne +, Pandy +, 1200 Zellen, darunter 2/3 Rundkernige und 1/3 Gelapptkernige. Im ersten Ausstrich ganz vereinzelte Gram + Diplokokken (Verunreinigung?). Alle Kulturen negativ. (M. aseptica.) Nach der L.p. fühlt sich die Patientin viel besser. Am 19., 21., 24. und 27. 4. L.p., lytische Abfieberung, rasche Besserung des Liquorbefundes, vorübergehende Xanthochromie. 10. 5. geheilt entlassen.

In zweifacher Hinsicht ist dieser Fall bemerkenswert: erstens weil sich auf der Höhe des meningitischen Befundes vereinzelte fragliche Kokken im Ausstrich,

nicht aber kulturell, nachweisen ließen, was für die Hypothese der geringfügigen Infektion als Ursache der sog. aseptischen M. nach der Encephalographie und nach der L.p. sich deuten ließe. Zweitens ist das Vorherrschen der Mononukleären auch im ganz trüben Liquor bemerkenswert, ein ungewöhnlicher Befund, denn sogar bei der aseptischen M. nach intralumbaler Injektion von Caseinlösungen (ROCH und KATZENELNBÖGEN) sind zuerst auf der Höhe der Pleocytose die Polynukleären vorherrschend (z. B. 960 Zellen, 79% Gelapptkernige), ebenso bei der aseptischen Serum-M. (Fall 12). Allerdings werden die Gelapptkernigen bei diesen aseptischen M. sehr schnell durch Mononukleäre abgelöst.

In den letzten Jahren, seitdem wir im Anlegen der Encephalogramme große Übung erlangt haben, ist die aseptische M. als deren Folge recht selten geworden. Dies spricht vielleicht — ebenso wie der initiale Bakterienbefund in einigen unserer Fälle — dafür, daß letzten Endes es sich doch um bakterielle Infektionen handelt. Die durch Verunreinigung in die Liquorräume gelangenden Bakterien müssen sehr wenig virulent sein, da die M. so gutartig verläuft. Merkwürdig bleibt, daß nach unserer Erfahrung hauptsächlich mehrmals punktierte (sensibilisierte) Kinder mit einer M. reagieren.

3. Meningitis nach Schädeltrauma.

Die recht häufige M. nach einem Trauma, welches eine Kommunikation der Hirnhäute mit infizierten Nebenhöhlen oder mit der Außenwelt herstellt, gehört als bakterielle oder bakterienarme M. nicht in den Rahmen dieser Arbeit. Auch solche Fälle können ausheilen, wie die zwei von LOMBARD beschriebenen, bei denen nach Schädelbasisfraktur eine akute, eitrige, keimfreie M. sich einstellte, die nach 1—2 Wochen völlig ausheilte.

Uns interessiert vor allem die Frage, ob das Trauma an sich ohne Infektion genügt, um eine M. zu erzeugen. Den traumatischen Hydrocephalus könnte man hierher rechnen, wenn für die Diagnose M. serosa der Meningismus und die Zunahme des Liquordruckes ohne Liquorveränderung ausreichte. Der *Hydrocephalus traumaticus* (BOSSERT) ist jedenfalls ein recht seltenes Ereignis (WEIGERT, LINDBERG). Meistens steht die hydrocephale Reaktion in keinem Verhältnis zum geringfügigen, fast alltäglichen Trauma [FANCONI (zur Diagnose hydrocephaler Zustände), Fall 20]. Schon 1934 vertrat ich die Ansicht, „daß das Trauma, wenn überhaupt eine Rolle, so nur diejenige einer Gelegenheitsursache spielt bei einem von Natur aus zu Hydrocephalus disponierten Individuum“.

Eine ähnliche kritische Einstellung müssen wir den Fällen gegenüber einnehmen, wo nicht nur eine Erhöhung des Liquordruckes, sondern auch eine Vermehrung des Eiweißes und der Zellen vorhanden ist. BOUET beschreibt bei 3 Kindern (2, 6 und 14 J. alt) nach Kopftrauma ein M.-ähnliches Krankheitsbild (Nackenstarre, Kernig +, Liquordruck erhöht, Liquor trüb infolge reichlichen Zellgehalts, erst Polynukleäre, dann Lymphocyten, Bakterien weder mikroskopisch noch kulturell nachweisbar); nach wiederholten L.p. völlige Heilung. Auch wir finden mehrfach in unseren Krankengeschichten die Angabe, daß einige Tage vor dem Auftreten der M. aseptica ein Trauma vorgefallen war. Wir wagten aber in der Regel nicht, den Kausalzusammenhang von Trauma und M. als gesichert zu betrachten. Einige Male wurden uns Poliomyelitiden im präparalytischen Stadium mit der Diagnose *Commotio cerebri* oder traumatische

M. oder Rückgratverletzung eingewiesen, weil einige Tage vorher ein Trauma (Sturz die Kellertreppe hinunter usw.) stattgefunden hatte. Der weitere Verlauf (Lähmungen) erlaubte mit Sicherheit, die Diagnose HEINE-MEDINSche Krankheit zu stellen, was nicht möglich gewesen wäre, wenn die Erkrankung im meningitischen Stadium Halt gemacht hätte.

Wir müssen hier die Möglichkeit ventilieren, ob nicht das Trauma, ähnlich wie die Übermüdung und die Insolation, die Invasion des Zentralnervensystems durch das Poliomyelitisvirus erleichtert, so daß in gewissem Sinne doch ein Kausalzusammenhang zwischen Trauma und P. bestehen könnte (s. auch Fall 40 und 41).

Mehr Berechtigung, die Diagnose M. traumatica zu stellen, haben wir bei der *aseptischen Meningitis der Neugeborenen* anschließend an eine schwere Geburt.

Fall 31. H., Edgar, J.-Nr. 7403/31. Erstes Kind, wegen Lebensschwäche Anlegen der Zange am 26. 2. 31. Geburtsgewicht 4500 g, Länge 56 cm. Asphyxie I. Grades, Facialislähmung. Erholt sich rasch, trinkt zunächst gut an der Brust. Am 5. Tag 39,5°, Krämpfe, Nackenstarre, vorgewölbte Fontanelle. Am 9. Tag (3. III.) *Spitaleinweisung*. Geringfügige Hautverletzung am Hals und am linken Auge. Nackenstarre ++, Fontanelle vorgewölbt, Facialisparesie rechts, PSR ++, Dermographismus ++. L.p. Druck 50 cm, Liquor trüb, entleert sich im Strahl, Nißl 4 Strich, sehr viele Polynukleäre, weniger Lymphocyten und monocytoide Zellen, keine Bakterien. Pat. trinkt ordentlich.

5. 3. 39,8°, L.p. ergibt nur wenig eitrigen Liquor, wiederum keine Bakterien; zittert viel.

13. 3. Seit 6 Tagen fieberfrei, immer noch benommen, hat oft klonisch-tonische Krämpfe, Fontanelle zeitweise gespannt. PSR ++ (Klonus), Babinski ++, Rossolimo ++.

16. 3. Geht besser, trinkt gut. L.p. ergibt etwa 2 ccm bernsteingelben, kaum getrübbten Liquor, Strumpfbildung. Im Hygieneinstitut im direkten Ausstrich keine Mikroorganismen, in der Kultur nach 48 Std. *Bacillus pyocyaneus* (als Verunreinigung gedeutet).

19. 3. 38°, Leukocyten 25300, N. 80,5% (III. Kl. 11, IV. Kl. 69,5), Mono. 10%, Ly. 9,5%.

24. 3. Allmähliches Ansteigen der Temperatur, immer noch benommen, wieder mehr Krämpfe; man bringt knapp 400 Flüssigkeit (vorwiegend Marriottvollmilch) bei. Die L.p. ergibt 2 ccm gelbliche Flüssigkeit, die langsam tropfenweise abfließt, beim Stehen Gallertbildung (*FROINSches Syndrom*).

25.—29. 3. Fieber bis 40,1°, das aber auf rectale Flüssigkeitszufuhr zurückgeht und somit als Durstfieber gedeutet wird. Dann setzt eine schöne Gewichtszunahme ein und Pat. kann am 29. 5. geheilt entlassen werden. Kopfumfang 40 cm bei einer Länge von 63 cm. Sehnenreflexe noch gesteigert.

Der Knabe entwickelt sich in der Folge sehr langsam, lernt erst mit 3 J. Gehen. Im Juni 34 erkrankt er an Pertussis. Im Anschluß an einen Fall auf den Kopf stellte man eine Hirnhautentzündung fest und am 23. 7. 34, im Alter von 3 $\frac{1}{2}$ J., trat der Tod ein.

Je einen ähnlichen Fall haben TASSOVATZ und KON publiziert. In KONS Falle handelte es sich um eine aseptische eitrige M. bei einem Neugeborenen von 12 Tagen; die Krämpfe ließen nach der L.p. nach, das Kind erholte sich vollständig. In Anbetracht der schlechten Prognose bakterieller M. in den ersten Lebenswochen müssen wir in diesen 3 Fällen die Diagnose auf eine abakterielle traumatische (Geburtstrauma) M. stellen.

In folgenden Fällen dürfte es sich auch um eine traumatische M. gehandelt haben:

Fall 32. B., René, J.-Nr. 9404/38, 12 $\frac{1}{4}$ J. Am 25. 1. 8 Tage vor Spitalaufnahme Sturz aufs Gesicht beim Spielen. War sofort bewußtlos während etwa $\frac{1}{2}$ Std., ging dann unterstützt nach Hause, wo er zweimal erbrechen mußte. Tags darauf Kopfweh und Schwindel. Blieb im Bett bis 29. 1. Klagte nach dem Aufstehen über steifen Hals, Kopf- und Rückenweh. Die Temperatur wurde zum erstenmal am 31. 1. gemessen, 37,8° axillar. Da die Nackensteifigkeit zunahm, wurde Pat. vom Arzt als fragliche Poliomyelitis eingewiesen.

Spitalaufnahme 1. 2. Blaß, liegt steif im Bett, klagt über Schmerzen im Nacken und Rücken. Knieküssen unmöglich, Brudzinski +, keine motorischen- oder Sensibilitätsstörungen außer einer Andeutung von Facialisparesie rechts, Reflexe o. B., kein Tremor, Augenhintergrund o. B. Puls bis zum 6. 2. stark verlangsamt (56). Temperatur am 1. und 2. 2. subfebril, dann afebril. Pirquet neg. Die *L.p.* am 1. 2. ergibt Druck 20 cm, Liquor xanthochrom, Eiweiß 110 mg-%, Globuline 2,4 mg-%, E. Q. 0,022, Pandy Spur, Zellen 4 (Mononukleäre $3\frac{2}{3}$, Gelapptkernige $\frac{1}{3}$, Zucker 59 mg-%, Bilirubin 0,09 mg-%, Pyramidonprobe auf Blut (+), Goldsolreaktion 112333111111, also +.

3. 2. Die meningitischen Symptome sind stark zurückgegangen.

18. 2. Zweite *L.p.*, Druck 18 cm, Liquor immer noch leicht xanthochrom, Bilirubin nicht mehr nachweisbar, Eiweiß 48 mg-%, Pandy neg., 2 Zellen (Mononukleäre) Zucker, 78 mg-%.

4. 3. Völlig geheilt entlassen.

Fall 32 a. T., Emil, J.-Nr. 4986/39 (Chir.), $2\frac{2}{12}$ J. Am 17. 5. stürzt der Knabe 10 Tritte einer Treppe hinunter. Ist nicht bewußtlos, muß aber mehrmals erbrechen. Die erste Nacht ruhiger Schlaf, die folgende sehr unruhig. Kein Fieber. Nach vorübergehender Besserung wird der Knabe am 21. 5. matt, sieht schlechter aus. Der Arzt weist ihn mit der Diagnose „Meningismus“ nach *Commotio cerebri*“ ein. *Befund*: Schlitzförmige Augen mit Epicanthus beidseits, Vierfingerfurche an der rechten Hand (degenerativer Typus). Deutliche Opisthotonus und Nackensteifigkeit, Sehnenreflexe gesteigert, Bauchdeckenreflexe abgeschwächt (?), Schädeltympanie positiv. Mitten auf der Stirn handtellergroßes Hämatom. Temperatur 38,6°, Puls 100, Blutdruck gesteigert, 142/75. Die *L.p.* ergibt eine starke Druckerhöhung von 40 cm, nach Ablassen von 15 cm Liquor geht der Druck auf 13 cm hinunter. Liquor leicht getrübt, orangefarbig (xanthochrom), Pandy +, Nonne +, neben vielen Erythrocyten $26\frac{2}{3}$ Zellen.

Verlauf. Bereits am 23. 5. ist das Fieber verschwunden. Senkung nur 4 Strich, im Blute 6100 Leukocyten (N. 67%, Eos. 1%). *Zweite L.p.* am 23. 5. ergibt Anfangsdruck 50 cm, Liquor leicht opaleszent, G.E. 31 mg-%, Globuline 5 mg-%, E. Q. 0,193, Pandy Spur, 62 Zellen, davon 40 Mononukleäre und 12 Polynukleäre, Zucker 73 mg-%, Cl. 433 mg-% Goldsolreaktion: 111211111111, also neg.

Am 26. 5. Dauernd fieberfrei. Die meningitischen Symptome sind zurückgegangen. Allgemeinbefinden bedeutend besser.

27. 5. Blutdruck 84/60 mm.

In unseren Fällen (31, 32 und 32a) war der Liquor xanthochrom; es ist gut denkbar, daß das Blut und seine Abbauprodukte nach Art eines Fremdkörpers die Meningen gereizt haben (s. S. 413). Ob ein Schädeltrauma auch ohne meningeale Blutung, etwa allein durch den Zerfall von gequetschter Hirnsubstanz einen Meningismus erzeugen kann, ob ohne Blutung eine M. mit Liquorveränderungen oder nur ein Hydrocephalus acutus sich entwickeln kann, wage ich hier nicht zu entscheiden.

Nach unseren Erfahrungen und den vielen Angaben der Literatur über aseptische M. nach Trauma (BAUDOIN und LERBOUILLET, BERGMANN und KRUKOWSKI, HANKE, MOURE und DELINOTTE, CALVINO) dürfen wir also an dem Vorkommen der traumatischen, abakteriellen M. kaum mehr zweifeln.

4. Meningitis nach Insolation (Sonnenstich).

So selten diese Krankheit bei uns in Mitteleuropa ist, so häufig kommt sie in den Tropen vor. Man muß den Sonnenstich, der durch die direkte Sonnenbestrahlung erzeugt wird, vom Hitzschlag unterscheiden. Ob dieser auch eine M. erzeugen kann, entzieht sich meiner Kenntnis. Wohl aber kann der direkte Sonnenstich ein durchaus meningitisches bzw. encephalitisches Bild mit Zellvermehrung im Liquor erzeugen. Im Frühsommer sind die Fälle häufiger, wohl infolge der noch nicht erfolgten Gewöhnung oder einer hypovitaminotisch

bedingten Resistenzherabsetzung. Die Meningen werden gereizt, sei es durch durchdringende Strahlen (vor allem ultrarote), sei es indirekt durch Zerfallsprodukte der sonnengeschädigten Haut (neurotrope Ektodermose von BONADA und PEREIRA; auch RÖMER und REHDER haben *M. serosa* nach Sonnenbrand der Haut beschrieben), vielleicht auch durch die infolge der Überwärmung eintretenden Exsikose. In seltenen Fällen DUFOUR, JOHNS, FLECK und HÜCKEL, HOPPE) kann die Insolations-M. hämorrhagisch werden und wie im Fall HOPPE mehr protrahiert, aber durchaus benigne verlaufen. In einem von ANNECHINO publizierten Falle wirkte die L.p. sehr günstig auf den schweren meningitischen Zustand nach Insolation. BÉRAUD beschrieb eine starke meningeale Reaktion bei einem 5½ Monate alten Säugling nach längerer Sonnenbestrahlung (Hyperalbuminose und Lymphocytose des Liquors).

Differentialdiagnostisch kommt der Insolations-M. um so größere Bedeutung zu, als sie wie die Poliomyelitis im Hochsommer auftritt. Folgenden Fall hätten wir wahrscheinlich nicht zu Gesicht bekommen, wenn der Arzt nicht an Poliomyelitis gedacht hätte.

Fall 33. P., Jean, J.-Nr. 8390/37, 13⁹/₁₂ J. Leide oft an Kopfweh. Vor 3 Jahren an einem Abend nach Insolation Kopfweh, 37,9°, es sei genau gleich gewesen wie jetzt. Ging in letzter Zeit viel baden, lag stundenlang an der Sonne, am 4. 8. vom Mittag bis am Abend. In der Nacht darauf Kopfweh, 38,7°, am 6. 8. 37,7°, Erbrechen, starke Schweiß, Unruhe, Schlaflosigkeit, abends Nackensteifigkeit, leichte Pollakisurie, deswegen am 7. 8. *Spital-einweisung* als Poliomyelitisverdacht.

Befund. 37,9°, axillar, sieht nicht krank aus. Die Haut ist stark pigmentiert, Nackensteifigkeit und Kernig, deutlich positiv, kann die Knie nur mühsam küssen, keine Nackenschlaffheit, Reflexe o. B., PSR eher lebhaft.

Die L.p. ergibt Druck im Sitzen 52 cm, G.E. 48 mg-%, Globulin 4,8 mg-%, E.Q. 0,11, Pandy Spur, 147 Zellen, 82% Mono-, 18% Polynukleäre, Zucker 62 mg-%, Cl 431 mg-%, Goldsolreaktion neg. (11122211111).

10. 8. Macht einen völlig gesunden Eindruck, Nackensteifigkeit neg., Kernig noch angedeutet. Senkung 11 Strich nach 1 Std., Leukocyten 4900, N. 33,5% (II. Kl. ½, III. Kl. 3, IV. Kl. 33), Eos. 3%, Mono. 8%, Ly. 52%.

31. 8. geheilt entlassen.

Gegen eine Poliomyelitis sprach das Fehlen der Prodromi und sämtlicher präparalytischer oder paralytischer Symptome, für die Insolation die Vorgeschichte. Wir isolierten trotzdem den Knaben 3 Wochen, obwohl wir überzeugt waren, daß es sich nicht um eine HEINE-MEDINSche Krankheit gehandelt hatte.

Die Insolation kann nicht nur durch die Erzeugung einer M. differentialdiagnostisch mit der HEINE-MEDINSchen Krankheit in Berührung kommen, sondern es ist wahrscheinlich, daß jene den Verlauf dieser beeinflussen kann. BAUMANN weist darauf hin, daß eine Insolation sowie körperliche Überanstrengung usw. bei Poliomyelitis-Virussträgern den Ausbruch einer manifesten Krankheit bewirken kann. SCHNEIDER möchte sogar die Vorliebe der idiopathischen mononukleären M. für die Sommermonate (was nach unseren Erfahrungen nicht stimmt) mit der Insolation erklären; diese würde den Ausbruch jener begünstigen. Auch eine Mumps-M. kann durch Insolation vorzeitig zum Ausbruch kommen (Fall 62, S. 528).

Anhang: Akute meningitische Zustände bei Schädelmißbildungen.

Daß Individuen mit Turmschädel oft Kopfschmerzen haben, war schon Hippokrates bekannt. Gelegentlich steigern sich diese zu regelrechten Migräne-

anfällen. GÜNTHER führt sie auf Zirkulationsstörungen zurück, als Folge der zu engen venösen Abflüsse an der zu klein angelegten Schädelbasis. FLOURNOY glaubt eher, daß durch starke Abbiegung des Aquaeductus Sylvii zeitweise ein Verschuß und ventrikuläre Liquorstauung eintreten könne. Wie dem auch sei, Tatsache ist, daß Kinder mit Schädelmißbildungen gelegentlich plötzlich in einen meningitischen Zustand verfallen können, so daß sie mit der Diagnose M. oder gar Poliomyelitis ins Spital eingewiesen werden. WISSLER hat zwei solcher Fälle aus unserer Klinik publiziert:

Ein 12jähriger Knabe mit Fenestrae parietales erkrankte plötzlich an heftigen Rücken- und Nackenschmerzen mit subfebrilen Temperaturen, nachdem er bereits 5 Wochen müde gewesen war und Schmerzen in der Wirbelsäule verspürt hatte. Die L.p. ergab einen völlig normalen Befund: Druck 13 cm, G.E. 28,8 mg-%, Pandy Spur, $1\frac{1}{3}$ Zellen, Zuckerwert und Goldsolkurve normal. In wenigen Tagen verschwanden die M.-Symptome vollständig.

Der zweite Fall betraf einen $3\frac{3}{4}$ jährigen Knaben mit einem Scaphocephalus und stark ausgeprägten Impressiones digitatae, der 1 Monat nach einer Tonsillotomie plötzlich bewußtlos wurde und lange Zeit das Bild einer schweren M. mit Stauungspapille bot. Die Ventrikelpunktion ergab einen fast normalen Liquor: Pandy +, 5 Zellen. Im Verlaufe einiger Wochen gingen alle nervösen Symptome zurück, nur die Stauungspapille führte zur Erblindung.

V. Die Ultra-Virus-Meningitiden.

Wenn wir hier eine große Gruppe als Ultra-Virus-Meningitis (U.V.M.) den bereits erwähnten übrigen Formen abakterieller M. gegenüberstellen, so dürfen wir uns nicht verhehlen, daß der peremptorische Beweis keineswegs erbracht ist, daß bei all den zu besprechenden Formen wirklich ein Ultra-Virus (U.V.) die Ursache ist. Die Forschungen PENSOS z. B. haben wahrscheinlich gemacht, daß der Erreger der Schweinehüterkrankheit nahe verwandt dem Erreger des Fleckfiebers (Rickettsia) und des Rocky-Mountain spotted fevers ist. Nun sind diese Mikroorganismen nicht ultrafiltrierbar. Somit würde eigentlich die Schweinehüterkrankheit nicht zu den U.V.M. gehören. Symptome, Verlauf und Prognose dieser Krankheit sind aber so charakteristisch, daß man sie klinisch durchaus zu den U.V.M. zählen darf, wenigstens solange die ätiologische Forschung uns noch keine schärfere Differenzierung gestattet.

Die *Symptome der U.V.M.* sind viel weniger markant als diejenigen der bakteriellen M. Ja, sie sind oft so geringfügig, daß man durch die ausgesprochen entzündlichen Liquorveränderungen überrascht wird. Ich habe Fälle von M. parotidea erlebt, bei welchen sämtliche klinischen Symptome der Hirnhautreizung fehlten und die Diagnose nur durch die L.p. gestellt werden konnte; einzig das ungeklärte Anhalten des Fiebers hatte uns zur L.p. veranlaßt. Es ist kein Zufall, daß feinere meningitische Symptome wie das Spine sign, das Amoss sign usw. erst anläßlich der großen Poliomyelitisepidemien entdeckt wurden. Bei den bakteriellen M. sind die Hirnhautsymptome in der Regel so massig, daß man gar keinen Anlaß hatte, nach feineren Zeichen zu fahnden. Bei den U.V.M. muß man die Symptome suchen, bei den bakteriellen drängen sie sich auf.

Auch ist der *Verlauf* viel gutartiger als bei den bakteriellen M. Die Hirnhautsymptome können innerhalb weniger Stunden völlig verschwinden und wieder kommen. Mehrmals sah ich im Konsilium Kinder mit typischem Meningismus; einige Stunden später im Spital war ich überrascht, ihn nicht mehr zu finden, so daß ich an der Diagnose irre wurde, bis die L.p. und der weitere Verlauf sie

bestätigte. Dieses Verhalten ist allerdings bei der Poliomyelitis eine Ausnahme. Die Regel ist, daß die meningitischen „Mikrosymptome“ noch mehrere Wochen fortbestehen, was zur Deutung abortiver Formen diagnostisch sehr wichtig ist. Besonders flüchtig ist der Meningismus bei der Schweinehüterkrankheit. Unser Patient (Fall 48), der am Tage des Konsiliums mit rasenden Kopfschmerzen und typischen Meningismen im Bett lag, saß am folgenden Morgen munter auf und konnte nicht fassen, daß man ihn hospitalisiert hatte.

Auch die *Prognose* ist absolut gutartig. An der U.V.M. allein stirbt man nicht. Wie die Fälle mit protrahiertem Verlauf und gelegentlichem Übergang in subakute oder chronische Encephalitiden (Encephalitis acuta disseminata) zu deuten sind, entzieht sich noch unserem Wissen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß hier noch unbekannte U.V. im Spiele sind, die nach Art des Erregers des Molluscum contagiosum monatelang in den Meningen sich aufhalten und vermehren können.

Warum verläuft die U.V.M. so ganz anders als die bakterielle M.? Weil die Lebensweise der beiden Gruppen von Krankheitserregern völlig verschieden ist, was zum guten Teil auf der verschiedenen Größenordnung derselben beruht. Aus beiliegender Tabelle 8 ist zu ersehen, daß die kleinsten U.V. etwa der Erreger der Poliomyelitis, 100mal kleiner als ein Staphylococcus sind, kubisch gerechnet sogar 10000mal kleiner. Dadurch nähert sich die Größenordnung dieser kleinsten U.V. derjenigen der Eiweißmoleküle. Ja, sie sind sogar bedeutend kleiner als die größten Eiweißmoleküle, die wir kennen, etwa die des Hämocyanins, des kupferhaltigen Blutfarbstoffes niederer Tiere. Es fehlt

Tabelle 8.

		Durchmesser m μ	
<i>Bakterien</i> . . .	Tbc.-Bacillus	1000—3000	} In totem Milieu vermehrungsfähig
	Staphylococcus	1000	
	Melitensis	300—400	
<i>Übergangsform</i> . .	Erreger der Peripneumonie der Boviden	150—250	Ultrafiltrierbar, in totem Milieu vermehrungsfähig
<i>Ultra-Vira und Bacteriophagen</i> .	Vaccine	125—175	} Nur auf lebenden Zellen bzw. Bakterien vermehrungsfähig
	Herpes	100—150	
	Bacteriophagus subtilis	80—120	
	Rous-Sarkom (Spindelzell-sarkom der Hühner)	70—105	
	Stomatitis vesicularis	70—100	
	Vogelpest	60—90	
	Encephalitis St. Louis	22—33	
	Bacteriophagus Coli	20—50	
	Mosaikkrankheit des Tabaks	18—38	
	Gelbfieber	18—27	
Poliomyelitis	18—12		
Maul- und Klauenseuche	8—12		
<i>Moleküle von Eiweißkörpern</i> . .	Hämocyanin	24	} Nicht vermehrungsfähig
	Edestin	8	
	Serumalbumin	5,4	
	Ovalalbumin	4,34	

mir die Kompetenz, um mit in den Streit einzutreten, ob es sich hier noch um Lebewesen oder um enzymartige tote Stoffe handelt. Auch die wichtige Entdeckung STANLEYs, und fast gleichzeitig BOWDENS, daß der Erreger der Mosaikkrankheit der Tabakblätter sich krystallisieren läßt, hat nach LEVADITI und GRATIA den Streit, ob lebende oder tote Materie, noch keineswegs entschieden.

Eine klinisch wichtige Folge der enormen Kleinheit der meisten U.V. ist ihre Abhängigkeit von lebenden Wirtszellen. Sie sind unfähig, mit anorganischen und organischen Stoffen Assimilationsprozesse zu vollziehen. *Sie sind, wie die Bakteriophagen, auf die lebende Zelle bzw. auf die Bakterien angewiesen, um zu leben und um sich zu vermehren.* Außerhalb der lebenden Wirtszelle können sie nur ihre Eigenschaft potentiell bewahren, und zwar auf recht lange Zeit.

Die Erreger der bakteriellen M. dagegen vermehren sich im Liquor wie in einem idealen Nährboden. Der Abwehrkampf findet dementsprechend hauptsächlich im Liquor selbst statt. Die polymorphkernigen Leukocyten wandern in Massen in die Liquorräume ein und in den gutartig verlaufenden Fällen gelingt es ihnen, die Bakterien, z. B. die Meningokokken, einzuverleiben und zu verdauen (intracelluläre Kokken). Im Gegensatz dazu ist das U.V. im Liquor nicht vermehrungsfähig; ja, bei den meisten U.V.M. ist es darin überhaupt nicht nachweisbar. Man konnte es z. B. weder bei der amerikanischen Encephalitis von St. Louis, die mit einer Hirnemulsion leicht auf weiße Mäuse übertragen werden kann, noch bei der Poliomyelitis auf der Höhe der Erkrankung im Liquor finden. Allerdings gelang es FLEXNER und LEWIS, beim Affen nach einer massigen intracerebralen Injektion von virulenten Filtraten, auch im opaleszenten Liquor das Poliomyelitisvirus nachzuweisen, jedoch nur vorübergehend im Prodromalstadium vor dem Auftreten der Lähmungen. Ob das „quid“, das nach FRONTALI und RADICI im Liquor von Poliomyelitiskranken in den ersten 20 Tagen enthalten ist, und in der Kaninchencornea eine Keratitis punctata erzeugt, wirklich dem Poliomyelitisvirus entspricht, ist bis heute noch nicht bewiesen.

Der Abwehrkampf gegen die U.V. kann also nicht humoral in den Liquorräumen, sondern nur intracellulär in den mesodermalen und in den Nerven- und Gliazellen stattfinden. Die Liquorräume sind nicht Kriegsschauplatz, sondern nur Hinterland, wohin die Verwundeten abgeschoben werden. Vielleicht sind die sog. Lymphocyten — besser Mononukleären — des Liquors bei den U.V.M. gar keine Blutlymphocyten, sondern Histiocyten, die wie in hungernden CARRELSchen Gewebeskulturen aus Bindegewebszellen sich in lymphocytenähnliche Wanderzellen umgewandelt haben (s. S. 421).

Diese Auffassung, wonach in den Liquorräumen kein Kampf stattfindet, gibt die Erklärung, warum bei den U.V.M. in der Regel eine Liquorflut und somit eine nennenswerte Druckerhöhung ausbleibt, ferner warum die Liquorzellen bei den abakteriellen M. im Gegensatz zu denjenigen der bakteriellen Formen keine Zerfallserscheinungen zeigen, sondern unbeschädigte Zellen mit regelmäßigen Konturen und gut färbbaren Kernen darstellen (WIDAL) (s. S. 419).

Einen ähnlichen Liquorbefund wie die U.V.M. erzeugen auch einige nicht ultrafiltrierbare Mikroorganismen von viel größeren Dimensionen, wie der Tuberkelbacillus und die Spirocheta pallida. Es dürfte kein Zufall sein, daß gerade diese Mikroorganismen in vitro sehr schwer kultivierbar sind. Sie sind

also auch nahezu obligate Parasiten (Gewebsparasiten) und es ist sehr wohl möglich, daß der Kriegsschauplatz bei ihnen nicht in den Liquorräumen selbst, sondern in den Bindegewebszellen der Meningen sich findet, woraus sich der ähnliche Liquorbefund wie bei den U.V.M. erklären ließe.

In noch einem andern wesentlichen Punkte unterscheiden sich die U.V. von den Bakterien. *Sie sind viel wählerischer in bezug auf die Tierspezies, auf das Organ, ja sogar auf die Zellart innerhalb eines Organes.* Während die meisten pathogenen Bakterien in der Regel bei fast allen Laboratoriums- und andern Tieren angehen, beschränken sich viele U.V. auf eine oder auf nur wenige Spezies. Zahllosen Experimenten zum Trotz ist bis heute die Poliomyelitisinfektion außer beim Menschen nur beim Affen angegangen. Als obligater Parasit ist das U.V. viel mehr von der Beschaffenheit der Wirtszelle abhängig als etwa ein Streptococcus, der in einem so einfachen biochemischen Medium wie dem Nährbouillon tadellos gedeihen kann.

Die Affinität beschränkt sich nicht nur auf bestimmte Tiere oder Pflanzen, sondern sie ist häufig auch gewebsspezifisch. Gewiß gibt es U.V., die allgemeine Infektionen erzeugen, so der Erreger der Dengue, der Influenza, des Gelbfiebers usw.; es ist nicht uninteressant, daß gerade diese Virusarten keine U.V.M. erzeugen. Andere Arten haben eine spezifische Affinität zu gewissen Keimblättern, sie sind bald dermatrop, bald neurotrop oder häufig beides zugleich (Ectodermoses neurotropes LEVADITIS), bald mesodermotrop wie das Lymphogranuloma inguinale. Wieder andere sind organotrop: das Trachomvirus befällt nur die Konjunktiven, das Parotitisvirus nur die Speicheldrüsen und die Meningen usw. Die Spezifität geht aber noch weiter. Das Poliomyelitis-, das Lyssa-, das Encephalitis Ekonomovirus und andere befallen vor allem die Ganglienzellen (nach LEVADITI polionevrixite essentielle), während das Virus der Pocken, der Masern und der Varizellen mehr die weiße Substanz (leuconevoxite) bevorzugt. Innerhalb der grauen Substanz gibt es wiederum spezifische Affinitäten: das Virus der Poliomyelitis bevorzugt die Vorderhornganglienzellen und unter diesen, wenigstens beim Affen, diejenigen des Lumbalmarkes: werden Affen durch intranasale Impfung von virushaltigem Material infiziert, so machen sie zunächst eine allgemeine M. durch und schließlich werden fast immer die Beine gelähmt (FADER); das Lyssavirus vermehrt sich mit besonderer Vorliebe in den Ganglienzellen des Amonshornes, das Encephalitis Ekonomo-Virus in denjenigen des Hirnstammes usw. Es ist wohl kein Zufall, daß gerade diejenigen Ultravirusarten, die streng organ- oder sogar zellspezifisch sind, wie etwa der Poliomyelitiserreger, auch eine ausgesprochene Artspezifität aufweisen (Mensch und Affe).

Es gibt Viruskrankheiten des Menschen, die sozusagen nur das Hautektoderm, andere, die nur das Neuroektoderm, wieder andere, die sowohl das Haut- als auch das Neuroektoderm befallen. Prototyp dieser „ectodermoses neurotropes“ LEVADITIS ist die Pockenvaccinekrankheit.

Uns interessieren vor allem die meningotropen U.V. Einige der pathogenen U.V. sind nur ganz ausnahmsweise meningotrop, so die Vaccine, der Erreger der Masern, der Varizellen, der Encephalitis Ekonomo usw. Bei anderen (Poliomyelitis) ist die Meningitis nahezu obligat, so daß sie ein Kardinalsymptom der Krankheit überhaupt ist. Für die sog. idiopathische, benigne, mononukleäre M. ist die Hirnhautbeteiligung sogar das *einzig* Kardinalsymptom, ohne welche

Tabelle 9. Die Gewebsaffinitäten verschiedener Ultra-Vira.

Ultravirus	Affinität zu						
	Haut-ektoderm	Meningen	Graue Substanz des Zentralnervensystems	Weißer Substanz des Zentralnervensystems	Drüsige Organe	Mesoderm	
Herpes simplex	+++ Bläschen	+	?	?	—	—	Ektodermosen
Herpes zoster	+++ Bläschen	?	—	—	—	—	
Varizellen	+++ Bläschen	?	—	+	—	—	
Masern	+++ Erythem	—	—	+	—	—	
Vaccine	+++ Bläschen	selten	—	+	—	—	Neurodermosen
Lyssa	—	+	+++	++	—	—	
Poliomyelitis	—	+++	++	?	—	—	
Encephalitis Ekonomo Encephalitis americana St. Louis	— ?	— ?	+++	?	—	—	
Schweinehüterkrankheit	± Herpes	++	—	—	—	—	ausschließlich meningo-trop
Idiopathische benigne monocytäre Meningitis	—	+++	±	—	—	—	
Parotitis epidemica	—	++	±	—	+++	—	
Lymphogranuloma inguinale	—	±	—	—	—	+++	

die Diagnose dahinfällt. Wenn so viele, sicher voneinander verschiedene U.V. wie das der Poliomyelitis, der Parotitis usw., sich meningotrop erweisen, können wir a priori annehmen, daß am Zustandekommen der monosymptomatischen oder idiopathischen, benignen mononukleären M. ebenfalls verschiedene Erreger im Spiele sein werden, die wir aber heute weder parasitologisch noch symptomatologisch voneinander unterscheiden können. Dies würde uns eine Erklärung für das verschiedene epidemiologische Verhalten (bald sporadisches, bald gehäuftes Auftreten), sowie für die verschiedenen Abweichungen vom normalen Verlauf der U.V.M. geben (bald akut, bald schleichend, mit oder ohne Herpes febrilis, mit oder ohne präparalytischen Symptomen usw).

1. Primäre Formen: Die Meningitis ist zur Diagnose obligat.

Aus rein praktischen Gründen habe ich die U.V.M. in primäre und sekundäre Formen eingeteilt (s. S. 525). Richtiger wäre es, von Krankheiten mit obligater und von solchen mit fakultativer M. zu sprechen. Als Prototyp und zugleich als praktisch wichtigste Form sei die M. bei der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit etwas ausführlicher beschrieben.

a) Die Meningitis bei der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit.

Es soll hier nicht das ganze Gebiet der Poliomyelitis (P.) entwickelt werden, sondern nur soweit, als sie eine M. erzeugt. Welche differentialdiagnostischen

Kriterien besitzen wir, um beim Vorliegen einer M. die HEINE-MEDINSche Natur derselben zu erkennen? 1. Das Auftreten im Rahmen einer Epidemie. 2. Der charakteristische klinische Verlauf. 3. Die Liquor- und Blutveränderung. 4. Das sicherste Kriterium, der direkte oder indirekte Nachweis des Polio-myelitisvirus ist leider noch nicht in Greifnähe des klinischen Laboratoriums gerückt.

Die HEINE-MEDINSche Krankheit, wie sie in den letzten Jahren in Erscheinung tritt, zeichnet sich durch den diphasischen Verlauf, den Dromedartypus

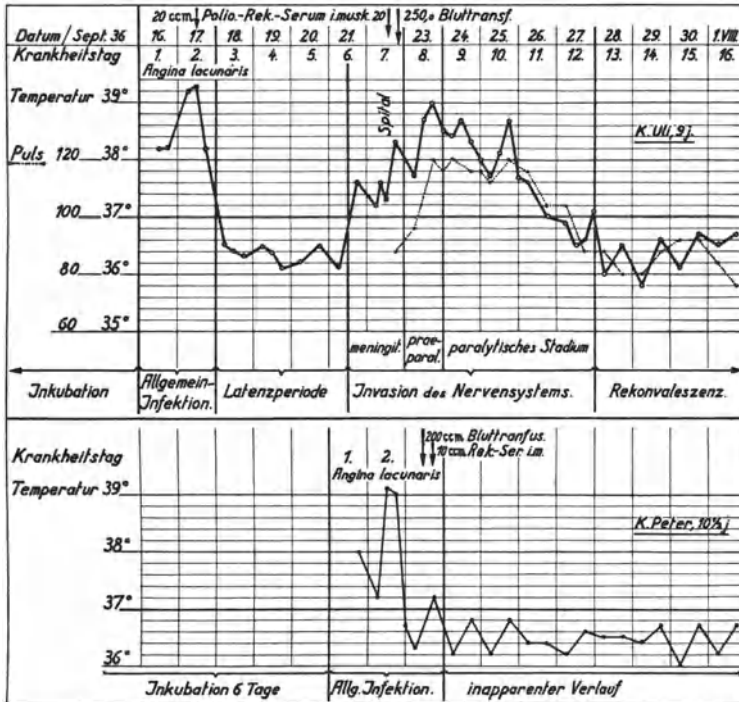


Abb. 14. Die aufeinanderfolgenden Stadien und Phasen der HEINE-MEDINSchen Krankheit. Fall 34 (oben) paralytische Form. Fall 35 (unten) inapparente Form.

(DRAPER) der Fieberkurve im Beginn der Erkrankung, aus. An diesem typischen Fieberverlauf erkennen wir, daß die Krankheit verschiedene Phasen durchläuft. Wie es in der Biologie die Regel ist, wird der gesetzmäßige Ablauf dieser Phasen nicht immer streng eingehalten: die initialen Stadien können völlig unauffällig verlaufen bzw. sich überdecken und häufiger noch können glücklicherweise die Endstadien ausbleiben. Am besten lassen sich diese Phasen an einem konkreten, von uns beobachteten Fall schildern:

Fall 34. Abb. 14 oben, K., Uli, J.-Nr. 6703/36. Gesunder, kräftiger, bisher noch nie krank gewesener 9jähriger Knabe.

1. Allgemeininfektion. Am 16. 9. nachmittags müde, unsicher im Gehen, während der Nacht unruhig, zeitweise delirierend, zweimal Erbrechen, Kopf- und Rückenschmerzen, Temperatur 39,2°.

Am 17. 9. (2. Tag) vormittags Kopfweg, Schwellung und Rötung beider Tonsillen, Nackenstarre, Kernig, Brudzinski, Amoss- und Spinal sign angedeutet. Der Arzt denkt schon jetzt an eine P., da in der Gegend bereits 3 Fälle aufgetreten sind. Am Abend

sehe ich im Konsilium den Knaben. Außer einer leichten Spannung im Rücken keine meningitischen Zeichen mehr, dagegen typische Angina lacunaris mit weiß-gelblichen Pfröpfen. Es werden vorsichtshalber 20 ccm Rekonvaleszentenmischserum intramuskulär gespritzt.

2. *Latenzperiode von 3 Tagen.* Vom 3.—6. Tag fieberfrei. Bleibt bis am 5. Tag im Bett, steht dann auf, ist sehr übermütig, klettert wieder auf Bäume.

3. *Invasion des Zentralnervensystems. a) Meningitische Phase.* Am Morgen des 6. Tages unruhig, abends 37,6°, ausgesprochene Kopf- und Rückenschmerzen, alle meningitischen Symptome in typischer Weise vorhanden. Empfindlichkeit gegen jede Berührung. Am 7. Tag zweites Konsilium. Nackensteifigkeit +, Kernig +, Brudzinski +, Patient richtet sich mit Mühe in sitzende Stellung auf, dabei Dreifußphänomen ++, Spinal sign ++, Stehen und Gehen dagegen noch möglich. Eine *Nackenschlaffheit fehlt noch vollständig*, die grobe Kraft der Hände ist kaum eingeschränkt, Sehnenreflexe +, beidseits gleich, Dermographismus ruber +. Occipitale und cubitale Drüsen sind nicht zu fühlen. Die Zunge ist leicht graulich belegt, Rachen etwas gerötet, keine Beläge mehr.

Die *L.p.* ergibt einen leicht opaleszenten Liquor, Pandy ++, Nonne +, Nißl 1 $\frac{3}{4}$ Str., Zellen 224, davon nur 2,5% Gelapptkernige, also fast nur Mononukleäre, Liquorzucker 49 mg-%.

Therapie: 20 ccm Rekonvaleszentenmischserum intramuskulär, 250 ccm Blut der Mutter intravenös. Nach der Bluttransfusion findet man 90 Hgb., Senkung 10 Strich nach 1 Stunde, 13700 Leukocyten, davon 49% N. (III. Kl. 7,5, IV. Kl. 43,5%), 1% Eos., 23% Mono., 27% Ly.

b) *Präparalytische Phase.* Im Verlaufe des 8. Tages gesellen sich zu den meningitischen Symptomen noch eine allgemeine Hypotonie und eine Andeutung von Nackenschlaffheit hinzu.

c) *Paralytische Phase.* Am 9. Tag ist die Nackenschlaffheit sehr stark ausgesprochen, die Beine können noch angezogen, aber nicht mehr von der Unterlage abgehoben werden. PSR und ASR sind rechts erloschen, links noch schwach vorhanden. 2 Stunden später kann das rechte Bein nicht mehr angezogen werden.

Am 10. Tag sind beide Oberschenkel völlig gelähmt, sämtliche Sehnenreflexe der Beine sind erloschen, ebenso die BDR. Es erfolgt keine spontane Urinentleerung mehr, man muß katheterisieren. Das Abdomen ist meteoristisch aufgetrieben.

Am 11. Tag ist auch die Intercostalmuskulatur befallen, die Stimme wird schwach, der Husten ist völlig kraftlos, zeitweise sieht Pat. leicht cyanotisch, hortensienfarbig aus.

12. Tag: Allgemeinbefinden schlecht, die Zunge bringt den Schleim nicht aus dem Mund. Höhepunkt der Lähmung.

d) *Rekonvaleszenz.* Am 13. Tag geht es wesentlich besser, Beginn der Rekonvaleszenz.

14. Tag kann wieder spontan Urin lösen.

42. Tag. *Entlassung:* keine meningeealen Reizerscheinungen mehr außer Andeutung eines Kernigs, ausgedehnte Lähmungen der Bauch-, Becken- und der Oberschenkelmuskulatur.

Fall 35. K., Peter, J.-Nr. 6702/36, 10 $\frac{1}{2}$ J. Der Bruder erkrankt am 21. 9., also 6 Tage nach dem Bruder Uli (s. Abb. 14 unten) an einer ganz ähnlichen Angina lacunaris mit Kopfschmerzen, wie sie Uli im Stadium der Allgemeininfektion bot. Am 22. 9. 39,1°, keine meningitischen Symptome, ist sehr schlafbedürftig, erträgt kein Licht. Im Blut 3400 Leukocyten, N. 85% (III. Kl. 1, IV. Kl. 84%), Baso. 0,5%, Mono. 6,5%, Ly. 8%, Senkung 17 Strich. Bekommt 10 ccm Rekonvaleszentenmischserum.

23. 9. *Spitaleinweisung:* munter, abgefiebert. Bekommt wieder 10 ccm Rekonvaleszentenmischserum und eine Bluttransfusion von 200 ccm. Keine Spur von meningitischen Symptomen.

3. 10. Nach fieberfreiem Verlauf geheilt entlassen.

DRAPER hat für den eigentümlichen biphasischen Fiebertypus den Namen „Dromedartypus“ eingeführt. Ich glaube nicht, daß DRAPER das einbucklige Dromedar mit dem zweibuckligen Kamel verwechselt hat, sondern daß er die erste Fieberzacke, von der man meistens nur den absteigenden Teil kennt, mit dem langen Hals des Dromedars verglichen hat (Abb. 15).

An Hand der zwei Beispiele Fall 34 und 35 sollen die einzelnen Stadien, der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit näher analysiert werden, in der Hoffnung, dadurch differentialdiagnostische Kriterien gegenüber anderen abakteriellen M. zu gewinnen.

1. Stadium: Die Inkubation. Auch nach unseren Beobachtungen beim familiären Auftreten der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit schwankt die Inkubation zwischen 4 und 12 Tagen, meist beträgt sie 4—7 Tage (WERNSTEDT).

2. Stadium: Die Allgemeininfektion. Die Kinder erkranken an einer „Grippe“ mit oder ohne Angina, gelegentlich auch an akutem, fieberhaftem Durchfall

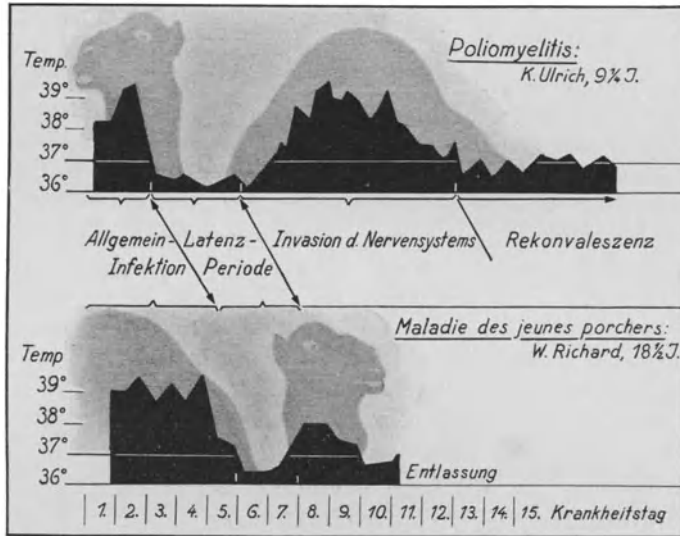


Abb. 15. Biphasischer Verlauf der Fieberkurve (Dromedartypus) bei der Poliomyelitis und der Schweinehüterkrankheit.

der in gewissen Epidemien so vorherrscht, daß man zunächst eine Enteritisepidemie vor sich zu haben glaubt (GSELL, Schulepidemie St. Gallen 1937). Diese Allgemeininfektionen sind durchaus unspezifisch. Oft findet man gar keine Erklärung für das Fieber. Außerhalb einer Epidemie denkt kein Mensch an eine HEINE-MEDINSCHEN Krankheit. Auf der Höhe der Epidemie dagegen ist bei jedem Fieberschub der erste Gedanke des Arztes oder des Laien: Kinderlähmung. Diese diagnostische Unsicherheit im Beginn der Erkrankung trägt viel bei, die Panikstimmung der Bevölkerung anzufachen. Ich hatte mehrere Male Gelegenheit, Kinder, die dann alle Stadien der Erkrankung durchmachten, bereits beim ersten Fieberschub zu untersuchen. Ich konnte mich vom Bestehen auch geringfügigster meningealer Symptome niemals überzeugen. Zweimal (Fall 34) gab aber der sehr gut beobachtende Arzt an, daß er ganz im Beginn neben den Kopfschmerzen leichten Meningismus nachweisen konnte, der sich dann allerdings rasch verflüchtigte. Auffallend häufig fiel den Eltern eine *Pollakisurie* auf, so daß der Arzt gelegentlich zuerst eine akute Cystopyelitis diagnostizierte. Profuse Schweiß, die in der früheren Literatur eine große Rolle spielen, haben wir keineswegs regelmäßig gesehen und dann erst später, in den ersten Stadien der Invasion des Zentralnervensystems.

Es ist viel darüber diskutiert worden, ob das Stadium der Allgemeininfektion zur Krankheit im engeren Sinne gehöre oder ob eine banale grippale Infektion nur der Wegbereiter für das Poliomyelitisvirus sei. Der Dromedartypus der Erkrankung ist jedoch bei genauer Aufnahme der Anamnese so häufig [im Jahre 1937 wurde er im Kinderspital Zürich 85mal, d. i. in 51% der Fälle, einwandfrei nachgewiesen (s. S. 483), so daß ich ihn als charakteristisch und zur Krankheit gehörend auffasse. In den Fällen wo er fehlt, d. h. wo die Krankheit gleich mit den meningitischen oder gar mit den Lähmungssymptomen (paralysis in the morning) anfängt, ist entweder das Kind schlecht beobachtet worden, so daß das Stadium der Allgemeininfektion inapparent verlaufen ist, oder die Latenzperiode ist infolge zu rascher Aufeinanderfolge der Phasen überbrückt worden.

Gegen die spezifische Natur des Stadiums der Allgemeininfektion lassen sich indessen mehrere, gewichtige Argumente anführen (v. PFAUNDLER):

a) Die Vielgestaltigkeit der Initialsymptome — eigentlich nur der akute Beginn und das Fieber sind allen Fällen gemeinsam — spricht gegen die Spezifität desselben. Bald ist es eine Coryza, bald eine Pharyngitis mit oder ohne Angina lacunaris, bald eine Bronchitis, bald eine Enteritis, bald ist es nur ein grippeartiges Unwohlsein ohne irgendwelche Lokalsymptome. Man muß schon zur Hypothese seine Zuflucht nehmen, daß das P.-Virus die verschiedensten Eintrittspforten (Nase, Rachen, Bronchien, Darm usw.) benützen kann.

b) Es gibt Poliomyelitisepidemien, wo der biphasische Verlauf geradezu selten ist (dänische Epidemie von 1934, wo er nur in 10,5% der Fälle auftrat), oder er kommt im Beginn der Epidemie nur in 5%, in der Mitte in 20% und am Schluß in 50% der Fälle vor (GARD: Epidemie im Distrikt Bohus, Schweden 1936).

c) Im Affenversuch reagiert die Schleimhautpforte gar nicht, auch histologisch nicht, und der Viruseinbruch verursacht kein Fieber. Die paralytischen Symptome setzen plötzlich ein; voraus gehen nur einige wenige, flüchtige Symptome, wie Müdigkeit, allgemeines Zittern usw. (LEVADITI), und zwar ganz am Ende der Inkubationszeit wenige Stunden vor Ausbruch der Lähmungen, so daß man allen Grund hat, sie als Symptome der Invasion des Zentralnervensystems und nicht einer Allgemeininfektion aufzufassen.

d) Ferner kann nach v. PFAUNDLER an die Stelle der banalen Allgemeininfektion ein spezifischer Infektionsprozeß wie Varizellen, Vaccinekrankheit, Masern, Keuchhusten, Dysenterie u. a. treten. In unserem großen Krankheitsgute fehlen ähnliche Beobachtungen (Ausnahme Fall 70). Wo nach jenen spezifischen Krankheiten Encephalomyelomeningitiden sich einstellten (s. weiter unten) hatten wir allen Grund (andere Symptomatologie, Auftreten außerhalb einer P.-Epidemie), diese nervösen Komplikationen als für die Initialkrankheit spezifische Neurodermosen aufzufassen, die mit der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit nichts zu tun haben.

Dagegen spricht sehr für die Aspezifität der ersten Fieberzacke der P. das relativ häufige Auftreten poliomyelitischer Lähmungen kurz nach einer *Tonsillotomie*. AYCOCK und LUTHER erwähnen nicht weniger als 714 genau beobachtete, einschlägige Fälle der Jahre 1927—28 in den Staaten Massachusetts und Vermont. SABIN konnte Affen, die sonst vom Rachen aus nicht mit Erfolg mit dem P.-Virus infiziert werden können, krank machen, wenn er das Virus in großer Menge in die tonsillo-pharyngeale Region injizierte; dabei erkrankten

auffallend viele Tiere an Bulbärparalyse. Auch beim Menschen kommt die bulbäre Form auffallend häufig nach Tonsillektomie vor, wohl weil das P.-Virus den lokalen peripheren Nerven entlang vordringt. Bei uns, wo nicht so häufig tonsillotomiert wird, ist die Koinzidenz mit der P. viel seltener. Folgende, gut beobachtete Fälle seien als Beispiel angeführt:

Fall 36. B., Peter, J.-Nr. 1008/38, 4¹/₁₂ J. Am 25. 10. Tonsillotomie durch sehr erfahrenen Spezialisten. Komplikationsloser postoperativer Verlauf.

Am 4. 11., also 9 Tage nach der Tonsillotomie leicht gestörtes Allgemeinbefinden, kein Fieber. Am 5. 11. morgens ausgesprochen näselnde Sprache, flüssige Nahrung ergießt sich wieder durch die Nase. Schwitzt stark. Geht trotzdem in die Schule. Erst am 7. 11. Arzt aufgesucht, der eine ausgesprochene Parese des linken Gaumensegels, intensiv näselnde Sprache, 37,5° Temperatur, Andeutung von Nackenstarre, aber kein Kernig und keine Reflexveränderungen konstatiert.

Am 8. 11. morgens 37,6°, Nackenstarre deutlich, Spine sign und Kernig aber neg. Gegen Abend steigt die Temperatur auf 38,7°, es stellt sich eine ausgesprochene Nackenschlaffheit ein. Das Schlucken wird mühsam. Sehnenreflexe gesteigert. Rachen gerötet, das Tonsillotomiebett frisch verheilt, entsprechend gerötet, Cervicaldrüsen gut bohngroß, zahlreich, indolent, Milz neg. Im Blute 5300 Leukocyten, N. 48,5% ohne Linksverschiebung, Mono. 7%, Ly. 44%, Plasmaz. 0,5%, Senkung 10 Strich. Die *L.p.* ergibt einen Druck von 21 cm, 58 Zellen (46% Mono- und 54% Polynukleäre), G.E. 67 mg-%, Globuline 14 mg-%, E.Q. 0,26, Pandý +, Goldsol 1222322111111, also positiv, Zucker 79 mg-%, Cl. 432 mg-%. Obwohl zur selben Zeit nur vereinzelte P.-Fälle in Zürich vorkamen, stellten wir die Diagnose Poliomyelitis.

Therapie: 55 ccm Rekonvaleszentenserum intravenös und Bluttransfusion von 200 ccm.

9. 11. Das Trinken macht noch Schwierigkeiten, Sondieren ist jedoch unnötig. Diphtherieabstrich neg.

10. 11. Abgefiebert, meningitische Symptome und Nackenschlaffheit zurückgegangen, Allgemeinbefinden besser, näselnd noch stark.

14. 11. Sitzt wieder allein auf, Nackenschlaffheit vollständig verschwunden, linker Gaumensegel hängt noch immer schlaff herunter, Nackenstarre und Steifigkeit der Wirbelsäule noch angedeutet, Sehnenreflexe viel schwächer als bei der Aufnahme. Bis zur Entlassung am 15. 12. verschwinden alle Symptome bis auf eine leichte Parese des linken Gaumensegels.

Dieser Fall läßt nur die Deutung zu, daß durch die Tonsillotomie im linken Gaumensegel Nervenendigungen freigelegt wurden, in die das P.- oder ein anderes, neurotropes Virus eindrang, so daß es allmählich ohne irgendwelche Allgemeinerscheinungen zu machen, den Nerven entlang bis zum Glosso-pharyngeuskern hinaufwandern und eine Parese des Nervus IX 2—3 Tage vor dem Einsetzen der M. hervorrufen konnte. Die Tonsillotomie übernahm also hier die Rolle des Pfortenöffners, so daß das Stadium der Allgemeininfektion sich erübrigte.

Ich habe diesen Fall so ausführlich geschildert, weil er ein Trumpf in den Händen der Anhänger der Aspezifität der ersten Fieberzacke bei der P. bedeutet. Weniger überzeugend ist Fall 37, wo die Tonsillotomie wahrscheinlich beim schon mit dem P.-Virus infizierten Kind während der Latenzperiode erfolgte.

Fall 37. Z., Franz, J.-Nr. 8510/37, 4⁹/₁₂ J. Am 19. 8. Angina, 38,8°, am 20. 8. wieder munter. Am 23. 8. *Tonsillotomie*, am 25. 8. wieder ganz munter. Am 26. 8. Kopf-, Rücken- und Beinschmerzen, 39°, wird mit P.-Verdacht ins Spital gewiesen.

Befund: 38,2°, 105 Puls, Nackenstarre neg., dagegen Amoß sign ++, Spine sign und Kernig angedeutet. Auf den Tonsillen die üblichen, diphtheroide Beläge. *L.p.:* Druck 14 cm, Liquor leicht opaleszent, G.E. 64,8 mg-%, Globuline 4,8 mg-%, E.Q. 0,08, Pandý ±, 272 Zellen, davon 80% Mono- und 20% Polynukleäre, Zucker 61 mg-%.

Verlauf: lytische Abfieberung. Am 30. 8. fieberfrei, rasches Zurückgehen der meningitischen Symptome.

All die angeführten Gründe a—d gegen die Spezifität des Stadiums der Allgemeininfektion vermögen mich jedoch nicht zu überzeugen. Der Dromedartypus des Fiebers ist so häufig und so gesetzmäßig, daß es schwer fällt, den „Hals des Dromedars“ als etwas Zufälliges und nicht wesentlich zur P. gehörend zu deuten. Bei den 2 Brüdern Fall 38 und 39, die kurz nacheinander an einer poliomyelitischen Bulbärparalyse erkrankten, stimmt die Aufeinanderfolge der verschiedenen Phasen so überein, daß man die Zusammengehörigkeit der beiden

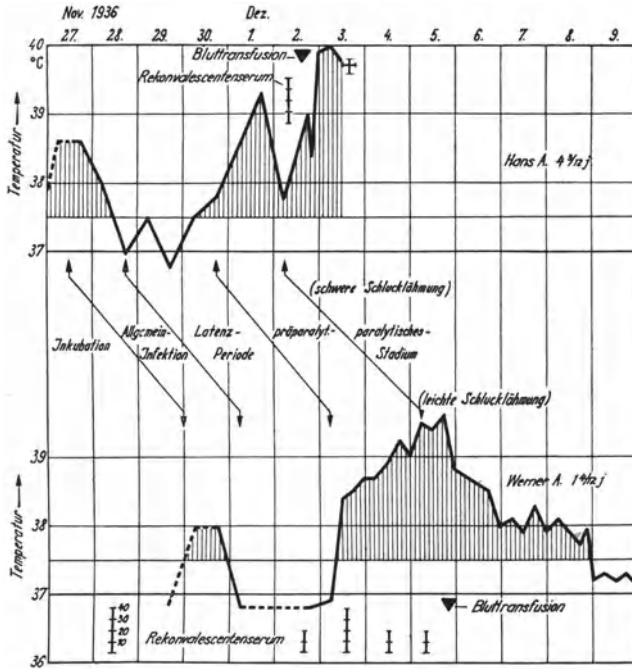


Abb. 16. Nahezu identische Fieberkurve bei 2 Brüdern mit poliomyelitischer Bulbärparalyse. Fall 38 (oben) stirbt, Erfolg (?) der Therapie beim jüngeren Bruder (Fall 39), unten.

Fall 39. A., Werner, J.-Nr. 7063/36, 16 Mon. (Abb. 16 unten). Am 30. 11., also 3 Tage nach dem Bruder (Fall 38) unleidig, Fieber. Am 1. 12. und 2. 12. munter, Temperatur unter 37°. Am 2. 12. abends 10 ccm Rekonvaleszentenserum intramuskulär wegen Erkrankung des Bruders.

Am 3. 12. zweiter Fieberschub. Am linken Gaumenbogen eine kleine Aphthe. 40 ccm Rekonvaleszentenserum. *L.p.* Druck 16 cm, Liquor klar, G.E. 28,8 mg-%, Pandy neg., 41 Zellen, davon 52 % Poly- und 48 % Mononukleäre, Zucker 75 mg-%, Cl. 425 mg-%, Goldsol 112211111111, also neg.

Am 4. 12. keine meningitischen Symptome, keine Nackenschlaffheit, nur gelegentliches Zittern an den Händen.

Am 5. 12. hat er Mühe zu schlucken, Facialisparesie links, 20 ccm Rekonvaleszentenserum, Bluttransfusion. Jetzt besteht auch eine deutliche Nackenschlaffheit, aber keine meningitischen Zeichen.

Am 6. 12. Schluckstörung stärker, hat Schaum im Mund.

7. 12. Es geht besser. Vollständige Heilung bis auf eine minimale Facialisparesie links.

GLANZMANN weist mit Recht darauf hin, daß der zweigipflige Charakter der Temperaturkurve auch bei einer andern U.V.-Krankheit, nämlich bei den Masern vorkommt, und daß sich bei den Pocken ebenfalls ein Initial- und ein

Fieberzacken kaum anzweifeln kann.

Fall 38. K., Hans-Peter, J.-Nr. 7057/36, 4 $\frac{1}{4}$ J. (Abbildung 16 oben). Am 27. 11. Erbrechen, 38,6°. Am 28. 11. Angina vom Arzt konstatiert. Bis zum 30. 11. ganz munter. Am Abend des 30. 11. Erbrechen, 37,8°. Am 1. 12. unleidig, liegt viel herum, kann aber noch aufsitzen. Am 2. 12. kann er nicht mehr aufsitzen, Zuckungen im Gesicht, lichtscheu. Von Mittag an Schaum im Mund, kann nicht mehr schlucken. *L.p.*: Liquor ganz leicht getrübt, G.E. 148 mg-%, Globuline 19 mg-%, E.Q. 0,148, Nonne neg., Pandy ++, 389 Zellen, davon 75 % Poly- und 25 % Mononukleäre, Zucker 62 mg-%, Cl. 415 mg-%, Goldsol 111233343222. Am 3. 12. Exitus, nachdem man wegen der schweren Schluckstörung und Atemstörung eine Tracheotomie ausgeführt hat.

Eruptionsstadium unterscheiden läßt. Wir werden noch sehen, daß auch die Schweinehüterkrankheit biphasisch verläuft. Der biphasische Verlauf scheint also ein Charakteristikum vieler U.V.-Krankheiten zu sein, was sehr für die Spezifität derselben, auch bei der P., spricht.

Es wird wohl so sein, daß das P.-Virus zunächst eine grippeartige Allgemein-erkrankung mit besonderer Lokalisation (Rhinopharynx, Darm oder sonstwo im Mesoderm, nach BURROW vielleicht im lymphatischen Apparat) erzeugt und daß das Zentralnervensystem in klinisch apparenter Form nur in einem Bruchteil der Fälle befallen wird (s. S. 487).

Leider fehlen dem Stadium der Allgemeininfektion Symptome, wie etwa bei den Masern die KOPPLICKSchen Flecken, die die Frühdiagnose zu stellen erlauben. Die oben erwähnten flüchtigen und geringfügigen Zeichen meningealer Reizung sind wegen ihrer Seltenheit kaum brauchbar. Auch das von BESSAU beschriebene, prämonitorische Schwächegefühl in bestimmten Muskelbereichen, das wieder verschwindet, worauf nach einer Latenzperiode von 2—14 Tagen die Lähmungen auftreten, ist so selten (ich habe es noch nie gesehen), daß es diagnostisch nur ausnahmsweise verwertet werden kann. Trotzdem ist es nicht ausgeschlossen, daß bereits im Stadium der Allgemeininfektion das Zentralnervensystem irgendwie beteiligt ist. LEINER und WIESNER, sowie LEVADITI und LANDSTEINER haben im Affenversuch gezeigt, daß das P.-Virus das Zentralnervensystem überschwemmen und sich darin vermehren kann, ohne wenigstens während einer gewissen Zeit manifeste Symptome und deutliche histologische Veränderungen zu bewirken. Vielleicht sind die Kopfschmerzen, die Pollakisurie und die während der Allgemeininfektion allerdings seltenen Schweißausbrüche Manifestationen davon. Nur selten bot sich uns die Gelegenheit, den Liquor schon in dieser Periode zu untersuchen, er war immer in Bestätigung der Befunde DRAPERS, völlig normal.

3. Stadium: Die Latenzperiode. Sie dauert auch nach unsern Erfahrungen 1—7 Tage (bis 11 Tage?), wie aus folgender Statistik unserer Fälle des Jahres 1937 hervorgeht:

Fieberfreie Zwischentage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Zahl der Fälle	6	16	17	18	15	8	5	0	(2)	0	(2)
	51%										

Alle Symptome klingen in der Latenzperiode ab, so daß die Kinder wieder zur Schule geschickt werden oder gar wieder auf Bäume klettern (Fall 34).

4. Stadium: Die Invasion des Zentralnervensystems. Es ist klinisch charakterisiert durch den positiven Liquorbefund. Bisher hat man es in die präparalytische und paralytische Phase eingeteilt. Ich möchte in der Unterteilung noch weiter gehen und von der präparalytischen Phase im engeren Sinne die rein meningitische abtrennen. Dies wird uns, wie wir sehen werden, die Differentialdiagnose gegenüber anderen, gutartigen U.V.M. erleichtern.

a) *Die meningitische Phase.* Unter erneutem Fieberanstieg stellen sich meningitische Zeichen ein: Kopf- und Rückenschmerzen, Erbrechen, Nackensteifigkeit, Kernig, Lasègue, Brudzinski, Spine sign, Amoss sign, Steigerung der Sehnenreflexe usw. Die subjektiven Symptome sind aber viel weniger schwer als bei den bakteriellen M.

b) *Die präparalytische Phase im engeren Sinn.* Die meningitische Phase geht nicht plötzlich, wenn auch oft sehr rasch, in die paralytische über. Bei genauer klinischer Kontrolle läßt sich ein intermediäres Stadium, eben die präparalytische Phase im engeren Sinn, unterscheiden. Die Symptome dieser Phase lassen sich in solche der allgemeinen motorischen Schwäche (Adynamie) und solche der geringfügigen Paresen, die klinisch noch nicht als Lähmungen bezeichnet werden können, zusammenfassen.

Die allgemeine Muskelschwäche erkennen wir am leichtesten an der *Nackenschlaffheit*, ein nach meinen Erfahrungen ungemein wichtiges Symptom, auf das ich bereits in Würzburg 1936 aufmerksam gemacht habe: Hebt man, ohne daß der Kranke die Absicht merkt, die Schultern hoch, so fällt der für die hypotonischen Muskeln zu schwere Kopf schlaff zurück, wobei oft durch die Innervation des Platysmas die untere Gesichtshälfte „angstvoll“ nach unten verzerrt wird. Die Prüfung der Nackenschlaffheit empfinden die Kranken als recht unangenehm. In den letzten Jahren haben wir sie bei vielen Kindern vorgenommen. Selbstverständlich findet man sie bei allen Zuständen mit herabgesetztem Muskeltonus (Chorea FEERSche Neurose usw.), einige Male auch bei Tbc.-M., wohl als Folge der Benommenheit. Trotz dieser Ausnahmen bewahrt die Nackenschlaffheit als Symptom des Übergangs der meningitischen in die präparalytische Phase ihre volle Bedeutung; sie fehlt bei der gewöhnlichen idiopathischen mononukleären M. (s. auch S. 416).

Weitere Symptome der präparalytischen Phase sind die *Abnahme der Kraft des Händedruckes* und die *Herabsetzung* der in der meningitischen Phase eher gesteigerten *Sehnenreflexe*. Auch die ausgesprochene *Facies poliomyelitica*: glasige, leblose Augen, maskenartiges, apathisches Aussehen des kongestionierten, oft leicht cyanotischen Gesichts (Adynamie der mimischen Muskulatur), sowie das seltenere, grobschlägige *Zittern* (gelegentlich Intentionszittern) sind als präparalytische Symptome im engeren Sinne zu deuten und dementsprechend prognostisch ernst zu nehmen. Das sehr wichtige Symptom des *Ungleichwerdens der Reflexe*, sowie des „*Nabelwanderns*“ (bei Aufforderung, den Kopf zu heben oder sich aufzusetzen, wird der Nabel nicht wie normal fixiert, sondern weicht nach oben, nach unten, nach rechts oder links ab, als Zeichen einer Korrelationsstörung beim Anspannen der Bauchmuskulatur), gehören eigentlich schon in die paralytische Phase. Ich habe jedoch eine ganze Reihe von Fällen erlebt, bei denen das Nabelwandern und die Ungleichheit der Reflexe die einzigen paralytischen Symptome blieben. In solchen Fällen haben wir schon 1925 die Diagnose „forme fruste“ der P. gestellt. Da die minimalen Lähmungen sehr rasch und restlos ausheilen, hat man für den klinischen Gebrauch das Recht, von abortiven Formen zu sprechen und sie von den eigentlich paralytischen abzutrennen.

Die präparalytische Phase kann so rasch in die paralytische übergehen, daß sie übersehen wird. Andererseits kann die Krankheit bei ihr Halt machen, so daß die präparalytischen Symptome das klinische Bild beherrschen. Gelegentlich ist die allgemeine Muskelschwäche so hochgradig, daß eine LANDRYsche Paralyse vorgetäuscht wird; jedoch kann das Kind, wenn auch sehr mühsam, alle Bewegungen ausführen und die Heilung tritt überraschend schnell ein. Hierher gehören wahrscheinlich auch jene schweren Fälle, die stunden- und tagelang künstlich beatmet werden müssen und doch in kurzer Zeit wieder völlig hergestellt werden.

Wegen der differentialdiagnostischen Bedeutung solcher „abortiven“ Fälle von HEINE-MEDINScher Krankheit, die längere Zeit im präparalytischen Stadium verweilen, seien folgende 3 Beobachtungen etwas ausführlicher geschildert:

Fall 40. R., Silvia, J.-Nr. 8210/37, 3 $\frac{1}{4}$ J. 9. 7. abends vom Bett auf den Hinterkopf gefallen, darauf Kopfweg und unruhiger Schlaf. Am 10. 7. morgens will Pat. nicht mehr aufsitzen. Der Arzt weist die Kleine mit der Diagnose „Schädelfraktur“ ein.

Befund: 38,5°, Puls 125, sehr wehleidig. Nackensteifigkeit ++, Kernig +, PSR ++, ASR +, BDR +, Dreifußzeichen +, Nackenschlaffheit ++, am Schädel kein pathologischer Befund. Die *L.p.* ergibt ganz leicht opaleszenten Liquor, G.E. 69,6 mg-%, Globuline 4,8 mg-%, E.Q. 0,07, Pandy +, 261 Zellen, davon 85% Poly- und 16% Mononukleäre, Zucker 56 mg-%, Cl. 441 mg-%, Tryptophanreaktion neg. Wir diagnostizieren eine P.-Therapie: 40 ccm Rekonvaleszentenserum, Bluttransfusion von 300 ccm.

Verlauf: 11. 7. 39,7°, Puls 140, meningitische Symptome noch stärker, sehr berührungsempfindlich, die Beine werden steif gehalten, sind aber nicht gelähmt.

Am 13. 7. 37,8°, Puls 90, es geht besser, steht auf. Spine sign +, Reflexe o. B. Nackenschlaffheit ++.

17. 7. Es geht sehr gut, Spine sign noch angedeutet.

11. 8. Es geht ausgezeichnet. Die Eltern meinen, daß das Kind einen andern Gesichtsausdruck habe als vor der Krankheit, die Zunge wird etwas nach links abweichend herausgestreckt, die grobe Kraft der Beine noch deutlich herabgesetzt.

Am 10. 8. geheilt entlassen.

In diesem Falle ist an der Diagnose HEINE-MEDINSche Krankheit kaum zu zweifeln. Für eine traumatische, aseptische M. ist der zeitliche Abstand zwischen Trauma und positivem Liquorbefund (knapp 20 Stunden) viel zu kurz. Andererseits deuten die ausgesprochenen präparalytischen Symptome auf eine Mitbeteiligung der Nervensubstanz hin. Die Nackenschlaffheit tritt gegenüber den übrigen Adynamiezeichen so stark hervor, daß man berechtigt ist, von einer Parese der Nackenmuskulatur (N. accessorius) zu sprechen. Die erst in der Rekonvaleszenz aufgefallene Veränderung der Gesichtsmimik, sowie die leichte Hypoglossusparesie sprechen ebenfalls im Sinne einer Bulbärparalyse. Die Symptome derselben waren aber besonders im Beginn so diskret, daß man praktisch von einem Stehenbleiben in der präparalytischen Phase sprechen kann.

Nicht so leicht zu deuten sind folgende Fälle:

Fall 41. Sch., Agnes, J.-Nr. 1347/33, 7 J. Am 15. 10. fällt es die Kellertreppe hinunter auf das Hinterhaupt, habe nur leichte Schmerzen daselbst gehabt. Am 16. 10. keine Beschwerden. Am 17. 10. heftiges Kopfweg, 38,0°, gegen Abend kann es nicht mehr gut stehen. Am 21. 10. *Spitalaufnahme.* Pat. kann mühsam und breitspurig mit ausgesprochener Lordose stehen, ein Paar Schritte machen, kann sitzen, aber nicht sich aufsetzen. Der Tonus der gesamten Muskulatur ist stark herabgesetzt, am meisten am rechten Bein und am linken Arm, kann aber alle Bewegungen ausführen. Leichte Facialisparese rechts. Die Reflexe sind schwer auslösbar und ungleich, Nackenstarre und Kernig ++.

Die *L.p.* ergibt Druck 15 cm, der Liquor ist leicht opalescent, enthält 23 Zellen, Pandy und Nonne +, Zucker 67 mg-%. Man denkt an P. und gibt 20 ccm Rekonvaleszentenserum intralumbal. Pirquet und Wa.R. neg.

Einige Tage später steht in der Krankengeschichte: „Die Verteilung und die Art der Lähmungen (sehr ausgedehnte Paresen, keine absoluten Lähmungen) und die überall erloschene Reflexe lassen trotz des eindeutigen Liquorbefundes differentialdiagnostisch eher an postdiphtherische Lähmung als an Poliomyelitis denken.“

Am 28. 10.: „Die Nervenstämmen sind seit gestern sehr druckempfindlich, besonders der N. ischiaticus, radialis und medianus.“ Der Händedruck ist beidseits etwas kräftiger als bei der Aufnahme.

26. 11. Die Reflexe sind überall normal; außer leichten Paresen der Extensoren der linken Hand und Schwäche des Peronäus rechts (Andeutung von Steppergang) ist die Motilität wieder normal.

Fall 42. B., Franz, J.-Nr. 9517/32, 6 J. Vorher nie ernstlich krank. Etwa 10 Tage vor Spitalaufnahme fällt auf, daß Franz nicht mehr gut laufen kann. Keine spontane Schmerzen, dagegen ist der Druck auf die Weichteile der Beine, besonders der Kniekehlen, schmerzhaft. Nie Fieber. Da die Schwäche der Beine rasch zunimmt, *Einweisung* aus einem Dorf am Vierwaldstättersee in unsere Klinik. Dasselbst soll keine Kinderlähmung aufgetreten sein.

Befund bei der Aufnahme am 2. 8.: Grazil gebaut, vollständig freies Sensorium, keine Nackenstarre, kein Nystagmus, Sensibilität o. B. Dermographismus leicht positiv. Klagt über Müdigkeit und Schwäche besonders in den Beinen, kann aber noch mit Verbreiterung der Standbasis breitspurig gehen, Andeutung von Steppergang. Fieberfrei. Pirquet neg. Sämtliche Sehnenreflexe erloschen, Kremasterreflexe und BDR +, Reflexe der oberen Extremitäten +.

In den folgenden Tagen wird die Gehstörung stärker; Pat. klagt über Muskelschmerzen beim Palpieren der Waden und Oberschenkel.

Am 4. 8. tritt auch in den Armen eine Schwäche auf, auch die Rücken- und Abdominalmuskulatur ist mitbeteiligt, Pat. kann kaum mehr allein aufsitzen.

Die *L.p.* am 4. 8. ergibt: Druck 12 cm, Queckenstedt +, Liquor krystallklar, Nonne und Pandy +, $3\frac{2}{3}$ Zellen (2 Lymphocyten, $1\frac{2}{3}$ Polynukleäre), Nißl $\frac{1}{3}$ Strich.

5. 8. Die Parese der Beine hat noch Fortschritte gemacht, sie können nicht mehr gehoben werden. Im Blut: Senkung 8 Strich, 14100 Leukocyten, N. 72% ohne Linksverschiebung, Ly. 15,5%, Mono. 10,5%.

Am 6. 8. sind die Beine vollkommen paretisch, auch die BDR sind nur in den oberen Etagen noch auslösbar, Abdominalmuskulatur erschlafft, kann nicht mehr aufsitzen. Deutlicher Druckschmerz beim Palpieren der Waden und der Weichteile der Oberschenkel. Die Muskelkraft der Arme ist auch erheblich reduziert, es können aber hier alle Bewegungen aktiv noch ausgeführt werden. Keine Gaumensegellähmung.

Am 9. 8. geht es wieder besser, kann wieder allein aufsitzen.

Am 11. 8. können die Beinchen auch ganz ordentlich bewegt werden, nur die Abduktion ist noch fast unmöglich. Es ist nirgends eine einwandfreie Lähmung einer bestimmten Muskelgruppe der unteren Extremitäten mit Ausnahme der *M. peronei* nachweisbar. Diphtherieuntersuchung des Rachen- und Nasenabstriches neg.; man denkt deswegen vor allem an Kinderlähmung.

Am 13. 8. deutliche Besserung. Außer an den *M. peronei* sind keine Paresen einzelner Muskelgruppen zu finden, es handelt sich vielmehr nur um eine diffuse Parese, ja vielleicht nur um eine Hypotonie der Muskulatur mit Muskelschwäche.

Am 23. 8. bestehen noch die Muskelhypotonie und eine gewisse Schmerzhaftigkeit bei der Palpation der Weichteile. Romberg immer noch deutlich positiv, alle Reflexe an den Beinen noch neg., BDR in allen Etagen und Kremaster-R. wieder positiv.

29. 9. In wesentlich gebessertem Zustand entlassen. Läuft wieder ganz ordentlich, Andeutung von Steppergang, die Sehnenreflexe der Beine fehlen immer noch vollständig.

Ob wir berechtigt sind, solche Fälle (41 und 42) als „abortive HEINE-MEDINsche Krankheit mit starker Ausprägung des präparalytischen Stadiums“ zu deuten, ist mehr denn zweifelhaft, solange wir das P.-Virus noch nicht nachweisen können. Gegen eine postdiphtherische Lähmung sprach der mehrmals negative Diphtheriebacillenbefund und das Unbeteiligtbleiben des Gaumensegels, sowie der Augenmuskeln. Dagegen kommt eine akute oder subakute Meningoneuritis, eventuell auch eine Meningoradiculitis (GUILLAIN-BARRÉ, s. S. 522) in Frage, wofür die starke Druckempfindlichkeit der Nervenstämme und besonders im Fall 41 die relativ starke Eiweißvermehrung (Pandy und Nonne positiv bei nur 23 Zellen (globulino-cytologische Dissoziation) spricht. Zur Zeit des Klinikaufenthaltes der Patienten war uns das Krankheitsbild der Meningoradiculitis noch nicht bekannt, deswegen die etwas primitive Liquoruntersuchung. Wir müssen uns aber klar sein, daß die Meningoradiculitis kein ätiologischer, sondern ein rein symptomatischer Begriff ist, so daß es nicht ausgeschlossen ist, daß das

P.-Virus sie ebenso gut wie eine cerebellare Ataxie, eine Encephalitis oder eine Polyneuritis erzeugen, bzw. nachahmen kann.

Während der Korrektur stoße ich auf einen unserem Falle 41 sehr ähnlichen von GIRAUD und BOUDOURESQUES (Observation IV). Die französischen Autoren stellen genau die gleichen Überlegungen wie wir an, ohne zu entscheiden, ob ein Guillain-Barré oder eine atypische P. vorliege; sie ventilieren auch die Möglichkeit der Zugehörigkeit gewisser Formen des GUILLAIN-BARRÉSchen Syndroms zur HEINE-MEDINSchen Krankheit.

c) *Die paralytische Phase.* Diese entwickelt sich nur ausnahmsweise plötzlich (Paralysis in the morning). Meist schließt sie sich allmählich an die präparalytische an, um nach 2—3 Tagen den Höhepunkt zu erreichen, von welchem dann zuerst rascher, dann langsamer, die Restitution einsetzt, d. h. die Krankheit geht in das *Stadium der Rekonvaleszenz* über. WIELAND und GLANZMANN haben in den letzten Epidemien Kinder gesehen, die schon wochenlang vorher kränkelten und bei denen sich erst nach längerer Zeit ganz allmählich Lähmungen zeigten, sich also ähnlich verhielten wie unsere Fälle 41 und 42.

Zur Erklärung der 3 Phasen der Invasion des Zentralnervensystems kann man sich folgende *pathologisch-anatomische Vorstellung* machen: in der meningitischen Phase handelt es sich nur um eine Entzündung der Meningen, ohne Beteiligung der grauen Substanz; in der präparalytischen hat sich dazu eine entzündlich-ödematöse Schwellung vorwiegend der grauen Substanz der Vorderhörner gesellt (Bindegewebe); in der paralytischen hat die irreparable Neurophagie der Vorderhornanglienzellen eingesetzt.

Nicht immer lassen sich die Phasen so schön nachweisen wie im Fall 34 (Abb. 14); sei es, daß das Stadium der Allgemeininfektion übersehen wird, sei es, daß die Latenzperiode so kurz ist, daß die Invasion des Zentralnervensystems sich sofort an die Allgemeininfektion anschließt, sei es schließlich, daß die Krankheit vor dem paralytischen Stadium Halt macht. Glücklicherweise bleibt es bei der überwiegenden Zahl der angesteckten Menschen, wie beim Bruder (Fall 35, Abb. 14 unten) unseres Standardpatienten, bei der Allgemeininfektion. Solche Fälle lassen sich nur epidemiologisch und auch dann nicht mit Sicherheit deuten. Da alle für die HEINE-MEDINSche Krankheit charakteristischen Symptome fehlen, möchte ich sie **inapparent** = nicht in Erscheinung tretend, bezeichnen und den Namen **abortiv** für diejenigen liquordiagnostisch noch faßbaren Fälle reservieren, die im meningitischen oder präparalytischen Stadium Halt machen. Der Begriff „inapparent“ deckt sich weitgehend mit demjenigen „der stillen Feiung“ v. PFAUNDLERS. Er umfaßt sowohl die wie eine Grippe verlaufenden Formen, als auch die Fälle, die durch die Berührung mit dem Virus immunisiert werden, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Die abortiven Formen, die im meningitischen Stadium Halt machen, sind außerhalb einer Epidemie kaum von der akuten, idiopathischen, gutartigen mononukleären M. abzutrennen, wie wir bald sehen werden (s. S. 507).

Die Liquordiagnostik der HEINE-MEDINSchen Krankheit.

Gewiß gelingt es heute in Epidemiezeiten mit den einfachen klinischen Untersuchungen die Diagnose Poliomyelitis bereits in der meningitischen Phase zu vermuten und in der präparalytischen beinahe mit Sicherheit zu stellen. Jedoch sollte nie die L.p. unterbleiben, denn mit wenigen Ausnahmen ist sie für die

Diagnose entscheidend. Seitdem wir den Liquor genauer untersuchen, sind die **Fälle mit völlig negativem Befund** sehr selten geworden. Dagegen haben wir früher, wo nur die Zellzahl und die PANDYSche Reaktion geprüft wurden, gelegentlich Fälle erlebt, die trotz frischen Paresen (Peronäus, Bulbärparalyse usw.) normale Zellzahl und negative Pandyreaktion aufwiesen, wie wenn das Virus die Meningen übersprungen hätte und direkt in die Vorderhornganglienzellen eingedrungen wäre. In allerletzter Zeit konnten wir eine Bulbärparalyse beobachten, die überhaupt ohne Vorstadien verlief.

Fall 43. B., Anton, J.-Nr. 1264/38, 4³/₄ J. Zwei jüngere Schwestern erkrankten am 15. 12. an Grippe.

Am 17. 12. akuter Beginn mit Müdigkeit, will zu Mittag nichts essen, weil er nicht schlucken könne, Temperatur 37,7°, kein Kopfweh. Nachmittags viel geschlafen. Gegen Abend Atemstörung, „Kiechen“, Schnarchen, Lufthunger, Nasenflügel dilatiert, 38,6°, unruhige Nacht, Rasseln beim Atmen.

Am 18. 12. morgens 38,4°, sieht schlecht aus, kann den Speichel nicht mehr schlucken, nieselnde Sprache, beim Versuch zu trinken kommt alles zur Nase heraus. *Spitaleinweisung.*

Befund. Temperatur 38,7°, 150 Puls, bleich, mitgenommen, Facies poliomyelitica, dabei vollständig klar; hält den Kopf nach hinten; atmet durch den weit offen gehaltenen Mund, Sprache leicht nieselnd. Beim Versuch zu trinken verschluckt er sich. Keine meningitischen Symptome, dagegen ausgesprochene Nackenschlaffheit: hält man die Schultern fest, so kann der Kopf nicht von der Unterlage abgehoben werden. Allgemeine Muskelhypotonie, besonders der Arme und Hände. Sehnenreflexe gesteigert, links etwas stärker als rechts. Rachen mäßig gerötet, Gaumensegel werden gut innerviert. Die *L.p.* ergibt einen Druck von 22 cm, G.E. 36 mg-%, Globuline 2,5 mg-%, E.Q. 0,07, Pandyneg., Zellen, ²/₃, Zucker 109 mg-%, also außer dem stark erhöhten Zucker- und dem minimal erhöhten Eiweißwert alles o. B. Trotzdem diagnostizieren wir eine HEINE-MEDINSche Krankheit und spritzen 75 ccm Rekonvaleszentenserum intravenös und machen den Biomotor bereit. Im Blute 20000 Leukocyten, N. 89,5% (III. Kl. 8,5, IV. Kl. 81), Mono. 8%, Ly. 2,5%, Senkung 23 Strich.

19. 12. 38,6°, Puls 135, Status idem. Kann nur mühsam mit Hilfe der Arme aufsitzen, keine Spur von Meningismus. Beim Versuch, die Magensonde einzuführen, wird der Knabe beim Schreien ganz cyanotisch. Bluttransfusion von 185 ccm Citratblut. Schläft fast den ganzen Tag. Abends besseres Befinden, kann wieder schlucken. Die Facies poliomyelitica ist ganz ausgesprochen, Reflexe weniger gesteigert.

20. 12. 37,8°, Status idem, kann breiige Speisen mit etwas Mühe schlucken. Auf den stärker geröteten Tonsillen zahlreiche, stecknadelkopfgroße, weiße, kleine Beläge (Soor?).

22. 12. Abgefiebert. An der Mundmucosa einige Epitheldefekte. In den folgenden Wochen geht die Schluckstörung allmählich vollständig zurück. Am 12. 1. 39 *zweite L.p.*: Druck 10 cm, G.E. 40 mg-%, Pandyneg., Goldsol negativ (111221111111), Zucker 70 mg-%, Cl. 433 mg-%.

28. 1. Nach 6wöchentlicher Isolierung völlig geheilt.

Sind wir berechtigt, diesen Fall in den Formenkreis der HEINE-MEDINSchen Krankheit einzubeziehen? Fehlt doch nicht nur das Stadium der Allgemeininfektion, sondern auch die meningitische Phase und jeglicher epidemiologische Zusammenhang, da der Fall völlig vereinzelt auftrat. Auch die starke neutrophile Leukocytose und die stark beschleunigte Senkungsreaktion sprechen gegen die P. (s. jedoch S. 499). Wenn wir aber von Epidemien hören, wo der biphasische Verlauf nur in 10% der Fälle beobachtet wurde (Skybe District Jütland 1935), und von solchen, wo bei meningitischen Symptomen der Zell- und Eiweißgehalt des Liquors in 13% der Fälle normal war (GSELL), dann dürfen wir wohl unsern Fall 44 ebenfalls zur HEINE-MEDINSchen Krankheit zählen. Dies um so mehr, als wir ein Jahr früher am Ende einer P.-Epidemie einen ganz ähnlichen Fall von akuter Bulbärparalyse mit Mitbeteiligung des Zwerchfelles sahen, der mit völlig negativem Liquorbefund verlief.

Von diesen seltenen Ausnahmen abgesehen, trägt der positive Liquorbefund in der meningitischen und präparalytischen Phase wesentlich zur Sicherung der Diagnose bei, und im paralytischen Stadium gibt er wichtige Hinweise auf die Akuität des Prozesses. „Einen für Poliomyelitis spezifischen Liquorbefund kennen wir jedoch nicht“, schreibt DEMME. Trotzdem müssen wir im Hinblick auf die Differentialdiagnose der abakteriellen M. hier etwas näher auf die einzelnen Eigenschaften des P.-Liquors eingehen. Der Einfachheit halber halte ich mich an unsere Befunde von 157 L.p. des Jahres 1937 und 113 des Jahres 1936.

1. Das Aussehen. Von den 157 L. p. des Jahres 1937 fand man 48mal, d. h. in 30,6% eine Opaleszenz, 7mal (nicht aller Liquor konnte darauf untersucht werden) bildete sich ein Strumpf wie bei der M. tbc., davon zweimal in völlig klarem Liquor.

2. Der Druck. Eine Druckerhöhung über 20 cm Wasser im Liegen fanden wir 1936/37 in einem Drittel (s. Tabelle 10) der einwandfrei gemessenen Fälle

Tabelle 10. Liquordruckwerte von 196 Poliomyelitisfällen der Jahre 1936 und 1937 des Kinderspitals Zürich.

Liquordruck in cm Wasser	Zahl der Fälle mit:			Total		
	menin- gitischem Verlauf	paralytischem Verlauf	tödlich endendem Verlauf	absolut	%	
normal {	< 15	26	48	2	76	39
	15—20	18	30	6	54	27,5
erhöht {	20—25	7	23	4	34	17,5
	25—30	2	14	6	22	11
	< 30	2	7	1	10	5
Total:		55	122	19	196	100,0

der ersten Krankheitswoche. Sowohl bei den abortiven, rein meningitischen als auch bei schweren, tödlich endenden Fällen kommt bald normaler, bald mäßig erhöhter Druck vor, jedoch überwiegen bei den schweren Formen die Fälle mit Druckerhöhung, während diese bei den meningitischen Fällen die Ausnahme sind. Wir können also — allerdings mit vielen Ausnahmen — die Regel aufstellen, daß eine Liquordruckerhöhung prognostisch eher ungünstig ist. Es ist eine Eigentümlichkeit der U.V.M., ohne starke Liquordruckerhöhung einherzugehen. Darum die relativ geringen klinischen Symptome — man denke besonders an die Mumpf-M. —, und das Fehlen der Tympanie und des Tschätterns bei der Schädelperkussion, wodurch sie sich scharf von der M. tbc. unterscheidet. Bei dieser ist die Liquordruckerhöhung wesentlich durch die Überproduktion an Liquor (Hydrocephalus acutus) bedingt; bei der HEINE-MEDINschen Krankheit dagegen ist sie Folge des Hirn- und Rückenmarködems, darum die Druckerhöhung vorwiegend bei den paralytischen, die Nervensubstanz befallenden Formen.

3. Die Zellzahl. Diese schwankt auch in der ersten Krankheitswoche sehr stark, z. B. 1936/37 zwischen 3 und 1168 Zellen, auch bei schweren Lähmungen. Folgende tabellarische Zusammenfassung von 227 Fällen von 1936 und 1937, welche in der ersten Woche der Invasion des Zentralnervensystems punktiert wurden, gibt Auskunft über die prognostische Brauchbarkeit der Zellzahl:

Tabelle 11. Die Pleocytose bei Fällen von HEINE-MEDINScher Krankheit (in der ersten Krankheitswoche) beobachtet im Kinderspital Zürich 1936 und 1937.

Zellzahl	Zahl der Fälle mit						Total	
	meningitischem Verlauf		paralytischem Verlauf		tödlich endendem Verlauf			
	absolut	%	absolut	%	absolut	%		%
< 5	0		2	1,4	0		2	0,9
5— 50	13	22,6	38	26,7	1	4	52	22,9
50— 100	13	22,6	39	27,5	5	20	57	25,2
100— 250	20	33,3	42	29,5	12	48	74	32,6
250— 500	10	16,7	13	9,2	4	16	27	11,9
500— 750	3	5,0	7	5,9	3	12	13	5,7
750—1000	1	1,8	0		0		1	0,4
> 1000	0		1	0,7	0		1	0,4
Total	60		142		25		227	

Demnach erlaubt die Zellzahl keine Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung. Gewiß weisen die tödlich endenden Fälle in der Regel eine hohe Zellzahl auf, andererseits aber können bei den meningitisch bleibenden Formen höhere Zellzahlen als bei den paralytischen vorkommen. Ich habe deswegen schon mehrfach in diagnostisch schwierigen Fällen eine hohe Pleocytose eher im Sinne einer idiopathischen M. verwertet und das Ausbleiben des paralytischen Stadiums schien mir jeweils recht zu geben.

Leider hat auch die Differenzierung der Zellen in Mononukleäre und Polynukleäre in der FUCHS-ROSENTHALSchen Kammer nur einen beschränkten diagnostischen Wert. Die Regel, daß im Gegensatz zu den bakteriellen M. die Mononukleären vorherrschen, besteht gewiß zu Recht. Aber sie hat so viele Ausnahmen, daß sie in einem konkreten Falle nur sehr vorsichtig differentialdiagnostisch verwertet werden kann. Wird allerdings die L.p. nach dem 5. Tag der Invasion des Zentralnervensystems vorgenommen, so finden sich nur noch vereinzelte Gelapptkernige, nach dem 10. Tag fast gar keine mehr. Jedoch ist es keineswegs gesetzmäßig, daß in den ersten Tagen die Gelapptkernigen überwiegen und im Laufe einiger Tage den Mononukleären Platz machen, wie dies vielfach behauptet wird (DEMME ALDER usw.). Wir haben vielfach bereits am 1. oder 2. Tag fast nur Mononukleäre gefunden (Fall 34).

Aus der Tabelle 12 läßt sich berechnen, daß die Polynukleären mehr als 50% in 19,3% der meningitischen, in 26% der paralytischen und 23,8% der tödlich endenden Fälle betragen. Auch eine Unterteilung der paralytischen Fälle in rein spinale, cerebrale und gemischte ergibt eine gleichmäßige Verteilung der polynukleären und mononukleären Formen. Ferner haben wir sehr schwer verlaufende Fälle erlebt, die schon am 2. Tag der Invasion des Zentralnervensystems fast nur Mononukleäre aufwiesen. Wir dürfen also aus der hohen prozentualen Beteiligung der Polynukleären an der Pleocytose keineswegs auf einen besonderen Verlauf der Erkrankung schließen.

Ob die Aufstellung genauer Meningogramme (s. S. 420) uns prognostisch und differentialdiagnostisch weiter bringen wird, muß die zukünftige Forschung zeigen.

Tabelle 12. Die prozentuale Beteiligung der polynukleären Leukocyten an der Pleocytose bei 205 Fällen von HEINE-MEDINScher Krankheit in der ersten Krankheitswoche. (Kinderspital Zürich 1936 und 1937.)

Polynukleäre in %	Zahl der Fälle mit						Total
	meningitischem Verlauf		paralytischem Verlauf		tödlich endendem Verlauf		
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	
0— 25	34	59	75	60	13	62	122
25— 50	12	20	19	15	3	14	34
50— 75	6	12	16	12	1	5	23
75—100	5	9	17	13	4	19	26
Total	57		127		21		205

4. Die Eiweißvermehrung. Nach DEMME soll gerade die fehlende oder geringfügige Vermehrung des Eiweißgehaltes gegen bakterielle M. und für die Poliomyelitis sprechen. Die cytoglobulinische Dissoziation ist aber nicht nur für die HEINE-MEDINSche Krankheit, sondern für alle U.V.M. die Regel. Wir kontrollieren den Eiweißgehalt im Kinderspital Zürich mit folgenden Methoden:

a) die PANDY-Reaktion (P.R.). Nach KAFKA, SAMSON und SCHMITT werden bei der P.R. Albumine mitgefällt; sie gibt deswegen von den gebräuchlichen Globulinreaktionen am leichtesten einen positiven Ausschlag. Wenn wir genügend Liquor zur Verfügung haben, führen wir auch die NONNESche Ammonsulfatreaktion aus. In der Tat fällt sie häufig negativ aus, wo die P.R. noch deutlich positiv ist.

Tabelle 13. Die PANDY-Reaktion in der 1. Krankheitswoche bei 214 Fällen von HEINE-MEDINScher Krankheit, die 1936 und 1937 im Kinderspital Zürich behandelt wurden.

Ausfall der Reaktion	Zahl der Fälle mit					Total
	menin- gitischem Verlauf	paralytischem Verlauf			letalem Verlauf	
		spinale Form	cerebrale Form	gemischte Form		
negativ	6	5	5	0	0	14
Spur	26	25	11	9	2	73
+	19	50	6	7	12	94
++	6	12	0	5	5	28
+++	0	1	0	1	3	5
	57	91	22	22	22	214

Die Tabelle zeigt, daß in 6,5% sämtlicher Fälle die P.R. völlig negativ ausfiel und in 34% nur spurenweise angedeutet war, wie dies gelegentlich (nach SAMSON bei 5% aller Gesunden von $\frac{1}{2}$ —12 Jahren) bei sonst ganz normalem Liquor auch der Fall ist. Eine negative P.R. genügt also keineswegs um eine P. auszuschließen, besonders nicht im präparalytischen Stadium, da gerade hier mehr als die Hälfte der Fälle negativ oder nur spurenweise reagierten. Sehr interessant ist das Verhalten der cerebralen Formen. Hier fiel die P.R. nur in 6 von 22 Fällen positiv aus. Im Gegensatz dazu war sie auffallend häufig und stark positiv bei den letalen Fällen.

Tabelle 14. Gesamteiweiß im Liquor von 140 Poliomyelitiskranken des Kinderspitals Zürich 1937.

Gesamteiweiß in mg-%	Zahl der Fälle mit									Total	
	meningitischem Verlauf			paralytischem Verlauf				tödlich endendem Verlauf			
	1. Woche	2. Woche	zu- sam- men	1. Woche	2. Woche	3. Woche	zu- sam- men	1. Woche	2. Woche		zu- sam- men
< 35 normal	2		2	3			3	1		1	6
Vermehrt	36—50	10	10	15	1	1	17	7		7	27
	51—75	18	18	31	2		33	3		3	58
	76—100	4		4	15	5	20	2		2	27
	101—150	3	1	4	7		9	2		2	15
	151—200	1	1	2			2	1		1	2
> 200	2		2		2		2		1	5	
Total			42				84			14	140

b) *Das Gesamteiweiß* (G.E.) (s. auch S. 417). Aus der Tabelle geht klar hervor, daß bis auf ganz wenige Ausnahmen das C.E. leicht vermehrt ist. Am häufigsten sind die Werte 50—75 mg-%. Die rein meningitischen Formen weisen, besonders, wenn wir von den 8 Fällen mit über 100 mg-%, die wahrscheinlich etwas für sich bedeuten (s. S. 494) kleinere Werte auf, als die paralytischen, und diese ihrerseits kleinere Werte als die letalen Fälle. Während die Zellzahl bereits in der zweiten Krankheitswoche abnimmt, steigt der Eiweißwert zunächst noch weiter an (s. Abb. 1), was auch GSELL gefunden hat. Unser höchster Wert von 314 mg-% (31 mg-% Globuline, 150 Zellen, davon 86% Mononukleäre) betraf einen foudroyant verlaufenden Fall am 2. Krankheits- und zugleich Todestag. Der zweithöchste Wert von 300 mg-% (19 Zellen, 21% Mononukleäre) stammt vom 10. Krankheitstag, der dritthöchste von 264 mg-% Globuline, 23 ausschließlich mononukleäre Zellen) stammt vom 15. Krankheitstag bzw. 11. Tag der Invasion des Zentralnervensystems.

Dieses lange Fortbestehen, ja sogar Zunehmen der Eiweißvermehrung, auch wenn die Zellzahl bereits fast zur Norm zurückgekehrt ist, hat eine gewisse prognostische Bedeutung. Die anfänglich cyto-albuminische Dissoziation geht in eine albumino-cytologische über, wodurch differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber der Meningo-Radikulitis Typus Guillain Barré, Hirntumor usw. entstehen können.

c) *Die Globuline*. Aus der Tabelle 15 geht hervor, daß eine Globulinvermehrung über die obere Grenze der Norm von 10 mg-% nur in 31% der Fälle vorkommt, und zwar häufiger in den paralytischen und letalen als in den meningitischen Fällen. Die Vermehrung der Globuline ist also weniger ausgesprochen als die des G.E.; es ist also der Albuminwert, der vorwiegend erhöht ist. Dementsprechend ist der E.Q. fast immer erheblich niedriger als die untere Grenze der Norm (unter 0,1).

Regelwidrig sind die 7 meningitischen Fälle mit stark erhöhtem Globulin-gehalt zwischen 20 und 30 mg-%, einmal sogar 43 mg-% bei 240 mg-% G.E. Es läßt sich also von einer größeren Gruppe (23 Fälle) mit normalem oder kaum erhöhtem Globulinwert eine kleinere (7 Fälle), zweite Gruppe mit stark erhöhtem Wert abtrennen. Dafür, daß die globulinreiche M. nicht nur statistisch sondern

Tabelle 15. Globuline im Liquor von 105 Poliomyelitiskranken des Kinderspitals Zürich im Jahre 1937.

Globulingehalt mg-%	Zahl der Fälle mit								Total	
	meningitischem Verlauf			paralytischem Verlauf				letalem Verlauf		
	1. Woche	2. Woche	Total	1. Woche	2. Woche	3. Woche	Total			
Nor- mal	< 5	9	7	16	19	8	2	29	5	72
	5—10	5	2	7	6	6	1	13	2	
Er- höht	10—15	1	0	1	5	3	0	8	4	33
	15—20	1	0	1	4	1	0	5	0	
	20—30	1	4	5	2	2	1	5	0	
	< 30	2	0	2	0	1	0	1	1	
				32				61	12	105

vielleicht auch pathogenetisch oder gar ätiologisch etwas sui generis ist, spricht die Tatsache, daß 3 der 7 Fälle gehäuft im Dezember 1937 zur Beobachtung kamen, zu einer Zeit, da die P.-Epidemie schon nahezu erloschen war. Bei einem vierten meningitischen Fall des gleichen Monats hatte das G. E. den relativ hohen Wert von 98 mg %, Pandy +; leider unterblieb die Globulinbestimmung. Wir werden gleich auf diese Fälle zurückkommen.

d) Die Goldsolreaktion. Da, wie wir eben sahen, bei der P. vorwiegend eine nur geringfügige Albuminvermehrung bei normalem Globulingehalt zu finden ist, dürfen wir nicht allzuarstarke positive Goldsolreaktionen erwarten. GSELL fand sie meistens normal in den ersten 2 Tagen, vom 3. Tag an war sie in 70% der Fälle positiv (mittelständige Zacke, s. Abb. 1). Er schreibt: „Die Goldsolveränderungen nehmen in den folgenden Tagen und Wochen oft noch zu, zeigen ihr Maximum meist in der 2. und 3. Woche und gehen in schweren Fällen oft erst nach 3—5 Monaten zur Norm zurück.“ Die Ausführung der an sich unspezifischen Goldsolreaktion und die Kenntnis der Veränderungen im zeitlichen Ablauf sind für die P. deshalb von großem Wert, da andere Krankheiten im Nervensystem (Lues, multiple Sklerose, Tumor), die sich störend auswirken können, bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen praktisch fast nie in Frage kommen oder anderweitig abgetrennt werden können.

Tabelle 16. Die Goldsolreaktion nach LANGE bei 139 Fällen von Poliomyelitis des Kinderspitals Zürich 1937.

(Die Krankheitstage sind vom Beginn der Invasion des Zentralnervensystems an gerechnet.)

Krankheitstag		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	S. und mehr	Total	%	
Zahl der Fälle mit	meningitischem Verlauf	positiv	2	17	10	4	2	1		1	37	80
		negativ	2	1	2			2		2	9	20
	paralytischem Verlauf	positiv	4	11	14	13	11	1	3	9	66	85
		negativ		2	5	1		1	1	2	12	15
	tödlich-enden- dem Verlauf	positiv	3	3	4	4					14	93
		negativ						1 ¹			1	7

¹ J.-Nr. 8224/37. Isolierte Lähmung der Atemmuskulatur, Extremitäten frei. Liquor klar, G.E. 34 mg-% (normal), Nonne neg., Pandy +, Zellen 25²/₃, davon 2 (= 8%) Polynukleäre, Zucker 49 mg-%, Cl. 452 mg-%.

Die Goldsolreaktion war bei uns in 84% der P.-Fälle positiv, aber erwartungsgemäß nur ausnahmsweise stark positiv. Meist bestand eine schwach ausgeprägte Mittelzacke. Auch wir konnten die Regel, daß die Stärke der positiven Goldsolreaktion parallel mit dem Gesamteiweiß, besonders mit dem Globulingehalt des Liquors zunimmt, bestätigen, obwohl wir mehrfach schwer zu erklärende Ausnahmen sahen, z. B.: Goldsol 111222111111 bei 107 mg-% G.E., 24% Globuline (E. Q. 0,29) und Pandy +; umgekehrt bot ein Patient mit fast identischem Eiweißgehalt (101 mg-% G.E., 24 mg-% Globuline E. Q. 0,31, Pandy ++), eine stark positive Goldsolreaktion: 122234433221 (s. auch Fall 18 b S. 453). Eine ungewöhnlich starke Reaktion erhoben wir bei einem paralytischen Fall am 11. Tag der Invasion des Zentralnervensystems, nämlich 122344432111 bei 264 mg-% G.E., nur 14 mg-% Globuline, E. Q. 0,056, Pandy +.

Relativ am meisten negative Goldsolkurven fanden sich bei den meningitischen, am wenigsten bei den letal endenden Fällen; die Ausnahmen von dieser Regel sind aber so zahlreich, daß sie praktisch kaum verwertet werden kann. Im Gegensatz zu GSELL fanden wir auch am 1. und 2. Tag der Invasion des Zentralnervensystems vorwiegend positive Reaktionen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei der P. die Eiweißwerte nur wenig erhöht und die Goldsolreaktion nur schwach positiv ist. Hohe Eiweißwerte zu Beginn der Erkrankung (in der Rekonvaleszenz sind sie in der Regel höher als in den ersten Tagen) müssen immer den Verdacht auf eine andere Krankheit erwecken.

Wir haben deswegen 8 Fälle mit hohem Initialwert der Globuline und des G.E., die wir seinerseits als meningitische Formen der P. klassifizierten, etwas genauer unter die Lupe genommen. Bei 4 entsprach der klinische Verlauf durchaus demjenigen der P. Bei den andern 4 Fällen war die Diagnose keineswegs sicher und sie wurde vor allem auf Grund des positiven Liquorbefundes gestellt. Bei allen dauerte der krankhafte Zustand, nicht die M., bereits mehrere Wochen, bis die Spitalreinweisung und die erste L.p. erfolgte.

Fall 44. M., Theophil, J.-Nr. 8735/37, 8³/₁₂ J. Mumps mit 6 Jahren. Seit 3 Wochen schlechtes Aussehen, Appetitlosigkeit, Abmagerung. Der Arzt findet am 20. 9. nichts Krankhaftes außer Rötung des Halses. Erst am 2. 10. 38,4⁰ rectal, Klagen über Rückenschmerzen. Bei völlig freier Motilität Nackenstarre +, Spine sign +, Kernig +, Reflexe lebhaft. Keine Nackenschlaffheit, Händedruck kräftig. L.p. Druck 10 cm, Liquor leicht opaleszent, bildet beim Stehen ein feines Häutchen auf der Oberfläche, G.E. 98 mg-%, Globuline 36 mg-%, E. Q. 0,58, Pandy +, 232 Zellen, vorwiegend Mononukleäre, daneben 400 Erythrocyten, Zucker 69 mg-%, Goldsol 123343321111, also ungewöhnlich hoher Globulingehalt und starke Goldsolreaktion. Im Blute 13700 Leukocyten, davon 69,5% N. (III. Kl. 3,5, IV. Kl. 69,5), Eos. —, Mono. 9%, Ly. 31,5%. Augenhintergrund und Lungenradiogramm o. B. Auch der allgemeine Befund spricht gegen eine M. tbc. Pirquet +.

Verlauf. Lytische Abfieberung. In wenigen Tagen klingen die Symptome ab. Am 7. 10. Andeutung von Nackenschlaffheit. Am 29. 10. geheilt entlassen. Nach der Spitalentlassung hat die Müdigkeit noch lange angehalten, deswegen zweimal im Hochgebirge.

Fall 45. M., Ernst, J.-Nr. 8765/37, 2⁸/₁₂ J. Seit 2 Wochen auffallend still, vor 8 Tagen vom Leiterwagen auf den Kopf gefallen, wollte daraufhin immer liegen. Vorgestern noch starke Kopfschmerzen. Gestern 38,6⁰, der Arzt denkt an P.

6. 10. *Spitalaufnahme.* Allgemeine Hypotonie, Nackenschlaffheit, Nackenstarre +, Knickküssen unmöglich, Kernig +; leichte Angina lacunaris; Reflexe o. B. Blutstatus: Senkung 20 Strich, 7200 Leukocyten, N. 72% (III. Kl. 4,5, IV. Kl. 67,5), Baso 1,5%, Mono. 13%, Ly. 13,5%. Pirquet neg. L.p. Druck 15 cm, Liquor leicht getrübt, G.E. 168 mg-%,

Globuline 16,8 mg-%, E. Q. 0,11, Pandy +, Goldsol 112332221111, 195 Zellen, davon 88 % Mono- und 12 % Polynukleäre, Zucker 60 mg-%.

Verlauf. Allmählich verlieren sich die meningitischen Symptome. Am 30. 10. ist der Gang noch unsicher, allgemeine Hypotonie. Am 2. 11. geheilt entlassen.

Fall 46. W., Heidi, J.-Nr. 8146/37, 3¹/₄ J. Seit ¹/₄ Jahr Klagen über Beinschmerzen, müde, hässig, seit 2 Wochen Husten, dann Fieber bis über 39°, man denkt an Pneumonie. Nach der Abfieberung so schwach, daß Pat. nicht mehr stehen kann.

Spitalaufnahme als P.-Verdacht am 1. 7. Keine meningitischen Symptome, leichte Nackenschlaffheit, Muskeltonus herabgesetzt, PSR +, ASR —, Senkung 14 Strich, Leukocyten 8400, N. 60% (III. Kl. 4,5, IV. Kl. 55,5), Eos. 11%, Baso. 0,5%, Mono. 1,5%, Ly. 26,5%, Plasmaz. 0,5%. *L.p.* Liquor klar, G.E. 55 mg-%, Globuline 36 mg-%, E. Q. 1,9, Pandy +, 8 Zellen, davon 6 Mononukleäre, Zucker 50 mg-%, Rote 200.

Verlauf. Pirquet neg., fieberfrei, hässig, sitzt und steht mühsam, keine Paresen.

Am 14. 7. besser, macht sich beim Stehen und Gehen etwas steif.

23. 7. gebessert entlassen mit der Diagnose: *Abortive P. oder abortive FEERSche Neurose* (schlechte Laune, Hypotonie, feuchte kalte Hände, Puls dagegen normal).

Fall 47. B., Leo., J.-Nr. 8826/37, 4¹/₁₂ J. Am 26. 9. Kopfweg, am 27. 9. 38,4°, Angina catarrhalis. Vom 1.—6. 10. gesund. Am 6. 10. Schmerzen im Oberschenkel. Ein erfahrener Kinderarzt lehnt die P. strikte ab. Am 11. 10. 38,4°, Angina, am 12. 10. 39,2°, am 13. 10. wieder fieberfrei. Am 14. 10. wieder aufgestanden.

Am 15. 10. morgens mehrere Stunden mit Unterbruch bewußtlos, Kollapstemperatur, 35,2°, nachmittags Zittern am ganzen Körper, Nackenstarre +, Knieküssen unmöglich, Reflexe o. B. Blutbild: 8100 Leukocyten, N. 54% (III. Kl. 6, IV. Kl. 48), Eos. 2,5%, Baso. 1,5%, Mono. 10,5%, Ly. 31,5%, Senkung 7 Strich.

Am 15. 10. *L.p.*: Liquor klar, Druck 7 cm, G.E. 143 mg-%, Globuline 4,8 mg-%, E. Q. 0,035, Pandy ±, Goldsol 111222111111, 38 Zellen, davon 97% Mononukleäre, Zucker 95 mg-%.

Verlauf. Alle Symptome klingen rasch ab, eine Woche subfebrile Temperaturen, Pirquet neg.

Handelt es sich in diesen Fällen nur um eine atypische HEINE-MEDINSche Krankheit oder um noch nicht erfaßbare, andersartige Krankheiten? Können wir den ungewöhnlich hohen Eiweißwert im Liquor differentialdiagnostisch gegen die P. benützen oder kann ein solcher bei dieser auch vorkommen? Unsere Tabellen 14 und 15, worin einige P.-Fälle mit starker Eiweißvermehrung figurieren, sind nicht beweisend, denn wie wir eben sahen, handelt es sich vielleicht bei diesen Ausnahmen überhaupt nicht um P., oder dann um Fälle, die jenseits der ersten Krankheitswoche punktiert wurden, zu einer Zeit, da die Eiweißvermehrung diejenige der Zellen abgelöst hat. Es ist nicht ausgeschlossen — wenn auch klinisch unwahrscheinlich —, daß in den Fällen 46 und 47 das meningitische Stadium schon längere Zeit bestand und deswegen der hohe Eiweißwert zustande kam. Diese Liquorbefunde bilden einen Übergang zwischen der cyto-albuminischen Dissoziation der frischen P. und der albumino-cytologischen der Radikulomeningitis (s. S. 522). Solche fließende Übergänge im Liquorbefund beeinträchtigen sehr den differentialdiagnostischen Wert desselben.

5. Die Chloride (Tabelle 17). Diese wurden in 88% der Fälle normal gefunden, in 3% erhöht und in 9% erniedrigt; mit andern Worten: die Chloride sind normal. Nimmt man allerdings wie DEMME als Normalbereich 720 bis 750 mg-% NaCl anstatt wie wir 700—750 mg-%, so wären unsere Werte in der Hälfte der Fälle leicht erniedrigt (Bedeutung des Chlorwertes bei der M. tbc. s. S. 460).

Tabelle 17. Liquorchloride in 123 Fällen von Poliomyelitis des Kinderspitals Zürich 1937.

	Als Cl	als NaCl	Zahl der Fälle mit			Total
	berechnet in mg-%		meningitischem Verlauf	paralytischem Verlauf	tödlich endendem Verlauf	
Vermindert	< 408	< 675	2	1	—	3
	409—424	676—700	3	4	1	8
Normal	425—438	701—725	18	36	6	60
	439—454	726—750	12	30	6	48
Erhöht	455—469	751—775	—	2	1	3
	470—484	776—800	1	—	—	1
			36	73	14	123

6. Der Zuckergehalt (Tabelle 18). Nehmen wir als Normalbereich 45—75 mg-% an, so war der Zuckerwert in 82% der Fälle normal, in 18% mäßig erhöht, nur in 3 Fällen erniedrigt. Die Erhöhung betraf 4 leichte, 10 mittelschwere und 10 schwere Formen. Während unter 40 meningitischen Formen eine Erhöhung nur 3mal gefunden wurde, war sie bei 14 letal endenden Formen 4mal vorhanden. Es stimmt dies mit den Angaben HÄSSLERs überein, daß die Zuckervermehrung prognostisch eher ungünstig zu bewerten ist.

Tabelle 18. Liquorzuckerwerte in 226 Fällen von Poliomyelitis des Kinderspitals Zürich 1936 und 1937.

	Zucker in mg-%	Zahl der Fälle mit			Total
		meningitischem Verlauf	paralytischem Verlauf	tödlich endendem Verlauf	
Vermindert	35—44		3		3
Normal	45—55	9	43	6	58
	56—65	20	54	7	81
	66—75	21	29	5	55
Erhöht	76—85	4	14	2	20
	86—95	—	3	1	4
	96—105	1	3	1	5
	Total	55	149	22	226

In einer 1932 abgeschlossenen Zusammenstellung aus unserer Klinik kommt MATOSSI zum Schluß, daß bei allen 26 untersuchten Fällen von P. der Liquorzucker etwas vermehrt war; einen Zusammenhang mit dem Sitz der Lähmung konnte er nicht finden. TSCHERKASSOV und JOLKVER fanden bei der „serösen M.“ überhaupt im Anfang den Liquorzucker häufig vermindert, im Genesungsstadium vorübergehend vermehrt, bei normalem Blutzucker.

7. Die Tryptophanreaktion. Diese wurde in einer Reihe von Fällen ausgeführt und war immer negativ (s. S. 461) wodurch sie in der Differentialdiagnose gegenüber der M. tbc., wo sie fast immer positiv ausfällt, großen Wert bekommt.

Die Blutbefunde bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit.

Auf Grund der eigenen Erfahrung seien diese hier etwas ausführlicher besprochen, da die Literaturangaben sich noch etwas widersprechen. Im

Tabelle 19. Gesamtleukocyten im Blute von 116 Poliomyelitisfällen des Kinderspitals Zürich im Jahre 1937.

Krankheitstag	Zahl der Fälle mit														Total				
	meningitischem Verlauf							paralytischem Verlauf								tödtlich endendem Verlauf			
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.		15.	> 15.	Total	
< 5000					1					1	1						2	3	vermindert
5001—7500	1	1	6	4	3		2			3	1	1				17	1	normal	
7501—10000			3	3	1	1	1			6	2				31	2			
10001—12500		1	3	2		1				1					8	1	3		
12501—15000		2	3	1						1	2	1			4	1	12	erhöht	
> 15000				3							1				1	1	4		

NAEGELISCHEN Lehrbuch der Blutkrankheiten 1931 z. B. ist die P. mit nur 8 Zeilen abgetan. Es galt früher als eine Regel, daß die P. mit Leukopenie beginne und einhergehe. Bereits 1924 schrieb aber WERNSTEDT, „daß es ihm in keinem einzigen Falle gelungen sei, eine unzweifelhafte Leukopenie während des akuten Stadiums nachzuweisen.“ NAEGELI fand umgekehrt im Initialstadium öfters eine auffällige neutrophile Leukocytose. Unsere Befunde in den Jahren 1936 und 1937 haben wir in mehreren Tabellen zusammengefaßt. Aus einer nicht publizierten Tabelle geht hervor, daß die Zahl der Gesamtleukocyten beim Eintritt ins Spital, also vorwiegend in den ersten Krankheitstagen, zwischen 5000 und 12000, also innerhalb dem normalen Bereiche schwankt; eine ausgesprochene Leukopenie war nur in 1,5%, eine ausgesprochene Leukocytose nur in 9,5% der Fälle vorhanden. Innerhalb des Normalbereiches überwogen allerdings die Fälle mit eher niedriger Leukocytenzahl.

Eine detaillierte Analyse der Leukocytenzahlen von 1937 (Tabelle 19) zeigt, daß die erhöhten Werte bei den tödlich endenden Fällen die Leukopenie bei den meningitischen (abortiven) Formen vorherrschen. Eine Gesetzmäßigkeit nach Krankheitstagen ist dagegen nicht ersichtlich.

Da im Kindesalter das Verhältnis der *Neutrophilen* zu den *Lymphocyten* je nach dem Alter

Tabelle 20. Die prozentuale Beteiligung der Neutrophilen bei 231 Fällen von Poliomyelitis des Kinderspitals Zürich 1936 und 1937.

Alter	Neutrophile in %	Zahl der Fälle
0—5 J. (normal 35—50%)	0—20	1
	21—40	5
	41—60	43
	61—80	74
	81—100	3
5—10 J. (normal 45—60%)	0—20	—
	21—40	—
	41—60	14
	61—80	54
10—15 J. (normal um 55%)	81—100	9
	0—20	—
	21—40	1
	41—60	5
	61—80	20
	81—100	2

stark variiert, haben wir in Tabelle 20 die Fälle in Altersgruppen eingeteilt. In allen Altersgruppen ist der prozentuale Anteil der N. erhöht. Aus einer nicht wiedergegebenen Zusammenstellung der Fälle nach der Schwere der Erkrankung geht hervor, daß die stärksten neutrophilen Leukocytosen sich bei den tödlich endenden Fällen befinden. Es wäre aber falsch, auf Grund einer

Tabelle 21. Die prozentuale Beteiligung der Eosinophilen bei 248 Poliomyelitisfällen des Kinderspitals Zürich 1936 und 1937.

Eosinophile in %	Zahl der Fälle		
	absolut	%	
0	103	41,6	fehlen vermindert
0,5— 2	96	38,7	
2,5— 4	24	9,7	normal
4,5— 9	13		
6,5— 8	6	10,0	erhöht
8,5—10	1		
10,5—12	2		
> 13	3		

Neutrophilie die Prognose schlecht zu stellen, da unter den 45 abortiv verlaufenen, meningitischen Fällen des Jahres 1937 sich 3 mit einer Neutrophilie von über 80% befanden. Einige Autoren (ALDER) vermuten, daß die Neutrophilie ein Charakteristikum der ersten Krankheitstage sei, um später allmählich einer Lymphocytose Platz zu machen. Auch wir konnten feststellen (nicht publizierte Tabelle), daß die Neutrophilen im Laufe der ersten Woche Tendenz haben, abzunehmen; diese Regel läßt aber sehr viele Ausnahmen zu.

Wenig charakteristisch verhalten sich die *Eosinophilen* (Tabelle 21). In nur etwa 20% der Fälle waren sie in normaler oder gar erhöhter Menge vorhanden; in mehr als $\frac{2}{5}$ der Fälle fehlten sie vollständig, besonders in den tödlich endenden Fällen.

Für die *Monocyten* (Tabelle 22) läßt sich überhaupt keine Regel aufstellen. Die Fälle mit erhöhter und mit erniedrigter Zahl gruppieren sich symmetrisch

Tabelle 22. Die prozentuale Beteiligung der Monocyten bei 248 Poliomyelitisfällen des Kinderspitals Zürich 1936 und 1937.

Monocyten in %	Zahl der Fälle		
	absolut	%	
0	2	16	vermindert
0,5— 2	4		
2,5— 4	33		
4,5— 6	46	55	leicht vermindert normal leicht vermehrt
6,5— 8	46		
8,5—10	45		
10,5—12	30	29	vermehrt
12,5—14	20		
14,5—16	14		
16,5—18	4		
18,5—24	4		

beidseits der Normalwerte, auf welche die meisten Fälle entfallen. Stellt man auf das Blutbild ab, so trifft für die P. die Feststellung GLANZMANN'S nicht zu, daß bei den U.V.-Krankheiten die Infektionsabwehr dem lymphatischen Apparat und den Monocyten übertragen werden.

Im Gegensatz zur Schwere der Erkrankung ist die *Senkungsgeschwindigkeit der Roten* in 41% der Fälle normal oder gar vermindert, in ebenso vielen Fällen leicht erhöht und nur bei 16% war sie höher als 15 Strich.

Die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit nimmt — allerdings mit zahlreichen Ausnahmen — mit der Schwere der Erkrankung zu.

Überblicken wir die hämatologischen Veränderungen, bei der P., so fällt die Geringfügigkeit derselben auf, obwohl es sich um ein recht schweres und akutes Krankheitsbild handelt. Es dürfte dies damit zusammenhängen, daß das ultrafiltrierbare P.-Virus sich nur in den lebenden Zellen und nicht in der extra-

cellulären Flüssigkeit aufhält, also im Gegensatz zu den Bakterien mehr Gewebs- als humorale Veränderungen bewirkt.

Wie aber die vielen Ausnahmen mit einer ausgesprochenen neutrophilen Leukocytose erklären? Wir fanden sie einerseits bei den schweren, oft tödlich endenden, andererseits bei zwar benigne verlaufenden, aber mit toxischen Symptomen einhergehenden Fällen (Fall 43). Nun ist eine absolute und besonders eine relative neutrophile Leukocytose nicht nur ein Charakteristikum bestimmter bakterieller Infektionen, sondern auch des toxischen Zustandes, des „syndrome malin“ der Franzosen. Wir finden sie im Coma diabeticum, acetonæmicum, hypochloræmicum usw., auch wenn

Tabelle 23. Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten bei 121 Poliomyelitisfällen des Kinderspitals Zürich 1937.

Senkung der Erythrocyten nach 1 Stunde in Strich	Art des Verlaufes			Total	
	meningitisch	paralytisch	tödlich		
unter 3	1	1	—	2	vermindert
4—7	7	14	2	23	} 50 normal
8—10	13	12	2	27	
11—15	11	34	3	48	} 69 erhöht
16—20	7	5	3	15	
über 20	4	2	—	6	

weit und breit keine Infektion besteht. Ist es eine P., die zu einem toxischen bzw. prätoxischen Zustand führt, so wird auch sie mit einer neutrophilen Leukocytose einhergehen. Diese ist aber nicht für die auslösende P., sondern für den toxischen Zustand spezifisch.

b) Die Schweinehüterkrankheit

(Maladie des jeunes porchers, Molkereigrippe, Maladie de Bouchet).

Historisches. Diese eigentümliche, scharf umschriebene Krankheit ist seit etwa 25 Jahren in Savoyen unter verschiedenen Namen — maladie des laitiers, maladies des prussiers usw. — bekannt. Der erste, der seit 1914 sie eingehender studiert und mit dem Namen „pseudo-typho-méningite des porchers“ bezeichnet hat, ist der Landarzt HENRI BOUCHET. Nach ihm wird die Krankheit auch Maladie de Bouchet genannt. Die erste Beschreibung in deutscher Sprache stammt von A. MÜLLER 1932, der den Namen „Molkereigrippe“ vorschlug. Bald darauf folgte die Mitteilung URECHS, der die Krankheit als „Maladie des jeunes porchers“ bezeichnete. In der Käseerei von Moudon (Kt. Waadt) war sie als „Dengue des tommiers“ (Käser) schon vorher bekannt aber nicht beschrieben worden. Der Italiener PENSO, Rom, hatte bereits 1926 die Aufmerksamkeit auf diese eigentümliche Krankheit gelenkt. Er ist aber erst 1933 und 1935 an der Academia reale di Medicina in Rom an die Öffentlichkeit getreten und hat den Namen „Meningotyphus der Schweinehirten“ vorgeschlagen. Seither sind besonders in der Schweiz mehrere einschlägige Publikationen (ROCH und seine Schüler DEMOLE, WACKER, FATZER, ferner CHARLEUX, LÖFFLER 1936, STAEHELIN 1937, HADORN 1938) erschienen.

Ich persönlich habe einen sehr typischen Fall im Herbst 1936 beobachtet, den ich im Frühjahr 1937 kurz in der Gesellschaft der Ärzte von Zürich gezeigt habe und den ich hier als Paradigma in extenso mitteilen möchte.

Fall 48 (Abb. 17). W., Richard, J.-Nr. 6919/36, 18½ J. Seit 2 Jahren Metzgerlehrling. Es werden in der Metzgerei wöchentlich bis 6 Schweine geschlachtet. Scharlach, Masern, Varicellen und Mumpfschon überstanden. 3 Wochen vor der Erkrankung starker Schnupfen.

Am 25. 10. aus gutem Befinden plötzlich 39,7° axillar, Kreuzschmerzen, am 26. 10. stellt der Arzt die Diagnose Pneumonie rechts fest, mehr aus dem Aspekt und den Schmerzen beim Atmen als aus dem physikalischen Befund (einige Giemen). Hustet, aber fast kein

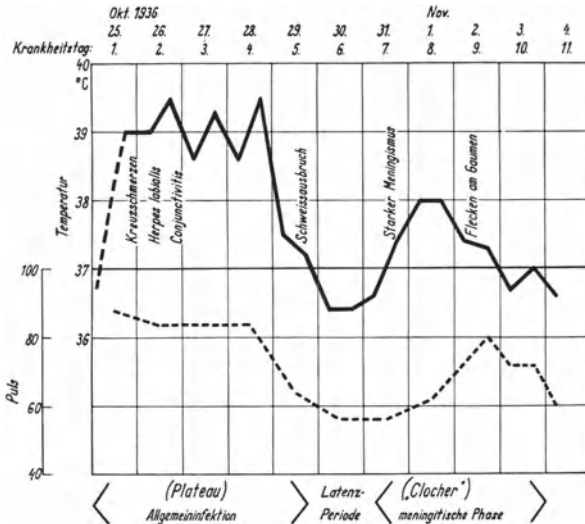


Abb. 17 (Fall 48). Biphasischer Verlauf der Schweinehüterkrankheit.

Schmerzen im Kreuz, die gegen das linke Bein ausstrahlen, der Rücken kann nicht mehr richtig gebeugt werden. Der Arzt denkt an P. und zieht mich zu.

Befund am 1. 11.: Vollständig bei Bewußtsein, Herpes labialis in Heilung, Zunge in der Mitte belegt, vorn hochrot, Rachen gerötet. Mittelstarke Conjunctivitis. Nackenstarre +, Kernig + bis ++, Aufsitzen mühsam, Knieküßphänomen ++, PSR und ASR ++, keine pathologischen Reflexe, BDR und Kremaster-R. +. Die Drüsen sind cervical gut erbsengroß, Muskulatur sehr kräftig, von normalem Tonus. Im

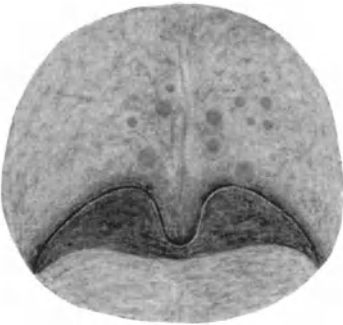


Abb. 18 (Fall 48). Rachen bei der Schweinehüterkrankheit.

Blute 10400 Leukocyten, 65% N. (III. Kl. 1,5, IV. Kl. 63,5), Eos. 0,5, Baso. 0,5, Mono. 2,5, Ly. 31, Plas-maz. 0,5%. Urin getrübt durch Spermabemischung. Die *L.p.* ergibt einen ganz deutlich opaleszenten Liquor, Pandy +, Nißl 1 Strich, 287 Zellen, meist Mononukleäre, G.E. 91 mg-%, Globuline 12 mg-%, E.Q. 0,15, Zucker 40 mg-%.

Spitalaufnahme am 2. 11. mit der Vermutungsdiagnose: Schweinehütermeningitis. Außer Schmerzen an der Punktionsstelle geht es bedeutend besser, ist viel munterer, fieberfrei, kann den Kopf gut bewegen. Appetit wieder gut. Die Konjunktiven sind noch stark gerötet. Am Lippensaum noch mehrere rundliche Flecken (Residuen eines Herpes). Am weichen Gaumen, nahe an der Grenze gegen den harten, mehrere linsen- bis stecknadelkopfgröße runde, rote, scharf gegen die Umgebung abgegrenzte, von einem gelblichen Saum umgebene Flecken (Abb. 18). Die vorderen Gaumenbögen sind gerötet, Rötung scharf nach vorne begrenzt, Tonsillen klein. Pirquet positiv. Lungen und Herz o. B., Milz nicht zu fühlen. Die Nackensteifigkeit ist vorbei, Spine sign noch schwach positiv, Kernig neg., kein Tschättern, keine Tympanie. Die Reflexe sind entschieden schwächer als am Vortag. Dermographismus ++ (roter Streifen mit breitem, weißem Hof). Im Blut: Hgb. 105 Sahli, Leukocyten 11000, N. 58% (alles IV. Kl.), Eos. 3%, Mono. 9%, Ly. 28%, Plas-maz. 2%, Senkung 14 Strich. Urin: Albumen, Aceton, Urobilinogen, Diazo neg.

Am 3. 11. fühlt sich Patient vollkommen wohl, steht zur Toilette auf.

Auswurf, der nie rostfarben ist. Im hochkonzentrierten Urin Albumen opaleszent, Urobilinogen neg., Zucker neg.

Am 27. 10. typischer *Herpes labialis* und *Conjunctivitis catarrhalis*. Nach einer hohen Kontinua von 4 Tagen bei einem Puls von nur 85—90, Ab-fieberung am 29. 10. Am Abend nach der Abfieberung profuser Schweißausbruch.

Am 30. 10. fieberfrei, voll-ständig wohl, Puls 55—60. Gegen Abend Kopfschmerzen, schlaflose Nacht.

Am 31. 10. sehr starke Kopfschmerzen, Bewußtsein aber klar. Im Urin Albumen neg. In der Nacht auf den 1. 11. Erbrechen, am folgen-den Morgen kann der Kopf nicht mehr bewegt werden,

4. 11. *Entlassung*: hustet noch ab und zu, sonst ganz beschwerdefrei, Spine sign neg., nur der Dermographismus ist noch stark positiv. Das Enanthem ist noch deutlich sichtbar, die Flecken am Gaumen erscheinen leicht hämorrhagisch, die Umgebung ist noch etwas stärker gerötet als am Vortag.

Kontrolle am 19. 11.: Habe immer noch gelegentlich Kopfschmerzen, z. B. beim Autofahren. Schlafe auffallend viel, bis zu 12 Stunden.

2. *Kontrolle* am 16. 1. 37: hat seit einem Monat die Arbeit wieder aufgenommen und ist wieder vollständig gesund.

Bereits am 1. 11. vermutete ich eine „Maladie des jeunes porchers“. Der Verlauf erlaubte, am 2. 11. die Diagnose mit Sicherheit zu stellen, obwohl man mitten in einer P.-Epidemie lebte, denn:

1. Der Fieberverlauf war für die Schweinehüterkrankheit absolut typisch. Sowohl MÜLLER als auch URECH betonen, daß das erste Stadium 4 Tage (selten 3—5) dauert und mit hohem Fieber mit höchstem Gipfel unmittelbar vor der Krise einhergeht. Das zweite oder meningitische Stadium dauert nur kurz, dafür ist es von heftigen Kopfschmerzen begleitet. Es besteht also auch ein Dromedartypus, aber das Dromedar schreitet nicht nach links, wie bei der P., sondern nach rechts (Abb. 15).

2. Es bestand ein Herpes labialis, eine Conjunctivitis und eigentümliche, leicht hämorrhagische Flecken am Gaumen, die URECH auch beschreibt (Abb. 18); alles Symptome, die bei der P. nicht vorkommen.

3. Es bestand im Gegensatz zur Tachykardie der P. eine ausgesprochene Bradykardie während beider Phasen der Krankheit, wie sie URECH und ROCH auch beschreiben.

4. Es waren die epidemiologischen Bedingungen für die Diagnose Schweinehüterkrankheit gegeben, nämlich Jünglingsalter und Beschäftigung mit Schweinen. Allerdings blieb unser Fall in dem betreffenden Dorf vereinzelt, während sowohl MÜLLER als auch URECH von kleineren Epidemien unter den Zöglingen von Molkereischulen berichten.

Nach PENSO soll die Inkubationszeit zwischen 15 und 30 Tagen schwanken. Gelegentlich geht der eigentlichen Erkrankung (dem Plateau) eine Prodromalphase mit Appetitlosigkeit, Verstopfung, Kopfweh, Müdigkeit voraus. Meistens setzt die Krankheit plötzlich ein mit hohem Fieber, Kreuzschmerzen, Conjunctivitis, Husten, Albuminurie, gelegentlich Exanthem. Man denkt wie in unserem Falle an eine croupöse Pneumonie. Diese schwere Phase der Allgemeinerkrankung dauert 3—5 Tage. Es folgt eine Latenzperiode von 1—2 Tagen, und dann erst kommt die meningitische Phase, die aber nur wenige Stunden bis Tage dauert und mit heftigen Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Meningismus einhergeht. Da die meningitische, zweite Phase kurz dauert, spricht man von einem „Clocher“ (Kirchturm) im Gegensatz zum „Plateau“, zur Continua der ersten Phase der Allgemeinerkrankung.

Systematische Liquoruntersuchungen liegen von WEHRLIN vor; der Autor fand typische Liquorveränderungen (lymphocytäre Zellvermehrung bis 1400) erst im zweiten Fieberschub. Eiweiß- und Druckveränderungen können ganz fehlen; in schweren Fällen kann eine leichte Eiweißvermehrung und eine leicht positive Goldsolreaktion bereits in der ersten Phase, wenn auch schwächer als in der zweiten sich einstellen. Die L.p., wirkt sehr günstig auf die meningitischen Symptome ein. Im Blute findet man eine mäßige Leukocytose.

Diagnostisch wichtig ist das Auftreten bei jungen Männern, die mit Schweinen zu tun haben, und zwar nach PENSO mit Schweinen, die mit Molkereiprodukten gemästet werden und an Durchfall leiden. „Es ist möglich“, schreibt ROCH, „daß die Krankheit auch von Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt, wahrscheinlicher aber durch irgendeinen Parasiten übertragen wird.“ Da die Krankheit auch im Winter vorkommt, dürften die Fliegen als Überträger nicht in Betracht kommen. Der Erreger ist noch nicht isoliert worden, dagegen ist es dem Italiener PENSO, den Franzosen DURAND, GIROUD, LARRIVÉ und MESTRALLET und den Schweizern GEORGI, PACHE und URECH gelungen, mit Patientenblut, das am 4. Krankheitstage entnommen wurde, Schweine, Katzen, Ratten und Wiesel krank zu machen. Es gelang auf diese Weise auch die Übertragung von Mensch zu Mensch (in der Absicht, eine ungefährliche Fiebertherapie bei gewissen Psychosen durchzuführen), und es zeigte sich dabei, daß die Inkubation 6—12 Tage die Dauer der Krankheit 3—21 Tage beträgt und daß die M. inkonstant ist. Das Virus findet sich im Blute, Urin und Stuhl, gelegentlich auch im Liquor.

Wie bei der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit kann der typische Phasenverlauf verwischt sein. HADORN hat mehrere Fälle beschrieben, wo die meningitischen Erscheinungen sofort einsetzten, also die erste Phase scheinbar übersprungen wurde. Ja, noch mehr: bei der künstlichen Übertragung auf Mensch und Tier zeigte es sich, daß wohl das Fieber, nicht aber die M. konstant ist. Es gibt also neben dem vollentwickelten Bilde noch *inapparente Formen*, die aber gut immunisieren. Ältere Hirten und Molkereiarbeiter bleiben deswegen verschont, weil sie entweder früher das volle Krankheitsbild, ohne daß es diagnostiziert wurde, durchmachten, oder inapparent immunisiert wurden. Bei Kindern ist die Krankheit noch nie diagnostiziert worden, wohl weil man nicht daran denkt. In unserm Falle 50 könnte es sich um eine atypisch verlaufende Form bei einem 8jährigen Buben gehandelt haben; der Verlauf war aber so wenig charakteristisch, daß ich vorzog, den Fall vorläufig mit der wenig sagenden Diagnose „idiopathische, gutartige, mononukleäre Meningitis“ zu versehen.

c) Die idiopathische, gutartige, mononukleäre Meningitis.

Ich habe die M. bei der HEINE-MEDINSCHEN und bei der Schweinehüterkrankheit vorweggenommen, weil sie als ätiologisch gut faßbare Krankheiten sich von den idiopathischen Formen abtrennen lassen. Zweifelsohne wird es in Zukunft möglich sein, vor allem durch den Nachweis von besonderen Viruseigenschaften (Tierpathogenität, immunserologisches Verhalten usw.) noch mehr besondere Formen abzutrennen. Als eine solche scharf umschriebene Form ist vielleicht heute schon die mäusepathogene *Choriomeningitis lymphocytaria Armstrong* zu betrachten. Im Sammelbecken der sog. idiopathischen, gutartigen (mononukleären) U.V.M. verbleiben aber noch so viele Formen, daß wir ihnen ein besonderes Kapitel widmen müssen.

Geschichte. Weit zurück kann die Geschichte der idiopathischen, gutartigen, abakteriellen M. nicht reichen, da noch vor wenigen Jahrzehnten eine Trennung von den bakteriellen gar nicht möglich war. Wohl einer der ersten, der über eine Meningitis cerebros spinalis pseudoepidemicus schrieb, war BABINSKI 1907. Dann folgten Publikationen aus Paris über die Epidemie von heilbarer lymphocytärer M. (LAUBRY, WIDAL, GUILLAIN). NETTER u. a. dachten schon damals, daß das

P.-Virus im Spiele sei. ROCH dagegen glaubt, daß es sich damals in Paris eher um die meningitische Form der iktero-hämorrhagischen Spirochätose (s. S. 428) gehandelt habe und lehnt die Identität der Pariser Epidemie mit der „akuten gutartigen, lymphocytären M.“ der Jahre 1924—32 ab. Seit der berühmten Pariser Epidemie von 1910 sind in der französischen Literatur immer wieder Fälle von gutartiger, akuter M. (COMBY, NETTER, HUTINEL, ESCHBACH usw.) berichtet worden. Jedoch sind nach ROCH erst die Fälle von MAURIAC in Bordeaux von 1917/18 als Formen einer besonderen Krankheit, die epidemisch während anderthalb Jahrzehnten die ganze Welt überziehen sollten, aufzufassen. Von 1920 an häufen sich die Mitteilungen: in der deutschen Schweiz die von Stross (Berner Epidemie 1924), dann die wichtige, eingehende Studie WALLGRENs 1925, der den Namen „gutartige aseptische M.“ einführt und mit einem Male auch im deutschen Sprachgebiet die Krankheit aktuell machte. Unzählige Publikationen sind seither in allen Weltteilen erschienen. Ich begnüge mich damit, die Länder mit einigen Autoren zu zitieren, wo die Krankheit bisher beschrieben worden ist:

Australien

ALLEN u. SPENCER 1935

Argentinien

SILBERSTEIN 1931 (3 Fälle beobachtet)

COSTA-BERTANI 1932 (1 Fall)

Brasilien

LANGE 1932 (1 Fall)

DE MATTOS 1931 (1 Fall)

BASTOS 1933 (7 Fälle)

Belgien

BRUYNOGHE 1930

DE STELLA 1934

Canada

ROUSSEAU 1931 (1 Fall)

Cuba

CHEDIAK 1932

GRÜN 1922—31 (19 Erwachsene)

Deutschland

HAESSLER 1928 (12 Fälle)

HOCH 1928 (2 Fälle)

SIEVERS 1930

SCHIFF 1930

BODE 1930

DUBBERSTEIN 1930 (3 Fälle)

ECKSTEIN 1930—31 (20 Fälle)

HERZ 1931 (3 Fälle)

HASSMANN 1932 (15 Fälle)

KECHT 1932 (1 Fall)

HOESCH 1933—34 (9 Fälle)

LANGE 1935 (12 Fälle)

(Österreich)

SCHLESINGER 1924 (kleine Epidemie)

SCHNEIDER 1927—31 (66 Fälle)

Dänemark

KRABBE 1919—1928 (8—11 Fälle)

ANDERSEN u. WULFF 1916—1928 (35 Fälle)

England

GIBBENS 1931 (3 Fälle)

BRAITHWAITE u. INNES 1931 (13 Fälle)

GORDON 1931 (1 Erwachsener)

GOWAR 1931 (2 Erwachsene)

RANKIN 1931 (2 Fälle)

COLLIS 1935 (2 Fälle)

Frankreich

FERRU 1926—30 (3 Fälle)

JACOB 1925 (2 Fälle)

LEMIERRE 1923—26

PAGNIEZ

LAUBRY

APERT

HANNS 1929

LERI u. LIÈVRE 1930 (5 Fälle)

BERNARD u. FRÉMAUX 1930 (1 Fall)

DEREUX 1930 (3 Fälle)

CORDIER 1930 (1 Fall)

GRAVIER 1931 (1 Fall)

FOURNAUD 1923—31 (6 Fälle)

APERT 1931 (2 Fälle)

LE BLAYE 1931 (4 Fälle), 1932 (1 Fall),
1934 (1 Fall)

COCHEZ u. FICHET 1933 (5 Fälle)

CHARLEUX 1933 (4 Fälle)

WEISSMANN-NETTER 1933 (5 Fälle)

RATHÉRY 1934 (1 Fall)

MAIRE u. BLOCH 1935 (3 Erwachsene)

JOSIPOVICI 1935 (2 Fälle)

TERRIEN 1936

MOLLARET 1937

PELLE u. MASSOT 1937

ROGER u. PALLAS 1937

RODIER 1937

Griechenland

LIVIERATO u. SIMONETO 1931—34 (11 Fälle)

Italien

- RAPISARDI 1923 (1 Fall)
 MAGGESI 1924—26 (4 Erwachsene)
 GORINI 1930 (1 Fall)
 PREBIL 1931 (2 Fälle)
 FORNARA 1931
 COMPANACCI 1932 (2 Fälle)
 CANTONE 1932 (2 Fälle)
 MORETTI 1934 (3 Fälle)
 ZANOTTO 1935 (1 Fall)

Japan

- KANEKO-AOKI
 MASE (zitiert nach ROCH)
 AKASAWA 1934

Jugoslawien

- JOVANOVITSCH u. RUDIVITSCH 1930 (2 Soldaten)
 RISTITSCH 1932 (4 Fälle)
 TODOROVITSCH 1935 (12 Fälle)

Marokko

- MEERESSMANN 1923—29 (2 Fälle)

Niederl.-Indien

- UJLAKI 1935

Polen

- KOWARSKI 1924—25 (25 Fälle)
 ZANDOWA 1931

Rumänien

- HAGI PRASCHIV u. VISINEANU 1930 (2 Fälle)
 KITZULESCU u. HOROWITZ 1933 (1 Fall)
 GRACOSKY 1936 (10 Fälle)

Rußland

- MARGULIS 1926—27 (15 Fälle)
 TSCHERKASOFF u. MERSON 1934 (4 Fälle)
 KAPLAN 1935 (5 Fälle)

Schweiz

- REH 1920
 STOSS 1924
 ROCH, MARTIN u. MONEDJIKOWA 1930 (7 Erwachsene)
 GAUTIER u. PEYROT 1931 (1 Fall)
 TURRETTINI u. CHOISY 1930 (1 Fall)
 GLANZMANN u. HELLER 1936

Skandinavien

- ANTONI 1924
 WALLGREN 1925
 GÜNTHER 1930
 LICHTENSTEIN 1931 (40 Kinder)
 NORDWALL 1924—31 (11 Soldaten)
 USTVEDT 1923 (22 Fälle Oslo)

Spanien

- LOPEZ ALBO 1934 (2 Fälle)

Tschechoslowakei

- HARASKA u. KRAUSS 1924
 ANTOS 1932 (27 Fälle in Brünn)
 GROSSER 1933 (29 Fälle in Brünn)

Türkei

- HILMI 1933 (15 Fälle)

U.S.A.

- VIETS u. WATTS 1928/29 (5 Fälle), 1934 (9 Fälle)
 ABRAMSON 1928—33 (8 Erwachsene)
 ARMSTRONG u. DICKENS 1935 (4 Erwachsene)
 HERNANDEZ 1935
 GINSBURG 1935
 DICKENS 1931 (4 Fälle)

Ungarn

- MOLNAR 1935
 v. DOLESCHALL u. PAUL 1935 (31 Fälle)
 BERKESY 1931 (10 Fälle)

Es ist auch im Rahmen einer Monographie für die Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde ganz ausgeschlossen, auf all die zitierten und nicht zitierten Arbeiten einzugehen und die recht bunte Kasuistik, die keineswegs unter einen Hut zu bringen ist, zu sichten. Über den *Namen* der Krankheit ist man sich noch keineswegs einig. Je nach dem oder den Symptomen, die dem betreffenden Autor am charakteristischsten erscheinen, hat er jeweils den Namen geprägt. Bald ist es der akute Verlauf, bald die Gutartigkeit, bald der Liquorbefund, wie die Klarheit, die Lymphocytose, die Sterilität, bald das epidemische Auftreten, welches als etwas Besonderes in die Augen springt. ECKSTEIN spricht von *M. serosa epidemica*, WALLGREN von *M. aseptica benigna* oder von *M. aseptica acuta*, ANDERSEN und WULFF von *M. acuta serosa idiopathica benigna*, MAURIAC von „heilbare Form der akuten *M. mit Lymphocytose des Liquors*“, ROCH von *M. lymphocytaria benigna acuta*. Ich halte den Namen *idiopathische, gutartige mononukleäre M.* beim heutigen Stande unseres Wissens für den besten. Mit *idiopathisch* will ich nur unsere Unkenntnis über die Ursache betonen, man könnte ebensogut von *kryptogenetisch* sprechen. Das Adjektiv „*mononukleär*“ ist „*lymphocytär*“ vorzuziehen, da im Meningo-

gramm sich keineswegs alle Mononukleären als Lymphocyten entpuppen. Ja, die Monocytoiden (wahrscheinlich Histiocyten) können gegenüber den Lymphocyten überwiegen. In den meisten Fällen kann man noch das Epitheton „akut“ hinzufügen, daneben gibt es subakut und vielleicht auch chronisch verlaufende Formen, die sich nicht immer scharf von den akuten abtrennen lassen.

Aus obiger Literaturzusammenstellung geht hervor, daß die idiopathische, gutartige, mononukleäre M. seit 1910, besonders aber seit 1923, in der ganzen zivilisierten Welt gehäuft diagnostiziert wird. Es muß geradezu auffallen, daß gerade an den Orten, wo sie besonders eingehend studiert wurde, so in Paris 1910 und 1911, Gotaburg 1925, (WALLGREN) und Leipzig (HÄSSLER) 1928 und 1933, zuerst an eine neue Krankheit gedacht wird; in den späteren Publikationen aber werden Zweifel wach, ob es sich nicht nur um die meningitische Form der P. gehandelt habe. Gerade dadurch, daß WALLGREN 1925 über eine neue Infektionskrankheit des zentralen Nervensystems schrieb, also das sui generis der Krankheit betonte, und durch seine 6 Punkte (S. 508) eine schärfere Charakterisierung versuchte, bewirkte er, daß mit einem Schläge die Aufmerksamkeit der ganzen Welt geweckt wurde, so daß vielfach WALLGREN als der Entdecker der „gutartigen, aseptischen M.“ gilt. Wie unsicher jedoch die Absonderung einer Krankheit sui generis nur auf Grund klinischer Symptome ohne den Nachweis eines besondern ätiologischen Faktors ist, geht sehr schön aus der Tatsache hervor, daß 5 Jahre später GÜNTHER, ein Schüler WALLGRENs, die Vermutung äußert, „daß es sich in einem Teil dieser Fälle um abortive P. handelt . . . indessen . . . muß man weiterhin daran zweifeln, ob alle Fälle durch das P.-Virus hervorgerufen werden . . . Für die Annahme einer andern meningitiserzeugenden Krankheit als Ursache in diesen Fällen fehlt indessen jede positive Stütze“. COMBY kommt ebenfalls 1938 zum Schluß, daß alle als idiopathische, gutartige M. beschriebenen Fälle poliomyelitischer Herkunft seien, und daß es ein Rückschritt bedeute, sie als etwas sui generis aufzufassen.

Auch uns ist es ähnlich ergangen. Bei der Durchsicht unserer Krankengeschichten, welche die Diagnose M. aseptica tragen, habe ich eine ganze Reihe von Fällen gefunden, die einerseits einen biphasischen Fieberverlauf, andererseits präparalytische Symptome aufwiesen, wie Nackenschlaffheit, leichte Paresen besonders der motorischen Kopfnerven, Schwäche der Hände, Ungleichheit der Reflexe, Nabelwandern usw. Heute würden wir diese Fälle als abortive Formen der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit auffassen.

Mit der Behauptung, daß viele der von uns mit der Diagnose M. aseptica usw. versehenen Fällen der letzten Jahre Abortivformen einer P. sind, will ich nicht gesagt haben, daß eine oder mehrere gutartige, mononukleäre M. als Krankheit sui generis nicht existieren. Bevor wir an ihre Charakterisierung und Abgrenzung herangehen, seien einige typische Fälle geschildert:

α) Die idiopathische, gutartige, mononukleäre Meningitis mit akutem Verlauf.

Fall 49. S., Alfred, J.-Nr. 4213/35 (Kurve Schweiz. med. Wschr. 1938, 930). Am 10. 4., also ganz außerhalb der P.-Zeit, allerdings auch außerhalb der Zeitspanne der „Meningite lymphocytaire aigue“, die nach ROCH 1924 begann und 1932 zu Ende ging, wird bei uns ein 6jähriger Bauernbub eingeliefert, der in der Nacht vom 9./10. 4. akut mit Fieber bis 40°, Erbrechen, Zähneknirschen und heftigen Kopfschmerzen erkrankt war. Der einweisende

Arzt denkt an Genickstarre. Auch wir finden bei dem benommenen Knaben eine ausgesprochene Nackenstarre, er kann wie ein Brett am Kopf hochgehoben werden. Zu unserm Erstaunen ergibt die Blutuntersuchung eine Leukopenie und die L.p. nur einen ganz leicht getrübbten Liquor, in dem sich auch kulturell weder bei uns noch im Hygiene-Institut Mikroorganismen nachweisen lassen. Nach dem Stehen scheidet sich ein feines Fibringerinsel ab, Pandy und Nonne (+), 535 Zellen, fast ausschließlich Mononukleäre, Zucker 64 mg-%. Nach wenigen Tagen ist das schwere Krankheitsbild behoben, obwohl zwischen dem 12. und 14. Tag die Symptome wieder leicht aufflackern, kann der Knabe am 11. 5. vollständig geheilt entlassen werden. Kurz vor der Entlassung im Liquor noch 29 Mononukleäre, Pandy \pm .

Fall 50. S., Ettore, J.-Nr. 91/38, 8¹⁰/₁₂ J. (Abb. 19). Vater Bauernknecht. Der Knabe gehe oft zu den Schweinen des Nachbarn, mit denen er „boxe“. Noch nie ernstlich krank.

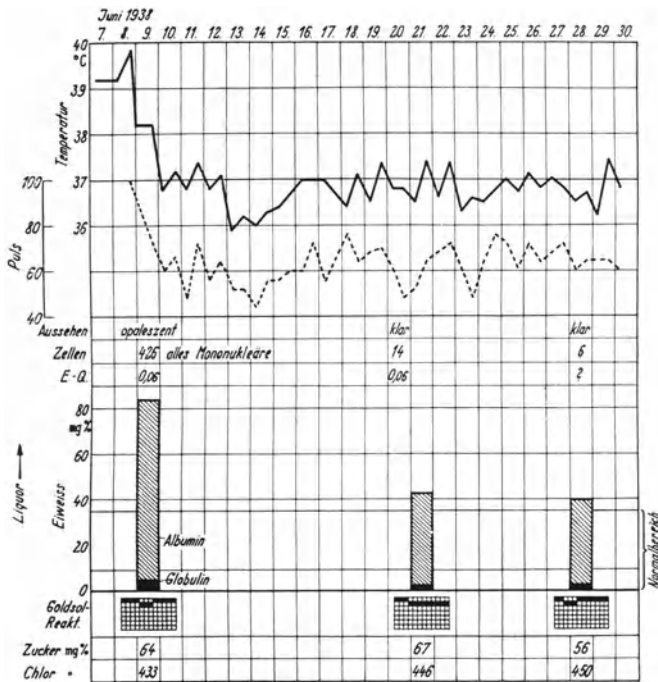


Abb. 19 (Fall 50). M. idiopathica benigna mononuclearia acuta familiaris.

Am 7. 6. morgens 39°, den ganzen Tag Erbrechen, Kopfweh, es wird ein halbdünner Stuhl entleert. In der Nacht unruhig, nie benommen.

Am 8. 6. 39,2° axillar, *Einweisung* ins Spital als Meningitis. Abends 39,8°, Puls um 100, sieht nicht schwer krank aus. Sitzt frei auf, kann die Knie küssen, jedoch nur mit Anstrengung, keine Nackenschlafheit, Nackenstarre angedeutet, Brudzinski neg., Kernig \pm , Muskeltonus o. B., keine Schädeltympanie; Drüsen eher klein, sicher keine Speicheldrüenschwellung. Rachen kaum gerötet, leichte Stomatitis erythematopultacea, Zunge dicht weißlich belegt. Milz neg. Reflexe o. B. Urin o. B.

Verlauf. 9. 6. Leichtes Kopfweh, Conjunctivitis catarrhalis. Am Gaumen 3—4 scharf begrenzte, gut stechnadelkopf- bis linsengroße, rote Flecken (wie bei der Schweinehüterkrankheit), Nackenstarre noch angedeutet. Senkung 8 Strich, Leukocyten 8900, Neutro. 73,5% (III. Kl. 6, IV. Kl. 67,5), Eos. 1,5%, Mono. 8,5%, Ly. 15%, Plasmaz. 1,5%. Keine Nackenschlafheit, keine Paresen. Trotzdem werden vorsichtshalber 40 ccm P.R.-Serum intravenös gespritzt.

10. 6. abgefielert; auffallend ist der langsame Puls (bis 48 hinunter).

11. 6. Katarrhalischen Erscheinungen zurückgegangen, Conjunctivitis bedeutend besser, rote Flecken am weichen und harten Gaumen blässer, unscharf begrenzt; leichte Gingivitis. Die meningitischen Symptome sind verschwunden.

Am 30. 6. geheilt entlassen.

Typisch ist der Liquorbefund: starke initiale Mononukleose mit mäßiger Eiweißvermehrung — und zwar ausschließlich des Albumins. Zuckerwert eher hoch. Rasche Rückkehr zu normalen Verhältnissen.

Fall 51. S., Verena, J.-Nr. 145/38, 2 J. (Abb. 20). Schwester des Ettore (Fall 50). Am 14. 6. etwas Katarrh. Am 17. 6., also 10 Tage nach Erkrankung des Bruders, setzt mehrmaliges Erbrechen und Müdigkeit ein, 39°. In der Nacht unruhig, Erbrechen.

Am 18. 6. den ganzen Tag matt, schläfrig, viel erbrochen, 39,5°, greift viel an den Kopf (Kopfschmerzen!). *Spitaleinweisung.*

Befund: blaß, mißmutig, sitzt frei auf, jedoch mit deutlich steifer Wirbelsäule, Spine sign ++, Nackenstarre ++, stärker als beim Bruder, keine Nackenschlaffheit, kein Nabelwandern, keine Adynamie, keine Schädeltypanie, Konjunktiven nicht gerötet. Tonsillen und weicher Gaumen gleichmäßig gerötet, keine Flecken. Reflexe o. B. Relative Pulsverlangsamung.

20. 6. Meningitischen Symptome noch stark ausgesprochen; viel mehr mitgenommen als der Bruder. Im Blute 10900 Leucocyten, N. 33% (III. Kl. 2, IV. Kl. 31), Mono 11,5%, Ly. 52,5%, Plasma 3,5%, Senkung 9 Strich. Kann noch stehen und gehen, keine Nackenschlaffheit.

22. 6. 2. L.p. ergibt blutigen Liquor; im Hygieneinstitut wurden damit Mäuse intracerebral geimpft, ohne daß sie irgendwie darauf reagieren.

24. 6. Endlich fieberfrei, Nackenstarre noch ++, sitzt gelegentlich von selbst auf.

12. 7. Geheilt entlassen.

Der Liquor ist im Anfang identisch wie beim Bruder, nur ist die Zell- und Eiweißvermehrung weniger stark. Dem längeren und schwereren Verlauf entsprechend ist am 11. Krankheitstag die Vermehrung der Mononukleären noch ausgesprochen und die des Eiweißes hat sogar noch stark zugenommen, so daß die sonst kaum veränderte Goldsolkurve stark positiv wird; zum Teil eine Nachwirkung der blutigen L.p. vom 22. 6.

Differentialdiagnose. In allen diesen 3 Fällen ist die Diagnose einer idiopathischen, gutartigen, mononukleären, akuten M. durchaus berechtigt. Gegen eine *abortive P.* spricht das Fehlen epidemiologischer Beziehungen: weder im April 1935 noch im Juni 1938 sind in der Umgebung unserer Patienten Fälle von HEINE-MEDINSCHER Krankheit aufgetreten. Ferner setzt die M. plötzlich mit hohem Fieber ein ohne biphasischen Verlauf (Dromedartypus) der Fieberkurve, und schließlich ließen sich niemals präparalytische oder paralytische Symptome nachweisen, was im Fall 51 angesichts der langen Dauer der meningitischen Phase auffällig ist. Bei den Geschwistern S. (Fall 50 und 51) kam epidemiologisch am ehesten eine *M. parotidea* in Frage, da in der gleichen Gegend von uns und vom einweisenden Arzt mehrere Fälle von Parotitis mit und ohne M. gesehen wurden. Die Mutter versicherte uns aber, daß bei beiden Kindern

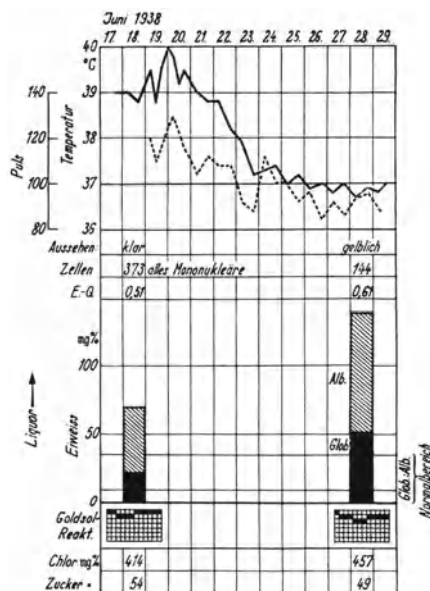


Abb. 20 (Fall 51). M. idiopathica benigna mononuclearia acuta familiaris.

nie eine Speicheldrüsenschwellung bestanden habe. Auch sprachen die Conjunctivitis, die Gingivitis und im Fall 50 die für die Schweinehüterkrankheit, nicht aber für die *M. parotidea* typischen Gaumenflecken, ferner die Inkubationszeit von 10 Tagen gegen eine Parotitis epidemica.

Im Fall 50 dachten wir deswegen an Schweinehüter-M., weil der Knabe mit den Schweinen des Nachbars „geboxt“ hatte. Dagegen sprach das Alter und das Fehlen der pneumonieartigen Vorkrankheit, welche allerdings nach HADORN gelegentlich ausbleiben kann. Was uns aber veranlaßte, die Diagnose fallen zu lassen, war der Ausbruch der gleichen Erkrankung bei der 2jährigen Schwester, die angeblich nie mit Schweinen zusammen gekommen war. Nun soll die Schweinehüterkrankheit nicht oder nur ganz ausnahmsweise von Mensch zu Mensch, sondern immer nur vom kranken Schwein auf den Menschen übertragen werden können.

Dagegen sind in allen 3 Fällen die von WALLGREN aufgestellten 6 Punkte zur Abgrenzung der akuten, aseptischen *M.* erfüllt:

1. Akuter Beginn mit deutlichen meningitischen Symptomen.
2. Meningitische Veränderungen der Spinalflüssigkeit, schwankend zwischen nur unbedeutender Vermehrung der einkernigen Zellelemente und Trübung durch Leukocyten.
3. Steriler Liquor sowohl bei direkter Untersuchung, als auch bei Kultivierung.
4. Relativ kurzer Verlauf, gutartig, ohne sekundäre Komplikationen.
5. Fehlen einer nachweisbaren Ätiologie sowohl in Form von lokalen Affektionen (Otitis, Trauma usw.), als auch in Form einer allgemeinen Erkrankung (akute oder chronische Infektionskrankheiten).
6. Fehlen von epidemiologischen Beziehungen zu einer *M.* erzeugenden Infektionskrankheit.

Bei einem akuten Beginn mit *M.* werden wir eine „idiopathische, gutartige, mononukleäre *M.*“ und beim *Dromedartypus des Fieberverlaufs* eher eine HEINE-MEDINSche Krankheit diagnostizieren, jedoch mit Vorbehalten, denn wir kennen in der Schweinehüter-M. eine U.V.M., die sicher nichts mit der HEINE-MEDINSchen Krankheit zu tun hat, und trotzdem einen, wenn auch besonderen Dromedartypus aufweist. Ferner finden wir in der Regel bei der *M. parotidea* ebenfalls einen biphasischen Verlauf (Abb. 25), indem die erste Phase der Speicheldrüsenerkrankung, die zweite dem meningitischen Schub entspricht. Andererseits kann in einem erheblichen Prozentsatze der Fälle auch die HEINE-MEDINSche Krankheit akut mit der *M.* einsetzen (s. S. 480).

In einem von BERNARD, DREYFUSS, SÉE und MORIN beschriebenen Falle (9jährig) bildete sich das meningitische Krankheitsbild mit massiger Liquor-lymphocytose urplötzlich aus und hielt etwa 3 Wochen an. Die Autoren sprechen deswegen von einer „forme hyperlymphocytaire d'emblée“ der idiopathischen gutartigen *M.*

Mit den *liquordiagnostischen Kriterien* ist nicht viel anzufangen. Die idiopathische, gutartige mononukleäre *M.* weist schon in den ersten Tagen eine Mononukleose des Liquors auf, während bei der *P.* meist die Polynukleären überwiegen; jedoch haben wir mehrfach bei einwandfreien, schweren *P.* schon am 1. und 2. Tag eine Mononukleose gefunden und andererseits geben WALLGREN,

PETTE, VOGT u. a. an, daß auch bei der idiopathischen M. in den ersten Krankheitstagen die Polynukleären überwiegen können. Wie bei allen U.V.M. sind die Eiweißwerte nur wenig erhöht und die Goldsolkurve nur wenig verändert. Erst im weitem Verlauf steigen sie bei der P. an, was man als eine Äußerung der Mitbeteiligung der Nervensubstanz auffassen könnte. Bei der idiopathischen, mononukleären M. sollte demnach dieser Anstieg ausbleiben (Fall 50), da die Erkrankung nur die Meningen belegt, ohne sich in die Nervensubstanz festzubeißen. Leider entspricht diese theoretische Erwartung nicht immer den Tatsachen, wie Abb. 20 lehrt.

Entsprechend der Vielgestaltigkeit der Verlaufsformen findet man im *Blut* bald eine Leukocytose, bald normale Werte; ebenso ist die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten bald normal (PETTE), bald stark beschleunigt. VOGT fand bei der Entfieberung eine kräftige Eosinophilie von 7—9%.

Die gleichen Schwierigkeiten wie bei der Abgrenzung der idiopathischen M. von der abortiven P. bestehen gegenüber der *Encephalitis acuta*. In unsern eben erwähnten Beispielen (Fall 49, 50 und 51) fehlen zwar irgendwelche paralytischen, präparalytischen oder andern Symptome einer Mitbeteiligung der Nervensubstanz. Dies ist auch für die meisten Fälle der Literatur die Regel, jedoch erwähnen fast alle Autoren (WALLGREN, GÜNTHER, GROSSER usw.) vereinzelte Fälle mit leichten Paresen besonders der Kopfnerven. LESNÉ und BOQUIEN sprechen von einer Dualität der Krankheit, von einer rein meningitischen und einer encephalo-meningitischen Form, die aber alle Übergänge zueinander aufweisen können. Umgekehrt geht ECKSTEIN so weit, die aseptische M. und die Encephalitis acuta für ein und dieselbe Krankheit aufzufassen. In der Tat finden sich auch unter unsern Encephalitisfällen solche, wo die meningitischen Symptome durchaus im Vordergrund stehen, und zwar sowohl während der Epidemie von Encephalitis epidemica von Economo, die im Kinderspital in den Jahren 1920—1924 zur Beobachtung kam, als auch später, zur Zeit, da die Encephalitis acuta besonders häufig auftrat. Folgende Fälle mögen dies belegen:

Fall 52. L., Jean, J.-Nr. 5221/20, 7 J. 10. 8. Erbrechen, spielte weiter. 11. 8. wieder Erbrechen, Schwindel. 12. 8. Fieber, Brechdurchfall, bettlägerig. 13. 8. wieder Erbrechen, Bewußtsein verloren, Augen verdreht, Zuckungen in den Gliedern, Ptosis, starke Nackenstarre.

15. 8. *Spitaleinweisung*. Diagnose: Encephalitis lethargica oder M. tbc. *Befund*: Hochgradige Nackenstarre, starker Opisthotonus, Kernig +, Ptosis beidseits, links stärker als rechts, Pupillen eng, reagieren gut, kein Strabismus, leichte Facialispause links; Abdomen kahnförmig eingezogen. Starke Hypertonie (Katalepsie): der aufrecht gehobene Arm bleibt bis 20 Sekunden in dieser Stellung. PSR ++, BDR +. Im Blute 10700 Leukocyten, 55.3% N., 0,6% Baso, 3,9% Mono, 40,2% Ly. Die *L.p.* ergibt einen Druck von etwa 10 cm. Liquor klar, Nonne +, Nißl 2 Strich, $62\frac{2}{3}$ Zellen. Temperatur 37,7°, Puls 120. Pirquet negativ. *Verlauf*: Rasche Abfieberung, allmähliches Zurückgehen des Opisthotonus und der Nackenstarre.

2. 9. Geheilt entlassen.

Fall 53. D., Josef, J.-N. 229/25. Kommt am 13. 7. in die Poliklinik wegen Erbrechen. Temperatur 38,1°, Tonsillen groß, gerötet, ohne Belag.

14. 7. Hohes Fieber, bei Bewußtsein, redet aber fast gar nichts, bohrt den Kopf in die Kissen, schreit bei Berührung. Urinmenge minimal, stark verstopft.

15. 7. *Einweisung* als M. Liegt ganz apathisch im Halbschlaf, Sensorium zeitweise getrübt, linkes Augenlid hängt herab, Facialispause links, Maskengesicht, Nackenstarre ++. beim Aufheben fällt der Kopf schlaff nach hinten (Nackenschlaffheit), PSR ++, allgemeine Adynamie. Temperatur 38,2°, Puls 125.

Verlauf. Rasche Abfieberung. Im Blute 10500 Zellen, 68,3% N. (II. Kl. 2, III. Kl. 2, IV. Kl. 65,3), Eos. 1%, Mono. 3,3%, Ly. 26,7%, Plasmaz. 0,7%.

17. 7. *L.p.* Druck 8 cm Hg, also stark erhöht, Pandy +, Nonne +, Nißl $\frac{1}{2}$ Strich, 39 Zellen, davon 42% Mono- und 58% Polynukleäre, Zucker 99 mg-%, kein Spinnwebgerinnsel. Das Allgemeinbefinden ist etwas besser, schläft aber viel, gibt gut Antwort, Sprache noch verschwommen. Vorübergehend Zuckungen an Händen und Beinen.

18. 7. Bewußtsein ganz frei, Sprache deutlicher, Nackenstarre noch stark ausgeprägt, Brudzinski und Kernig +, Nackenschlaffheit noch positiv.

20. 7. Geht besser. *L.p.*: Druck nicht erhöht, Liquor klar, kein Spinnwebgerinnsel, Nißl $\frac{1}{2}$ Strich, Pandy neg., 28 Zellen, nur Mononukleäre, Zucker 72 mg-%.

22. 7. Alle meningitischen Symptome sind verschwunden, einzig die Nackenschlaffheit ist noch angedeutet.

19. 8. Geheilt entlassen; minimale Facialisparesse, Reflexe noch gesteigert. Der Tierversuch mit dem Liquor auf Tbc. fällt neg. aus.

In beiden Fällen 52 und 53 treten neben den meningitischen die Augensymptome in den Vordergrund, welche für die Encephalitis lethargica typisch waren, aber schon 1925, obwohl während des ganzen Jahres nur 9 Fälle von P. im Kinderspital behandelt wurden, vermuteten wir im Falle 53 eine encephalitische Form der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit. Die allgemeine Adynamie (Nackenschlaffheit) und die Facialisparesse sprachen sehr zugunsten einer Polioencephalitis, die Ptosis jedoch eher dagegen, da Augenmuskellähmungen bei der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit sehr selten sind. Solche Fälle zeigen, wie schwierig die Abgrenzung einer Encephalitis acuta von einer aseptischen M. und einer P. werden kann. KNAUER konnte in einigen Fällen von „akuter aseptischer M.“ mit dem Liquor auf der Kaninchencornea keine Keratitis erzeugen und schließt daraus, daß das „Encephalitisvirus ätiologisch bei der akuten aseptischen M. nicht in Frage komme.“

Auch die akute epidemische Encephalitis in St. Louis vom Sommer 1933 und 1937 erzeugte meningitische Liquorveränderungen wie die idiopathische U.V.M. (HEMPELMANN). Treten die encephalitischen Symptome in den Hintergrund, so kann die Differentialdiagnose schwierig werden.

Ähnliche Schwierigkeiten türmen sich bei der Differentialdiagnose zwischen aseptischer M. und *sekundärer Form einer U.V.M. auf*. Ein klassischer Mumpf ist leicht zu erkennen. Schwieriger wird die Diagnose, wenn die Parotitis inapparent oder abortiv verläuft und nur die M. in Erscheinung tritt (M. parotidea sine parotitide), oder wenn die M. zu einer Zeit ausbricht, wo die nicht beachtete Parotisschwellung schon abgeklungen ist. Nun ist die Parotitis eine leicht zu erkennende Erkrankung; die diagnostischen Schwierigkeiten werden um so größer, je weniger charakteristisch die primäre Krankheit ist. Schließlich, wenn diese so verschwommen wird wie etwa eine Febris herpetica oder eine Grippe usw., dann wird die Unterscheidung von der primären, idiopathischen M. als Krankheit sui generis kaum noch möglich. Nur noch der biphasische Verlauf wird für die Diagnose „sekundäre M.“ verwertet werden können.

Nicht alle M., die in den Sammeltopf der idiopathischen benignen M. vereinigt sind, verlaufen in der typischen Weise wie unsere Fälle 49—51. Zum Beispiel beschreibt LANGE eine Epidemie von 12 Fällen des Sommers 1935 in Breslau, wo die Erkrankung akut mit tiefer Ohnmacht, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber, gelenkrheumatischen Erscheinungen einsetzte, schwere Liquorveränderungen erzeugte (bis 4000 Zellen, vorwiegend Polynukleäre,

Eiweißvermehrung, stark positive Goldsolreaktion vom M.- und Paralysetypus) und mit Anisochorie, Kleinhirnsymptomen, Reflexungleichheiten, Stauungspapillen und Leukopenie einherging. Mangels einer andern Etikettierung müssen wir auch diese schweren Fälle zu den idiopathischen rechnen. Man sollte sie aber eher zu den subakut verlaufenden Formen zählen, mit denen sie in vielfacher Beziehung ähnlich sind.

Sondern sich die LANGESchen Fälle durch die Schwere der Symptome von der gewöhnlichen idiopathischen M. ab, so fällt die von MAGNUSSON beschriebene Form durch die Geringfügigkeit der klinischen Symptome auf. MAGNUSSON hätte diese „*subklinische Form*“ gar nicht entdeckt, wenn er nicht auf einer Keuchhustenabteilung systematisch lumbalpunktiert hätte, in der Absicht, die BAYERSchen Befunde von regelmäßigen, entzündlichen Liquorveränderungen bei Pertussis zu kontrollieren. Diese BAYERSchen Befunde, die von seinem Lehrer DEGKWITZ bestritten werden, konnte MAGNUSSON nicht bestätigen (s. S. 458). Dagegen fand er im Verlauf von $1\frac{1}{2}$ Monaten (vom 9. 12. 1936 bis 21. 1. 1937) bei 7 Kindern, die einen kurzen, 2tägigen Fieberschub mit leichten Kopfschmerzen durchmachten, einen deutlich entzündlich veränderten Liquor (22—237 Zellen, davon 0—62% Polynukleäre, Pandy +). Der Autor glaubt nicht, daß diese Liquorveränderungen mit dem Keuchhusten etwas zu tun haben, er hält vielmehr eine Superinfektion mit einer abakteriellen spezifischen M. mit noch unbekannter Ätiologie für wahrscheinlicher.

Eine ähnliche Epidemie in einer geschlossenen Anstalt (17 Erkrankte unter 400 Insassen) hat TOOMEY 1936 beschrieben; die M.-Symptome waren etwas stärker ausgesprochen als bei den MAGNUSSONSchen Fällen.

β) Die idiopathische, gutartige M. mit subakutem Verlauf.

Noch schlimmer steht es mit der Differentialdiagnose der subakut verlaufenden Formen. Während bei den akuten Formen vorwiegend die P., die Encephalitis acuta und die sekundären U.V.M. differentialdiagnostisch in Frage kommen, müssen wir bei den subakut verlaufenden vor allem an die M. tbc. und an Ausläufer eitriger Meningokokken-M. denken. Aus unserer Kasuistik von etwa einem halben Dutzend Fällen (s. auch Fall 63 S. 530) seien nur folgende zwei näher geschildert:

Fall 54. R., Margrit, J.-Nr. 1247/38, $6\frac{3}{4}$ J. (Abb. 21). Vater 1921 wegen Lungentbc. in einem Sanatorium. Pat. hatte früher Masern, Pertussis, Varizellen, Scharlach durchgemacht. Seit einigen Wochen blaß und appetitlos.

Am 5. 11. Nacken- und Rückenschmerzen, Fieber, Brechreiz.

6. 11. Nachts sehr unruhig, phantasiert zeitweise, Zunahme der Nacken-, Rücken- und Bauchschmerzen, $38,3^{\circ}$, Pollakisurie. Als P.-Verdacht ins Spital eingewiesen.

Befund. $39,5^{\circ}$, Puls 145, Sensorium frei, leichte Anisokorie, die rechte Pupille ist weiter als die linke. Amoß- und Spine sign +, Nackenstarre und Kernig angedeutet, BDR ++, PSR fehlen oder nur zeitweise schwer auslösbar, ASR \pm . Grobe Kraft der Hände normal, keine Schädeltympanie, keine Nackenschlaffheit. Die L.p. ergibt einen opaleszenten Liquor.

Verlauf. Pirquet neg. WaR. im Blut und Liquor neg. Augenhintergrund o. B.

8. 11. sehr affektlabil, meningitische Symptome noch deutlich, gar keine präparalytischen Zeichen.

12. 11. Seit einem Tag abgefielert, erbricht immer wieder.

17. 11. Allgemeinbefinden wesentlich besser. Nackenstarre, Kernig, Brudzinski, Spine sign, immer noch positiv, PSR immer noch schwer auslösbar und nur nach Jendrasic.

29. 11. Nach der gestrigen L.p. ist auch der letzte Rest von Meningitis verschwunden.

10. 12. scheinbar geheilt entlassen. Daheim ist sie sehr schreckhaft, leidet an Pavor nocturnus, ermüdet rasch, klagt über Schmerzen in den Beinen, deswegen

14. 12. *Wiederaufnahme.* Temperatur 39°, Nackenstarre neg., Kernig ±, PSR ±, ASR ++, BDR ++. Im Liquor immer noch ausgesprochene Eiweißvermehrung, Pandy ++, Tryptophanreaktion (+).

Verlauf. Rasche Abfieberung. Die Anisokorie ist zeitweise wieder sehr deutlich.

20./21. 12. Neuer Fieberschub bis 38,4°. Im Blute starke lymphatische Reaktion mit sehr jungen Zellen der lymphatischen Reihe (bis zu Lymphoblasten) mit starker Blaufärbung

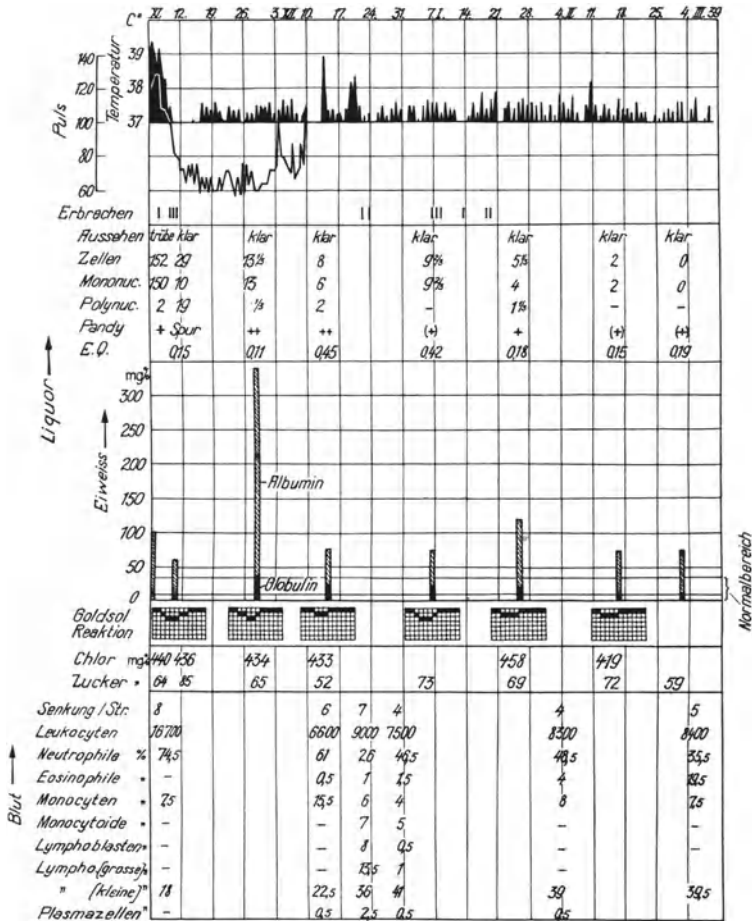


Abb. 21 (Fall 54). Subakut verlaufende idiopathische benigne mononukleäre M. mit Rezidiv. Rasch abklingende lymphatische Blutreaktion nach dem Rezidiv.

des Protoplasmas; das Blutbild gleicht durchaus demjenigen des *PFEIFFERSchen Drüsenfiebers*. Fast alle Drüsen sind palpabel, allerdings meist nur linsengroß, so auch die Mastoidal- und Nuchaldrüsen, Milz und Leber nicht vergrößert. Am 27. 12. fällt die *HANGANATIUS-DEICHERSche* Reaktion neg. aus.

Am 29. 12. ist der Blutstatus wieder fast völlig normal, die lymphatische Reaktion ist verschwunden.

18. 1. 39. Konsultation mit dem Neurologen Dr. *KATZENSTEIN*: Pupillen jetzt gleich, Reaktion o. B., rohe Kraft rechts leicht herabgesetzt, PSR nur mit Jendrassic schwach auslösbar, ASR hingegen lebhaft. Babinski rechts +, besonders nach Summation, Gang etwas breitbeinig, beim Gehen schwingt der rechte Arm gar nicht; Stuart Holmes +.

Dr. KATZENSTEIN vermutet eine Encephalomeningitis mit meningitischer Beteiligung, Lokalisation sehr fraglich, möglicherweise im Cerebellum oder im Bereich der linken Großhirnhemisphäre.

26. 1. Anisochorie wieder deutlich, Babinski rechts noch positiv.

5. 3. Wurde bis vor wenigen Tagen im Bett behalten, ist wieder ganz munter geworden. PSR noch schwer auslösbar, Babinski nicht mehr positiv, Anisochorie verschwunden. Steht auf.

Epikrise: akuter, fieberhafter Beginn, langsames Abklingen der meningitischen Symptome, wobei bei abnehmender Zellzahl der Eiweißgehalt zunächst noch stark zunimmt. Bradykardie in der Rekonvaleszenz. Nach 3 Monaten bestehen noch neurologische Mikrosymptome (Anisochorie, Abschwächung der PSR, unsicherer Gang, Babinski rechts). Das Blutbild zeigt im Beginn der Erkrankung, wohl als toxisches Symptom (s. S. 499), eine auffallende neutrophile Leukocytose (12400 Neutrophile absolut). Im Laufe der Rekonvaleszenz tritt unter Fieber ein für PFEIFFERSches Drüsenfieber typisches Blutbild auf, das aber nur wenige Tage anhält.

Es handelt sich also um eine subakute idiopathische, mononukleäre M. mit mikrosymptomatischer Beteiligung verschiedener Hirnabschnitte. Im Gegensatz zur P. fanden wir nie Adynamie (präparalytische Symptome). Die rasch vorübergehende lymphatische Reaktion in der Rekonvaleszenz berechtigt nicht, von einer M. bei Drüsenfieber zu sprechen (s. S. 533).

Fall 55. P., Hans, J.-Nr. 5783/30, 9 J. Immer gesund bis Mitte Dezember 1929. Da wird er allmählich müdig, appetitlos, schwitzt hie und da nachts. Der Arzt konstatiert 38° und rasch abklingende Albuminurie. Am 28. 12. Urin wieder trüb, braunrot (bluthaltig), hohes Fieber, Nackensteifigkeit, vorübergehendes Schielen.

Anfangs Jan. 1930 wieder besser, nach 3 Wochen kein Urinbefund mehr, dagegen ist die Nackensteifigkeit unverändert und von Mitte Januar an zunehmende Kopfschmerzen. Ende Januar neuer Temperaturschub bis 39°.

Spitalaufnahme am 3. 2. Ernährungszustand reduziert: 21,5 kg bei 131,5 cm Länge, also etwa 6 kg untergewichtig. Macht einen schwer kranken Eindruck, ist aber völlig bei Bewußtsein. Temperatur 37,8° rectal, Puls 115. Kahnbauch. Drüsen kaum vergrößert. Milz und Leber negativ. Nackenstarre und Kernig +, Brudzinski angedeutet, keine Schädeltympanie, Andeutung von Anisokorie. Sehnenreflexe rechts leicht herabgesetzt, BDR und Kremaster-R. lebhaft, Babinski links angedeutet, sonst neurologisch nichts Besonderes. Dermographismus ++. Im Urin Albumen Spur, Diazo neg., Urobilinogen neg., im Sediment Leukocyten +, Erythrocyten +, vereinzelte hyaline Zylinder. Augenhintergrund o. B. WaR. neg. Ohrspiegelbefund o. B. Im Blute Hgb. 55 S., Leukocyten 12900, N. 67% (III. Kl. 1, IV. Kl. 66), Eos. 0,5%, Mono 3,5%, Ly. 29%, Senkung 18 Strich. Röntgenbilder der Lungen und der Wirbelsäule o. B.

Verlauf: die L.p. (s. Tabelle 24) vom 4. 2. bessert das Befinden und die meningitischen Symptome wesentlich. Der Urinbefund wird schon nach wenigen Tagen völlig normal. Im Serum Rest-N 44 mg-%, Eiweiß 9,78%, Cl. 355 mg-%. Man denkt an eine aseptische M., da der 2- und 10stündige Pirquet neg. ausfallen.

Am 10. 2. fällt dagegen der Mantoux (1 : 10000) stark positiv aus.

11. 2. 40,2°, flüchtiges, großfleckiges Erythem am Rumpf und Hals, Schmerzen in den Beinen, Erbrechen, Nackenstarre und Kernig viel intensiver, Zittern der Hände (tbc. Herdreaktion?).

12. 2. Der 10stündige Pirquet vom 6. 2. wird nachträglich positiv.

13. 2. Wieder abgefiembert. Im Urin Albumen neg., im Sediment noch vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten.

17. 2. Hat auf 24,4 kg zugenommen. Nackensteifigkeit und Kernig fast verschwunden.

18. 2. Mantoux $\frac{1}{10\ 000\ 000}$ noch deutlich positiv, Babinski links angedeutet. Blutbild: Hgb. 55 S., Leukocyten 10300, N. 47%, Eos. 3,5%, Baso. 2%, Mono. 4%, Ly. 43%, Plasmaz. 0,5%.

21. 2. Nackenstarre neg., Kernig noch angedeutet, Dermographismus ++.

Tabelle 24. Zusammenstellung der Liquorbefunde des Falles 55.

Datum	Druck in ccm H ₂ O	Aussehen	Pandy	Nonne	Zellen/ccm			Zucker mg-%	Wa	Tierversuch auf Tuberkel- bacillen
					absolut	Mono- nukle- äre in %	Poly- nukle- äre in %			
4. 2. 1930	22	leicht getrübt	+++	+++	701	fast 100		44		negativ
13. 2.	23	„ „	++	++	271	reichlich Ly. und Mono. und verein- zelt Poly- nukleäre				
25. 2.	22	fast ganz klar	+	+	61			41	neg.	negativ
12. 3.	22	klar	+	+	116	99	1	32		
26. 3.	18	„ „	—	—	41			59		negativ
10. 4.	20	klar, mit fein- sten weißen Fätzchen	+	±	22 ² / ₃	100	0	61		
23. 4.	20		+	—	18 ² / ₃	100	0			

28. 2. Konsultation mit dem Neurologen Prof. MINKOWSKI: Babinski links angedeutet, ASR gesteigert, links stärker als rechts, ziemlich starkes Zittern beim Positionsversuch links. Die Erscheinungen sind für einen Hirntuberkel zu gering, vielleicht dürfte es sich um eine toxische M. nach einer Infektionskrankheit, eventuell eine reaktive M. bei extracerebraler Tuberkulose handeln.

8. 3. Nervenstatus wie am 28. 2., dazu Nystagmus horizontalis, links stärker als rechts. Romberg neg.

24. 3. 27,5 kg, sehr lebhaft. Außer der Anisochorie und dem leichten Nystagmus kein neurologischer Befund mehr.

29. 3. Steht auf.

25. 4. geheilt entlassen, 28,2 kg. PSR und ASR beidseits fast neg., Babinski neg., Dermographismus +, Pupillen klein.

Kontrolle am 8. 12. 1936: 16j. kräftiger Bursche, hat nie mehr Kopfschmerzen gehabt. PSR lebhaft, Pupillen o. B.

Dreimal habe ich diesen Fall in der Klinik vorgestellt, zuerst als subakute, aseptische M., dann als M. tbc., schließlich wieder als idiopathische, gutartige, subakute mononukleäre M. unbekannter Ätiologie. Tbc.-Bacillen ließen sich im Liquor auch durch den Tierversuch nicht nachweisen. Die neurologischen Mikrosymptome lassen an eine allerdings geringfügige Mitbeteiligung der Nervensubstanz wie im Falle 54 denken (subakute Encephalomeningitis), über die Ätiologie können wir aber nichts aussagen.

Ähnliche Fälle sind von TAILLENS, GLANZMANN und HELLER, OLMER u. a. mitgeteilt worden. Im OLMERSchen Fall machte die 26jährige Patientin während mehreren Monaten Fieberschübe von 5—15 Tagen Dauer durch, dreimal mit meningitischen Symptomen, Liquorlymphocytose (bis 18 Lymphocyten) und Vermehrung des Albumins bis auf 1,5⁰/₀₀. HANNS und MONIATTE haben ebenfalls einen Fall publiziert, der 2 Wochen Kopfweh, Schwäche, Konstipation zeigte, dann stellten sich immer deutlichere meningitische Symptome ein, die in ein Präkoma übergingen; im Liquor 260 Lymphocyten, 60 mg-% G.E., 80 mg-% Zucker, 700 mg-% NaCl. Nach 6 Tagen klangen die schweren Symptome ab, Heilung. Ob die von BLOEDORN beschriebenen 2 Fälle von subakut verlaufender M. mit mehreren 1000 Zellen nicht eher zu den bakterienarmen M.

gehören, läßt sich nicht entscheiden. GLANZMANN und HELLER konnten in ihrem Falle (13jähriges Mädchen mit immer wiederkehrenden M.-Schüben während $3\frac{1}{2}$ Monaten) mit einer Pyrifereinjektion eine endgültige Besserung erzielen. Neuerdings hat VOGT über weitere 4 Fälle von chronisch (besser subakut) verlaufender benigner, lymphocytärer M. berichtet; er hält sie für nosologisch identisch mit den akuten Formen, der Verlauf hänge von der Reaktionsweise des Organismus ab.

Ich zweifle nicht daran, daß solche subakut verlaufende gutartige M. häufiger sind als es nach dem Studium der Literatur erscheint. Da man diagnostisch noch völlig im Dunkeln tappt, werden Fälle, die in kein Schema passen, ad acta gelegt, wie es mit mehreren unserer Fälle auch geschah. Vorläufig bleibt uns nichts anderes übrig, als diese Fälle unter die subakuten, idiopathischen, benignen, mononukleären M. einzureihen, da sie ätiologisch noch völlig ungeklärt sind.

Es ist wahrscheinlich, daß auch *chronische Formen* der M. ungeklärter Ätiologie vorkommen, die man vorläufig mit dem gleichen Rechte wie die subakuten zu den chronischen, idiopathischen, mononukleären M. rechnen könnte. Auch wir verfügen über Beobachtungen chronischer, abakterieller Reizzustände der Meningen, so bei Hydrocephalus, langsam wachsenden Hirntumoren (Fall 18), Encephalitis disseminata mit Übergang in multiple Sklerose (Fall 19), Meningoencephalitiden usw. In unseren Fällen ließ sich schließlich eine besondere Ursache für den Liquorbefund nachweisen, so daß wir sie nicht als idiopathisch zu bezeichnen brauchen.

Untersuchung über den Erreger der idiopathischen benignen, mononukleären Meningitis. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, durch den Nachweis eines besonderen Erregers ätiologisch faßbare Krankheiten sui generis aus dem Sammeltopfe der sog. idiopathischen M. herauszuholen. Züchtungen auf den verschiedensten Nährböden, Komplementablenkung, Agglutination, Übertragung auf Laboratoriumstiere usw. sind versucht worden. Ich beschränke mich auf die Aufzählung der noch dürftigen, positiven Resultate.

ECKSTEIN und Mitarbeitern gelang es einige Male, durch suboccipitale Injektion des Liquors von M. aseptica-Kranken bei Affen eine fieberhafte Erkrankung mit Ataxie und bulbären Symptomen zu erzeugen. Die Autopsie ergab eine Meningoencephalitis. Ich glaube, daß es sich in einzelnen der ECKSTEINschen Fälle um abortive P. gehandelt hat; insbesondere müssen wir heute die 2 Fälle von ECKSTEIN, HOTTINGER und SCHLEUSIG 1931 von letal endender M. aseptica eher als bulbäre Formen der P. auffassen.

HISSARD gelang es mit dem Liquor einer 29jährigen, an gutartiger lymphocytärer M. erkrankten Frau, durch Injektion in die vordere Augenkammer eines Kaninchens eine Keratitis, Iritis und Encephalitis zu erzeugen. Der Liquor dieses Tieres erwies sich im Auge eines zweiten als virulent; der Fall ist jedoch vereinzelt geblieben, der Autor selbst ventiliert die Möglichkeit einer Herpes-Virus-Infektion. Auch KANO, KIMURA und ISOTANI konnten mit dem Liquor von M. aseptica-purulenta-Patienten beim Kaninchen Encephalitis erzeugen.

Größere Tragweite haben die Entdeckungen ARMSTRONGS (1930—35) und seiner Mitarbeiter TRAUB, RIVERS, SCOTT usw., daß gewisse Formen der Chorio-M. lymphocytaria durch ein mäusepathogenes U.V. mit spezifischen

Antikörpern erzeugt werden. Die Krankheit scheint bei der Maus auch spontan vorzukommen, gewöhnlich in latenter Form, weswegen Mäuseversuche mit großer Vorsicht gedeutet werden müssen. Eine gute Zusammenfassung unserer Kenntnisse über das ARMSTRONGSche Virus findet sich im American Journal of the medical Association 1937 (ARMSTRONG und WOOLEY). Das Virus ist pathogen für Affen, Meerschweinchen, Mäuse und weiße Ratten. Beim Affen treten schwere Erscheinungen nur bei intracerebraler Impfung auf; nach subcutaner Injektion des Virus werden Affen und Mäuse immun gegen die intracerebrale Applikation. Wird das Virus mit dem Serum immuner Affen gemischt, so ist es auch bei intracerebraler Injektion nicht mehr pathogen (Neutralisation). Auf Grund des Antikörpernachweises im menschlichen Serum kommen die Autoren zum Schluß, daß die klinische Einheit „aseptische M.“ verschiedener Ätiologie sei. Besonders im Kindesalter soll die ARMSTRONGSche M. selten sein. DICKENS (Diskussionsbemerkung) konnte zeigen, daß der Mäuseschutztest zu Beginn der Erkrankung negativ ist und erst nach 2 Wochen im Patientenblute positiv wird.

BAIRD und RIVERS haben 1938 Blut und Liquor von 65 auf akute aseptische M. verdächtigen Fällen an Mäusen und Meerschweinchen (direkte Impfung, Isolierung des Virus und Neutralisationstest) geprüft. Auch sie konnten zeigen, daß nicht alle Fälle durch das ARMSTRONGSche Virus der Chorio-M. hervorgerufen wurden, auch wenn der klinische Verlauf identisch war. Dies deckt sich mit unserer Auffassung der Vielheit der ätiologischen Faktoren bei der sog. idiopathischen mononukleären M.

Angesichts der Gutartigkeit der experimentellen Erkrankung beim Affen versuchten LÉPINE, MOLLARET und KREIS 1937 ihre pyretogene und meningotrope Wirkung therapeutisch bei gewissen neurologischen Krankheiten auch beim Menschen auszunützen. Injizieren sie U.V.-haltiges Material (Mäusehirn-emulsion) subcutan, so gehen fast alle Versuchspersonen an. Sie reagieren mit 2—3tägigen Fieberschüben, Leukopenie und Mononukleose; der letzte Fieberschub geht oft mit einer klinisch und liquordiagnostisch (bis 800 Lymphocyten) nachweisbaren meningitischen Reaktion von 2—3 Tagen Dauer einher. Die Krankheit läßt sich von Mensch zu Mensch durch intramuskuläre Injektion von 25 ccm Blut übertragen. Im Gegensatz zum U.V.-haltigen Blut ist der Liquor nur einige Tage vor dem meningitischen Schub infektiös, um rasch nach Erscheinen der Lymphocyten wieder steril zu werden. Das Serum der geheilten Individuen besitzt neutralisierende Eigenschaften gegen das Virus dieser Chorio-M.

Auch FINDLAY, ALCOCK und STERN haben neuerdings in England eine mäusepathogene Form der lymphocytären M. beschrieben, die aber durch den langen Verlauf, das Erlöschen der Reflexe, das Auftreten von Lähmungen und Harnretention, sich wesentlich von den eigentlichen aseptischen M. unterscheidet.

Selbstverständlich haben diese Publikationen uns veranlaßt, bei mehreren unserer Fälle von aseptischer M. der letzten Jahre Mäuseversuche im Hygieneinstitut Zürich (Prof. MOOSER und GRUMBACH) ausführen zu lassen. Sie fielen regelmäßig negativ aus. Wir können daraus nur schließen, daß der Liquor unserer Fälle der letzten 2 Jahre auf der Höhe der mononukleären Reaktion nicht mäusepathogen war, was bei einer U.V.M. eigentlich nicht verwunderlich ist.

Statistik der Poliomyelitis, aseptischen Meningitis, akuten Encephalitis usw. des Kinderspitals Zürich. In Anbetracht des Versagens sowohl der klinischen als auch der ätiologischen Kriterien zur Differenzierung der verschiedenen Formen der U.V.M. und ihre Abgrenzung von der P. und Encephalitis, haben wir gemeinsam mit GOLDSMITH den Versuch unternommen, statistisch etwas weiter zu kommen. Diese Statistiken habe ich bereits an der Tagung der südwestdeutschen Kinderärzte 1935 in Freiburg i. B. gezeigt. Heute möchte ich mit vermehrtem Material und geschärfteren Augen noch einmal auf sie zurückkommen. Die folgenden 3 Statistiken (Abb. 22—24) umfassen das Krankengut des Kinderspitals vom Jahre 1911 (Übernahme der Direktion durch Prof. E. FEER) bis 1937 bzw. 1938. Die Statistik ist aufgebaut auf die bei der Entlassung der Patienten gestellte Diagnose. Ich habe bereits erwähnt, daß eine Reihe von M. aseptica-Fällen bei der späteren Durchsicht der Krankengeschichten als abortive P. gedeutet wurden, in der Statistik figurieren sie immer noch unter den M. aseptica. Ferner wurden zweifellos früher encephalitische und sogar bulbäre Formen der HEINE-MEDINSchen Krankheit noch zur Encephalitis acuta gerechnet, während wir heute, nachdem die „Kopfwanderung“ der HEINE-MEDINSchen Krankheit uns geläufig geworden ist, dies nicht mehr tun. Noch im Herbst 1933 zweifelten wir, ob die sporadischen, akut verlaufenden Bulbärparalysen zur HEINE-MEDINSchen Krankheit zu rechnen seien. Erst der pathologisch-anatomische Befund und vor allem der einwandfreie, positive Affenversuch durch LEVADITI in Paris ausgeführt (BAMATER) gab uns die Sicherheit, daß diese außerhalb einer P.-Epidemie auftretenden Bulbärparalysen zur HEINE-MEDINSchen Krankheit gehören.

Angesichts der Wandelbarkeit der Erscheinungsformen der neurotrophen U.V.-Krankheiten und der zum Teil dadurch bedingten Unsicherheit in der Abgrenzung der P. einerseits und der idiopathischen, benignen M. und Encephalitis acuta andererseits, sind die hier gegebenen statistischen Zahlen cum grano salis zu genießen. Dafür bieten sie den Vorteil eines einheitlich beobachteten großen Spitalkrankengutes.

Die HEINE-MEDINSche Krankheit, die seit 1911 immer wieder sporadisch auftrat, hat seit 1929 und besonders seit 1936 nicht nur eine gewaltige Zunahme erfahren, sondern auch den Charakter verändert. 1928 tritt zum erstenmal die cerebrale Form auf. Vor 1932 handelt es sich nur um isolierte oder mit Extremitätenlähmungen kombinierte Facialisparesen. Seit 1932 treten dazu die Bulbär- und in den letzten 2 Jahren auch die rein encephalitischen, mit Koma, Krämpfen und Hemiplegie einhergehenden Formen auf, und zwar epidemisch

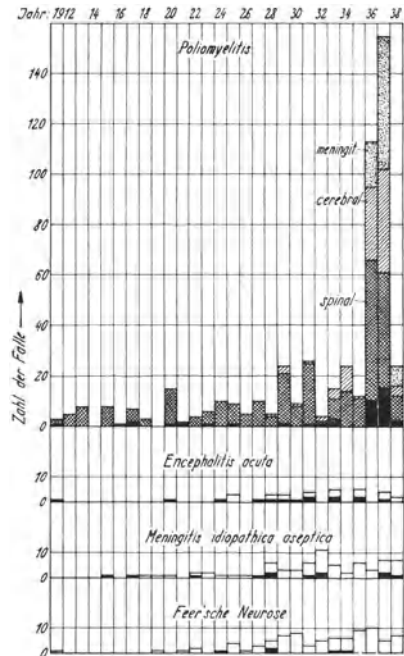


Abb. 22. Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik nach Jahren geordnet (schwarz, Todesfälle). Kinderspital Zürich 1911—1938.

so eng mit der typischen P. verknüpft, daß an einer Zusammengehörigkeit nicht mehr gezweifelt werden kann. 1937 wurden nicht weniger als 41 Fälle mit cerebralen Lähmungen von 102 überhaupt gelähmten Patienten beobachtet. Andererseits treten die rein meningitischen Formen erst in den letzten 3 Jahren auf der Tabelle in Erscheinung und 1937 machen sie bereits etwa $\frac{1}{3}$ sämtlicher Fälle aus. Diese gewaltige Zunahme ist weniger auf eine Änderung des Krank-

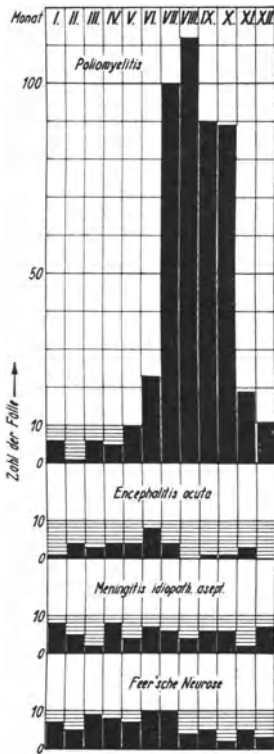


Abb. 23. Morbiditätsstatistik nach den Monaten des Spital-eintrittes der frischen Fälle. Kinderspital Zürich 1911—1937.

heitsverlaufes zurückzuführen als vielmehr auf die frühzeitige Diagnosestellung durch die besser unterrichteten einweisenden Ärzte. Unter den meningitischen Fällen von 1937 finden sich einige mit so stark ausgeprägten meningitischen Symptomen, daß sie wahrscheinlich ins Spital eingewiesen worden wären, auch ohne daß der Arzt an eine P. gedacht hätte. Wenn wir sogar 1937 gelegentlich die Entscheidung nicht treffen könnten, ob es sich um eine idiopathische gutartige mononukleäre M. oder um eine abortive P. handelte, ist es mehr als wahrscheinlich, daß in früheren Jahren, wo die meningitische Form der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit uns noch wenig geläufig war, die Diagnose aseptische M. viel häufiger gestellt wurde. Trotzdem ist es auffällig, daß Maxima der M. aseptica-Diagnose gerade in den Jahren 1932, 1935 und 1938 mit Minima von P. zusammenfallen. Dies rührt zum Teil davon her, daß in P.-armen Jahren die Diagnose M. aseptica eher gestellt wird: es werden einerseits mehr abortive P.-Fälle als M. aseptica gedeutet und andererseits weniger M. aseptica für abortive P. gehalten.

Seit dem Auftauchen der Encephalitisepidemie von ECONOMO 1920 und ihrem Verschwinden 1924 sind fast jedes Jahr mehrere Fälle von Encephalitis acuta beobachtet worden. Auf der Tabelle sind nur die idiopathischen eingetragen, nicht die sekundären nach Masern, Vaccination usw. ECKSTEIN (s. auch S. 509) hat die Vermutung geäußert, daß ein und dasselbe U.V. die gutartige idiopathische mononukleäre M., welche gelegentlich mit Facialis-, Accessorius- und anderen Paresen einhergeht, und die Encephalitis acuta, die häufig meningitische Symptome aufweist, auslöse. Unsere Alters- (Abb. 24) und Monatsstatistiken (Abb. 23) zeigen jedoch gewisse, wenn auch kleine Divergenzen, auf die ich aber angesichts der Mannigfaltigkeit der unter der Diagnose M. aseptica vereinigten Fälle nicht allzuviel Gewicht legen möchte. Nicht nur die a priori-Abneigung ohne triftigen Grund verschiedenartige Krankheitsbilder in einen Topf zu werfen, sondern vor allem die Tatsache, daß gut definierbare neurotrope Erkrankungen bekannter Ätiologie bald die Meningen (Parotitis epidemica), bald das Gehirn (Vaccinekrankheit), bald das Rückenmark (P.) mit Vorliebe befallen, halten uns ab, den unitarischen Gedankengängen ECKSTEINs zu folgen.

Auf Abb. 23 sind unsere Fälle nach den Monaten des Spitaleintritts eingetragen. Die P. ist eine Erkrankung der Sommer- und Herbstmonate, eine

Saisonkrankheit vom Impulstyp (DE RUDDER), während die bei uns beobachteten Fälle von *M. aseptica* ungefähr gleichmäßig über das ganze Jahr verteilt sind, ja in den Wintermonaten Dezember und Januar sogar ein kleines Maximum aufweisen. Andere Autoren (BERKESY, GÜNTHER, SCHNEIDER, VOGT, GÜTTINGER) fanden dagegen eine Häufung der *M. aseptica* wie der *P.* in den Sommermonaten. Vielfach dürfte es sich hier um abortive *P.* gehandelt haben. Heute glaube ich, daß auch viele unserer Fälle von sog. *M. aseptica* der Winter- und Frühjahrsmonate ebenfalls abortive *P.* waren, denn bei Durchsicht der einzelnen Krankengeschichten findet man auch im Winter häufig den Dromedartypus des Fieberverlaufes und präparalytische Symptome angegeben. Wie läßt sich diese relative Häufung der abortiven *P.*-Fälle in den Wintermonaten erklären?

Sicher ist, daß das *P.*-Virus in unserer Gegend irgendwie überwintern muß, denn wenn die HEINE-MEDINSche Krankheit an einem Orte ausgebrochen ist, so taucht sie während einer Reihe von Jahren, bis ein Großteil der Bevölkerung durchseucht ist, früher oder später im nachfolgenden Sommer in der gleichen oder in der Nachbargegend wieder auf; die *P.* wandert langsam per contiguitatem von Ort zu Ort. Das *P.*-Virus als obligater Zellparasit wird kaum überwintern können, ohne in einem Wirtsorganismus sich aufzuhalten und zu vermehren. Als Wirtsorganismus kommt bei uns nur der Mensch in Frage. Um das Überwintern der *P.* zu erklären, greife ich zur Hypothese, daß während des Winters die *P.* noch weiter flackert, aber meist nur in Form von inapparenten Fällen. Gelegentlich kann es aber auch im Winter zu einer Invasion des Zentralnervensystems kommen, dann aber bleibt es in der Regel beim meningitischen Stadium. Darum die scheinbare Häufung der idiopathischen *M. aseptica* im Winter. Nur ganz selten schreitet in der zweiten Winterhälfte die Krankheit bis zum paralytischen Stadium fort: so erlebten wir im März 1937 und wiederum im Februar 1938 völlig sporadisch je einen absolut sicheren Fall von *P.* mit Lähmung. Es gibt kaum eine andere Erklärung, als daß diese Kinder von inapparent Erkrankten angesteckt worden sind.

Ich stelle demnach die Hypothese auf, daß der Erreger der HEINE-MEDINSchen Krankheit auch während der Wintermonate bei uns vorhanden ist; er erzeugt aber im Winter und Frühjahr fast nur inapparente, gelegentlich einige meningitische und nur ganz selten paralytische Formen.

Mit dieser Hypothese stimmt unsere Beobachtung während der *P.*-Epidemie von 1937 überein, daß die abortiven Formen gegen den Winter zu immer häufiger wurden (ABEGG). Die Häufigkeitskurve zeigt 5 Gipfel, während im ersten Gipfel kaum $\frac{1}{6}$ der Fälle im meningitischen bzw. präparalytischen Stadium Halt machten, taten dies sämtliche 3 Fälle des letzten Gipfels.

Tabelle 25. Die 5 Häufigkeitsgipfel der Poliomyelitisepidemie von Zürich 1937.

Gipfel	1. 1.—24. 7.	2. 1.—8. 9.	3. 19.—25. 9.	4. 17.—23. 10.	5. 19.—25. 12.
Präparalytische Form	2	3	4	5	3
Paralytische Form . .	11	10	6	3	0

Der Einwand, daß zu Beginn der Epidemie die abortiven Fälle nicht diagnostiziert wurden, trifft kaum zu, da die Züricher Ärzte durch die große Epidemie des Vorjahres die *P.* gut kannten und durch Zirkulare und Vorträge auf

das Wiederaufflackern derselben reichlich vorbereitet worden waren. Übrigens hat GARD in der Epidemie von Eskilstuna 1935/36 die gleiche Zunahme der nicht-paretischen Formen gegen das Ende der Periode beobachtet. In den Epidemien im Distrikt Bohus 1936 waren die nicht-paretischen Formen schon im Beginn recht häufig, während der Hauptperiode geringer und am Ende der Epidemie wieder zahlreich.

Ähnliche Gedankengänge wie wir verfolgt BERKESY zur Erklärung einer Epidemie von „M. serosa“ in Szeget 1931. Er glaubt, daß sie hier durch ein weniger starkes P.U.V. ausgelöst wurde, im Gegensatz zu den nördlichen und südlichen Landesteilen, wo die P. viel bösartiger verlief.

Wir haben schließlich unsere Fälle nach dem Alter der befallenen Kinder zusammengestellt (Abb. 24). Die *Encephalitis epidemica* von *Economo* befällt mit Vorliebe, sofern unsere kleinen Zahlen den Schluß zulassen (auf der Abbildung weggelassen), das Schulalter. Im Gegensatz hierzu entfällt das Maximum der *M. idiopathica aseptica* auf das 1. Lebensjahr, ein zweites, kleineres Maximum prägt sich um das 8. Jahr aus. Bei der Kleinheit der Zahl könnte ein Zufall im Spiele sein. Wahrscheinlich aber weist der diskontinuierliche Verlauf daraufhin, daß in der Rubrik *M. idiopathica aseptica* wie schon mehrfach erwähnt, mehrere voneinander unabhängige Krankheitsbilder mit verschiedenen Altersdispositionen zusammengenommen wurden. Das Maximum im 1. Lebensjahr hängt wohl mit der größeren Anfälligkeit der Meningen in dieser Altersstufe zusammen. Auch Blei, Spirocid, CO, Bakterientoxine und Geburtstrauma führen beim Säugling besonders leicht entzündliche Liquorveränderungen herbei.

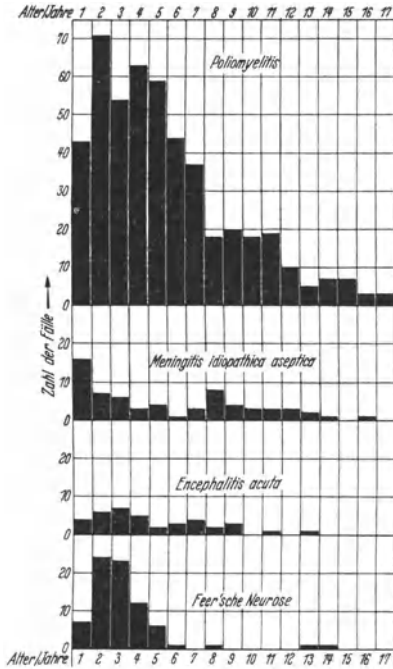


Abb. 24. Morbiditätsstatistik nach dem Alter der Patienten. Kinderspital Zürich 1911—1938.

Die *Encephalitis acuta* tritt am häufigsten im Spielalter auf, sie verhält sich also anders als die *M. idiopathica aseptica*, was gegen die gleiche Ätiologie beider Erkrankungen spricht.

Epidemisches Auftreten. Im Gegensatz zu andern Autoren haben wir nie größere, epidemische Herde idiopathischer, benigner *M.* beobachtet, wie etwa STROSS in Bern 1934, ECKSTEIN in Düsseldorf 1931 usw. Demgegenüber hat GROSSER in Brünn weder Geschwisterinfektionen noch Vorkommen in gleichen Ortschaften oder Stadtbezirken beobachtet. Nur zweimal erlebten wir ein familiäres Auftreten bei je 2 Geschwistern: Fall 50 und 51 mit einem Intervall von 10 Tagen und Fall 56 und 56a mit einem solchen von 2 Monaten.

Fall 56. W., Willi, J.-Nr. 9425/32, 4½ J. Erkrankt 3 Wochen, nachdem ein Kind in der Nachbarschaft Mumps hatte, an einer leichten, rasch verschwindenden Schwellung der linken Halsdrüsen und Durchfall. 4 Tage später stellt sich Erbrechen ein, deswegen *Einweisung* am 10. 7. 32 als *Appendicitis acuta*.

Befund. 38,2°, Puls 115, Nackenstarre +. Liquor vom 12. 7. stark trüb, Druck 18 bis 20 cm, etwa 800 ausschließlich mononukleäre Zellen, Pandy +, Nonne +, Zucker 66 mg-%. Rasches Abklingen aller Symptome nach der L.p.

Am 18. 7. zweite L.p.: Pandy neg., 58²/₃ Zellen, meist Mononukleäre.

Am 25. 7. geheilt entlassen mit der Vermutungsdiagnose *M. postparotidea sine parotide.*

Fall 56 a. W., Meta, J.-Nr. 9652/32, 10²/₁₂ J. Am 7. 11., also 2 Monate später wird die Schwester des Fall 56 als *M.* eingewiesen, nachdem sie tags vorher akut mit Erbrechen und Kopfweh erkrankt war. 38,4°, Puls 125. Hochroter Kopf, Nackenstarre +, Kernig neg., Schädeltschättern deutlich. Im Blut 3700 Leukocyten, N. 69,5%, Eos. 1%. Die L.p. ergibt trüben Liquor, Druck 21 cm, Pandy Spur, Nißl ¹/₃ Strich, 333 Zellen, fast ausschließlich Mononukleäre, Zucker 54 mg-%. Nach der L.p. läßt das Kopfweh rasch nach. Rasche Abfieberung und Verschwinden der meningitischen Symptome, am 10. 9. ganz afebril. 2. L.p. am 22. 9.: Druck 13 cm, Liquor klar, Pandy neg., 2 Mononukleäre. Geheilt entlassen.

Während im Fall 56 die Möglichkeit einer *M. parotidea* vorlag, hatten wir im Fall 56 a absolut keine Anhaltspunkte dafür. Wir müssen die Diagnose idiopathische, gutartige *M.* stellen; in welchem Kausalzusammenhang sie mit der gleich verlaufenden *M.* des Bruders 2 Monate früher stand, entzieht sich unserem Wissen.

Prognose. Wie der Name „gutartige oder benigne *M.*“ besagt, ist die *Prognose* quoad vitam et quoad sanationem sehr gut. Die Todesfälle der Literatur (BROWN, SYMMERS, zitiert nach LESNÉ und BOQUIEN, ECKSTEIN) passen nicht in den Rahmen der idiopathischen, benignen, mononukleären *M.*, sondern vielmehr in denjenigen der schweren Encephalomeningitis. Auf Abb. 22 sind ab und zu Todesfälle unter der Rubrik *M. idiopathica aseptica* verzeichnet; auch hier handelt es sich eher um toxische *M.* im Gefolge oder als Einleitung andersartiger, schwerer Zustände, wie im folgenden Falle:

Fall 57. (J.-Nr. 9020/37), 10 Wochen alter Säugling kommt mit einer Ziegenmilchanämie (Hg. 60 Sahli, Rote 2,3 Mill., Färbeindex 1,62) und einer seit 3 Tagen dauernden hochfieberhaften Erkrankung ins Spital. Die L.p. ergibt einen leicht trüben, flockigen Liquor mit 67 mg-% G.E., 14,4 mg-% Globuline, Pandy +, Goldsol 11122211111 (also neg.), 134 Zellen, davon 96% Polynukleäre, 46 mg-% Zucker, Kulturen steril. Die Diagnose *M. aseptica* ist liquordiagnostisch berechtigt, paßt aber nicht zum schweren Krankheitsbild, das in den folgenden Tagen immer mehr pneumonisch wird. *Exitus* am 26. 11. Die Autopsie ergibt eine ausgedehnte Bronchopneumonie, schwere Anämie, Hyperämie von Gehirn und Meningen.

Die Diagnose *M. idiopathica aseptica* war zuerst durchaus berechtigt; der weitere Verlauf zeigte aber, daß es sich um eine infektiös-toxische *M.* im Beginn einer Bronchopneumonie handelte (daher auch das Vorherrschen der Polynukleären im Liquor). Dieser Fall unterscheidet sich vom Fall 20 (s. S. 455) darin, daß die Pneumonie erst nach mehreren Tagen in Erscheinung trat.

Auch die tödlich endenden Fälle akuter, aseptischer *M.*, die HASSMANN beschreibt, haben wohl mit der idiopathischen benignen *M.* ätiologisch nichts zu tun. Es dürfte sich vielmehr um bakterienarme *M.* (Rest-*M.*) gehandelt haben.

Wir haben nicht alle unsere *M. aseptica*-Kranken nachkontrolliert. Wo wir es taten, konnten wir keinerlei Folgen der Erkrankung nachweisen. ANDERSEN und WULFF (zitiert nach LESNÉ und BOQUIEN) berichten von einem 16jährigen Mädchen, das 6 Jahre nach einer aseptischen *M.* vorübergehende epileptiforme Krämpfe mit Stauungspapille durchmachte, ferner von einem 13jährigen Knaben, der 2 Jahre nach der aseptischen *M.* psychische Störungen und Infantilismus aufwies. Ich zweifle, ob wir berechtigt sind, hier Folgezustände der idiopathischen *M.* anzunehmen.

Anhang: Das GUILLAIN-BARRÉsche Syndrom.

(Radikulomeningitis mit albumino-cytologischer Dissoziation des Liquors.)
Akute infektiöse Polyneuritis.

Anhangsweise sei auf ein im Kindesalter (ANSAY, GAUTIER, DEREUX, CLÉMENT und KÉTELBANT, GIRAUD und BOUDOURESQUES) seltenes Krankheitsbild aufmerksam gemacht, das der Kliniker, welcher sich mit den abakteriellen M. und P. beschäftigt, kennen muß. Es ist das von GUILLAIN und BARRÉ 1916 erstmals beschriebene Syndrom der „*Radiculonévríte avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire*“, wie GUILLAIN selber in seiner letzten Publikation von 1936 das Krankheitsbild bezeichnet. Kasuistische Mitteilungen finden sich bei DRAGANESCO, MATHON, VAN BOGAERT und MAERE usw. HECHT hat 1937 7 Fälle bei Kindern unter der Diagnose akute, infektiöse Polyneuritis im Kindesalter beschrieben. Das typische Krankheitsbild habe ich noch nicht diagnostiziert, dagegen mußte ich mich sehr eingehend mit ihm beschäftigen bei der Differentialdiagnose unseres Falles von subakuter Meningoencephalitis beim Diabetes mellitus (Fall 15), der in manchen Punkten mit dem GUILLAIN-BARRÉschen Syndrom übereinstimmt, ferner bei einem Hirntumor, bei dem auch der Neurologe sich vorübergehend meiner Vermutungsdiagnose eines GAUILLAIN-BARRÉ der Hirnbasis anschloß (Fall 18a). Mangels eigener typischer Fälle seien nur kurz 2 Fälle der Literatur hier erwähnt:

Fall GIRAUD und BOUDOURESQUE: 2 $\frac{1}{2}$ j. Plötzlicher Beginn am 17. 8. 1937, Erbrechen, heftige Schmerzen in den Beinen und im Rücken, Paraparese besonders rechts. Wegen der Schmerzen Gehen unmöglich. PSR und ASR neg., BDR +. Druck auf die Muskelmassen der Beine schmerzhaft. Hochgradiger Opisthotonus, Dermographismus ruber ++, Sensibilität o. B. Milz und Leber leicht vergrößert. Wassermann neg.

	Liquor am			
	18. 8.	29. 8.	6. 9.	9. 10.
Zellen	12 Polynukleäre	3 Ly.	26 Ly.	5 Ly.
Eiweiß	60 mg-%	160 mg-%	220 mg-%	90 mg-%

Man denkt an eine P. *Verlauf*. Das Fieber steigt bis auf 39°. Ende der 2. Woche sinkt es auf subfebrile Werte. Mit der Besserung des Liquorbefundes gehen die klinischen Symptome allmählich zurück, die Sehnenreflexe kommen wieder.

Am 24. 10. Restitutio ad integrum.

Fall FORNARA: Bei dem 12j. Mädchen stellen sich nach einer kurzen Fieberperiode heftige Kopfschmerzen und Meningismen und im Verlauf von 3—4 Tagen eine Tetraplegie und doppelseitige periphere Facialisparesen ein. Verschwinden der Sehnenreflexe, spontane Muskelschmerzen und Druckempfindlichkeit der Nervenstämmen. Die L.p. ergibt einen leicht opaleszenten Liquor, in dem sich rasch ein Spinnwebgewebe bildet. 6 Zellen, Pandy ++++, G.E. 150 mg-%, Nonne +++, Zucker 80 mg-%. Im Verlaufe von 3—4 Monaten allmähliche vollständige Heilung.

Fassen wir die *Symptome* zusammen:

1. Mehr oder weniger plötzlicher Beginn mit meningitischen Symptomen, zu denen sich Schmerzen in den Extremitäten, im Rücken (Wurzelsymptome), Druckempfindlichkeit der Muskelmassen und der Nervenstämmen hinzugesellen. Leichte Parästhesien ohne oder mit leichten Sensibilitätsstörungen.

2. Paresen der Beine, der Arme, oft auch der Kopfmuskulatur, besonders des Facialis.

3. Sehnenreflexe erloschen bei Erhaltenbleiben der Hautreflexe.

4. Im Liquor starke Zunahme des Eiweißgehaltes, der Liquor kann xanthochrom werden bei normaler oder kaum erhöhter Zellzahl.

5. Gute Prognose, Heilung in einigen Monaten.

Was der Krankheit *pathologisch-anatomisch* zugrunde liegt, ist noch wenig bekannt, da sie sehr selten zur Sektion kommt. Es liegen 3 Autopsieberichte von Fällen, die an Atemlähmung zugrunde gingen, vor (DECHAUME, ALA-JOUANINE und DE MORSIER und STEINMANN). Man fand eine perivascularäre kleinzellige (lymphoplasmacelluläre) Infiltration der Nerven und Nervenwurzeln, kleine Hämorrhagien im Perineuron, Vermehrung und Vergrößerung der Kerne der SCHWANNschen Scheiden (DECHAUME spricht geradezu von einer „Schwannitis“), geringfügige zellige Infiltration und Fibrinausscheidung in den Meningen und völliges Intaktbleiben des Zentralnervensystems. GUILLAIN hat sich lange gestraußt, tödlich endende Fälle als zu seiner Krankheit gehörend anzuerkennen; anlässlich der Réunion commune des sociétés belges de Neurol., de Pédiatrie etc. am 18. Dezember 1937, wo nur über das GUILLAIN-BARRÉsche Syndrom diskutiert wurde, gab er schließlich zu, daß bei einer Lokalisation der Krankheit in den bulbären Nerven ganz ausnahmsweise der Tod eintreten kann.

Die klinischen Symptome sprechen dafür, daß es sich beim GUILLAIN-BARRÉschen Syndrom um eine Reizung der Meningen und der Nerven, besonders in ihren zentralen Anteilen (Radiculitis) handelt. Ob diese Reizung entzündlicher oder toxischer Natur ist, ob irgend eine der bekannten neurotropen U.V. (P., Encephalitis acuta usw.) oder ein spezifischer Erreger im Spiele ist, entzieht sich noch unsern Kenntnissen. LARUELLE und MASSION führen zwei ihrer Fälle auf Alkoholintoxikation und einen auf Malaria zurück. ABEL, KISSEL und SIMONIN sahen das Syndrom 6 Tage nach der Incision eines Peritonsillärabscesses sich einstellen und vermuten, daß Bakterientoxine die Nerven an ihrer Wurzel massiv imprägniert haben. PAISSEAU und GREENE stellten auch auf Grund des Liquorbefundes bei einem 10jährigen Mädchen die Diagnose GUILLAIN-BARRÉsche Krankheit; der weitere Verlauf zeigte aber, daß es sich um eine P. handelte. Bis auf weiteres wird es wohl am besten sein, den Namen GAUILLAIN-BARRÉsches Syndrom für das von den Autoren scharf beschriebene klinische Krankheitsbild zu reservieren, unbekümmert um die Ätiologie.

Es gibt außerdem eine Reihe neurologischer Erkrankungen, die eine ähnliche *albumino-cytologische Dissoziation* aufweisen und die zunächst diagnostisch völlig unklar sind. Im Hinblick auf das GUILLAIN-BARRÉsche Syndrom läßt man sich verleiten, eine gute Prognose zu stellen und ist dann über den weiteren Verlauf überrascht. Da nach DEMME die Eiweißvermehrung die häufigste Liquorveränderung ist, die mit Sicherheit anzeigt, daß eine organische Erkrankung des Nervensystems vorliegt, ist es eigentlich kein Wunder, daß die albumino-cytologische Dissoziation bei einer Reihe verschiedenartiger Erkrankungen vorkommen kann. Wir haben sie in folgenden Zuständen gefunden:

1. Beim FROINSchen Kompressionssyndrom (Fall 18c),
2. Im Heilungszustand der P.
3. Bei gewissen Formen der idiopathischen, gutartigen, mononukleären M., besonders bei den subakut verlaufenden Fällen (Fall 54 und 55). Die Frage, ob gutartige aseptische M. mit ausgesprochener albumino-cytologischer Dissoziation (Fall 46 und 47) eine Krankheitsgruppe für sich darstellen, die man von der HEINE-MEDINSchen Krankheit abtrennen und dafür in die Nähe des

GUILLAIN-BARRÉschen Syndroms rücken muß, haben wir bereits oben erörtert (s. S. 495).

4. Bei einer eigentümlichen, subakut verlaufenden Störung des Zentralnervensystems im Verlaufe eines Diabetes mellitus (Fall 15). Wir dachten zuerst an einen atypischen GUILLAIN-BARRÉ; der weitere Verlauf (Fortbestehen der Symptome nach einem Jahr) gestattete uns aber nicht, diese Diagnose aufrecht zu halten, es sei denn, daß man neben der akuten auch noch eine chronische Form annehmen will.

5. Bei gewissen Hirntumoren, besonders schön im Fall 18a, wo wir auch vorübergehend an eine Radikulomeningitis der Hirnbasis dachten.

6. Beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber (Fall 54 ?) ferner im Falle von SUCHER und SCHWARZ (s. S. 533).

7. Vielfach bei den sog. entzündlichen Formen des Hydrocephalus chronicus.

8. Bei atypisch verlaufenden Encephalitiden wie im folgenden Falle, der diagnostisch große Schwierigkeiten machte:

Fall 58. Sch., Lidia, J.-Nr. 9880/38, 8⁸/₁₂ J. Vorher nie ernstlich krank. Am 23. 4. Sturz auf die Stirn beim Spiel in der Wiese, spielt weiter, obwohl der Kopf weh tat.

24. 4. müde, abends 39°, Ohrenscherzen. Wegen andauerndem hohem Fieber am 27. 4. Arzt zugezogen, der eine Otitis media vermutet.

Am 28. 4. zunehmende Kopfschmerzen in der Stirngegend.

Am 1. 5. müde, apathisch, schließlich bewußtlos. Es stellen sich Zuckungen erst links, dann auch rechts ein, Schaum vor dem Munde.

Spitaleinweisung am 1. 5. abends. *Befund*. 38,2° axillar, Puls 100, völlig bewußtlos, Déviation conjuguée nach links. Trommelfelle an der Peripherie leicht gerötet, PSR fehlen, ASR ++, (Fußklonus), BDR ?, keine pathologischen Reflexe. Während der Untersuchung klonischer Krampf, hauptsächlich links, er weicht erst nach einer Einspritzung von 1,0 ccm Luminal. Senkung 25 Strich in der Stunde, im Blut 17300 Leukocyten, N. 95,5% (II Kl. 0,5, III Kl. 23,5, IV Kl. 71,5), Mono. 1%, Ly. 3%, Plasmaz. 0,5%. Die *L.p.* ergibt klaren Liquor, Druck 18 cm, Pandy ++, G.E. 96 mg-%, Goldsol 112344321111, also deutlich +, 50 Zellen, davon 18% Mono., 82% Polynukleäre, Zucker 116 mg-%. Wassermann neg. Auch kulturell keine Mikroorganismen.

Man denkt an einen Hirnabsceß; der zugezogene Ohrenspezialist kann sich aber wie wir mangels Symptome nicht zu einem Eingriff entschließen.

Verlauf. Alle Tuberkulinproben sind neg. Am 2. 5. wesentlich besser, Maskengesicht, grobe Kraft herabgesetzt, Hypotonie links stärker als rechts, PSR ++, ASR +, Nackenstarre +, Kernig +, BDR neg. Augenhintergrund o. B. Hörvermögen 6 m Flüsterstimme, beidseits gleich.

Am 3. 5. munter, kann schon allein gehen. Am 6. 5. abgefiembert, Senkung noch 25 Strich, 11500 Leukocyten, N. 85,5% (III Kl. 6,5, IV Kl. 79), Baso. 0,5%, Mono. 3%, Ly. 11%.

Am 10. 5. alle neurologischen Symptome verschwunden, *L.p.* ergibt einen klaren Liquor, Druck 14 cm, Pandy +, G.E. 93 mg-%, 4¹/₃ Zellen, Goldsol 111232111111, also noch schwach +. Seither beschwerdefrei.

Epikrise: Was war die Ursache der entzündlichen Liquorveränderungen mit der albumino-cytologischen Dissoziation? Am ehesten ein Hirnabsceß. Die Symptome sind zu rasch und zu vollständig zurückgegangen. Eine akute Encephalomeningitis? Woher dann die Eiweißvermehrung im Liquor, denn bei der Encephalitis acuta hat man in der Regel wie bei der P. umgekehrt eine cytoalbuminische Dissoziation. Hat das geringfügige Trauma am Tage vor Beginn der Erkrankung irgendeine Bedeutung gehabt? Wie dann das Fieber und das stark entzündliche Blutbild erklären?

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß die albumino-cytologische Dissoziation des Liquors kein pathognomonisches Zeichen für das benigne

GUILLAIN-BARRÉSche Syndrom ist, sie ist im Gegenteil ein recht vieldeutiges Symptom. Eine GUILLAIN-BARRÉSche Krankheit darf man erst diagnostizieren, wenn alle auf S. 522 erwähnten Symptome vorhanden sind.

2. Die sekundären Formen der Ultra-Virus-Meningitis.

Die Unterscheidung zwischen primären und sekundären U.V.M. will nur besagen, daß für die Diagnose der Krankheit bei den primären die M. unerlässlich, obligat ist, während sie bei den sekundären nur gelegentlich zu einer sonst wohl charakterisierten Krankheit hinzukommt. Ich will damit keineswegs sagen, daß bei den primären Formen die M. obligat sich einstellen müsse, jedesmal, wenn ein Mensch mit dem betreffenden U.V. infiziert wird. Von der HEINE-MEDINSchen Krankheit wissen wir, daß die Mehrzahl der Angesteckten inapparent, also ohne Liquorbefund erkrankt. Bei der Parotitis epidemica findet man in etwa 20% der Erkrankungen (HUTNEL 10%, DE MASSARY 23%, JANBON 21%, WOLLSTEIN 23%) einen positiven Liquorbefund, wobei allerdings grob-klinisch meningitische Symptome meist vollständig fehlen. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß die Parotitisinfektion häufiger zu einer Beteiligung der Meningen führt als die HEINE-MEDINSche Krankheit; und doch zählen wir die M. bei dieser zu den primären Formen, bei der Parotitis epidemica zu den sekundären. Bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit verläuft die primäre Erkrankung (Stadium der Allgemeininfektion) gänzlich unspezifisch als eine einfache Grippe, während sie beim Mumps als Parotisschwellung noch viel auffälliger in Erscheinung tritt als die M. selbst. ROCH zieht deswegen die Bezeichnung „phanerogenetisch“ statt „sekundär“, und „kryptogenetisch“ statt „primär“ vor. „Primär“ und „sekundär“ sind aber „handlichere“ Worte.

Es dürfte nicht ein Zufall sein, daß gerade die auf ultrafiltrierbaren Vira beruhenden Infektionskrankheiten gelegentlich gutartige, mononukleäre M., Encephalitiden oder Myelitiden erzeugen. Ich habe noch nie bei einer bakteriellen Infektionskrankheit wie Diphtherie, und nur ganz selten beim Scharlach (hier sind die Akten über den Erreger noch nicht ganz geschlossen) gutartige Encephalo-Myelo-Meningitiden gesehen, mehr oder weniger häufig dagegen bei den U.V.-Krankheiten Mumps, Masern, Vaccination, Varizellen usw. Viele U.V. sind eben neurotrop, nicht dagegen die Bakterien.

Zweifelsohne gibt es unter den etwa 150 filtrierbaren Virusarten, die Krankheiten erzeugen können (HERZBERG), noch mehr als die im folgenden (a—k) angeführten, die gelegentlich das Zentralnervensystem und seine Hüllen befallen. Wie wichtig es ist, sich dies jederzeit vor Augen zu halten, erhellt aus folgendem Begutachtungsfalle:

Fall 58a. M. Heinz, 5³/₄jährig. Am 17. 9. 38 rennt er mit der l. Schläfe in ein Auto; sinkt bewußtlos zusammen und ist mehrere Tage moribund. Offener Schädelbruch mit Hirnverletzung links. Erholt sich sehr gut; nur daß seit Dezember 1938 alle paar Wochen anfallsweise heftiges Kopfweh von etwa 10 Min. Dauer, oft gefolgt von Erbrechen, sich einstellt. Seit dem letzten Anfall anfangs Mai 1939 auffallend großer Durst bei schlechtem Appetit. Der Arzt findet Zucker im Urin.

Spitalaufnahme 25. 5. 39. Großer kräftiger Knabe. Es finden sich zeitweise fragliche Mikrosymptome (Ungleichheit der P.S.R., des Muskeltonus, des Kniehackenversuchs usw.) einer geringfügigen rechtsseitigen zentralen Parese. Typischer Pankreasdiabetes. Nüchternblutzucker bei der Aufnahme 456 mg-%. Völliges Fehlen des Staubeffektes bei 3maliger Dextrosebelastung: Anstieg bis auf 466 mg-%, hyperglykämischer Durchschnittswert 306 mg-%.

Vom 27. 6. bis 3. 7. Fieberschub bis 39,9°, bedingt durch eine sehr ausgedehnte (Zunge, Zahnfleisch und Lippen) *Stomatitis aphthosa*. Am 1. 7. Senkung 16 Strich, Leukocyten nur 3600, davon 35% N., 5 Eo., 2 Baso., 4 Mono., 46 Ly., 4% Plasmazellen. Stark mitgenommen und apathisch. Abfieberung am 4. 7., Stomatitis in Heilung.

10. 7. *L.p.* der Vollständigkeit halber, da ein Gutachten verlangt wird, ob der Diabetes eine Unfallsfolge sei oder nicht. Druck 12 cm, G.E. 21,6 mg-%, Globuline 2,4 mg-%, E.Q. 0,12, Pandy —, Zellen 18²/₃, davon 17²/₃ Mononukleäre. Zucker 196 mg-%, Goldsol negativ.

Wie diese Pleocytose erklären? Ist sie ein Residuum und eine Folge des schweren Schädeltraumas vor 10 Monaten? Dann hätte man eher eine Eiweiß- als eine Zellvermehrung. Hängt sie mit dem Diabetes (s. S. 444) zusammen? Es handelt sich aber um einen leichten Diabetes, der mit 5 E. Insulin gut eingestellt ist. Am wahrscheinlichsten ist, diese Pleocytose ohne Eiweißvermehrung — ein für U.V.M. typischer Befund — als Folge der kurz vorher abgelaufenen schweren *Stomatitis aphthosa* aufzufassen. Vielleicht wird die systematische Liquoruntersuchung bei dieser Krankheit wie beim Mumps viel häufiger positive Befunde ergeben als man klinisch erwartet.

Auch die *Grippe* (s. auch S. 458) im engeren Sinne des Wortes gehört zu den U.V.M.; auch sie kann zu einer meningitischen Reizung (seröse M. der Autoren) führen, wodurch der Wert eines positiven Liquorbefundes z. B. für die Diagnose P. stark vermindert wird. Je größer die Erfahrung, desto vorsichtiger wird man in der Verwertung einer Pleocytose, einer Eiweißvermehrung usw.

a) Die Mumpsmeningitis.

Die häufigste und klinisch wichtigste Form der sekundären U.V.M. ist zweifellos die *M. parotidea*. Von französischen Autoren, vor allem MONOD, HUTINEL, CHAUFFARD usw., wurde sie schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts eingehend beschrieben. In Frankreich scheint sie viel häufiger aufzutreten als etwa in Italien (GRASSI) und in Deutschland, wo sie nach HOLTZ (1931) recht selten sein soll. Auch bei uns in Zürich hielt man sie für eine seltene Krankheit. Im Jahre 1923 stellte BIRCHER in einer Dissertation 3 Fälle aus den Jahren 1919 und 1920 des Züricher Kinderspitals zusammen. Dann wurde während eines Dezeniums die Diagnose nicht mehr gestellt.

Tabelle 26. Fälle von Mumpsmeningitis des Kinderspitals Zürich.

1911—1918	0
1919	1
1920	2
1921—1931	0
1932	3
1933	2
1934	1
1935	1
1936	0
1937	1
1938	6

Seit 1932 ist sie wieder häufiger geworden, um im fast P.-freien Jahre 1938 mit 6 Fällen ein Maximum zu erreichen, obwohl keine besondere Mumpsepidemie herrschte. Ich glaube nicht, daß die *M. parotidea* in den letzten Jahren häufiger geworden ist, sondern sie wird mehr diagnostiziert, weil die Ärzte an sie denken, weil ihr Auge für geringfügigere meningitische Erscheinungen durch die P.-Epidemie geschärft worden ist und weil man in den letzten Jahren viel mehr *L.p.* ausführt als früher.

Die *M. parotidea* macht meistens so geringfügige und atypische Symptome, daß man sie direkt suchen muß. Gelegentlich ist man durch den positiven Liquorbefund bei vollständig fehlenden meningitischen Symptomen geradezu überrascht. Allen Autoren ist die Diskrepanz zwischen den geringfügigen klinischen meningitischen Symptomen und den Liquorveränderungen aufgefallen. In den letzten Jahren haben

wir uns zur Gewohnheit gemacht, jeden hochfieberhaften Mumpspatienten, der erbricht, über Bauchschmerzen, Kopfschmerzen usw. klagt, zu punktieren, auch wenn gar keine meningitischen Symptome vorhanden sind. Fast immer erhoben wir einen positiven Liquorbefund. Kein Wunder, daß so häufig *M. parotidea* als Appendicitis oder als Pankreatitis eingewiesen werden. WEISSENBACH hat für diese Fälle den Namen *M. serosa parotidea latens* geprägt. Als Beispiel einer *M. parotidea ohne Meningismus* sei folgender Fall angeführt:

Fall 59. H., Kurt, J.-Nr. 9897/38. Am 1. 5. Schmerzen beim Kauen. Am 2. 5. Parotisschwellung rechts, 38,2°. 3. 5. 37,8°, am 4. 5. 37,8°, Bauchweh, Erbrechen; kommt am 5. 5. zu Fuß in die Poliklinik, starke Schwellung der rechten Parotis, 38,8°, keine Nackensteifigkeit, Spine sign völlig neg. Der Knabe spielt und plaudert. Reflexe o. B. Im Blut Leukocyten 5800, N. 64,5%, Mono. 3,5%, Ly. 32%, Senkung am 16. 5. 3 Strich. Liquorbefunde s. Tabelle 27.

6. 5. 40,1°, Puls 115. Immer noch keine Zeichen einer M., kein Kopfweh.

Am 11. 5. abgefielert. Außer gelegentlichen leichten Kopfschmerzen völlig beschwerdefrei. Nach der 2. L.p. ab und zu Erbrechen.

Am 18. 5. geheilt entlassen.

Tabelle 27. Liquorbefund im Fall 59.

Datum	5. 5.	11. 5.	16. 5.
Höchste Temperatur	38,8°	37,2°	37,6°
Aussehen	klar	klar	klar
Druck: cm Wasser	20	13	9
Pandy	+	+	Spur
G.E. mg-%	65	91	48
Globuline mg-%	12	14	12
E. Q.	0,27	0,182	0,29
Goldsol	12233321111	112333211111	11232211111
Zellzahl im ccm	98 ² / ₃	98 ² / ₃	22 ¹ / ₃
Polynukleäre %	50	3	2
Mononukleäre %	50	97	98
Zucker mg-%	55	48	44
Cl. mg-%		430	432

Einzig das Höhersteigen des Fiebers und die Verschlechterung des Allgemeinzustandes veranlaßten uns zur L.p., wodurch erst die Diagnose M. gestellt werden konnte. Im Gegensatz dazu kann die M. höchst dramatisch einsetzen, wie im folgenden Fall:

Fall 60. K., Karl, J.-Nr. 9845/32, 1⁹/₁₂ J. Im Juni und Juli 1932 je ein Fieberkrampf. Am 20. 10. Mumps beidseits. Am 22. 10. Erbrechen, am 23. 10. 39,3°, plötzlich klonischer Krampf von 3 Min. Dauer. Die Krämpfe wiederholen sich während der Nacht auf den 24. 10., im ganzen 10mal und werden immer schwerer und länger (bis zu einer Stunde) dauernd.

Spitalaufnahme am 24. 10. 38,9°, Puls 133, leicht benommen. Nackenstarre +, Kernig neg., Dermographismus ++, Reflexe o. B. Parotisgegend noch leicht geschwollen.

Die L.p. ergibt einen Druck von 20 cm, der Liquor ist leicht opaleszent, Pandy +, Nonne +, Nißl 2/3 Strich, 248 Zellen, davon 92% Mononukleäre (Beschreibung s. später S. 531) und 8% Polynukleäre. Senkung 9 Strich. Im Blut Leukocyten 16100, N. 62% (III. Kl. 9, IV. Kl. 53), Baso. 0,5%, Mono. 3%, Ly. 32,5%, Plasmaz. 2%; auf 200 weiße Elemente 5 Knochenmarksriesenzellen?).

Am 25. 10. abgefielert, schreit viel (Heimweh). Starke Rubeosis des Gesichtes, spärliche Gesichtsmimik.

3. 11. geheilt, L.p. Liquor klar, Pandy neg., Nonne neg., Nißl 1/3 Strich, 1¹/₃ Zellen.

5. 11. *Entlassung.* Gesichtsausdruck immer noch etwas starr. Der Vater des Knaben erkrankt am 31. 10. ebenfalls an Parotitis, die sich mit einer Orchitis komplizierte.

Das maskenartige Gesicht noch nach 2 Wochen, sowie die immer wiederkehrenden klonischen Krämpfe zu Beginn sprechen dafür, daß es sich nicht nur um einfache Fieberkrämpfe bei einer Mumps-M. handelte, sondern daß auch das Gehirn von U.V. lädiert wurde (Encephalitis).

Die *M. parotidea* kommt in der Regel einige Tage (3—8) nach der Parotitis, so daß oft die Fieberkurve den Dromedartypus annimmt wie in folgendem Falle:

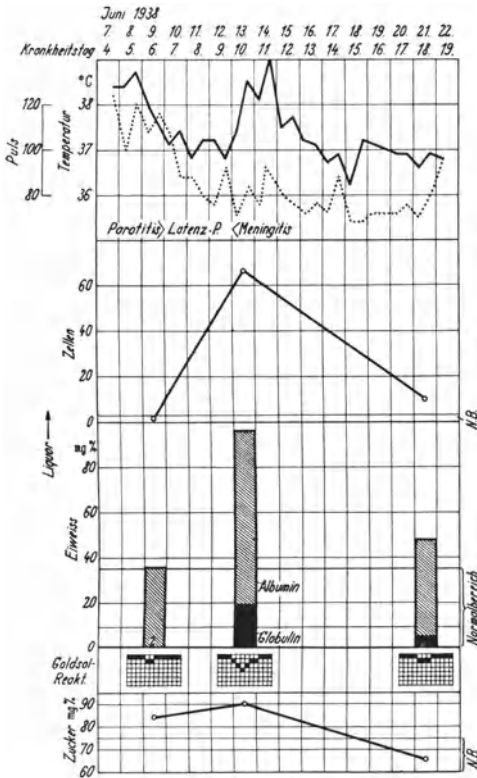


Abb. 25 (Fall 61). Meningitis parotidea.
Dromedartypus der Fieberkurve.

dromedartypus des Fiebers nicht in Erscheinung trat. In seltenen Fällen kann die *M. vor der Parotitis* ausbrechen, wodurch, je nach der Intensität der meningitischen Symptome, verschiedene Fehldiagnosen gestellt werden, wie Appendicitis acuta, P., eitrige M. usw. JASINSKI spricht von einer primären Form der Mumps-M., wenn sie vor der Speicheldrüsenschwellung auftritt und in der Regel mit dem Beginn letzterer wieder abklingt; im Gegensatz zu den sekundären Formen der M., die im Stadium der Genesung ausbrechen und als Komplikation imponieren, handelt es sich bei der primären Form um ein Symptom der Krankheit, das allerdings meist latent verläuft. Auch in einem von MARTINELLI publizierten Falle trat die Parotisschwellung am 8. Tag der M. auf, gleichzeitig gingen die meningitischen Symptome zurück.

Fall 62. E., Charles, J.-Nr. 169/38, 12 $\frac{1}{2}$ J. Bei Zangengeburt starke Eindellung des Schädels. Mit 6 Jahren Kopfumfang 55 cm bei einer Länge von 134,5 cm (+ 21 cm),

Fall 61. St., Elisabeth, J.-Nr. 83/38, 4 $\frac{1}{2}$ J. (Abb. 25). Am 4. 6. Schmerzen beim Kauen. Am 5. 6. Bauch- und Kopfweh. Am 6. 6. Aufnahme mit ausgesprochener Parotisschwellung. Die *L.p.* ist neg. Nach einer Latenzperiode von 3 Tagen wird die Kleine am 11. 6. müde, klagt über Schmerzen in den Beinen, muß 1 mal erbrechen; keine meningitischen Symptome; Senkung 12 Strich, im Blute Leukocyten 18100, N. 42%, Eos. 0,5%, Mono. 6,5%, Ly. 50,5%, Plasmaz. 0,5%.

13. 6. Fieberanstieg, ausgesprochene meningitische Symptome, Spine und Amossign +, Nackenstarre +, Kernig angedeutet, Kopfweh, Reflexe o. B.

14. 6. Bild einer leichten, aber unverkennbaren M. Es besteht nicht die Spur eines paralytischen oder präparalytischen Stadiums.

16. 6. Alle Symptome verschwunden.

Interessant ist das Verhalten des Pulses: beim ersten Schub der Krankheit (Parotitis) ist er eher beschleunigt, beim zweiten (meningitischen) deutlich verlangsamt. WEISENBACH und BASCH halten diese Bradykardie für ein konstantes Symptom der *M. parotidea* vagalen Ursprungs.

In der Mehrzahl unserer Fälle ist die *M.* einige Tage nach der Parotitis, meistens noch auf der Höhe des initialen Fiebers, aufgetreten, so daß der Drome-

Intelligenz eines 3jährigen (eretischer Debiler). Mehrmals nach Sonnenbädern Kopfweh, Erbrechen, Fieber.

Am 20. 6. Schulausflug, ging barhaupt an einem heißen Tag.

Am 21. 6. früh Kopfweh, mehrmaliges Erbrechen, 38,5° axillar. Von einem erfahrenen Kinderarzt als P.-Verdacht eingewiesen.

Befund. Sensorium frei, Euphorie, klagt nur über Kopfweh; leichte Nackenstarre, Kernig, Spine und Amoss sign neg., keine Schädeltympanie, keine Nackenschlaffheit, kein Nabelwandern, grobe Kraft der Hände normal, Reflexe o. B., Rachen leicht gerötet.

Die *L.p.* ergibt einen leicht getrübbten Liquor, Druck 18 cm, G.E. 79 mg-%, Globuline 12 mg-%, E.Q. 0,18, Pandy +, Goldsol 111222211111, also leicht positiv, Zellen 108²/₃, Mononukleäre 80%, Zucker 47 mg-%, Cl. 435 mg-%; auch kulturell keine Mikroorganismen nachweisbar.

Am 22. 6. 40,2°, die meningitischen Symptome sind ausgeprägter. Die PSR sind heute schwerer auslösbar als bei der Aufnahme, sonst keine präparalytischen Zeichen. Im Urin Aceton ++. Erst heute fällt eine teigige Schwellung der linken Parotisgegend auf, die Zunge ist trocken, dick weißlich belegt, die linke Mündung des Ductus parotideus geschwollen und gerötet, am geröteten weichen Gaumen unscharfe Flecken und Streifen. Senkung 7 Strich. Leukocyten 6100, Neutro. 69,5% (III. Kl. 9, IV. Kl. 60,5), Mono. 17,5%, Ly. 12,5%, Plasmaz. 0,5%.

23. 6. 38,2°, besseres Befinden, meningitische Symptome sind zurückgegangen; Parotisschwellung jetzt sehr deutlich.

24. 6. 38,8°, auch die Parotisschwellung ist am Zurückgehen; an der Oberlippe mehrere *Herpesbläschen*.

26. 6. Ganz allmähliche Abfieberung, 37,6°. Die meningitischen Symptome und die Parotisschwellung sind verschwunden. Psychisch seltsam bei gutem affektivem Rapport, Intelligenz deutlich zurückgeblieben.

Daß gerade in diesem Falle ausgesprochene meningitische Symptome 24 Stunden vor der Parotisschwellung sich einstellten, ist wahrscheinlich kein Zufall. Die starke Insolation traf hier ein wohl geburtstraumatisch geschädigtes Gehirn (leichter Hydrocephalus, Intelligenzdefekt, Neigung zu Kopfwehreaktion) kurz vor dem Ausbruch der Parotitis epidemica, also zu einer Zeit, da das Parotitisvirus schon lange im Organismus steckte. Kein Wunder, daß die Erkrankung an den Meningen zuerst in Erscheinung trat.

Die Beobachtung PADDOCKS, daß in einer Familie 3 Kinder an typischem Mumps, 2 andere (eineiige Zwillinge) an M. mit unwesentlicher Schwellung der Parotis erkrankten, spricht für eine konstitutionell bedingte Bereitschaft der Meningen für die Mumps-M.

Schließlich kann die *M. parotidea* ohne klinisch nachweisbare Beteiligung der Parotis sich einstellen (WALLGREN, MORQUIO, SCHROEDER, DELILLE, WOLINETZ und BARBERRY). Dann wird die Differentialdiagnose gegenüber der idiopathischen, gutartigen, mononukleären *M.* recht schwer (Achtung auf die Rötung der Mündung des Ductus Stenonianus!). Die Diagnose kann dann nur im Rahmen einer Epidemie vermutet werden. Unter unserem Krankengut kommen nur die Fälle 50, 51 und 56 eventuell als *M. parotidea sine parotitide* in Frage.

Eine *M.*, die 3 und mehr Wochen nach der Parotitis auftritt, als *M. parotidea* zu deuten, erscheint mir zum mindesten fraglich:

KOEFOED sah eine *M.* 4 Wochen nach einer rechtsseitigen und gleichzeitig mit einer linksseitigen Speicheldrüsenschwellung auftreten. Ob wir berechtigt sind, im Falle 63 die vom Consiliarius gestellte Diagnose Mumps-M. aufrecht zu halten, möchte ich dahingestellt sein lassen.

Fall 63. B., Ruth, J.-Nr. 9131/32, 7²/₁₂ J. Kurz vor Weihnachten 1931 Mumps beidseits. Nach dem Aufstehen wiederum Fieberanstieg, blieb deswegen 2 Wochen im Bett. Dann freier Intervall von etwa 5 Wochen. 8 Wochen nach dem Mumps, am 7. 2. 1932 plötzlich 39,7°, Schmerzen im Nacken. Tags darauf bewußtlos, bleibt es 3 Tage lang.

Am 11. 2. plötzlich vollständig klar, obwohl das septisch remittierende Fieber noch anhält. Pirquet neg. Kopfwch, Nackenstarre ++. Am 16. 2. L.p. durch Prof. Horz, der eine sichere M. parotidea diagnostiziert: Liquor leicht trüb, Nißl 5 Strich, Pandy ++, im Sediment etwa 80% Lymphocyten, keine Bakterien. Obwohl die meningitischen Symptome zurückgehen, dauert das hektische Fieber noch wochenlang an bis Ende März, dann allmähliche Abfieberung, ab und zu noch Kopfwch und Erbrechen.

Am 25. 4. wieder starke Kopfschmerzen, Erbrechen, Aufschreien wie zu Beginn einer M.

29. 4. *Spitalaufnahme:* 38,4°, Puls 145, Ernährungszustand reduziert, Kahnbauch; Sensorium frei, Dermographismus ++, Nackenstarre ++, leichte Schädeltympanie, Trommelfelle o. B. Neurologischer Befund o. B. Im Urin Alb. +, im Sediment vereinzelt Rote und granulierten Zylinder. Im Blut: Senkung 19 Strich, Leukocyten 6150, N. 72% (III. Kl. 9, IV. Kl. 63), Eos. 3,5%, Baso. 2%, Mono. 6%, Ly. 16,5%. Augenhintergrund o. B.

30. 4. L.p. Druck 14 cm, Liquor trüb, Pandy ++, Nißl 5 Strich, etwa 1400 Zellen, im Sediment vorwiegend Mononukleäre, keine Bakterien, keine Tbc.-Bacillen, auch im Tierversuch nicht nachweisbar.

Verlauf. Rasche Abfieberung, Pirquet ++, WaR. im Blut und Liquor neg. Am 4. 5. Nackenstarre verschwunden.

Am 9. 5. L.p. Druck 10 cm, Liquor leicht getrübt, Sonnenstäubchen, Pandy ++, Nißl 3 Strich, 53 Zellen, Zucker 59 mg-%. Senkung der Roten 8 Strich in der Stunde.

23. 5. Steht seit einigen Tagen auf. L.p. Druck 16 cm, Pandy ++++, Nißl 1 Strich, 31²/₃ Zellen, lauter Mononukleäre.

2. 6. Hat von 18,9 auf 22,5 kg zugenommen. L.p. Druck 21 cm, Pandy ++, Nißl 1 Strich, Zellen 23¹/₃, lauter Mononukleäre.

10. 6. L.p. Druck 16 cm, Pandy ++++, Nißl 1 Strich, 23¹/₃ Zellen, lauter Mononukleäre. Geheilt nach Hause entlassen.

Kontrolle am 26. 11. 1936: Seit der Entlassung (vor 4¹/₂ Jahren) immer gesund, sehr intelligent und kräftig.

Wir hätten diesen Fall ebensogut zu den subakut verlaufenden Formen der idiopathischen, benignen M. rechnen können, denn es erscheint mir recht gewagt, den Mumps für die 8 Wochen später einsetzende schwere M. verantwortlich zu machen. Auch paßt der schwere Verlauf mit Spätrezidiv der M. nicht zur sonst so gutartigen M. parotidea. Das klinische Bild paßt aber zu keiner der in dieser Monographie beschriebenen M.-Formen, auch nicht zu den bakterienarmen, in Anbetracht der langen Dauer des septischen Fiebers bei raschem Zurückgehen ausgesprochenen, meningitischer Symptome.

Unter den 17 Fällen von M. parotidea des Kinderspitals Zürich sind mit einer Ausnahme (Fall 60) nie encephalitische, paralytische oder präparalytische Symptome beobachtet worden¹. Auch SELANDER schreibt: Encephalitis als Begleiterscheinung von Parotitis ist äußerst selten“. Autoren mit mehr Erfahrung wie HUTINEL, WALLGREN u. a. haben ausnahmsweise encephalitische Symptome — am häufigsten Lähmungen der Hirnnerven — gesehen. Es sind Facialis-, Abducens-, Trochlearis- und Oculomotoriuslähmungen, sowie Hemi- und Paraplegien, Aphasie, Anisochorie, Nystagmus usw. beschrieben worden (Literatur bei GRASSI). Auch die überall zitierte, den Otologen wohl bekannte Acusticuslähmung (Taubheit) haben wir noch nie erlebt. JOHANNSEN spricht von einer Acusticus-Neuritis und hält sie für ein Teilphänomen der M. In einem von KOUSMINE aus unserer Klinik beschriebenen Fall (8jähriges Mädchen) trat

¹ Während der Drucklegung kam eine typische Encephalitis parotidea acuta ins Spital, die in etwa 10 Tagen restlos ausheilte.

3 Wochen nach einer Parotitis eine in wenigen Tagen unter mäßigem Fieber sich entwickelnde, vollständig schlaffe Lähmung beider Beine mit Hyperästhesie, Stauungspapille, Nackenstarre und spontanem Stuhl- und Urinabgang ein. Im Liquor Pandy +, 90 Zellen, 90% Mononukleäre. Bereits nach einer Woche begann die Besserung, die nach einem Monat zur vollständigen Heilung führte. Es handelte sich also um eine Meningomyelitis, die nur das Rückenmark unterhalb der Dorsalregion befiel. Obwohl zwischen der Parotitis und der Meningomyelitis ein ungewöhnlich langer Intervall von 3 Wochen bestand, wird man den Kausalzusammenhang kaum ablehnen dürfen. Es bestätigt diese Ausnahme einer Beteiligung des Rückenmarks nur die Regel, daß das Parotitisvirus in den allermeisten Fällen ausschließlich die Meningen befällt.

Der *Liquorbefund* ist derjenige der U.V.M. überhaupt: im Beginn eine cytoalbuminische Dissoziation, im weiteren Verlauf wie bei der P. Abnahme der Zellen und Zunahme des Eiweißes. In seltenen Fällen besteht sogar eine albumino-cytologische Dissoziation und die übrigen Symptome einer GUILLAIN-BARRÉschen Krankheit (CATHALA usw., POPEK). Die Zellen sind fast regelmäßig mononukleär, aber wie WALLGREN fanden auch wir gelegentlich im Beginn ein Überwiegen der Polynukleären. Es ist wohl richtiger, von mononukleären Zellen als von Lymphocyten zu sprechen, da in dem einzigen Falle, wo die Zellen genauer analysiert wurden (Fall 60), sie sich, was Größe und Struktur anbelangt, deutlich von den gewöhnlichen Lymphocyten unterschieden. Es waren langgestreckte, zum Teil geschweifte Formen mit eigentümlich grober Granula um den Kern herum: an manchen Stellen mochte man an bakteriellen Zellinhalt denken, an andern an eine körnerartige Aufsplitterung des Kerns. Auch GRASSI konnte in einem seiner Fälle die mononukleären Zellen in Lymphocyten (60%) und „Histiocyten“ (40%) unterscheiden; diese maßen 10—30 μ Durchmesser. Um den bald rundlichen, bald länglichen Kern, der sich weniger intensiv als der Lymphocytenkern färbte, fanden sich vielfach bis 10 intensiv blau gefärbte Granula, ähnlich wie wir sie im Falle 60 gesehen haben. Ob es sich hier um charakteristische Zelleinschlüsse (Borreliota, s. S. 423) oder bloß um einen zufälligen Befund handelt, wird die Zukunft entscheiden.

Prognose. Sehr selten sind die Fälle, die *zum Tode* führen (ELSÄSSER und GALLAVARDIN, DOPFER, DUPRAI, GORDON). Alle diesbezüglichen Fälle stammen aus früheren Jahrzehnten, wo die Differentialdiagnose noch im Argen lag. Genau untersucht ist der Fall WEGELIN (1935): bei dem 8jährigen Knaben traten 11 Tage nach einem Mumps meningitische Zeichen auf, denen sich allmählich ausbreitende Lähmungen hinzugesellten. Tod am 18. Tag. Die histologische Untersuchung ergab eine M. und Encephalitis mit vorwiegend lymphocytärer Infiltration und zum Teil hämorrhagischen Charakters, verbunden mit Zerstörung der Nervenfasern und hochgradiger, perivasculärer Wucherung und Verfettung der Gliazellen.

Wie es bei den U.V.M. die Regel ist, heilt die Krankheit restlos aus. Allerdings mußten 2 unserer Patienten einige Monate (2 bzw. 12) später wegen allgemeinen neuropathischen Symptomen wie Schwitzen, Schwindelgefühle, Kopfwahl, Gereiztheit, Akrocyanose, Steigerung der Sehnenreflexe usw., wieder hospitalisiert werden. Wir konnten nicht entscheiden, ob diese Symptome direkt oder indirekt (psychogen) oder überhaupt nicht mit der M. in Zusammenhang standen.

b) Die abakterielle Meningitis bei Masern.

Das Masern-U.V. hat eine viel größere Affinität zum Gehirn und gelegentlich zum Rückenmark (KOUSMINE) als zu den Meningen. Dementsprechend sind Literaturangaben über meningitische Komplikationen bei den Masernencephaliden sehr selten. Eine gutartige, mononukleäre M. im Anschluß an Masern ist meines Wissens einzig von GRASSI beschrieben worden: bei dem 8jährigen Knaben trat 15 Tage nach Ausbruch des Masernexanthems flüchtiges Fieber bis 40° auf, begleitet von heftigen Kopfschmerzen und gefolgt von einer leichten Astasie und Apathie. Weitere 8 Tage später neuer Fieberanstieg auf 39,5°, Nackenstarre, Kernig, Liquor opaleszent mit 40—50 Mononukleären. Rasches Zurückgehen sämtlicher Symptome. Man kann in diesem Falle, wo die M. 23 Tage nach den Masern auftrat, mit gutem Rechte die Frage post oder propter stellen. Unter unsern Fällen von zentral-nervösen Komplikationen bei Masern befindet sich ein einziger, wo sich die meningitische Beteiligung etwas mehr in den Vordergrund drängte:

Fall 64. W., Carlo, J.-Nr. 7321/22, 7½ J. Am 16. 9. typisches Masernexanthem, KOP-LICKSche Flecken +. Am 18. 9. starkes Nasenbluten. Am 19. 9. plötzlich Krämpfe. Sofortige *Spitaleinweisung*: Tiefste Bewußtlosigkeit, Pupillen reaktionslos, Muskulatur hypertonisch; PSR + + +, ASR ?, Babinski rechts +, links neg. Bald stellen sich die klonischen Krämpfe wieder ein, besonders rechts. Temperatur 36,9°, Puls 95.

Die L.p. ergibt einen klaren Liquor, der unter hohem Druck abfließt; fast 200 Zellen, hauptsächlich Mononukleäre, Pandy und Nonne neg. Auch im Tierversuch Tbc.-Bacillen neg.

Verlauf. Stauungspapille. Erster Pirquet neg., Mantoux dagegen + +, WaR. neg. In den ersten 2 Tagen wird alles erbrochen. Pulsverlangsamung (zwischen 60—70) bei normaler Temperatur. Rasche Erholung.

Bereits am 21. 9. völlig bei Bewußtsein, Nackenstarre und Kernig noch +. Am 23. 9. sitzt der Knabe und ist munter. Die rechte Pupille ist weiter als die linke.

Am 30. 9. Puls nicht mehr verlangsamt (80), hie und da eine Extrasystolie. Der Knabe ist völlig gesund außer einer Anisochorie und stark positivem Dermographismus. Die L.p. ergibt keinen erhöhten Druck mehr, Pandy neg., Nonne neg., aber noch 34 Zellen.

8. 10. Die 3. L.p. ergibt noch 11 Zellen, 50% Mononukleäre, 50% Polynukleäre.

Am 10. 10. geheilt entlassen.

Der Beginn war hier der einer gewöhnlichen Masernencephalitis, der weitere Verlauf mehr derjenige einer gutartigen U.V.M.

Ich habe den Liquorbefund von 10 Kindern, die wegen Masernencephalitis im Kinderspital Zürich behandelt wurden, durchgesehen. Die Pandyreaktion war 4mal negativ, 1mal Spur und nur 3mal deutlich positiv. Eine Zellvermehrung fand ich nur 2mal, nämlich bei einem Kind 49 Zellen (nur Mononukleäre), bei einem andern 60 (87% Lymphocyten, 9,5% Polynukleäre, 3,5% Monocytoide). Mit andern Worten: *für die zentralnervösen Komplikationen der Masern ist die Nichtbeteiligung der Meningen die Regel.*

c) Die abakterielle Meningitis bei Röteln.

Auch bei den Rubeolen sind abakterielle Meningomyeloencephaliden (BRIGGS, HALLEN) beschrieben worden, die sogar tödlich enden können. Da die Diagnose der Röteln nicht immer mit Sicherheit zu stellen ist, muß man mit ihr recht vorsichtig verfahren. Gerade für den einzigen Fall, wo wir die Diagnose abakterielle M. nach Röteln stellten, gilt diese Einschränkung ganz besonders:

Fall 65. S., Margrit, J.-Nr. 4288/35, 11 J. War bis zum 19. 4. in einem Heim in den Ferien, wo eine Rötelnepidemie herrschte.

Am 20. 4. unruhig, einige rote Flecken am Hals. Am 21. 4. stark gerötetes und gedunenes Gesicht (Schmetterlingsfigur?) 38°, kann die Augen kaum öffnen. Es treten rote Flecken am ganzen Körper auf. Am 22. 4. weniger geschwollen im Gesicht, 37,5°, am 23. 4. Rötung verschwunden, 36,8°.

Am 24. 4. abends hässig, in der Nacht darauf heftige Schmerzen in den Gliedern.

25. 4. 37,4°, kann nicht mehr urinieren; um 3 Uhr nachts muß sie katheterisiert werden.

26. 4. *Spitalaufnahme*: Kopfweh, völlig klar, kann alles bewegen, Nackenstarre +, keine Schädeltympanie, PSR ++++, ASR ++, Triceps-R. ++, BDR neg., Sensibilität o. B. Drüsen cervical linsen- bis erbsgroß, mastoidal linsengroß, Milz neg., Rumpel +. Die *L.p.* ergibt Druck 20 cm, Liquor klar, Pandy + bis ++, Nonne +, Nißl fast 2 Strich, 20 $\frac{1}{3}$ Zellen, davon 32% Polynukleäre und 68% Mononukleäre. Blutbild: 13300 Leukocyten, N. 69% (III. Kl. 5, IV. Kl. 64), Eos. 3,5%, Baso. 0,5%, Mono. 7%, Ly. 17%, Plasmaz. 2%.

Verlauf. Beim Katheterisieren fällt auf, daß nach Entleerung der Blase, nachdem von außen mit der Hand auf diese gedrückt worden ist, viel Luft durch den Katheter in die Blase eingesogen wird (völlige Erschlaffung der Blase).

29. 4. Abends erstmals spontan Urin gelöst. Stuhlentleerung nur auf Klysmata.

1. 5. völlig fieberfrei, sieht ausgezeichnet aus. Zweiter Schub eines rubeoliformen Exanthems am ganzen Rumpf und den Extremitäten, vordere Gaumenbögen zeigen eine scharf begrenzte Rötung.

2. 5. Geht besser, BDR jetzt deutlich +.

10. 5. Geheilt entlassen.

Kontrolle Februar 1939: War nie mehr ernstlich krank.

Die Erkrankung verlief also biphasisch. Ob die erste Phase wirklich einer Rubeolainfektion entsprach, ist nicht ganz sicher. Bemerkenswert an der zweiten Phase ist die isolierte Blasenlähmung, eine Komplikation, die ich als einziges Symptom einer Rückenmarksbeteiligung bei den übrigen U.V.M., auch bei der P., nie gesehen habe.

d) Die abakterielle Meningitis beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber.

Abakterielle M. und PFEIFFERSches Drüsenfieber (Mononucleosis infectiosa) sind zwei Sammelbegriffe, die eine Reihe ätiologisch und pathogenetisch verschiedenartiger Krankheiten umfassen. Das ätiologisch noch nicht geklärte lymphämioide Drüsenfieber kann, wie GLANZMANN sich ausdrückt, eine tolle Maskerade von Symptomen erzeugen. Es kann u. a. auch als aseptische M. in Erscheinung treten. Bereits CHEVALIER und GLANZMANN haben in ihren Monographien als Seltenheiten Meningismus ziemlich eingehend beschrieben, allerdings ohne Angaben der Liquorbefunde. GLANZMANN spricht sogar von einer pseudomeningitischen Form des Drüsenfiebers. BROGSITTER 1925 und JOHANSEN 1931 haben ebenfalls je einen einschlägigen Fall publiziert, bei beiden war der Liquor nahezu normal. GSELL hat 1935 5 Fälle beschrieben, denen er 1938 einen weiteren hinzugefügt hat. Er faßt die charakteristischen Merkmale dieser „M. serosa“ beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber folgendermaßen zusammen:

1. Akuter Infekt mit Fieber, Schwellung von Lymphdrüsen, Milz und Leber, gelegentlich flüchtige Exantheme.

2. M. serosa mit beträchtlicher Vermehrung der Zellzahl und des Eiweißes, vor allem der Globulinfraction mit pathologischen Kolloidkurven ohne Erniedrigung von Zucker- und Chlorspiegel.

3. Leukocytose und lamphatisch-monocytoide Reaktion.

4. Vollbild der Veränderungen im Liquor und Blut erst im Verlaufe der Erkrankung mit Maximum beim Abklingen der klinischen Erscheinungen. (Diagnostisches Versagen der Frühuntersuchung von Blut und Liquor!)

5. Relatives Wohlbefinden trotz hohem Fieber und günstiger Verlauf.
6. Befallensein vorwiegend jugendlicher Erwachsener.
7. Nicht seltenes Auftreten encephalitischer Symptome (z. B. Facialispause).
8. Positive HANGANATSIU-DEICHERSche Reaktion.

Ein ganz anderes Krankheitsbild bot der von SUCHER und SCHWARZ publizierte Fall:

Das 15j. Mädchen erkrankt anfangs April 1935 mit Fieber, Kopfschmerzen, allgemeiner Drüenschwellung, Milztumor, meningealen und cerebralen Reizerscheinungen. Im Blute starke lymphoblastisch-plasmazellige Reaktion mit Linksverschiebung der N. Rasche Rückbildung der Erscheinungen, daher keine L.p. Die Erkrankung wird als abgelaufen betrachtet. 10 Tage später nach relativem Wohlbefinden, exzessiver Temperaturanstieg, erneute Lymphknoten-, Milz- und Leberschwellung. Im Blut neben Wiederaufflackern der starken plasmazelligen Reaktion stärkere myeloische Reaktion als im Beginn. 4 Tage später ganz plötzlich wiederum zentral-nervöse Erscheinungen: Koma mit Opisthotonus, schwere Krämpfe, stundenlanger Status epilepticus, schließlich Lungenödem, agonaler Zustand. Die L.p. ergibt erhöhten Druck, Liquor klar, eine Spur xanthochrom., nach einigen Stunden deutliches Fibrinnetz; WaR. neg., Pandy + + + +, Nonne + + +, Nißl 20 Strich. Zellen 33, und zwar große und kleine Lymphocyten, keine N. Im Sediment keine Tbc.-Bacillen. Schon am folgenden Tag ganz unerwartete Besserung, vorübergehende linksseitige Hemiparese. In wenigen Tagen bilden sich alle cerebralen Erscheinungen zurück, Lymphknoten-, Milz- und Leberschwellung verkleinern sich, die Blutveränderungen schwinden und nach 2 Wochen kann Patientin als völlig genesen betrachtet werden.

Die Verfasser glauben, daß es sich in diesem Falle um eine Metastase des Drüsenfiebers im Zentralnervensystem handle. Liquordiagnostisch fällt die starke albumino-cytologische Dissoziation wie beim GUILLAIN-BARRÉSchen Syndrom auf. Es handelt sich also sicher um etwas ganz anderes als in den GSELLSchen Fällen mit 40—250 Zellen (zweimal vorwiegend Mononukleäre, einmal vorwiegend Polynukleäre) und der relativ geringfügigen Eiweißvermehrung (46 und 90 mg-%).

Unter unseren Fällen haben wir ein einziges Mal die Diagnose „PFEIFFERsches Drüsenfieber“ im Laufe einer abakteriellen M. gestellt, nämlich im Fall 54: das typische lymphämoide Blutbild stellte sich nur für ganz kurze Zeit unter Fieberanstieg in der Rekonvaleszenz einer subakuten idiopathischen M. ein; das Blutbild vor und bald nachher war ganz uncharakteristisch; die HANGANATSIU-DEICHERSche Reaktion fiel negativ aus. Wir sind nicht berechtigt, in diesem Falle von einer abakteriellen M. bei Drüsenfieber zu sprechen, sondern es hat sich hier ein kurzdauernder lymphämischer Schub unbekannter Ätiologie auf eine subakute, idiopathische, benigne, mononukleäre M. aufgepfropft. Das Drüsenfieber ist eben nicht nur symptomatisch, sondern wohl auch ätiologisch ein Proteus.

e) Abakterielle Meningitis nach Vaccination (Pockenschutzimpfung).

Mehrmals habe ich cerebrale Komplikationen nach Pockenschutzimpfung erlebt, nie aber eine reine M. Einmal handelte es sich um eine Querschnittsmyelitis, ein andermal um Krämpfe gefolgt von wenigen Tagen dauernden Halbsseitenparesen, ein drittes Mal um eine vorübergehende Erblindung, zweimal um Encephalitis mit initialem Koma und Krämpfen. Nur in einem Falle bestand eine leichte Pleocytose ($13\frac{1}{3}$ ausschließlich polynukleäre Zellen), Pandy +, Zucker 61 mg-%.

Auch ECKSTEIN gibt in seiner Zusammenstellung von 92 Fällen cerebraler Impfreaktion nur zwei meningitische Formen an, er betont ausdrücklich, daß

die L.p. außer einem häufig erhöhten Druck keinen pathologischen Befund ergebe. Auch in dem von ECKSTEIN zitierten Falle 26 OESTEREICHERS war der Liquorbefund normal, obwohl ein meningitisches Bild bestand. Einzig in einem von MINET und DUPINE publizierten Fall (4jähriger Knabe) fanden sich 66 Lymphocyten und 0,6‰ Eiweiß im Liquor, und zwar 10 Tage nach der Vaccination bei einem typisch meningitischem Bilde. Das Kind erholte sich vollständig. Die Autoren betonen die außerordentliche Seltenheit von rein meningitischen Formen der cerebralen Vaccinekomplikationen und fügen hinzu, daß die wenigen beschriebenen Fälle tödlich geendet hätten (LUKSCH). 1933 hat BYRIALSEN 9 Tage nach der Impfung eine M. mit Eiweiß- und Zellvermehrung gesehen, die rasch in Heilung überging.

Wie die Masern hat die Vaccinekrankheit eine unvergleichlich größere Affinität zu der Hirn- und Rückenmarkssubstanz als zu den Meningen.

f) Abakterielle Meningitis bei Varicellen.

Sehr spärlich sind die Angaben über M. bei oder nach Varicellen. Alle eitrigen M., welche im zeitlichen Zusammenhang mit der Varicelleninfektion stehen (auch eigene Beobachtung), wollen wir beiseite lassen, da hier wahrscheinlich eine sekundäre Infektion mit Eitererreger im Spiele ist.

Verdienstvollerweise hat GLANZMANN 1927 die wenigen Fälle der Literatur zusammengestellt (DE TONI, KOPLICK) und einen eigenen Fall hinzugefügt: „Es handelt sich um eine M. serosa, der wir jedoch das Attribut einer comitans geben dürfen in bezug auf eine ganz leichte Encephalitis“. Dies stimmt mit unseren persönlichen Erfahrungen überein. Mehrmals sahen wir nervöse Komplikationen bei Varicellen (cerebellare Ataxie, Tremor, klonische Krämpfe, choreatische Bewegungsstörungen usw.), das reine Bild der M. bekamen wir aber nie zu Gesicht.

1934 hat KIMURA einen Fall von M. serosa nach Varicellen in der Mandschurci gesehen. GRASSI beschrieb 1938 einen weiteren Fall, wo 12 Tage nach der Varielleneruption ein Fieberschub zwischen 38 und 39° während 5 Tagen mit deutlicher Nacken- und Rückensteifigkeit, Kopfweh, Schädeltympanie und Pulsarrhythmie auftrat. Diesen meningitischen Symptomen gesellten sich encephalitische hinzu: Tremor, Bewußtseinstörung, Aphasie, choreatische Bewegungen, später Paresen des rechten Quadriceps, Verschwinden des rechten PSR; im leicht opaleszenten Liquor 20 mg-% Eiweiß, Vermehrung der Zellen (60% Histiomonocyten, 40% Lymphocyten), also cyto-albuminische Dissoziation. Außer den leichten Paresen im rechten Quadriceps gingen alle Symptome zurück. KAULBERSZ-MARYNOWSKA sah bei einem 6 Monate alten Säugling 2 Wochen nach den Varicellen eine gutartige M. mit sehr trübem, fast milchigem Liquor mit 96% Polynukleären, die in ihrer Struktur sehr gut erhalten waren. Kulturen negativ. In wenigen Tagen wurde der Liquor wieder klar.

Einen ausgesprochen meningitischen Liquorbefund erhoben wir nur einmal, und zwar in folgendem Fall:

Fall 66. R., Eduard, J.-Nr. 6097/36, 6¹/₁₂ J. Am 27. 5. Varicellen. 14 Tage später erkrankte der Bruder ebenfalls daran. In der Nacht vom 31. 5. auf den 1. 6. Fieber, sehr unruhig, am 1. 6. 40°, erbricht mehrmals, liegt wie tot, klagt über Kopfweh, schwitzt sehr stark. Am Nachmittag Schmerzen und Schwäche in den Beinen, kann nicht mehr stehen. Zeitweise Zuckungen im Facialisgebiet, Arme und Beine leicht paretisch, Reflexe dagegen eher gesteigert, keine Nackenstarre, keine Schmerzhaftigkeit der Muskeln und Nervenstämmе.

Der Arzt vermutet trotzdem eine P., zieht einen sehr erfahrenen Kinderarzt zu, der diese Diagnose mit Sicherheit bestätigt.

Spitalaufnahme am 1. 6. um Mitternacht: 39,1°, Puls 135, Sensorium klar, sitzt im Bett auf; keine Nackenstarre, Spine sign neg.; auf der Haut abdorrende Varicellenbläschen. Neurologisch alles o. B. außer einer ausgesprochenen Nackenschlaffheit, die für eine P. im präparalytischen Stadium spricht. Die L.p. ergibt einen klaren Liquor, Druck 10 cm, Pandy neg., 54 $\frac{2}{3}$ Zellen, vorwiegend Mononukleäre. Senkung der Roten 16 Strich, Leukocyten 14900, N. 79,5%, Eos. 1%, Mono. 6%, Ly. 13,5%. Am 3. 6. noch 39°, Puls 110—120. Pirquet neg. Das starke Schwitzen hält noch an.

Am 6. 6. afebril. Es bestehen keine Paresen, nur noch die Nackenschlaffheit ist angedeutet.

Am 18. 6. geheilt entlassen. Ist munter, springt im Zimmer umher.

Vor der L.p. hatten wir hier die Diagnose auf Varicellenencephalitis gestellt, waren aber durch die Zellvermehrung im Liquor etwas überrascht. Dies veranlaßte uns, vorsichtshalber P.-Rekonvaleszentenserum zu spritzen.

Geringfügige Liquorveränderungen kommen bei der Encephalitis varicellosa vor, so war in einem unserer Fälle der Pandy spurenweise positiv, G.E. 48 mg-%, Globuline 2,4 mg-%, Goldsol 1123221111111, also leicht +, 13 $\frac{2}{3}$ Zellen, über 90% Mononukleäre, Zucker 69 mg-%, Cl. 446 mg-%. Diesen Befund erhoben wir am zweiten Tag der mit Krämpfen einhergehenden Encephalitis. Die meningitischen Symptome treten aber gegenüber den encephalitischen so in den Hintergrund, daß nur selten, wie in den Fällen DE TONI, GLANZMANN und GRASSI zunächst an eine M. anderer Ätiologie und nicht an die Encephalitis gedacht wird.

Einzigartig ist der von FAUST beschriebene Fall, wo die meningitischen Symptome 8 Tage vor Ausbruch der Varicellen sich einstellten.

Auch CLÉMENT und KÉTELBANT beschreiben den Fall eines 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Kindes, das 13 Tage vor Ausbruch der Varicellen, also zu Beginn der Inkubationszeit das GUILLAIN-BARRÉSche Syndrom (150 mg-% Eiweiß, 10 Zellen) zeigte; ein 5 Monate altes Schwesterchen starb einige Tage später an einer Varicellenencephalitis.

Wie das Masern- und Vaccinevirus hat dasjenige der Varicellen eine viel größere Affinität zu der Hirnsubstanz als zu den Meningen.

g) Abakterielle Meningitis bei Herpes febrilis.

Die Bakteriologen rechnen die Herpeskrankheiten zu den „Endoectodermosen neurotropes (LEVADITI), denn es gelang, das Herpesvirus nicht nur in den verschiedenartigen Herpesbläschen und im Speichel von Herpespatienten (LEVADITI, HARVIER und NICOLAU) nachzuweisen, sondern auch im Gehirn und Liquor von an Encephalitis lethargica von Economo verstorbenen Menschen (DOERR, LEVADITI und Mitarbeiter), ferner bei Chorea minor und zwar im Gehirn (HARVIER, DECOURT) und im Liquor (HERRMANN) und schließlich in den Spinalganglien von zwei an Herpes zoster verstorbenen Menschen (PERDRAU).

RAVAUT und DARRÉ fanden bei 8% der an Herpes genitalis Erkrankten eine lymphocytäre Reaktion im Liquor, und zwar war sie 5mal stark, 10mal mittelstark und 4mal nur angedeutet vorhanden. In der französischen Literatur sind Fälle beschrieben, wo der Herpes febrilis mit so intensiven nervösen Störungen einherging, daß sogar eine Cerebrospinalmeningitis vorgetäuscht wurde (LERI und LIÈVRE, THOMAS usw.). LESNÉ und BOQUIEN sind angesichts der Ubiquität des Herpesvirus sehr skeptisch und glauben nicht an eine Herpes-M. als Krankheit sui generis. Der Ausbruch eines Herpes sei „un simple virus de sortie“.

ein Ausscheidungsvirus, das man bei vielen, mit M. einhergehenden Zuständen antreffe; verlaufe eine abakterielle M. mit Herpes, so handle es sich einfach um eine idiopathische, mononukleäre M., die sich zufällig mit einem Herpes kompliziert.

Diesen kritischen Standpunkt in bezug auf die Herpeserkrankung nehmen auch die meisten deutschen Kliniker ein. Man hat im deutschen Sprachgebiet immer noch Mühe, eine Febris herpetica als Krankheitsbild sui generis, anzunehmen. Bei genauer Untersuchung findet man vielfach eine rudimentäre Pneumonie (KÜHN), eine Coliinfektion der Harnwege (SCHOTTMÜLLER) usw., als eigentliche Ursache des Fiebers mit Herpesausschlag. Als Krankheit sui generis noch mehr umstritten als die Febris herpetica ist die M. herpetica, als deren Erreger das Herpesvirus angeschuldigt wird. Immerhin gibt es auch in der deutschen Literatur Mitteilungen über Herpes-M., die nicht einfach abgetan werden dürfen. PETTE hat z. B. bei einem jungen Manne jeweils anschließend an eine Grippe 5mal eine schwere M. mit mittelstarker Pleocytose und geringer Eiweißvermehrung im Liquor gesehen. Der meningitische Zustand klang immer wieder innerhalb weniger Tage ab unter Aufsprießen eines ganz ausgedehnten, starken Gesichtsherpes.

Die eigenen Erfahrungen über Herpes-M. sind wenig beweisend. Wohl haben wir gelegentlich bei der Schweinehüterkrankheit (Fall 48) und bei der Mumps-M. (Fall 62) einen Herpes gesehen. Dies berechtigt ebensowenig wie bei der Meningokokken-M., wo der Herpes recht häufig vorkommt, von einer Herpes-M. zu sprechen. Dagegen ist der Herpes febrilis bei der P. eine große Seltenheit. In klassischen, mit Lähmung einhergehenden Fällen habe ich ihn nie gesehen, dagegen zweimal (Fall 67 und 68) bei abortiven meningitischen Formen, so daß es nicht ausgeschlossen ist, daß wir nicht eine HEINE-MEDINSche Krankheit, sondern etwas ganz anderes, vielleicht eine Herpes-M. vor uns hatten:

Fall 67. B., Rezio, J.-Nr. 9175/37, 3⁴/₁₂ J. Leidet seit 2 Jahren an Heuschnupfen. Am 30. 9. Hals- und Kopfweh, 38,2°, tags darauf abgefielert. Am 10. 12. Ohrenweh, 39,7°, am 11. 12. 38,1°, Ohrenweh besser. Der Arzt diagnostiziert einen Furunkel auf dem Trommelfell. Es tritt ein *Herpes labialis* auf.

Am 12. 12. ist alles vorbei außer dem Herpes; der Pat. steht auf und bleibt wohl bis am 16. 12. morgens: 37,5°, Kopfweh, will nicht aufsitzen, Spine sign neg. Abends 39,3°.

17. 12. *Spitaleinweisung*, als P.: 39,2°, Puls 120. Reste des Herpes labialis sind noch deutlich. Nackenstarre ++, Kernig +, Amoß und Spine sign ++, deutliche Nackenschlaffheit, BDR und PSR links etwas schwächer als rechts, leichtes Nabelwandern nach unten und rechts beim Aufsitzen. Senkung 15 Strich in der Stunde. Leukocyten 6750, N. 47,5% (III. Kl. 0,5, IV. Kl. 47), Baso. 1%, Mono. 15%, Ly. 36,5%. Die *L.p.* ergibt einen leicht opaleszenten Liquor, Initialdruck 15 cm, G.E. 240 mg-%, Globuline 43 mg-%, E.Q. 0,22, Pandy ++, 613 Zellen, davon 51% Mononukleäre, 49% Polynukleäre, Zucker 74 mg-%, Goldsolreaktion 111133332111, also positiv. Therapie 100 ccm P.-Rekonvaleszenzserum intravenös.

Verlauf: Am 19. 12. 37,8°, Allgemeinbefinden viel besser, Nackenstarre neg., PSR nur mit Jendrassic auslösbar.

Am 20. 12. abgefielert. Am 23. 12. Spine sign noch angedeutet, sitzt frei auf.

Am 4. 1. 38 *Entlassung*. Alle Symptome verschwunden bis auf das leichte Nabelwandern nach rechts und unten.

Die Erkrankung war hier zweifellos bis zum präparalytischen Stadium im engern Sinne fortgeschritten (Nackenschlaffheit, Nabelwandern, Abschwächung der Reflexe); insofern war sie sehr P.-verdächtig. Gegen die HEINE-MEDINSche Krankheit sprach nicht nur die Jahreszeit und das Aufschließen eines Herpes

labialis 5 Tage vor der M., sondern auch die so frühzeitige starke Vermehrung des Eiweißes im Liquor, was bei der P. ungewöhnlich ist. Ob diese Abweichung vom gewöhnlichen Bild der P. uns berechtigt, den Fall mit dem Namen M. herpetica zu etikettieren, möchte ich vorläufig dahingestellt sein lassen.

Ein ganz anderes klinisches Bild bot

Fall 68. B., Lina, J.-Nr. 6239/36, 10 $\frac{1}{2}$ J. War noch nie ernstlich krank. A, 29. 6. klagt es, es könne nicht mehr gehen, Temperatur 36,5°. Am 30. 6. 38,6°, Halsschmerzen, muß häufig Urin lösen. Am 1. 7. abgefiebert, steht wieder auf. Am 2. 7. morgens Schmerzen überall, starke Berührungsempfindlichkeit, Herpes labialis, Kopfweh.

Spitalaufnahme als P.-Verdacht: 39,7°, Puls 105. An den Lippen in zweifacher Aussaat kleine weißliche Bläschen (Herpes labialis). Keine Schädeltympanie, Amoss sign +, Spine sign +, Kernig angedeutet, Nackenstarre +, PSR und ASR rechts schwächer als links. Die L.p. ergibt: Druck 18 cm, vollständig klarer Liquor, Pandy Spur, 1 $\frac{2}{3}$ Zellen, Zucker 59 mg-%. Therapie: Bluttransfusion von 100 ccm.

Verlauf. 3. 7. Temperatur auf 37,5° gefallen, Puls auf 80. Die meningitischen Symptome sind immer noch vorhanden; im Blut Leukocyten 5200, N. 83% (III. Kl. 23,5, IV. Kl. 60). Mono. 8%, Ly. 8,5%. Pat. gehört der Blutgruppe I an.

Die subfebrilen Temperaturen dauern noch bis 8. 7. an. Es tritt eine ausgesprochene Pulsverlangsamung bis auf 60 auf, die erst allmählich verschwindet. Bis zur Entlassung am 10. 8. besteht die leichte Differenz in der Stärke der PSR und ASR fort.

Hier war der Krankheitsbeginn mit den typischen Stadien für P. sehr verdächtig, dagegen war der Liquorbefund minimal. Leider unterblieb eine weitere L.p., die vielleicht wie im Falle 2 (S. 423) eine deutlichere entzündliche Reaktion gezeigt hätte. Im Gegensatz zu Fall 67 trat hier der Herpes labialis mit den meningitischen Symptomen auf.

Während die Fälle 67 und 68 sich im Rahmen einer P.-Epidemie abspielten, traten die Fälle 2 (März 1939 und 68a Mai 1939) vollständig außerhalb einer solchen auf.

Fall 2 (s. auch S. 423). D., Marie, J.-Nr. 1724/39, 4 $\frac{9}{12}$ J. Bisher immer gesund. Am 10. 3. mudrig, Fieber, an der Oberlippe Auftreten von *Fieberbläschen*. Vom 11.—13. 3. Status idem. Erst seit dem 13. 3. dauernd im Bett.

14. 3. Hält die Hände unter dem Kopf, klagt nicht über Kopfweh, dagegen über Nackenschmerzen. Der zugezogene Arzt weist sie ins Spital mit der Diagnose M.

Befund. 38,4° rectal, Puls 125, Sensorium frei, liegt in Seitenlage mit etwas angezogenen Beinen. An der Oberlippe eine 5-Rpf.-große, impetiginisierte Efflorescenz (Herpesresiduen). Die Drüsen hinter den Kopfnickern, submaxillar, axillar und inguinal gut bohnen groß, die nuchalen und cubitalen linsengroß. Milz nicht zu fühlen, Leber gerade unter dem Rippenbogen. Rachen gerötet. Trommelfelle o. B. Im Urin Aceton ++++. Sensorium frei. Nackenstarre angedeutet, Amoss sign neg., Spine sign angedeutet, Kernig neg., PSR ++, ASR +. BDR +. Die L.p. ergibt einen deutlich erhöhten Druck und eine minimale Zellvermehrung (s. S. 423 und Tabelle 28).

Verlauf. Pirquet neg. Hustet ab und zu. Auf den Lungen zeitweise vereinzelt Rasseln. Vom 15.—18. 3. bewegt sich die Temperatur um 39° herum, der Puls zwischen 100 und 120. Die ersten Tage ist die Kleine recht müde und matt, nimmt wenig Nahrung zu sich. Das Aceton schwindet rasch aus dem Urin. Muß am 16. 3. nochmals erbrechen. Die meningitischen Symptome nehmen in den ersten Tagen deutlich zu, erst nach der zweiten L.p. am 17. 3. gehen sie zurück. Als neues neurologisches Symptom tritt Tremor der Hände hinzu, der besonders deutlich beim Heben des Kopfes (wie bei der Meningokokken-M.) wird. Im Liquor lassen sich weder im direkten Ausstrich noch kulturell Mikroorganismen nachweisen. Am 21. 3. endlich abgefiebert, Meningismen verschwunden.

Am 1. 4. geheilt entlassen, Gewicht 18,5 kg.

Hier ging wie im Fall 67 der Ausbruch des Herpes demjenigen der meningitischen Erscheinungen voraus. Die erste L.p. ergab außer dem erhöhten Druck und der minimalen Pleocytose einen negativen Befund, obwohl meningitische

Tabelle 28. Liquor- und Blutbefunde des Falles 2. Herpes-Meningitis?

		Datum				
		14. 3.	17. 3.	22. 3.	30. 3.	
Liquor	Druck cm	20	17	?	11	
	Aussehen	klar	opaleszent	klar	klar	
	G.E. mg-%	29	48	60	43	
	Globuline mg-%	2	2,4	12	7,2	
	E. Q.	0,07	0,067	0,25	0,2	
	Pandy	Spur	Spur	+	+	
	Goldsol	11222111111 (negativ)	1122221111 (Spur)	1122211111 (negativ)	1223211111 (schwach +)	
	Zellen gesamt	5 ² / ₃	42 ¹	30	5	
	Polynukleäre %	23	15	10	0	
	Mononukleäre %	77	85	90	100	
	Zucker mg-%	61	65	66	61	
	Cl. mg-%		434	454	433	
	Blut	Senkung der Roten nach 1 Std.	22 Str.	25 Str.		23 Str.
		Gesamtleukocyten	17900	13800		11100
Neutro. %		82	72		55,5	
III. Klasse		17	14		7	
IV. Klasse		65	58		48,5	
Eosino.		—	—		3	
Baso.		—	—		1	
Mono.		10	17,5		8,5	
Ly.		6,5	10,5		29	
Plasmaz.		1,5	—		3	

Symptome einwandfrei vorhanden waren. Erst 3 Tage später wurde die M. liquordiagnostisch deutlicher. Die stark beschleunigte Senkung und die relative und absolute neutrophile Leukocytose sprachen eher gegen eine U.V.M. Es ist kennzeichnend für die Unsicherheit der klinischen Differentialdiagnostik, daß wir in diesem Falle, den wir kurz vor Abschluß dieses Referates nach allen Seiten genau analysieren konnten, zu keiner sicheren Diagnose kommen können. Mit der Diagnose Herpes-M. haben wir nicht viel mehr als idiopathische, abakterielle M. gesagt. Dementsprechend rechnen wie LESNÉ und BOQUIEN, auch GLANZMANN und HELLER, IHSAN HILMI u. a. die benignen M. die mit Herpes einhergehen, kurzerhand zu den idiopathischen.

Ähnlich wie mit der Herpes simplex-M. verhält es sich mit der Herpes zoster-M. SCHUSSLER fand in 16 von 18 Fällen von Herpes zoster entzündliche Liquorveränderungen; eigentümlicherweise können diese ausgesprochen sein, ohne daß irgendwelche klinische Zeichen einer M. nachweisbar wären. Andererseits können die M.-Symptome sehr ausgeprägt sein, worauf bereits französische Autoren (CHAUFFARD u. a.) zu Beginn des Jahrhunderts hingewiesen haben. ROCH stellt sogar bei einem Knaben, dessen Schwester gleichzeitig an einem hämorrhagischen Herpes zoster erkrankt war, die Diagnose Zoster-M. ohne Herpes.

Unsere Kasuistik besteht nur aus folgendem Falle, bei welchem die Differentialdiagnose zwischen Herpes zoster und Herpes simplex keineswegs leicht

¹ Siehe Meningogramm S. 423.

zu stellen war. Auch erfahrenen Dermatologen wie DARRIER fällt gelegentlich diese Differentialdiagnose recht schwer, so daß sie von „eruptions zostériformes“ oder Übergangsformen sprechen.

Fall 68a. M., Nadir, J.-Nr. 1948/39, 13 J. Ende April Klagen über Kopfweh. Am 5. 5. Erbrechen und stärkere Kopfschmerzen, die durch eine heftige Ohrfeige vom Vater noch verstärkt werden. Der Arzt stellt die Diagnose Hirnhautentzündung, weist den Pat. aber erst am 7. 5. ein, da die Kopfschmerzen zunehmen. Seit der Erkrankung verstopft, appetitlos; abends jeweils subfebril (37—37,8° axillar). Bereits am 5. oder 6. 5. seien am Nacken links an der Haargrenze 2 Gruppen von kleinen „Unebenheiten“ aufgetreten, aus denen nach dem Aufkratzen eine helle, klebrige Flüssigkeit geflossen sei.

Befund am 7. 5. 37,2°, Puls 68. Kräftig gebauter Knabe, sieht nicht krank aus, klagt aber über starke Kopfschmerzen besonders in der Stirngegend. Seufzt ab und zu. Zeitweise lichtscheu. Am Nacken links an der Haargrenze ein Fleck von etwa 3 cm Durchmesser, der mit stecknadelkopfgroßen, rötlichen Knötchen und Bläschen dicht besät ist. Eine ähnliche kleinere Bläschengruppe etwas weiter medial. Die Drüsen der Umgebung sind bis bohngroß vergrößert, indolent. Keine Schädeltympanie. Nackenstarre +, Amoss und Spine sign ++, Brudzinski +, Kernig +, Nackenschlaffheit neg. Reflexe o. B. Dermographismus ruber ++. Urin o. B. Senkungsreaktion 7 Strich, Leukocyten 4900, N. 71% (III. Kl. 11,5, IV. Kl. 59,5), Eos. 2,5%, Baso. 0, Mono. 9,5%, Ly. 17%.

Verlauf. Pirquet und Moro +. Die subfebrilen Temperaturen dauern bis 11. 5. (Maximum 38,2°). Der verlangsamte Puls geht zeitweise bis auf 52 hinunter. Nach den *L.p.* lassen die Kopfschmerzen und die M.-Symptome rasch nach. Die Hautefflorescenzen am Nacken trocknen rasch ein, an Stelle der Bläschen treten braunrote, trockene Schörfchen. Im Liquor keine Tbc.-Bacillen nachweisbar.

18. 5. Die meningitischen Symptome sind völlig verschwunden, auch Spine sign negativ, einzig das Aufrichten des Rumpfes bei festgehaltenen Knien macht noch einige Schwierigkeiten, obwohl der Liquorbefund noch deutlich positiv ist. Mitten auf der rechten Wange ist eine etwa 3 cm messende Efflorescenz aufgetreten, in deren Zentrum sich viele gelbliche Bläschen finden (Herpes simplex).

Tabelle 29. Liquorbefunde im Falle 68a von Herpes zoster-Meningitis.

	Datum			
	7. 5. 39	9. 5.	12. 5.	17. 5.
Druck cm	18	?	12	?
Aussehen	klar	leicht opaleszent	leicht trüb	klar
G.E. mg-%	120	139	93,6	69
Globuline mg-%	7,2	14,4	7,2	4,4
E.Q.	0,064	0,116	0,076	0,07
Pandy	+	++	Spur	Spur
Goldsol	122332111111	112222111111	111223211111	112332111111
Zellen	283	418	281	94
Poly- nukleäre	Neutrophile %	0	1/4	0
	Eosinophile %		vereinzelt	0
	Basophile %		0	0
Mono- nukleäre	Lymphocyten %		83 ¹ / ₄	84 ¹ / ₅
	Monocytoide %		13 ³ / ₄	16 ¹ / ₅
	Plasmazellen %	(100)	2 ¹ / ₄	1
	Mitosen %		1/4	
Endothel- zellen %		3/4		3/4
Zucker mg-%	58	65	66	74
Chlor mg-%	433	440	447	426
Tryptophanreaktion	Spur	Spur		

Epikrise. Der schleichende, subfebrile Verlauf paßte wenig zum Bilde der akuten idiopathischen, benignen, mononukleären M. und ließ zuerst eher an eine M. tbc. denken, wofür auch die positiven Tuberkulinhautproben und im Liquor die allerdings nur spurenweise positive Tryptophanreaktion und die starke Eiweißvermehrung sprach. Die Diskrepanz zwischen dem guten Allgemeinbefinden und der guten Laune einerseits und den stark ausgeprägten, meningitischen Symptomen, besonders den Wirbelsäulensymptomen (Amoss und Spine sign), den hohen Liquorzucker- und Chlorwerten, dem nahezu vollständigen Fehlen von Polynukleären im Meningogramm, besonders aber dem zweimaligen Aufschließen eines Herpes (zoster oder simplex?) andererseits, erlaubten bald die M. tbc. auszuschließen und die Prognose gut zu stellen. Obwohl die mit dem maximal veränderten Liquor vom 9. 5. geimpften Mäuse am Leben blieben und die damit behandelten Kaninchencorneae keine Keratitis bekamen, stellten wir die Diagnose auf Herpes-M., denn es ist bei den U.V.M. die Regel, daß der Liquor kein Virus enthält.

h) Meningoencephalitis beim Lymphogranuloma inguinale.

Gelegentlich kann der zu den ultrafiltrierbaren Virusarten gehörige mesodermotrope Erreger des Lymphogranuloma inguinale, welcher eine ähnliche Größe hat wie das Vaccinevirus, Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Abmagerung, Kopfweh, Eosinophilie, rheumatoide Beschwerden, Gelenkschwellungen und auch Hauterscheinungen erzeugen. Ganz ausnahmsweise kommt es zu einer Meningoencephalitis. Bereits 1929 beobachtete LEVADITI anlässlich seiner Versuche mit intracerebraler Injektion von Lymphdrüsenemulsion, daß das Lymphogranuloma inguinale sich ähnlich verhält wie gewisse neurotrope Ektodermosen. MIDANA und VERCELLINO konnten bei 2 von 11 Lymphogranuloma inguinale-Patienten im Liquor eine Zell- und Eiweißvermehrung mit positivem Nonne und Pandy nachweisen. Verwendeten sie die beiden positiven Liquorproben als Antigen, so konnten sie eine positive FREISCHE Hautreaktion beim Lymphogranuloma-Patienten erzielen, nicht aber bei gesunden Personen und auch nicht mit Liquorproben von Lymphogranuloma-Patienten ohne Liquorbefund. Aus diesem Verhalten ziehen die Autoren den Schluß, daß in jenen 2 Fällen das Lymphogranuloma inguinale-Virus in das Zentralnervensystem eingedrungen war (zitiert nach KOSCHUCHAROFF). Ähnliche Befunde erhoben KITAGAWA, NAKAMO und NAKUZOWA, ferner CRUZ, MOLLARET und VIEUCHANGE, schließlich gelang es HAAM und D'AUNOY durch intracerebrale Verimpfung auf Mäuse von Liquor von Lymphogranuloma inguinale-Patienten die Krankheit zu übertragen.

i) Abakterielle M. bei Myalgia acuta epidemica.

Im Gegensatz zum Lymphogranuloma inguinale hat die Myalgia epidemica eine ausgeprägte Affinität zum Kindesalter. Da ich diese Krankheit gar nie diagnostiziert habe — sie scheint jedoch auch in der Schweiz vorzukommen (JENNY) — muß ich mich ganz an die Angaben der Literatur halten. Die Myalgia epidemica kann mit seröser M. einhergehen. LINDBERG hat im Herbst 1934 in Norköping unter 80 Patienten auf der Höhe der Epidemie 5mal eine M. und 1mal Meningismus erlebt. Die L.p. ergab einen leicht erhöhten Druck (15 bis 22 cm), eine unbedeutende Zellvermehrung von 22 bis 200 Zellen; die Zellen waren in einem Falle alle polymorphkernig, in einem weiteren zu 75% und in

zwei weiteren zu 50 %; Nonne und Pandy waren in allen Fällen positiv. Die Goldsolreaktion zeigte in 3 Fällen eine Kurve vom Typus der Lueszacke, in einem Falle eine tiefe Zacke bei der Verdünnung 1 : 1000. Die meningitischen Symptome traten 4—5 Tage nach der Erkrankung auf und gingen rasch vorbei. Die Senkungsgeschwindigkeit war gesteigert. Da im Herbst 1934 in der Gegend weder P. noch benigne lymphatische M. vorkamen, glaubt LINDBERG, daß es sich in seinen Fällen um eine M., die zum Krankheitsbild der Myalgia epidemica gehört, also eine Myalgie-M. handelt.

Demgegenüber stellt DE RUDDER auf Grund des fast identischen epidemiologischen Verhaltens (Sommergipfel, herdförmiges Auftreten, ähnliche Kontagionsverhältnisse und ähnliche geographische Verbreitung) die Hypothese auf, daß zwischen Poliomyelitis und Myalgia epidemica zum mindesten eine enge klinische und epidemiologische Verwandtschaft bestehe. Ja, es müsse die Frage aufgeworfen werden, ob die Myalgie nicht eine harmlose pathomorphe Variante der P. darstelle. LINDBERG lehnt aber in einer weiteren Arbeit diese Hypothese nochmals ab, weil der rein klinische Habitus der beiden Krankheiten für denjenigen, der sie kennt, wesentlich verschieden sei und weil in Nörköping die Epidemie von Myalgia und P. sich ablösten, wie wenn sie nichts miteinander zu tun gehabt hätten.

k) M. nach Einschlußkörperchenconjunctivitis.

Während es beim Kaninchen recht häufig vorkommt, daß eine Ultravirusinfektion der Cornea (Herpes, Encephalitis lethargica usw.) eine Encephalomeningitis erzeugt, ist dies beim Menschen meines Wissens noch nie beschrieben worden. Und doch kennen wir Ultravirusinfektionen des menschlichen Auges, wie das Trachom, die Einschlußkörperchenconjunctivitis usw. (Über die Bedeutung der Einschlußkörperchen s. S. 423.)

BAMATTER hat meines Wissens als erster eine Encephalomeningitis nach Einschlußkörperchenconjunctivitis beschrieben: bei einem Neugeborenen trat am 5. Tag eine Einschlußkörperchenconjunctivitis ein, die sich zu einer massiven bilateralen Keratitis weiter entwickelte. Plötzlich starker Temperaturanstieg auf 40,4°, Steifwerden des Körpers, Zittern der Augen, dann klonisch-tonische Krämpfe, die mehrere Stunden dauern. Nystagmus. Die *L.p.* ergibt: Gesamteiweiß 75 mg-%, Zucker 98 mg-%, $2\frac{3}{4}$ Zellen, also eine albumino-cytologische Dissoziation. Nach 2 Wochen ergibt die 2. *L.p.*: 69 mg-% G.E. Goldsol normal. Nach 5 Wochen lassen die Krämpfe nach und mit 6 Monaten scheint das Kind ganz normal zu sein. Alle Untersuchungen nach dem Erreger bleiben erfolglos, weswegen BAMATTER annimmt, daß das gleiche Ultravirus sowohl die Conjunctivitis als auch die Encephalitis bewirkt habe.

Dieser Fall veranlaßt uns eine eigenartige Beobachtung kurz mitzuteilen, die auf 1934 zurückreicht:

Fall 68 b. J.-Nr. 1711/34. B. Giosué, geboren 15. 11. 34. Bei dem 2540 g schweren Neugeborenen fällt bald nach der Geburt eine Rötung der Augen auf, die sich zu einer pseudomembranösen Conjunctivitis steigert. Keine Erreger, auch keine Diphtheriebazillen nachweisbar. Therapie: Di.-Serum und Milchinjektionen. Besserung der Conjunctivitis. Am 16. 12. fällt beim dystrophischen Säugling eine Pulsbeschleunigung über 200 auf, am 27. 12. ein rasches Wachstum des Kopfes (42,5 cm mit 6 Wochen). Die *L.p.* ergibt einen Druck von über 80 cm H₂O beim Schreien und von 45 cm in der Ruhe. Nach Ablassen von 15 cm³ läßt die Fontanellenspannung nach, also noch kein Hydrocephalus

occlusus. Pandý +, Nonne +, Nißl 2 $\frac{1}{2}$ Strich, Zellen 10, also eine albumino-cytologische Dissoziation.

Da der Kopf weiter wächst, Encephalographieversuch am 6. 1. 34: die Luft zischt sofort wieder heraus. Die Ventrikelpunktion am 7. 1. ergibt einen Druck von 32 cm. Liquor klar, leicht gelblich, Nißl 1 $\frac{1}{2}$ Strich, 1 $\frac{1}{3}$ Zellen, Wa. —.

10. 1. Ventriculographie: 290 cm³ Liquor durch 270 cm³ Luft ersetzt. Am 11. 1. Ventrikelpunktion wegen rascher Zunahme des intrakraniellen Druckes: die Luft zischt unter Druck heraus; der Liquor ist leicht gelblich-trüb, Nißl 8 Strich, keine Bakterien.

Der Kopf wächst weiter trotz vieler Punktionen, die einen bald klaren, bald leicht getrübbten Liquor ergeben; Pandý + + +, Nißl bis 15 Strich, mäßige Zellvermehrung (Polynukleäre $\frac{2}{3}$ bis $7\frac{1}{3}$; Mononukleäre 42—69, vereinzelt Fettkörnchenzellen und zerfallende Erythrocyten). Exitus mit 11 Monaten.

Die Autopsie ergibt: Hydrocephalus internus (1700 cm³ Liquor). Unvollständige Trennung der Kleinhirnhemisphären.

Der ganze Verlauf spricht in diesem Falle für einen entzündlichen, erworbenen Hydrocephalus, der sich allmählich zu einem occlusus entwickelt. Weder die Sektion noch die vielfachen bakteriologischen Untersuchungen der Augen und des Liquors vermochten die Ätiologie und Pathogenese aufzuklären, so daß ein Kausalzusammenhang zwischen der Conjunctivitis und der Entzündung des Zentralnervensystems im Sinne BAMATTERS (beide Male bestand eine albumino-cytologische Dissoziation) nicht von der Hand zu weisen ist.

Mögen diese zwei Fälle die Aufmerksamkeit der Ophthalmologen und Pädiater auf die Beziehungen zwischen entzündlichen Augen- und Hirnaffektionen beim Neugeborenen lenken.

Anhang: Abakterielle Meningitis bei Scharlach.

Was die Hirnkomplikationen anbetrifft, gehört der Scharlach viel eher zur Gruppe der Pneumonien, Pyelitiden usw., welche einerseits gelegentlich mit infektiös-toxischen Meningismen beginnen und andererseits mit einer purulenten M. einhergehen können. Dagegen sind gutartige Encephalomyelo-M. recht selten. Es würde dieses Verhalten dafür sprechen, daß der Scharlach nicht eine U.V.- sondern eine bakterielle Krankheit (Streptokokken) ist.

Die Häufigkeit der toxisch-infektiösen Meningismen zu Beginn des Scharlachs wechselt von Epidemie zu Epidemie. In den letzten Dezennien waren sie im Kinderspital, wo jährlich 200—400 Scharlachpatienten eingeliefert werden, eine außerordentliche Seltenheit. SACHS konnte dagegen 1910 in Berlin in $\frac{3}{4}$ Jahren unter 400 Patienten nicht weniger als 16 Fälle mit den klinischen Erscheinungen des Meningismus zusammenstellen. Nach 2—3 Tagen schwanden die meningitischen Symptome, der Liquor war immer klar ohne Zellvermehrung. Auch in dem von KOZIMA beschriebenen Fall von Meningismus bei Scharlach (7jährig) handelt es sich wohl um eine toxisch-infektiöse Reaktion.

Die Fälle der Literatur von gutartiger M. nach Art der U.V.M. im Verlaufe des Scharlachs sind sehr spärlich. Bereits 1905 haben DUFOUR und GIROUX über einen Patienten berichtet, der am Ende der ersten Woche Kopf- und Nackenschmerzen, Herpes der Nase und Oberlippe (Herpes-M. ?) und Pulsverlangsamung aufwies. Am 10. Tage war der Liquor klar, enthielt aber Lymphocyten und Makrophagen. Rasche Besserung. Einen ganz analogen Fall haben auch wir gesehen:

Fall 69. I., Marlies, J.-Nr. 4176/35, 8 J. Beginn der Erkrankung am 25. 3. mit Erbrechen und Kopfweh, geht aber noch zur Schule. Am 27. 3. typischer Scharlachausschlag, 38,9°, Erbrechen, sehr unruhig, schreit, jammert den ganzen Tag, so daß mehrmals Allonal gegeben

wird. Am 30. 3. Ohrenweh und Gelenkschmerzen (Scharlach-Rheumatoid). Am 2. 4. Beginn der typischen Scharlachschnuppung.

2. 4. *Spitalaufnahme* als typischer schwerer Scharlach. Sieht schwerkrank aus, wirft sich beständig hin und her, die Lippen sind trocken, Turgor der Haut stark herabgesetzt. Die groblamellös schuppende Haut zeigt am Stamm noch eine leichte Rötung. Zunge himbeerfarben und trocken, an der Gingiva und den Tonsillen dünne weiße Beläge (Stomatitis erythemato-pultacea). Ohren o. B. An der rechten Handwurzel leichte Schwellung (Rheumatoid). Die Sehnen- und Hautreflexe sind nicht auslösbar, Dermographismus ruber +. Urin o. B. Liquor und Blutbefunde s. Tabelle 30.

Tabelle 30. Blut- und Liquorbefunde des Falles 69.

		Datum			
		3. 4. 35	5. 4.	8. 4.	15. 4.
Liquor	Aussehen	klar	klar	klar	
	Druck cm	12	11	18	
	G.E. mg-%			220	
	Pandy	+	negativ ?	+	
	Nonne	+		+	
	Goldsol		123333335445		
	Zellen gesamt	150	276	99,6	
	Mononukleäre % . .	40	93	97	
	Polynukleäre % . .	60	7	3	
	Zucker mg-%	69		69	
Cl. mg-%	387		398		
Blut	Senkung der Roten nach 1 Stunde . .	23 Str.		12 Str.	
	Leukocyten	20600		13700	11700
	Neutro. %	80		55,5	59
	III. Klasse	10		1,5	0,5
	IV. Klasse	70		54	58,5
	Eosino. %	1		0,5	4,5
	Baso. %	—		—	1
	Mono. %	8		18	3,5
	Ly. %	8,5		26	31,5
	Plasmaz. %	0,5		—	0,5

3. 4. 40,2°, liegt immer en chien de fusil-Stellung, starke Hyperästhesie, Nackenstarre und Kernig +, im Liquor keine Tbc.-Bacillen.

Am 4. 4. ruhig, noch ausgesprochene Meningismen, 40,2°.

6. 4. subjektiv viel besser, 38°, objektiv noch starker Meningismus.

10. 4. Mantoux positiv, 37,8°, weinerlich, Nackenschlaffheit ++, und zwar ist der linke Kopfnicker schwächer als der rechte, Spuren einer Facialisparesie rechts, die Zunge weicht etwas nach links beim Herausstrecken.

12. 4. Alle meningitischen Symptome verschwunden bis auf einen leicht positiven Kernig. Intensive Scharlachschnuppung.

14. 5. geheilt entlassen. Keine Paresen nachweisbar.

Wir vermuteten zuerst eine *M. tbc.*, mußten aber angesichts des Verlaufes die Diagnose auf eine *M. aseptica benigna* abändern. Ob es sich um eine bakterienarme, metastatische *M.* oder um eine *M. concomitans* (am 30. 3. hatte Patientin Ohrenschnmerzen) gehandelt, oder ob irgendeine U.V.M. sich dem Scharlach aufgepfropft hat, läßt sich nicht entscheiden. P.-Fälle waren im Frühjahr 1935 weit und breit nicht vorgekommen.

Ein weiterer Fall einer abakteriellen *M.* im Verlauf eines Scharlachs kam mitten in der P.-Epidemie von 1937 ins Spital, so daß wir ihn mit Vorbehalt als abortive P. in der Scharlachrekonvaleszenz auffaßten:

Fall 70. St., Hans, J.-Nr. 8849/37, 5¹/₁₂ J. Vorher nie ernstlich krank. Am 6. 10. Halsweh, am 7. 10. Scharlachausschlag, 39,6°, am 9. 10. 40,4°, typische Scharlachzunge. Am 11. 10. noch hohe Continua; wegen der Dyspnoe denkt der Arzt an Pneumonie. Am 13. 10. Schmerzen in Händen und Füßen (Rheumatoid?). Am 18. 10. läßt endlich das hohe Fieber nach. Es fällt jetzt auf, daß das rechte Bein nicht mehr bewegt wird. Deswegen am 19. 10., also am 13. Tag des Scharlachs, als P.-Verdacht eingewiesen.

Befund: 38°, Puls 100, sieht schwerkrank aus. Amoss sign neg., doch deutliche Rückensteifigkeit, Spine sign +, Kernig und Brudzinski angedeutet. Grobe Kraft der Extremitäten reduziert, aber nirgends Paresen. Reflexe o. B. Typische Scharlachschnupfung. Rumpel +. Trommelfelle o. B. Senkung der Roten 26 Strich, Leukocyten 24850, N. 79% (III. Kl. 28, IV. Kl. 51), Eos. 0,5%, Baso. 0,5%, Mono. 7,5%, Ly. 10,5%, Plasmaz. 2%. Die *L.p.* ergibt einen klaren Liquor, Druck 19 cm, G.E. 43,2 mg-%, Pandy (+), 11 Zellen, alles Mononukleäre, Zucker 44 mg-%, Cl. 425 mg-%, Goldsol: 11123321111, also einwandfrei positiv mit Mittelzacke.

Verlauf: rasche Abfiebung, am 24. 10. fieberfrei. Die meningitischen Symptome gehen in einigen Tagen vollständig zurück. Am 16. 11. geheilt entlassen.

Die Encephalomyelomeningitiden, so wie sie mehr oder weniger häufig bei den U.-V.-Krankheiten vorkommen, sind beim Scharlach so außerordentlich selten, daß man sie als Ausnahmen von der Regel am ehesten als zufälliges Zusammentreffen zweier Krankheiten auffassen muß, im Gegensatz zu der Parotitis epidemica, zu den Masern, Varicellen, Vaccinekrankheit usw., wo der Erreger der spezifischen Krankheit selber gelegentlich neurotrop werden kann.

Schlußbetrachtung.

Ausgangspunkt dieser Monographie waren einige Fälle von sog. akuter, aseptischer M., auf die wir durch die WALLGRENSCHE Arbeit von 1925 aufmerksam gemacht worden waren. Damals dachten wir, ein scharf umschriebenes Krankheitsbild mit einheitlicher, allerdings völlig unbekannter Ätiologie, vor uns zu haben. Am Ende angelangt, stehen wir vor einer beinahe unübersehbaren Formenreihe abakterieller M. und von dem scharf umschriebenen WALLGRENSCHEN Krankheitsbild ist einzig die mäusepathogene *Choriomeningitis Armstrong* übriggeblieben, die wir aber unter den Hunderten einschlägigen, selbst beobachteten Fällen nie diagnostizieren konnten. Die abakterielle M. ist eine häufige, entzündliche Reaktion auf die verschiedensten infektiösen und nichtinfektiösen Schädlichkeiten der Hirnhüllen. Wir müssen uns klar sein, daß die Diagnose abakterielle M. nicht viel mehr besagt als, mutatis mutandis, der Name Morbus febrilis. Eine klare Situation kann im konkreten Falle nur der Nachweis der Ursache, insbesondere des Erregers bringen. Da aber dieser Nachweis für den Kliniker, geschweige denn für den praktischen Arzt, vorläufig nur in ganz beschränktem Maße möglich ist, muß man sich für die Stellung der Diagnose und der Prognose mit einfachen klinischen Methoden begnügen. Aufgabe dieser Arbeit war, die Ergebnisse des Schrifttums mit der großen Erfahrung des Kinderspitals Zürich zusammenzustellen und damit die klinische Differentialdiagnose der abakteriellen M. um einen kleinen Schritt vorwärts zu bringen.

IX. Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer Insuline¹.

Von

FRITZ STRIECK-Augsburg.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.		Seite
Literatur		546
I. Einleitung		551
II. Frühere Versuche einer Resorptionsverlangsamung		552
1. Durantinsuline, Adrenalin- und Hypophysenextrakte		552
2. Protamininsuline		554
3. Die Metallzusätze		555
4. Krystallinisches Insulin		556
5. Die ersten Ergebnisse der klinischen Anwendung von Protamininsulin		557
III. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Prüfung neuer Insuline		557
IV. Die klinische Anwendung		560
1. Die Neueinstellung		561
2. Die Umstellung auf ein Depotinsulin		566
3. Die Anwendung im Koma		569
4. Die Anwendung bei chirurgischen Komplikationen, Gefäß- und Herzerkrankungen		570
5. Hypoglykämische Reaktionen		573
6. Depotinsulin beim kindlichen Diabetes		577
7. Insulinresistenz		579
V. Die Behandlung mit Depotinsulinen ohne Eiweiß- und Metallzusätze		580
VI. Schlußbetrachtungen		581

Literatur.

- AITKEN, R. S.: Duration of action of zinc protamine insulin. *Lancet* **1938 II**, 768—770.
- ALLAN: Present day problems in the management of diabetes. *Canad. med. Assoc. J.* **39**, 36—40 (1938).
- ALLEN, F. M.: Protamin Insulin. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 430 (1936).
- ALTSHULER and LEISER: Clinical experience with an improved crystalline insulin. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 126 (1936).
- AMMON: Erfahrungen mit Depotinsulinen. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1388—1392.
- BANSE, H. J.: Ergebnisse und Erfahrungen mit verschiedenen Verzögerungsinsulinen in der Diabetesbehandlung. *Med. Welt* **1938**, 1359—1365.
- BARACH: Crystalline insulin. *Ann. int. Med.* **10** (1935).
- BECKER-FREYSING u. VEIHEL: Die Vorteile eines Insulins mit Depotwirkung vergleichend therapeutisch geprüft mit Zink-Protamininsulin. *Med. Welt* **1938**, 1354—1359.
- BECKERT: Erfahrungen in der Behandlung des Diabetes mellitus mit Depotinsulin. *Bayer. Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1594.

¹ Aus der Medizinischen Klinik der städtischen Krankenanstalten Augsburg.

- BECKMANN, K. u. WEITZSÄCKER: Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Depotinsulinen. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1321—1325.
- BERG: Zink-Protamininsulin. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1938*, 292.
- BISCHOFF and MAXWELL: Influence of delayed resorption of the protein hormones. *J. of biol. Chem.* **1936**, 114.
- BOLLER u. PILGERSTORFER: Blutzuckerstudien über Protamin-Zinkinsulin. *Z. klin. Med.* **134**, 300—320 (1938).
- — Die Hypoglykämie bei Protamin-Zink-Insulin-Anwendung. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1065—1068.
- BORROMES, GIOVANNI: Esperienze cliniche con insulina zincoprotamina. *Policlinico, sez. med.* **45**, 301—324 (1938).
- BOWEVER: Solution of Zinc Insulin Crystals — A new therapeutic agents: Comparison with unmodified and Protamine Zinc Insulin. *J. med. Assoc. Georgia* **27**, 361—363 (1938).
- and WILKINSON: Solution of Zinc-Insulin Crystals versus regular Insulin and Protamine Zinc-Insulin. *J. amer. Med. Assoc. Georgia* **27**, 351—355 (1938).
- BOYD, GLADYS: Protamine insulin in children. *J. of Pediatr.* **9**, 417 (1936).
- CAMPBELL, FLETCHER and KERR: Protamine Insulin in the treatment of Diabetes mellitus. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **51**, 161 (1936).
- — Protamine insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Amer. J. med. Sci.* **192**, 589 (1936).
- CARLBORG: Experiences with zinc insulin (and zinc-protamine insulin). *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **89**, 259 (1938).
- CLAUSEN, CLAUSEN and HANSEN: Studies on the effect of zinc insulin. *Acta med. scand. (Stockh.)* **11**, 13 (1937).
- CONSTAM: Erfahrungen mit Protamin-Zink-Insulin, einem Insulin mit verlängerter Wirkungsdauer. *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 556—559.
- DRINKER, THOMPSON and MARSH: An investigation of the effect of long-continued ingestion of zinc, in the form of Zinc oxide, by cats and dogs, together with observations upon the excretion and the storage of zinc. *Amer. J. Physiol.* **80**, 31 (1927).
- — — An Investigation of the effect upon rats of long-continued ingestion of Zinc compounds, with special reference to the relation of zinc excretion to zinc intake. *Amer. J. Physiol.* **81**, 284 (1920).
- DRYSDALE: Protamine insulin in juvenile diabetes. *J. amer. med. Assoc.* **108**, 1250—1257 (1937).
- DUNCAN: Protamine zinc insulin and its practical application in the treatment of Diabetes. *Bull. Ayer. Clin. Lab. Pennsylv. Hosp.* **3**, 121 (1937).
- EDITORIAL: Danger of protamine insulin. *J. amer. med. Assoc.* **111**, 254 (1938).
- ENGEL: Zur Behandlung des hypophysären Diabetes. *Dtsch. Z. Verdgs.krkh.* **1**, 94—102 (1938).
- Die Einstellung der Zuckerkranken mit Protamin-Zinkinsulin. *Z. ärztl. Fortbildg.* **35**, 312—314 (1938).
- FALTA: Über Protamin-Zink-Insulin. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1633.
- Protamin-Zink-Insulinresistenz. *Wien. Arch. inn. Med.* **32**, 97—120 (1938).
- FISHER and SCOTT: Zinc content of bovine pancreas. *Biochemic. J.* **29**, 1055—1058 (1935).
- — The effect of various substances on the action of insulin. *J. of Pharmacol. exper. Med.* **58**, 93 (1936).
- — Spermine, Zinc and Insulin. *J. of Pharmacol. exper. Med.* **61**, 21 (1937).
- FREUND and ADLER: Influence of standard, protamine and crystalline insulin upon the bloodsugar. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 573 (1936).
- FREY: Kurze Mitteilung über Erfahrungen mit Protamin-Insulin (LEO-RETARD) beim kindlichen Diabetes. *Arch. Kinderheilk.* **109**, 228 (1936).
- Über Erfahrungen mit Protamin-Insulin (LEO-RETARD) beim kindlichen Diabetes. *Med. Klin.* **1937 I**, 300.
- GEILING, JENSEN u. FARRAR: Insulin. *Handbuch der experimentellen Pharmazie*, Bd. 5. Berlin: Julius Springer 1937.
- GLENN, ALEXANDER and JAMES CAITHNESS EATON: Insulin antagonism. *Quart. J. Med.*, N. s. **7**, 271—291 (1938).

- GOTTLIBE: Klinische Erfahrungen mit Depotinsulinen. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 485.
- GRAFE: Fortschritte in der Insulinbehandlung. *Münch. med. Wschr.* **1939 I**, 481.
- GRAHAM, GEORGE: The use of a mixture of ordinary and protamine insulin. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **90**, 54—63 (1938).
- GREENHOUSE: Protamine Zinc insulin. *Conneticut. med. Soc.* **1**, 247 (1937).
- HAGEDORN, NORMAN JENSEN, KRARUP and WODSTRUP: Protamine insulin. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **78**, 678 (1936).
- — Protamine insulin. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 177 (1936).
- HANSEN: Enlargement of the liver in diabetes mellitus. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **78**, 664 (1936).
- HARROP, G. A. and WHITCHILL: Diabetes mellitus treated with protamine zinc insulin. *Internat. Clin.*, III. s. **47**, 27 (1937).
- HARRIS, SEALE and SEALE HARRIS: Protamine insulin and the high carbohydrate-low fat diet in diabetes mellitus. *Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit.* **5**, 88—96 (1938).
- HEINSEN u. REINWEIN: Erfahrungen mit Protamin-Insulin. *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, 5.
- HELLER and BURKE: Toxicity of Zinc. *J. of biol. Chem.* **74**, 85 (1927).
- HIMSWORTH: Diabetes mellitus. *Lancet* **1936 I**, 127.
- Protamine insulin and zinc protamin insulin in the treatment of diabetes. *Brit. med. J.* **1**, 541 (1937).
- HIMWICH and FAZEKAS: Protamine insulin and infection. *Amer. J. med. Sci.* **194**, 345 (1937).
- HOLLAND u. WEYER: Zur Behandlung der Zuckerharnruhr mit Depotinsulin. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 215.
- HUBBEL and MENDEL: Zinc and normal nutrition. *J. of biol. Chem.* **75**, 567 (1927).
- HULST and VOGELZANG: Erfahrungen mit Protamin-Insulinat. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1936**, 4128.
- INTRONA, FRANCO: Ricerche sul protaminato di insulina. *Policlinico, sez. med.* **45**, 138 bis 156 (1938).
- JACOBS and RICKETTS: Retarded and prolonged action of insulin precipitated by safranin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **35**, 473 (1936).
- JONG, JAC DE: Protamine Insulinat. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1936**, 4293.
- JORDAN: Caution in the use of protamine insulin. *Virg. med. Month.* **63**, 130 (1937).
- JOSLIN, E. P.: The treatment of diabetes. LEA and FEBIGER, Philadelphia sixth edition.
- Insulin, old and new in the treatment of diabetes. *Canad. med. Assoc. J.* **35**, 526 (1936).
- Protamine insulin, the insulin for use by the general practitioner for the majority of diabetics. *Med. Clin. N. Amer.* **1937**, 417.
- Protamine insulin. *J. amer. med. Assoc.* **109**, 497—503 (1937).
- Difficultie in the use of protamine zinc insulin. *J. amer. med. Assoc.* **110**, 90 (1938).
- ROOT, MARBLE, WHITE, JOSLIN and LYNCH: Protamine insulin. *New England J. Med.* **214**, 1019 (1936).
- KERR and BEST: The effects of protamine insulin and related compounds in normal and depancreatized dogs. *Amer. J. med. Sci.* **194**, 149 (1937).
- KESTERMANN: Über Zink-Protamin-Insulin. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1938**, 292.
- u. SCHLEIMING: Die Behandlung des Diabetes mellitus mit Zink-Protamin-Insulin. *Novo. Z. klin. Med.* **133**, 780 (1938).
- KOESTER: Die Behandlung des Diabetes mellitus mit Depotinsulin. *Fortschr. Ther.* **14**, 457—464 (1938).
- KRARUP: The use of protamine insulin in the clinic. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **78**, 685 (1936).
- LABBÉ et BOULIN: L'insuline retard. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **52**, 1449 (1936).
- — L'insuline retard. *Presse méd.* **1937 I**, 97.
- LAWRENCE, R. D.: A discussion of insulin action. *Brit. med. J.* **1936**, Nr 3927, 749—751.
- The treatment of insulin cases by one daily injection. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **90**, 32—53 (1938).
- and ARCHER: Some experiments with protamine insulin. *Brit. med. J.* **1**, 747 (1936).
- — Zinc-Protamine-Insulin. A Clinical trial of the new preparation. *Brit. med. J.* **1**, 487—491 (1937).

- LEVITT, ABEL and CASTIGLIA: Protamine insulin compared to regular insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Amer. J. digest. Dis. a. Nutr.* **4**, 443 (1937).
- LINDSAY, RICE and SELINGER, MISH: Protamine insulin as a contributing factor in the death of a diabetic patient. with cerebral arteriosclerosis. *Amer. int. Med.* **10**, 1892 (1937).
- LINNEWERH u. MARGA EITEL: Über Depotinsulin-Behandlung des kindlichen Diabetes. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1507.
- LONGVELL and RAVIN: The effect of intravenous administration of protamine insulin. *Amer. J. Physiol.* **117**, 453 (1936).
- MAIER-WEINERTSGRÜN: Erfahrungen mit Depotinsulin. *Dtsch. Z. Verdgs.krkh.* **1**, 13—20 (1938).
- MARBLE, A.: Protamine insulin. *J. Conn. State med. Soc.* **1** (1937).
- Insulin resistance. Report of a case of marked insensitiveness of long duration without demonstrable cause. *Arch. int. Med.* **62**, 432—446 (1938).
- MARGOLIN, M.: Protamine insulin in the treatment of diabetes. *Nebraska State med. J.* **23**, 92 (1938).
- McCULLAGH: Protamine zinc insulin in diabetes. *Ann. int. Med.* **11**, 1979—1991 (1938).
- MEYLER u. DE MAAR: Protamine insulin. *Acta med. scand. (Stockh.)* **94**, 414—428 (1938).
- MOLLER, EGGERT and THOMSEN: The treatment of diabetes mellitus with protamin insulinate. *Acta med. scand. (Stockh.)* **89**, 308 (1936).
- MOORE, M. B.: Protamine insulin. *Amer. J. Nurs.* **37**, 1 (1937).
- MOSENTHAL: Protamine insulin. *J. amer. med. Assoc.* **110**, 87 (1938).
- NADLER: Sensitiveness to insulin and optimal diets in diabetes. *Arch. of Path.* **26**, 395 (1938).
- NEUHOFF and RABINOWITCH: Protamine zinc-insulin. *Arch. int. Med.* **62**, 447—460 (1938).
- OELLER: Protamin-Zink-Insulin. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1938**, 295.
- PAVAN, G. and MORO: Influenza della lecitina e della luteina sull'azione ipoglicemizzante dell'insulina. *Riv. Clin. pediatri.* **36**, 994—1029 (1938).
- POLLACK and DOLGER: Hypoglycemic response of patients using protamine zinc insulin to induced hypoglycemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **38**, 577—579 (1938).
- RABINOWITCH, FOSTER, FOWLER and CORCORAN: Clinical experiences with protamin-zinc-insulin and other mixtures of zinc and insulin in diabetes mellitus. *Canad. med. Assoc. J.* **35**, 239 (1936).
- FOWLER and BENSLEY: The use of protamine zinc insulin in diabetic coma. *Canad. med. assoc. J.* **37**, 105 (1937).
- — and COVEOVAN: Further observations on the use of protamin zinc insulin in diabetes mellitus. *Canad. med. Assoc. J.* **36**, 111 (1937).
- RALLI, ELAME, HARRY FEIN and LOVELOCK: Observations on the continued use of protamine zinc insulin in patients with severe diabetes mellitus. *Amer. J. med. Sci.* **196**, 28—36 (1938).
- RICHARDSON and BOWIE: Observations on the effectiveness of protamine insulin. *Amer. J. med. Sci.* **192**, 764 (1936).
- — Observations on the effectiveness of protamine insulin. *Amer. J. med. Sci.* **192**, 764 (1937).
- — Observations on protamine-zinc-insulin. *Ann. int. Med.* **11**, 777—790 (1937).
- RICKETTS: Problems connected with the use of protamine zinc insulin. *Ann. int. Med.* **11**, 777 (1937).
- Carbohydrate tolerance after protamine Insulin. Its bearing on the physiology of insulin secretion. *J. clin. Invest.* **17**, 795—801 (1938).
- ROBBERS u. STOLL: Die Einstellung der Zuckerkranken auf Dauerinsulin. *Med. Klin.* **1938 II**, 1215.
- ROOT: The effects of insulin hypoglycemia upon the diabetic heart in children and youth. *Ann. int. Med.* **11**, 1332—1343 (1938).
- WHITE, MARBLE, STOTZ: Clinical experience with protamine insulinate. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 180 (1936).
- SALANT, RIEGER, TRENTHARDT: The distribution and elimination of zinc and tin in the body. *J. of biol. Chem.* **34**, 463 (1918).
- SCHLUPBACH: Zur Diabetestherapie mit Protamin-Zink-Insulin. *Helvet. med. Acta* **5**, 570—575 (1938).

- SCHNOHR: Clinical experience with protamine insulin in diabetic surgical patients. *Acta chir. scand.* (Stockh.) **78**, 513 (1936).
- SCHRAMM: Depotinsulinbehandlung des Diabetes mellitus mit Deposulin BRUNNENGRÄBER. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 402—412 (1938).
- SCHWAB: Influence opposée de doses faibles et fortes de sels d'aluminium sur l'hypoglycémie insulinique et sur l'hyperglycémie adréalinique. *C. r. Acad. Sci. Paris* **206**, 211—213 (1938).
- Modifications apportées à l'action hypophycémiant de l'insuline et hyperglycémiant de l'adrénaline, par l'addition des sels de nickel de fer ou de cuivre. *C. r. Acad. Sci. Paris* **207**, 409—411 (1938).
- SCOTT: Crystalline insulin. *Biochemic. J.* **28**, 1592 (1934).
- and FISHER: Crystalline insulin. *Biochemic. J.* **29**, 1048 (1935).
- — The insulin and the zinc content of normal and diabetic pancreas. *J. clin. Invest* **27**, 725—728 (1938).
- — Studies on the pancreas and liver of normal and of zinc-fed cats. *Amer. J. Physiol.* **121**, 253 (1938).
- SHERILL and COPE: Observations with protamin Zinc-insulin and experimental studies. *Publ. Scribbs metabol. Clinic. La Jolla.*
- and MACKEY: Deleterious effects of insulin shock. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **36**, 515 (1937).
- SINDONI: Protamine insulin versus ordinary insulin. *J. amer. med. Assoc.* **108**, 1320—1327 (1937).
- STOETTER: Die Behandlung des Diabetes mit Protamininsulinen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 413—439 (1938).
- STRIECK: Experimentelle und klinische Untersuchungen mit neuen Insulinen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 373—401 (1938).
- *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1938**.
- TAEGER u. DANISH: Klinische Erfahrungen mit Deposulin. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1639.
- TILLEGREN et UNO CARLBORG: Le traitement diabétique par insuline de dépôt et par administration d'insuline très matinale. *Acta med. scand.* (Stockh.) *Suppl.* **90**, 73—79 (1938).
- TOLSTOI: Protamin-zinc-insulin. *N. Y. State J. Med.* **37**, 1279 (1937).
- UMBER: Erfolge der Depotinsulinbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1025.
- u. STÖRRING: Erfolge der Insulindepot-Behandlung des Diabetes durch Insulin-Durante. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1710.
- — u. FÖLLNER: Erfolge mit einem neuartigen Depotinsulin ohne Protaminzusatz (Surfen-Insulin). *Klin. Wschr.* **1938 I**, 443.
- — u. GLET: Klinische und ambulante Erfahrungen mit verschiedenen Insulindepotpräparaten bei 250 Diabetikern. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 190.
- URSTADT: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungsweise des Insulin-Adrenalin Novo mit Insulin Hoechst bei der Diabetesbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1122.
- WARVEL and SHAFER: Protamine insulin in the treatment of diabetes. *J. Indiana State med. Assoc.* **30**, 325 (1937).
- WHITE: Recent progress in severe diabetes. *Canad. med. Assoc. J.* **35**, 153 (1936).
- WHITEHILL and HARROP: Experience with protamin-zinc-insulin. *South. med. J.* **30**, 451—458 (1937).
- WILDER: Clinical Investigations with insulin protamine compound. *Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin.* **11**, 257—258 (1936).
- A Pruner for diabetic patients. ed. 6. Philadelphia: Saunders Comp. 1937.
- Clinical investigations of insulin with prolonged activity. *Ann. int. Med.* **11**, 13—30 (1937).
- and WILBUR: Diseases of metabolism and Nutrition review of certain recent contributions. *Arch. int. Med.* **59**, 329—364 (1937).
- — *Arch. int. Med.* **60** (1938).
- WINNET: The clinical management of diabetes mellitus using protamine zinc Insulin. *J. Iowa med. Soc.* **27**, 150—154 (1937).
- ZIRWER: Beobachtungen über Insulindepotbehandlung. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1121—1122.

I. Einleitung.

Seit den Veröffentlichungen HAGEDORNs und seiner Mitarbeiter über die Wirkung von Protamininsulinat auf den Blutzucker und die Anwendung beim Diabetiker sind fast 3 Jahre vergangen. Aus allen Laboratorien und Kliniken der Welt erscheinen Berichte über die Anwendung und Wirksamkeit von modifizierten Insulinen. Schon bald nach der Entdeckung des Insulins hat man die therapeutischen Schwierigkeiten, die sich infolge der raschen Resorption ergaben, erkannt und zahlreiche Versuche wurden gemacht, um dieselbe zu verlangsamen. Allein kein Vorschlag konnte sich in der Praxis durchsetzen.

Während HAGEDORN dem Insulin Protamin allein zusetzte, haben andere Autoren neue Eiweißkörper sowie eiweißfreie Stoffe gewählt, um die Resorptionsverzögerung zu erzielen. Einen weiteren Schritt zur Verbesserung der Wirkung stellte die Entdeckung kanadischer Autoren dar, die eine Verstärkung der Resorptionswirkung nach Metallsalzzusätzen fanden.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die auf jahrelanger systematischer Laboratoriumsforschung beruhende Entdeckung HAGEDORNs seit dem Beginn der Insulinbehandlung den größten Fortschritt darstellt. Das Zeitalter BANTINGs wird, wie JOSLIN sich ausdrückt, durch die HAGEDORN-Ära abgelöst. Im Rahmen dieser Abhandlung wird versucht, eine zusammenfassende Darstellung der Forschungsergebnisse über die Wirkung neuer Insulinmodifikationen am Krankenbett und im Tierversuch zu geben, wobei betont sei, daß infolge der zahlreichen Veröffentlichungen über dieses Problem ein Anspruch auf Vollständigkeit nicht erhoben werden kann.

Schon bald nach der Anwendung des Insulins beim Kranken ergaben sich Schwierigkeiten, die zum Teil in einigen Jahren überwunden wurden. Die Verunreinigungen der Präparate ergaben lokale Reizerscheinungen. Die Suche nach der besten Anwendungsart dauerte über 20 Jahre und ist heute noch nicht abgeschlossen. Die einzig brauchbare Methode ist auch heute noch die subcutane Injektion. Die letzte zusammenfassende Darstellung dieser Entwicklung finden wir bei GEILING. Die größte Schwierigkeit, die sich anfänglich zeigte, bestand neben anderen Ursachen in der unphysiologischen Wirkungsweise infolge zu rascher Resorption und der dadurch hervorgerufenen Blutzuckersenkung, die zu hypolykämischen Reaktionen führte. Auch erfüllten sich die anfänglich gehegten Hoffnungen auf einen völligen Verzicht einer gleichzeitigen diätetischen Behandlung keineswegs. Man war gezwungen, das Insulin im Verlauf von 24 Stunden insbesondere beim schweren Diabetiker mehrmals zu injizieren. Dabei ließen sich hypoglykämische Reaktionen, die anfänglich sehr gefürchtet waren, oder Zuckerausscheidungen nie ganz vermeiden. Man lernte die Bedeutung und Wirkungsweise der Gegenregulationsvorgänge erkennen und hat unzählige Vorschläge einer optimalen Behandlungsart gemacht, wobei zu bemerken ist, daß auch heute eine einheitliche Auffassung dieser Frage noch nicht besteht. Unbestritten ist jedoch die lebensrettende Wirkung des Insulins im Beginn des diabetischen Komas und die Tatsache, daß die Lebenserwartung des Diabetikers ungeheuer angestiegen ist. Die Besserung der Lebenserwartung diabetischer Kinder ist ein Wunder der modernen Medizin. Während sie nach den Untersuchungen JOSLINs bei einem 10jährigen diabetischen Kind in den Jahren 1897—1913 nur 1,3 Jahre betrug, stieg sie von 1922—1925 auf 14,3 Jahre,

und in den Jahren 1926—1929 auf 31,7 Jahre. Sie ist heute noch in einem dauernden Ansteigen begriffen.

Es ist somit nicht verwunderlich, wenn immer wieder versucht wurde, die Insulinwirkung zu modifizieren und sie so zu gestalten, daß sie dem physiologischen Wirkungsmechanismus weitgehend ähnelt. Häufige Injektionen vermochten bis zu einem gewissen Grade diese Forderung zu erfüllen, jedoch war dieser Gedanke generell in der Praxis undurchführbar. Schon 1923 haben CAMPBELL und sein Mitarbeiter den Vorschlag gemacht, eine Insulin-Gummi-arabicumlösung zu injizieren, um durch eine langsame Resorption eine allmähliche Blutzuckersenkung zu erreichen und hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden. Diese Versuche wurden von REDISCH und BLOCH, sowie von DE JONGH und LAQUEUR u. a. wiederholt, ohne jedoch zu praktisch brauchbaren Ergebnissen zu führen.

II. Frühere Versuche einer Resorptionsverlangsamung.

Bei dem Versuch, ohne Änderung der Wirksamkeit des Insulins die Resorption zu verlangsamen, wurden unter anderem Serum von BERTRAM, Kinase und Hefepreßsaft von GLASER und HALPERN, Lecithin von LEYTON, SKONGE, SURANYI und SZALAI, Olivenöl von LEYTON, Cholesterin von LANGE und SCHOEN, Eisenchlorid von MAXWELL und BISCHOFF, Tanninsäure von BISCHOFF und GRAY, alkalische Safraninlösung von JACOBS und RICKETTS zugesetzt. JENSEN und DE LAWDER fanden bei der Nachprüfung der Serum, Kinase und Hefezusätze keine verlängerte Wirksamkeit. Seit dem Bekanntwerden der Protaminwirkung sind noch viele andere Substanzen ausprobiert worden, die jedoch alle keine praktische Bedeutung erhielten. Es erübrigt sich, auf die Versuche im einzelnen näher einzugehen.

Nicht unerwähnt sei, daß schon vor 14 Jahren BERTRAM und unabhängig davon DE JONGH die Grundgedanken, die zu der heutigen modernen Protamininsulintherapie führten, klar erkannten und auf die Resorptionsverzögernde Wirkung der Eiweißstoffe hinwiesen. HOLM hat 1926 vorgeschlagen, dem Insulin kurz vor der Injektion Eiweiß zuzusetzen. Er betonte aber auch gleichzeitig die Nachteile und schlug vor, nach anderen, besseren Resorptionsverzögerern zu suchen. Alle Insulinhersteller bemühten sich, Insuline in den Handel zu bringen, die möglichst frei von Begleit- und Ballaststoffen waren, da wegen der häufigen lokalen Reizerscheinungen und der sich einstellenden Überempfindlichkeit die Anwendung des Insulins überhaupt in Frage gestellt war. BERTRAM gebührt das Verdienst, schon seit langem die Bedeutung des Reinheitsgrades für die Resorptionsgeschwindigkeit erkannt zu haben. Von verschiedenen Autoren wurde der Gedanke ausgesprochen, daß die modernen Standardinsulinpräparate sich in ihrer Wirksamkeit von den vor 10—12 Jahren im Handel befindlichen Präparaten deutlich unterscheiden. Die Erklärung ist wohl in der Änderung des Reinheitsgrades zu suchen.

1. Durantinsuline, Adrenalin- und Hypophysenextrakt.

Einen bedeutsamen Fortschritt in der Frage der Modifizierung der Insulinwirkung stellen die Untersuchungen von KATSCH und seinen Mitarbeitern mit *Durantinsulinen* dar. Durch ein Insulindepot sollte eine sich über Tage erstreckende Insulinwirkung erzielt werden. KLEIN und seine Mitarbeiter hatten

verschiedene Insulindurante hergestellt, von denen sich nur ein Präparat als praktisch brauchbar erwies. Die Wirkung war noch nach 40 Stunden nachweisbar. Es wurde dabei die dreifache Tagesdosis auf einmal injiziert. Die höchste Einzeldosis betrug 500 Einheiten. Die Umstellung von Standardinsulin auf Durantinsulin war naturgemäß schwierig und gelang nicht in allen Fällen. In den ersten Tagen der Umstellung war der Stoffwechsel erheblich gestört. In vielen Fällen wurde eine insulinsparende Wirkung beobachtet. Auch UMBER hat über seine Erfahrungen mit Durantinsulinen berichtet. Infolge der langsameren Insulinabgabe aus dem Depot trat eine bessere Nivellierung der Blutzuckertageschwankungen ein. In manchen Fällen mußte die Insulinmenge vermehrt werden. Gute Ergebnisse wurden bei den leichten und mittelschweren Fällen erzielt. Infolge der ungleichmäßigen und nicht sicher steuerbaren Resorptionsgeschwindigkeit der Durantinsuline, die in richtiger Dosierung wohl eine gute und konstante Kontrolle des endogenen Kohlehydratstoffwechsels gewährleisten, ist in der Folgezeit dieser Weg der Depotinsulinbehandlung, dem Gedankengänge der idealsten Form der heute möglichen Insulinbehandlung zugrunde liegen, besonders seit der Einführung der Protamin- und Protaminzinkinsulintherapie nicht weiter ausgebaut worden. Eigene Erfahrungen der Würzburger Klinik, über die an anderer Stelle berichtet wurde, lassen sich dahin zusammenfassen, daß eine Insulinersparung nicht festgestellt wurde, eine völlige Entzuckerung nur selten gelang, jedoch die Depotwirkung und langsame Resorption bestätigt werden konnte. Ich glaube, daß eine Herabsetzung der Zahl der Injektionen möglich wäre, wenn man gleichzeitig Standardinsulin vor der größten Erhöhung der Blutzuckerkurve gäbe, wie es heute vielfach bei der Protaminzinktherapie üblich ist.

In der letzten Zeit haben Insuline mit resorptionsverzögernder Wirkung, die von BRUNNENGRÄBER in den Handel gebracht werden, eine gewisse Bedeutung erlangt. Zur *Resorptionsverzögerung* wurde *Hypophysenhinterlappenextrakt dem Insulin zugesetzt*. Die Wirkung beruht auf einer Vasokonstriktion. SCHWEERS, ZWICKER, TAEGER und DANISH, HOLL und WEYER, sowie SCHRAMM und BECKMANN haben über die Ergebnisse der klinischen Erprobung berichtet. SCHRAMM konnte mit Deposulin BRUNNENGRÄBER besonders bei leichten bis mittelschweren Fällen schöne Erfolge erzielen. Das Insulin soll mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit gegeben werden. Allergische Erscheinungen wurden nicht beobachtet. Es bewährte sich auch bei Leberkrankheiten und Mastkuren. Zur Vermeidung der Hypoglykämie wird die Hauptkohlehydratmenge zum 2. Frühstück und zum Mittagessen gegeben. BECKMANN fand, daß Zinkprotamininsulin dem Deposulin weit überlegen ist. Eigene Untersuchungen kamen zu dem gleichen Ergebnis. Adrenalinzusätze in einer Konzentration von 1:50000 und 1:25000 wurden von V. CLAUSEN, M. C. LOTTRUP und C. CLAUSEN dem Insulin zugefügt und klinisch erprobt. Sehr wichtig ist bei der Anwendung, daß die Injektionen streng subcutan gegeben werden. SCHWEERS betont, daß bei intramuskulärer Injektion die Depotwirkung nicht nur verloren geht, sondern in hypoglykämische Reizerscheinungen umschlagen kann. Sowohl beim pankreaslosen Hund, als auch beim Diabetiker lassen sich zwar Resorptionsverzögerungen feststellen, die jedoch bei Wiederholungen unter gleichen Versuchsbedingungen sich nicht gleich verhalten, so daß sehr wechselnde Blutzuckerkurven entstehen. *Keinesfalls sind die Präparate den Metalleiweiß-*

präcipitatinsulinen gleichzusetzen. Wegen der Unterlegenheit gegenüber Protaminzinkinsulin und der wechselhaften Wirkung werden die Präparate keine erhebliche, dauernde Allgemeinbedeutung erhalten. Deswegen erscheint es überflüssig, auf alle weiteren im Schrifttum hierüber niedergelegten Befunde näher einzugehen.

2. Protamininsuline.

Bei den sich über mehrere Jahre erstreckenden Versuche von HAGEDORN, JENSEN, KRARUP und WODSTRUP eine Insulinmischung zu finden, die schlecht in der Gewebsflüssigkeit löslich ist und zu einer Resorptionsverlangsamung führt, wurden verschiedene Eiweißkörper ausprobiert. Bei Versuchen mit Insulin und Nucleinsäure fanden die Autoren, daß diese Mischung eine mehr zur sauren Seite tendierende isoelektrische Zone aufwies als Insulin selbst. Es wurden basische Stoffe gesucht, die mit Insulin gemischt eine Reaktion aufwiesen, die dem p_H der Körperflüssigkeit nahekam. Die Protamine, die von MIESCHER und KOSSEL zum ersten Male beschrieben wurden, hatten diese Eigenschaft in hohem Maße. Von den bekannten Mono-, Di- und Triprotaminen erwies sich ein bisher noch nicht erforschtes *Monoprotamin*, das vom Sperma der Regenbogenforelle, *Salmo irideus* gewonnen wurde, als besonders geeignet. Durch nachfolgende Pufferung auf p_H 7,2—7,3 wurde eine verlangsamte Insulinwirkung infolge Resorptionsverzögerung erzielt. Dabei bildete sich ein Präcipitat, daß eine praktisch gleichbleibende Insulinkonzentration hatte und längere Zeit haltbar war. Ursprünglich wurde die Pufferung erst kurz vor der Injektion vorgenommen und eine gleichmäßige Suspension des Präcipitats durch kräftiges Umschütteln erzielt. Die klinische Erprobung erfolgte in 2 Jahren bei 85 Diabetikern. In den meisten Fällen wurde am Abend Protamininsulin gegeben. Es konnte festgestellt werden, daß der scharfe Blutzuckerabfall, der 3—4 Stunden nach der Injektion von Standardinsulin auftritt, bei der Anwendung von Protamininsulin fehlt. Die Wirkungsdauer war vervielfacht. Die Zuckerausscheidung konnte ohne Vermehrung der Injektionen vermindert werden, ebenso war das Auftreten von Insulinreaktionen seltener. Anfänglich wurde die neue Insulinmischung nur bei leichten Fällen mit einem Blutzuckerwert von etwa 200 mg-% angewandt, später auch bei schweren Fällen, bei denen große Tagesschwankungen des Blutzuckers vorhanden waren. In einigen Fällen genügte eine Protamininsulininjektion. Die Kost enthielt ungefähr 100 g Kohlehydrate. Diese wurden hauptsächlich morgens und abends gegeben. Die Acidose nahm in allen Fällen rasch ab. Wegen der nur langsam einsetzenden Wirkung wurde von HAGEDORN vor der Anwendung im diabetischen Koma gewarnt.

Bald nach dem Bekanntwerden der Ergebnisse der HAGEDORNSchen Entdeckung wurden in aller Welt Nachprüfungen vorgenommen und die Ergebnisse vollauf bestätigt. Nur wenige Autoren, die meist auf Grund einiger oberflächlicher Beobachtungen die Angaben der Entdecker nicht bestätigen konnten, haben kritiklos ihre Bedenken, die keiner Nachprüfung standhalten, mitgeteilt. Bei der Fülle des Schrifttums, das sich bald nach Bekanntwerden der neuen Entdeckung ergab, finden wir eine große Zahl unkritischer Veröffentlichungen, die sich auf ein kleines Krankengut stützen. Auf die Einzelheiten dieser Beobachtungsergebnisse ernsthafter Kliniker soll später genauer eingegangen werden.

3. Die Metallzusätze.

Eine neue und bedeutungsvolle Entwicklungsphase wurde durch den Zusatz von Metallsalzen zum Protamininsulin eingeleitet. Gleichzeitig begann ein Suchen nach Protamin-, „Ersatz“-stoffen. Ausgehend von der Tatsache, daß die bisher von HAGEDORN und seinen Mitarbeitern benutzten Protamine schwer zu beschaffen sind, haben SCOTT und FISHER nach Stoffen gesucht, die bei gleicher Wirksamkeit leichter herzustellen sind. Sie haben Spermin von frischem Ochsenpankreas hergestellt und konnten nachweisen, daß dieses Extrakt eine ebenso blutzuckersenkende Wirkung mit verzögerter Resorption hat als Protamininsulin. Gleiche Ergebnisse wurden mit einem Stoff erzielt, der aus der frischen Thymusdrüse gewonnen wurde. Im Tierversuch ergaben sich eindeutige Resultate. Die ausführlichen und klaren Darstellungen der Autoren ermöglichen eine Nachprüfung dieser Untersuchungen. Eigene Versuche haben beim pankreaslosen Hund die Beobachtungen von SCOTT vollauf bestätigt. Untersuchungen am Menschen ergaben eine Bestätigung der Tierversuche, jedoch ist wegen des Auftretens lokaler Reizerscheinungen die Untersuchungsreihe, die auch zahlreiche Selbstversuche umfaßt, abgebrochen worden. Diese ersten Untersuchungen haben in der Folgezeit zu den zahlreichen Forschungen beigetragen, die nach neuen Eiweißkörpern und eiweißfreien Stoffen suchten.

Schon 1934 hatte SCOTT gefunden, daß viele Insulinhandelspräparate Zink enthalten. Er fand weiter, daß bei der Herstellung von Insulinkristallen immer Zink gefunden wird. Wenn man diese geringe Zinkmenge entfernt, ist ein Krystallisationsprozeß unmöglich. Auch Nickel und Kobalt können die Krystallisation herbeiführen. In biologischen Versuchen haben SCOTT und FISHER 1935 gezeigt, daß die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins durch Zinkzusätze verlängert wird. 1936 teilten die Autoren mit, daß die *Stabilität von Protamininsulin durch Zink erheblich verbessert wird und daß die Resorption weiterhin verlängert wird.*

Man findet *in allen Organen des Körpers Zink*. Die Zinkmenge ist ungefähr so groß, wie die des Eisens (LUTZ). Von BERTRAND, STERN und Mitarbeitern wurde 1935 mitgeteilt, daß Zink in der Nahrung von Ratten und Mäusen für ein normales Wachstum nötig ist. DRINKER und seine Mitarbeiter haben 1927 gefunden, daß man Hunden und Ratten große Mengen von Zink geben kann, ohne die Gesundheit der Tiere sichtlich zu schädigen. Die Untersuchung der inneren Organe ergab, daß die Ausscheidungsorgane eine große Zinkmenge enthielten. Wenn man große Zinkmengen Katzen eine lange Zeit gab, sah man fibrinöse Veränderungen am Pankreas. Wegen der engen chemischen Kuppelung zwischen Insulin und Zink haben SCOTT und FISHER die Frage untersucht, ob dieses Metall bei der Insulinproduktion eine Rolle spielt. Im Tierversuch fanden sie, daß bei einer Kost, die sehr viel Zink enthielt, die Zinkmenge pro Gramm Pankreas und Leber etwa 10mal so groß war, als die der Kontrolltiere. Die Gesamtinsulinmenge der Bauchspeicheldrüse war gleich. Anatomische Veränderungen wurden in allen Fällen im Pankreas gefunden. In einer anderen Untersuchungsserie haben die Autoren die Bauchspeicheldrüse von 14 Gesunden und 18 Diabetikern auf den Insulin und Zinkgehalt hin untersucht. Im Pankreas der Diabetiker betrug die Insulinmenge nur $\frac{1}{4}$ der Menge, die im Pankreas der Nichtdiabetiker gefunden wurde. Auch war die *Menge von Zink im Diabetiker-*

pankreas nur halb so groß als die der Nichtdiabetiker. Seit der Entdeckung der Tatsache, daß Zink imstande ist, die blutzuckersenkende Wirkung von Protamininsulin zu verlängern, werden in aller Welt Präparate mit Zinkzusatz hergestellt. Es erhebt sich die *Frage, ob diese Zinkmengen*, die dem diabetischen Organismus täglich mit dem Insulin zugeführt werden, *Schaden anrichten* können. Die Präparate enthalten *durchschnittlich 1 mg Zink auf 500 Einheiten Insulin*. Wenn man einem Menschen täglich 100 Einheiten Protamin-Zinkinsulin gibt, so bekommt er in rund 14 Jahren 1 g Zink. Es ist dabei jedoch zu bedenken, daß durch den Darm fortlaufend Zink ausgeschieden wird, wie wir aus den Beobachtungen der Gewerbehygieniker wissen. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß diese geringen Zinkmengen den inneren Organen Schaden zufügen können. Bei den Tierversuchen, bei denen Pankreasveränderungen beobachtet wurden, waren die verabfolgten Zinkmengen wesentlich größer. RABINOWITCH hat die Frage aufgeworfen, ob ein Zinküberschuß die Insulinwirksamkeit verändert. FAZEKAS und HIMWICH haben diese Frage bejaht. Sie benutzten Zink und Insulin in einer Konzentration von 0,9%, während SCOTT und FISHER eine 0,1%ige Lösung angaben. Dabei verschwand der Einfluß auf den Blutzucker vollkommen.

4. Krystallinisches Insulin.

Das krystallinische Insulin, dessen Darstellung ABEL erstmals 1926 gelang, hat eine längere Insulinwirkung als wäßriges Standardinsulin alter Herstellung. Diese Beobachtung machten ALTSCHULER und LEISER, und wurde von anderen bestätigt (FREUND, ADLER, MAINE, BARACH u. a.). Auch hatten größere Dosen keine hypoglykämische Reaktion zur Folge. Während RABINOWITCH, der dieses Verhalten bestätigte, der Ansicht ist, daß allein der Zinkgehalt für dieses Verhalten maßgebend ist, haben ALTSCHULER und LEISER gezeigt, daß die verlängernde Wirkung nicht allein vom Zinkgehalt abhängig ist. In den letzten Jahren haben zahlreiche Firmen die Standardinsuline von krystallinischem Insulin hergestellt. Spektrographische Untersuchungen von RABINOWITCH ergaben, daß in allen untersuchten Handelspräparaten von Standardinsulin Zink in wechselnder Menge vorhanden ist. Ob der Zinkgehalt der Insulinpräparate im Laufe der letzten 15 Jahre sich verändert hat, wissen wir nicht. Sicherlich hat die Menge der eiweißhaltigen Begleitstoffe abgenommen. KERR hat die Frage aufgeworfen, ob nicht der höhere Reinheitsgrad der handelsüblichen Standardinsuline auf den öfter beobachteten gesteigerten Insulinbedarf alter Diabetiker zurückzuführen ist. Auch unter der Berücksichtigung anderer Ursachen kann man meines Erachtens diese Frage bejahen.

Es ist bekannt, daß auch andere Metalle die Insulinwirkung beeinflussen. MAXWELL und BISCHOFF zeigten den Einfluß von Eisenchlorid, FAZEKAS von Aluminiumchlorid. BISCHOFF und BERTRAND bestätigen, daß Kupfer, Nickel und Kobalt die Insulinwirkung verändern.

Alle diese Metallzusätze mit Ausnahme von Zink haben sich im praktischen Gebrauch nicht durchsetzen können. Auch ist die Anwendung von krystallinischem Insulin mit Zinkzusatz nicht über das Stadium der Versuche hinaus gelangt. Aus diesem Grunde wird auf die Einzelheiten der therapeutischen Anwendung von krystallinischem Insulin verzichtet.

5. Die ersten Ergebnisse der klinischen Anwendung von Protamininsulin.

Die ersten Versuche der Behandlung mit Protamininsulin in Amerika wurden von ROOT und seinen Mitarbeitern an der JOSLINSchen Klinik durchgeführt. Sie benutzten für ihre ersten Beobachtungen dänisches LEO-Protamininsulin. Das damalige Präparat mußte durch Zusatz von Protamin und Pufferlösung gebrauchsfertig gemacht werden. Um eine Koagulation des eiweißhaltigen Materials zu vermeiden, mußte die Spritze absolut trocken und eisgekühlt sein. Von einigen Patienten wurde über eine gewisse Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle geklagt. Bei der Untersuchung des Wirkungsmechanismus konnte gezeigt werden, daß die Resorption kontinuierlich erfolgte und noch nach 14 Stunden nach der Injektion eine deutliche Blutzuckerwirkung vorhanden war. Protamininsulin wurde hauptsächlich bei schweren Diabetikern angewandt, die unter heftigen Insulinreaktionen zu leiden hatten. Es gelang in allen Fällen, eine ausgeglichene Blutzuckerkurve zu erhalten. Bei einer Injektion von Protamininsulin am Abend wurde ein normaler Morgenblutzucker gefunden. Infolge der langsameren und länger anhaltenden Blutzuckerwirkung wurde eine Änderung der bisher üblichen Kohlehydratverteilung nötig. Diese Notwendigkeit wurde von anderen Untersuchern bestätigt. Bald gab man das neue Insulin nicht nur den schweren Diabetikern, sondern auch bei leichten und mittelschweren Fällen, wobei von anderen Beobachtern darauf hingewiesen wurde, daß sich auch die leichten und bisher unbehandelten Kranken für diese Therapie gut eignen. JOSLIN gibt seinen Patienten, die Protamininsulin bekommen, eine *Kost* mit etwa 150 g Kohlehydrate, 75 g Eiweiß und 1800 Calorien. *Bei Beginn der Behandlung* bekommen die Diabetiker *10 Einheiten* am Morgen. Diese Menge wird *täglich um 5—10 Einheiten gesteigert, bis der Harnzucker verschwunden ist oder mehr als 40 Einheiten gegeben werden müssen*. In seltenen Fällen werden mehr als 40 Einheiten in einer Injektion gegeben. Die Verteilung der Kohlehydrate muß besonders sorgfältig vorgenommen werden. Der beste Weg, die optimale Kohlehydratverteilung zu finden, besteht nach JOSLIN in einer fortlaufenden Harnzuckerüberwachung, die 2stündig durchgeführt wird. Es gelang JOSLIN, mit dieser Anordnung bei einer großen Anzahl von Kranken mit einer Injektion auszukommen.

HAGEDORN hatte bei seinen Kranken *am Abend Protamininsulin* gegeben, um einen niedrigen Morgenblutzucker zu erhalten und gab tagsüber Standardinsulin. Diese Anwendungsmethode wurde auch von der JOSLINSchen Klinik anfänglich durchgeführt, später jedoch geändert, besonders seit der Entdeckung der Zinkwirkung auf das Insulingemisch.

Bevor wir auf die Einzelheiten der Untersuchungsergebnisse deutscher und ausländischer Forscher näher eingehen, die sich nach der Anwendung der neuen Insulingemische ergaben, sollen die wichtigsten charakteristischen tierexperimentellen Untersuchungen kurz gestreift werden.

III. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Prüfung neuer Insuline.

Vor der klinischen Anwendung und zur Prüfung zahlreicher im Verlauf der letzten Jahre hergestellten neuen Insuline mit Depotwirkung haben wir beim pankreaslosen Hund den Einfluß auf den Stoffwechsel und den Blutzucker

geprüft. BEST in Toronto ist es gelungen, einen pankreasdiabetischen Hund über $1\frac{1}{2}$ Jahre mit Protamininsulin am Leben zu erhalten. Ich selbst verfüge über Beobachtungen an zwei Pankreashunden, die etwas über zwei Jahre lebten und nicht an der Stoffwechselstörung, sondern an den Folgen einer Vergiftung starben. Die ungewöhnlich lange Lebensdauer maximal diabetischer Hunde ist wohl auf die Beherrschung der Stoffwechselstörung durch die Depotinsuline zurückzuführen. In vielen Tausend Blutzuckerbestimmungen wurde der Einfluß der neuen Insuline auf den Blutzucker studiert. Durch eine großzügige Stiftung großer Mengen von Protamin und Protamin-Zinkinsulin von Prof. JOSLIN konnten wir an der Würzburger Klinik schon 1937 tierexperimentelle und klinische Beobachtungen durchführen, die an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt wurden. Die wichtigsten Ergebnisse sind der längeranhaltende, blutzuckersenkende Einfluß aller neuen Insuline mit Depotwirkung, die dadurch bedingte bessere Beherrschung der Stoffwechsellage, die Verringerung der Zahl der Injektionen, das seltenere Auftreten hypoglykämischer Erscheinungen, eine bessere Kohlehydrattoleranz und eine Insulineinsparung. Will man bei einem pankreaslosen Hund eine völlige Entzuckerung erzielen, so ist bei Standardinsulin eine mindestens dreimalige Injektion notwendig. Meist muß aber in der Nacht eine weitere Injektion gemacht werden, um einen normalen Nüchternblutzucker zu erreichen. Mit einer Abendinjektion von Protamin-Zinkinsulin gelingt es infolge der länger anhaltenden Wirkung regelmäßig, einen normalen Nüchternblutzuckerwert zu erzielen. Zur Prüfung der Wirkamskeitsdauer ist die Blutzuckerkurve nach der Injektion einer bestimmten Insulinmenge wichtig. Es konnte hierbei immer wieder die länger andauernde Wirkung von Protamininsulin, Protamin-Zinkinsulin und Depotinsulin Bayer, das anfänglich unter dem Namen HS₁₀ Bayer den Klinikern zur Verfügung gestellt wurde, beobachtet werden. Während der Abfall der Blutzuckerkurve nach Standardinsulin rasch und steil erfolgt und die Ausgangswerte nach 6—8 Stunden wieder erreicht werden, ist der *Kurvenverlauf nach Insulinen mit Depotwirkung* völlig andersartig. Der *Beginn der Senkung* erfolgt *langsamer*, der *Tiefpunkt* derselben ist *nach 4—6 Stunden erreicht* und die *Kurve verläuft längere Zeit auf einem niedrigen Niveau, um dann langsam anzusteigen*. Je nach der Menge kann man die Wirkung nach 24—36 Stunden nach der Injektion nachweisen. Verschiedener Kurvenverlauf nach gleicher Dosis bei dem gleichen Insulin kann auf die Injektionsstelle, das motorische Verhalten in den nächsten Untersuchungsstunden, eine ungenaue Dosierung und die wechselnde Mischung der Eiweißkörper in der Ampulle zurückgeführt werden. Da ein milchig-trüber Niederschlag sich nach längerem Stehen in der Insulinampulle bildet, ist vor jeder Entnahme ein starkes Schütteln notwendig, um eine gleichmäßige Suspension zu erzielen. Die von den Herstellern anfängliche Befristung der Verwendungsdauer, die auf den Packungen mitgeteilt wurde, hat sich keineswegs in allen Fällen als notwendig erwiesen, so daß auch heute noch Protamin-Zinkinsulin bei klinischer Erprobung sich als wirksam erwies, dessen Verwendungsdauer auf Ende 1937 angegeben wurde.

Die Stabilität der gepufferten Mischung ist demnach größer, als man ursprünglich annahm. Im Verlauf der Untersuchungen am Hund wurde die von dem Entdecker angegebene Beobachtung der *selteneren hypoglykämischen Reaktion* voll bestätigt. Bei Blutzuckerwerten von 20—40 mg-% waren manchmal keine Reaktionen zu finden, die sich nach Standardinsulin schon bei höheren Werten

regelmäßig ergaben. Auf die besondere Bedeutung dieser Tatsache wird bei der Besprechung der klinischen Ergebnisse noch näher eingegangen werden. Wichtig ist, daß weitaus größere Zuckermengen notwendig sind, um die hypoglykämischen Erscheinungen zu beseitigen. Die Erscheinungsformen der Reaktion nach Protamin-Zinkinsulin unterscheiden sich beim Hund deutlich von denen nach Standardinsulin. Nach Standardinsulin tritt die Reaktion plötzlich ein und äußert sich in einer starken Unruhe, die kurz andauert. Bald beginnt eine Schwäche mit ataktischen Bewegungen und Bewußtlosigkeit mit folgenden schweren Krampfständen. Die *Reaktion nach Depotinsulinen* beginnt unmerklicher, sie zeigt sich in einer Teilnahmslosigkeit, Schwäche mit Gehunfähigkeit, Erbrechen und geht langsam in eine Bewußtlosigkeit über. Der charakteristische Speichelfluß, der vermehrte Stuhl und Harndrang fehlt völlig.

Will man die Wirksamkeit der neuen Insuline beim Pankreas Hund prüfen, so ist die Umstellung von einem mit Standardinsulin eingestellten Tier besonders eindrucksvoll. Es zeigt sich hierbei deutlich die *Einsparung mengenmäßig* und die *Verminderung der Zahl der Injektionen bei besserer Kohlehydratverteilung*. Wie erwähnt, muß man bei zweimaliger Fütterung täglich 3—4 Injektionen von Standardinsulin geben, um eine Normalisierung des Blutzuckers zu erreichen. Nach dem Ersatz der Abendspritze durch ein langsam wirkendes Insulin, z. B. Protamin-Zinkinsulin sind normale Nüchternblutzuckerwerte vorhanden, die nach Standardinsulin fast nie zu erreichen sind.

Es gelingt, wie ich an anderer Stelle mitteilte, nur mit einer Injektion von Protamin-Zinkinsulin beim Hund Harnzuckerfreiheit zu erzielen. Bezüglich der Einzelheiten der Umstellung und der Kohlehydratverteilung verweise ich auf diese Arbeit. Über ähnliche Erfahrungen haben NADLER, ISAACS, BEST u. a. berichtet. Zur Erläuterung der wichtigsten Ergebnisse eigener tierexperimenteller Untersuchungen über die typische Wirkung lasse ich eine Kurve, die das Durchschnittsergebnis von mehreren hundert Tageskurven darstellen und eine Tabelle folgen, die das Ergebnis einer 75tägigen Versuchsperiode beim pankreaslosen Hund darstellt.

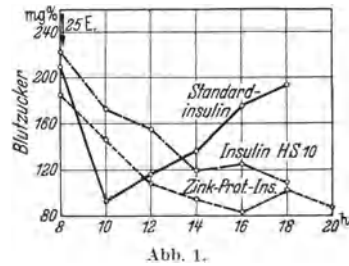


Tabelle 1. Zusammenfassung der Ergebnisse einer Versuchsperiode von 3 × 25 Tagen.

	Harnzucker in 24 Std. g	Nüchtern- blutzucker- werte Durchschnitt mg. %	Tages- blutzuckerkurve Durchschnitt mg. %	
25 Tage 2mal tägl. Futter Stand.Ins. 2mal tägl. 20 E. KH = 140 g	10,5—40,2	256	248, 068, 250	Hypoglykämie 3mal Gewicht — 1,2 kg
25 Tage Futter 1mal tägl. Stand.Ins. Morgens 20 E PZI Abends 15 E KH = 140 g	10—14,6	120—135	120, 080, 140	Keine Hypoglykämie
25 Tage Futter 1mal tägl. PZI Ins. Morgens 25 E KH = 140 g	— 6,4	60—121	60, — 120, 97	Gewicht + 1,8 kg

IV. Die klinische Anwendung.

Im Schrifttum über die neuen Insuline sind in den Veröffentlichungen der ersten Jahre vornehmlich in außerdeutschen Berichten gleichzeitige Angaben über Protamin- und Protamin-Zinkinsulin enthalten. Bei der Berichterstattung über die bisherigen Erfahrungen ist eine Trennung nicht möglich. Grundsätzlich ist von allen Beobachtern, die beide Präparate benutzten, die vermehrte retardierende Wirkung des Protamin-Zinkinsulins gegenüber dem einfachen Protamininsulin betont worden. Die ersten Berichte stützen sich auf Untersuchungen mit Protamininsulin. Die wichtigsten und charakteristischen Eigenschaften wurden bereits mitgeteilt. Anfänglich wurde es in der englischen Literatur als protamine-insulate bezeichnet. In den skandinavischen und englischsprechenden Ländern waren die Präparate schon frühzeitig im Handel. Die meisten Berichte stützten sich auf ein nur kleines Krankengut. Fast alle Autoren äußern sich zustimmend zur Anwendung der neuen Insuline. Die Zahl der Autoren, die Bedenken äußern oder gar Mißerfolge sahen, ist nur gering. Eine Fülle von Arbeiten wurde 1938 veröffentlicht, die sich hauptsächlich mit den Erfolgen von Protamin-Zinkinsulin bei allen Formen des Diabetes befassen. Viele dieser Publikationen bringen Wiederholungen und häufig nur oberflächliche Beobachtungen und Schlußfolgerungen, so daß auf deren Erwähnung im einzelnen verzichtet werden kann. Die *Hauptergebnisse aller Untersuchungen lassen sich in folgenden Feststellungen zusammenfassen*: Protamin und Protamin-Zinkinsulin wirken langsamer und anhaltender auf den Blutzucker. Die Wirkung ist noch nach 24—36 Stunden in manchen Fällen nachweisbar. Der Blutzuckertagesverlauf ist bei schweren, insulinempfindlichen und labilen Diabetikern ausgeglichener. Die Zahl der hypoglykämischen Reaktionen läßt sich erheblich vermindern, in vielen Fällen vermeiden. Trotz abnorm niedriger Blutzuckerwerte treten vielfach keine Reaktionen auf. Die Verlaufsformen unterscheiden sich von den durch Standardinsulin hervorgerufenen. Die Zahl der täglichen Injektionen kann häufig vermindert werden. In manchen Fällen ist eine Besserung der Kohlehydrattoleranz nachweisbar. Viele Kranke berichten nach der Umstellung auf ein langsam wirkendes Insulin über ein besseres Allgemeinbefinden. Auch bei chirurgischen Komplikationen, Arteriosklerose und Herzerkrankungen ist Protamin-Zinkinsulin angezeigt. Im Koma wird es zusätzlich neben Standardinsulin gegeben. Es ist indiziert bei Hepatomegalie und Lipodystrophie.

Diese Feststellungen finden wir in den Veröffentlichungen von JOSLIN, HARROP, LEVITT, ABEL und CASTIGLIA, HIMWICH, WHITE, CAMPBELL, FLETCHER und KERR, RABINOWITCH, URSTADT, LAWRENCE und ARCHER, CLAUSEN und HANSEN, JACOBI, HIMSWORTH, JACOBS und RIKETTS, BARACH, KRARUP, RICHARDSON und BOWIE, SCINOH, LOONEY und GLASS, FREUND und ADLER, SMITH, ALLEN, BOYD, SPRAGUE, WILDER, UMBER, BOLLER, GRAHAM, OELLER, KESTERMANN, RALLI, FEIN und LOVELOCK, POLLAK und DOLGER, NEUHOFF und RABINOWITCH, AITKEN, BECKMANN und WEITZSÄCKER, CARLBORG, STRIECK, SCHRAMM, BECKERT, SCHÜPBACH, LINNEWEH und EITEL, HEINSEN und REINWEIN, BANSE, KOESTER, AMMON, FALTA, MEYLER und DE MAAR, HARRIS und SEALE, CONSTAM, STOERRING und FOELLMER, BORROMEO, McCULLAGH, INTRONA, ENGEL, BECKER und VEIEL, SCHWAB, HÉDON, ROBBERS und STOLL, LAWRENCE, SHERILL und COPE, WARVEL und SHAFER, DUNEAU, WINNET, GREENHOUSE,

SINDONI, ZIRWER, BOWCOCK, GRAFE, BECKERT, SIMMERT, VESA, NELSON, DRYSDALE, CACCURI, RATHERY und DE TRAVERSE, OELLER, BERG u. a. Im Verlauf der weiteren Ausführungen werde ich auf Besonderheiten der erwähnten Arbeiten zurückkommen. Die ersten Veröffentlichungen befaßten sich hauptsächlich mit den Erfahrungen bei Diabetikern, die mit dem Standardinsulin schon jahrelang behandelt wurden und mit Depotinsulinen neu eingestellt wurden. Bald ging man dazu über, auch unbehandelte Diabetiker mit Protamin- und Protamin-Zinkinsulin zu behandeln.

1. Die Neueinstellung.

Die Neueinstellung mit einem Depotinsulin muß, wie jede erstmalige Insulinbehandlung in der Klinik erfolgen. Zunächst wird die Frage geprüft, ob überhaupt eine Insulinbehandlung nötig ist. Wir sind auf Grund unserer eigenen Beobachtungen zu der Anschauung gelangt, daß *in jedem Falle einer erstmaligen Insulinbehandlung ein Insulin mit Depotwirkung* angewandt werden soll. Bei vielen Kranken wird man vom Beginn der Behandlung an mit *einer* Dosis von Protamin-Zinkinsulin auskommen. Bei einer *Standardkost*, die etwa 100—150 g Kohlehydrate, 70 g Eiweiß, 2000—2500 Calorien enthält, wird die Minimaldosis von Depotinsulin ermittelt und die optimale Kohlehydratverteilung festgestellt. Die Kost wird möglichst unverändert beibehalten und nur die Insulinmenge geändert. In der Literatur finden wir wechselnde Angaben über die *Injektionszeit* bei einmaliger Dosierung. Die meisten Autoren empfehlen die Morgeninjektion, REINWEIN z. B. die Abendinjektion. Der große Vorteil der Abendspritze besteht in der Erreichung normaler Nüchternblutzuckerwerte. Hierbei muß die Kohlehydratverteilung besonders sorgfältig vorgenommen werden. In den meisten Fällen ziehen wir die Morgeninjektion vor, zumal sich diese Behandlungsart den Lebensgewohnheiten besser anpaßt und nicht sogleich vorausgesehen werden kann, ob nicht eine weitere Injektion bei schweren Fällen notwendig wird. Unter häufiger Blutzucker- und fortlaufender Harnkontrolle wird die nötige Insulindosis ermittelt. Wir beginnen in der Regel mit *20 Einheiten als Morgeninjektion* und ändern die Dosis um 5—10 Einheiten. Von großer praktischer Bedeutung ist es, die Insulinmenge nicht täglich zu ändern. Alle Insuline mit Depotwirkung haben eine Einlaufzeit von mehreren Tagen, ehe die optimale Wirkung in Erscheinung tritt. Von vielen Beobachtern wird eine unerklärliche, hin und wieder auftretende Stoffwechselverschlechterung mit heftiger Glykosurie beschrieben, die wir auch mehrfach beobachteten. Sie ist wahrscheinlich auf eine Änderung der Resorptionsverhältnisse zurückzuführen. Zur *Ermittlung der besten Kohlehydratverteilung* ist es notwendig, häufig Blutzuckertageskurven anzufertigen. Bei gleichlaufenden Harnkontrollen läßt sich die Nierenschwelle feststellen. Sie ist insofern von großer praktischer Bedeutung, als die Harnzuckerbestimmung für den behandelnden Arzt und den Kranken selbst der einzige Weg der Überprüfung der Stoffwechsellage ist. Es gibt eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Kranken, die schon bei sehr wenig erhöhten Blutzuckerwerten Harnzucker ausscheiden und die nach der Entlassung aus der Klinik ohne Befragung des Arztes die Insulin- oder Kohlehydratmenge ändern, da sie eine Stoffwechselverschlechterung befürchten. Die Folge ist eine hypoglykämische Reaktion oder eine Stoffwechselentgleisung, die bei ambulanter Behandlung schwer zu kompensieren ist.

Die *Kohlehydrate* müssen wegen der Depotwirkung der Insuline *über den ganzen Tag verteilt* werden. Wir geben etwa die Hälfte der Kohlehydrate in Form von Brot, den Rest in Gemüse und Obst. Meist werden sie über 5 Mahlzeiten verteilt. Die Einzelverteilung richtet sich nach der Stoffwechsellage und den Lebensgewohnheiten. Die Zeit der maximalen Blutzuckersenkung ist bei Depotinsulinen individuell verschieden und schwankt zwischen 6 und 12 Stunden. Schon geringe Verschiebungen der Kohlehydratverteilung bringen in manchen Fällen eine erhebliche Besserung der Stoffwechsellage. Die *Gesamtdosis*, die in einer Einzeldosis verabreicht wird, *soll 40 Einheiten in der Regel nicht übersteigen*. Im Schrifttum finden sich Angaben über höhere Einzeldosen bis zu 70 Einheiten. Die Erfahrung lehrt, daß bei diesen großen Mengen die Gefahr einer hypoglykämischen Reaktion in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden besonders groß ist. Neben einer Nivellierung des Blutzuckers ist ein normaler bzw. nicht stark erhöhter Nüchternblutzuckerwert zu erstreben. Diese Forderung läßt sich bei mittelschweren und schweren Fällen bei einer Injektion nicht verwirklichen. Nach einer 10tägigen Beobachtung wird man die Frage entscheiden können, ob man mit einer Injektion auskommt, da sich die Stoffwechsellage unter Diät und Insulin von selbst bessert und die Einlaufzeit berücksichtigt werden muß. Auch bei schweren Fällen mit starker Acidose und hohen Blutzuckerwerten wird man am besten nicht mit zwei Injektionen beginnen. Die Einstellung mit Depotinsulinen ist sicherlich schwieriger als mit Standardinsulinen, da sich im Verlauf von 24 Stunden zwei Wirkungswellen überschneiden, die zu sichtbaren oder stummen Reaktionen Anlaß geben. Die Abhängigkeit der Nahrungsaufnahme von der Injektionszeit ist nicht so bedeutungsvoll wie beim Altinsulin. Zweckmäßig ist, die *Injektion $\frac{1}{2}$ —1 Stunde vor der Nahrungsaufnahme* vorzunehmen. Die Anwendung von einer Dosis Protamin-Zinkinsulin wurde von der Mayo-Klinik, JOSLIN, CAMPBELL und Mitarbeitern u. a. 1936 vorgeschlagen. Der Vorteil liegt nach Ansicht von WILDER auch darin, daß die Untersuchung der vor dem Frühstück untersuchten Harnprobe ein klares Bild der richtigen Dosierung in der Praxis ergibt. Enthält der Harn Zucker, so kann man ohne Gefahr die Insulinmenge erhöhen, ist er mehrere Tage zuckerfrei, so kann man die Dosis vermindern. HIMSWORTH sieht den Hauptvorteil der Protamin-Zinkinsulinbehandlung in der Kontrolle des Stoffwechsels im Verlaufe der Nacht.

Über die *optimale Kohlehydratverteilung* nach Protamin-Zinkinsulin sind im Schrifttum zahlreiche Angaben vorhanden, die keineswegs übereinstimmen. Nach KESTERMANN z. B. besteht die zweckmäßigste Verteilung darin, daß zum 1. und 2. Frühstück 40%, zum Mittagessen 25%, zum Nachmittagskaffee 10% und zum Abendessen 25% der Kohlehydrate gegeben werden. Ein anderes Schema sieht bei 5 Mahlzeiten folgende Verteilung vor:

Morgen 40%, Mittag 20%, Nachmittag 10%, Abend 15%. Bettzeit 15%. Nach meinen Erfahrungen lassen sich hier überhaupt keine Regeln aufstellen, da das Stoffwechselverhalten, die Eß- und Lebensgewohnheiten individuell verschieden sind und Abweichungen in jedem Einzelfall zu berücksichtigen sind. Nichts ist bei der Diabetestherapie unzuweckmäßiger, als irgendein Schematismus, und es ist eine der schönsten ärztlichen Aufgaben, die Eigenheiten des Einzelalles zu ergründen. Jeder erfahrene Arzt wird wohl ein gewisses erprobtes und bewährtes System der Diabetestherapie kennen, das bei seinen Kranken

optimale Resultate ergibt, denn sonst wäre es nicht verständlich, wenn in der ganzen Welt über gute Behandlungsergebnisse von oft völlig entgegengesetzter Behandlungsweise berichtet wird. Wir pflegen jeden Kranken zu fragen, ob er die in der Klinik ausprobierte Kost auch im täglichen Leben weiternehmen kann und sie den Lebens- und Eßgewohnheiten entspricht. Nur so können wir mit guten Dauerergebnissen einer neuen Therapie rechnen. Viele nichtbefriedigende Berichte über Dauerfolge der Depotinsulinbehandlung sind nicht auf die Anwendung des Mittels selbst, sondern auf fehlendes Verständnis und mangelnde Mitarbeit des Kranken selbst und auch leider des Arztes in manchen Fällen zurückzuführen.

Wichtig und bedeutungsvoll ist die *Berücksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit* auf die Stoffwechsellage. Ihr Einfluß ist nach meinen Beobachtungen wichtiger bei den mit langsam wirkenden Insulinen behandelten Kranken als bei den mit Altinsulin eingestellten. Während der ersten Tage einer Einstellung ist Bettruhe angezeigt, in der Zeit der EndEinstellung vor der Entlassung ist Arbeitstherapie zu betreiben, damit nicht nach der Entlassung infolge der verbesserten und vermehrten Kohlehydratverbrennung und der vielleicht anderen Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Depot Unterzuckerungen auftreten. Wir pflegen bei allen Kranken eine *Arbeitstherapie* durchzuführen und sehen manchmal weitere Besserungen der Stoffwechsellage, die wir entweder in Form des Insulinabbaues oder einer Kohlehydratvermehrung ausnützen. Nach der Entlassung muß in kurzen Abständen eine Nachkontrolle stattfinden, da wir in den meisten Fällen mit einer weiteren Besserung rechnen können. Toleranzverschlechterungen sehen wir seltener. Eine Neuanpassung kann meist ambulant geschehen, da durch die klinische Beobachtung die Sonderart der Therapie bekannt ist.

Die *Wichtigkeit der Erziehung und Belehrung der Kranken* während der klinischen Einstellung ist noch nicht Allgemeingut der großen Kliniken und Krankenhäuser geworden. Sie ist ebenso wichtig wie die Behandlung selbst, weil von ihr die Endergebnisse, das Komaproblem, die Sterblichkeitsziffer und die Arbeitsfähigkeit abhängen. Es muß erreicht werden, daß in Gemeinschaftsstunden aller Diabetiker die den Kranken selbst berührenden Probleme besprochen werden. Die genaue Einhaltung der Kostvorschriften und der Insulininjektionen, die Gangränfrage, das Komaproblem müssen ausführlich behandelt werden. Durch Fragen an den Kranken muß man sich davon überzeugen, ob noch Unklarheiten bestehen und die Grundzüge des Diabetesproblems und seiner Behandlung erkannt sind. Unermüdliche Erziehungsarbeit kann nur zu wirklichen Dauerfolgen der Diabetestherapie führen. Die Notwendigkeit dieser Aufklärungs- und Erziehungsarbeit wird jeder Kliniker bestätigen können, der bei der Nachsorge und Kontrolle seiner Kranken schwere Stoffwechsellagegleichungen und Verschlechterungen immer wieder beobachten kann, die durch das Verhalten des Kranken selbstverschuldet sind. Oft sind die Fehler nicht auf Leichtsinn, Fahrlässigkeit oder Indolenz der Kranken, sondern auf Unkenntnis zurückzuführen. Vorbildliche Pionierarbeit hat KATSCHEW in Deutschland und JOSLIN in Amerika geleistet. Die Belehrung wird am besten einmal wöchentlich durchgeführt und die ambulanten Kranken, welche die Fürsorgestelle besuchen, nahmen an der Unterrichtsstunde immer teil. Wegen der durch die Umstellung auf Depotinsuline sich ergebenden Fragen ist die Belehrung der alten Diabetiker

eine Notwendigkeit, von der die sich aus der neuen Therapie ergebenden Vorteile abhängen. Auch ist die Tatsache bedeutungsvoll, daß die Behandlung wegen der langdauernden Wirkung der Insuline komplizierter ist als mit Altinsulin, worauf zahlreiche Untersucher hingewiesen haben.

Wie schon eingangs erwähnt, war eine *Kombinationsbehandlung von Altinsulin mit Protamininsulin* zu Beginn der HAGEDORN-Ära die Regel. Teils wurde am Abend das langsamwirkende Insulin gegeben, während man am Morgen Standardinsulin injizierte, teils wurden am Morgen beide Insulinarten gleichzeitig gegeben. JOSLIN hat in manchen Fällen die Kombination beider Präparate empfohlen. Wenn beide Insuline mit der gleichen Spritze injiziert werden, muß zuerst Standardinsulin gegeben werden. Wenn Protamininsulin zuerst aufgezogen wird, bleibt ein Rest von Protamin an den Wänden haften und die spezifische Wirkung des Altinsulins wird verändert. Einige Autoren haben beide Insulinarten in einer Spritze gemischt. Dieses Vorgehen ist sicherlich völlig unzumutbar, weil sowohl das p_H der Lösung als auch die spezifische erwünschte Eigenheit jeder Insulinart geändert wird. Es ist auch eine besondere Doppelspritze mit einer Kanüle konstruiert worden, um dem Kranken einen zweimaligen Einstich zu ersparen. WARVEL und SHAFER haben bei allen Erwachsenen, die nach einer Morgeninjektion von 30 Einheiten Protamin-Zinkinsulin nicht zuckerfrei wurden, ergänzend vor dem Frühstück und Abendessen unmodifiziertes Insulin verabreicht. Bei schweren Fällen genügt das neue Insulin nicht, um den Stoffwechsel von 24 Stunden zu kontrollieren. Wenn der plötzliche Zuckerkstrom vom Verdauungsapparat die milde kontinuierliche Wirkung der Depotinsuline überfällt, muß bei schweren Fällen Altinsulin die Blutzuckererhöhung bekämpfen. Die Verfasser vergleichen die Wirkungsweise mit der Basisnarkose und den rasch und intensiv wirkenden Inhalationsnarcotica bei der Operation.

SINDONI empfiehlt Standardinsulin in den späten Abendstunden und nach dem Frühstück neben einer Protaminzinkspritze. Kürzlich haben LAWRENCE und GRAHAM ausführlich ihre Methode der Kombinationstherapie mitgeteilt, die in der gleichzeitigen Injektion beider Insulinarten in einer Spritze besteht. Das lösliche Insulin wird zuerst in die Spritze aufgezogen, da es ohne Bedeutung sein soll, wenn Spuren des sauren Insulins von der Nadel in die gepufferte Ampulle gelangt, während das Hinzutreten des alkalischen Materials in die saure Insulinampulle das lösliche Insulin alkalisch macht. 10—20% der löslichen Insuline verschwinden, aber die Wirkungsschwankungen sind ebenso gering, als wenn man die Insuline getrennt an verschiedenen Stellen injiziert. Mit dieser Behandlungsart wird nicht in allen Fällen Zuckerfreiheit erzielt. LAWRENCE glaubt aber, daß eine leichte Glykosurie in allen Fällen keine Bedeutung hat. Mit einer Mischspritze lassen sich schwere Fälle nicht behandeln. In der Mayo-Klinik hat WILDER ebenfalls die Kombinationsbehandlung geprüft und empfohlen. Die beiden Insuline werden jedoch nicht in einer Spritze gemischt. Während in Deutschland nur wenige Autoren über Erfahrungen mit Mischinjektionen beider Insuline berichten, finden wir in dem amerikanischen Schrifttum zahlreiche Mitteilungen mit wechselnden Ergebnissen. Man neigt dort in der letzten Zeit mehr zu der Ansicht, daß eine Hyperglykämie und Glykosurie der Anwendung exzessiver Insulindosen vorzuziehen sei, auch wenn nur stumme Unterzuckerungen hierbei eintreten. Zeichen von Energielosigkeit, Depressions-

zustände und Kopfschmerzen können auch bei einem normalen Blutzucker auftreten und verschwinden völlig bei Reduktion der Insulinmenge (WILDER, GRAHAM u. a.). Auch GRAFE hat in seiner letzten Arbeit über die Fortschritte der Insulinbehandlung darauf hingewiesen, daß man sich bei manchen Kranken dazu entschließen muß, auf eine Aglykosurie zu verzichten und kleine Harnzuckermengen bestehen zu lassen, wozu auch JOSLIN und UMBER raten.

Nach meinen Erfahrungen gehören die Fälle, bei denen eine Kombinationsbehandlung die bessere Therapie darstellt, zu den Seltenheiten. Bei einer Kranken, die mit Protamin-Zinkinsulin eingestellt wurde, war die Überlegenheit der Kombinationstherapie auffallend. Bei einer Kost mit 160 g Kohlehydraten, 60 g Eiweiß und 2200 Calorien traten nach 2×30 Einheiten Protamin-Zinkinsulin dauernd Reaktionen am Morgen ein. Änderungen der Kohlehydratverteilung oder der Einheiten hatten entweder heftige Reaktionen oder Glykosurien zur Folge, so daß ein Versuch mit Altinsulin unter entsprechender Änderung der Kohlehydratverteilung gemacht wurde. Die Kranke war zuckerfrei und hatte einen normalen Blutzuckerlauf, wenn wir vor dem Frühstück 15 Einheiten Standardinsulin und 25 Einheiten Protamin-Zinkinsulin oder Nativ-Insulin Bayer gaben. Bei ihr war die Depotwirkung der neuen Insuline besonders langdauernd und der Blutzucker sehr unstabil. Jeder Versuch der Mischung beider Insuline in einer Spritze hatte eine Entgleisung des Stoffwechsels zur Folge. Die Kranke konnte mit Protamin-Zinkinsulin allein trotz sorgfältigster Ausschöpfung aller Möglichkeiten nicht eingestellt werden. Heute ist die Stoffwechsellaage voll befriedigend, der Harn ist zuckerfrei und der Nüchternblutzucker normal. Anzeichen einer stummen Reaktion fehlen.

An einem typischen Beispiel möchte ich eine Methode der Neueinstellung erläutern, wobei ich betone, daß andere Einstellungsarten gleich gute Ergebnisse zeigen.

Schon bald nach dem Bekanntwerden der Hauptwirkungen der neuen Insuline wurde mitgeteilt, daß die früher mit Altinsulin behandelten Kranken über ein besseres Allgemeinbefinden, eine *größere Arbeitslust und gesteigerte Lebensfreude seit der Anwendung von Depotinsulinen* berichteten. Dieses Verhalten wurde von vielen Seiten bestätigt. Besonders bei jugendlichen, blutzuckerlabilen und insulinempfindlichen Kranken, die mehrere Injektionen täglich erhielten, waren diese Angaben häufig. Manche Kranke sprachen von einer geradezu zauberhaften Wirkung des neuen Insulins. Wenn auch vielleicht die Tatsache, daß bei gleicher Kost zur Kontrolle des Stoffwechsels weniger Injektionen und manchmal weniger Einheiten notwendig sind, und die unangenehmen hypoglykämischen Reaktionen sehr viel seltener auftreten, einen günstigen Einfluß auf die Psyche des Kranken ausüben, so sind damit allein die günstigen Beobachtungen nicht zu erklären. Neben der Ausgeglichenheit des Blutzuckerlaufes ist die fehlende Acidose infolge eines andersverlaufenden endogenen Stoffwechsels für dieses Verhalten verantwortlich zu machen. LAWRENCE und ARCHER bemerken, daß das Fehlen der Acidose im Verlauf von 24 Stunden eines der überraschenden Ergebnisse nach Protamininsulin sei, was bei schweren Fällen selbst bei dreimaliger Injektion von Altinsulin nicht möglich gewesen sei. Auch bei Hyperglykämie und Glykosurie nach den Mahlzeiten tritt keine Acetonurie auf. *Es scheint, daß die unangenehmste diabetische Stoffwechselstörung, die endogene Bildung von Zucker und Aceton unvergleichlich besser mit*

Depotinsulin zu beherrschen ist. WILDER unterscheidet zwischen dem Zucker, der nach Mahlzeiten ausgeschieden wird und dem, der nachts gebildet wird. Letzterer stammt von den Glykogenvorräten und dem Eiweißabbau. Protamin-Zinkinsulin verhindert das Auftreten von Perioden im Laufe von 24 Stunden, besonders in der Nacht, wenn die Gewebe des diabetischen Organismus, die nicht mit genügenden Mengen von Altinsulin versorgt werden, zur Produktion von Aminosäuren für die Zuckerbereitung angeregt werden. Die Acidose tritt gemeinsam mit den Folgen der negativen Eiweißbilanz auf. Der dauernde Insulinstrom wirkt nicht nur ketoseverhütend, sondern auch eiweißsparend. Diese antiketogene Eigenschaft von Protamin-Zinkinsulin ist als Mitursache des besseren Allgemeinbefindens anzusehen.

2. Die Umstellung auf ein Depotinsulin.

Während die Neueinstellung eigentlich keine besonderen Schwierigkeiten im Vergleich zur Altinsulinbehandlung darstellt, ist die Umstellung schwieriger und zeitraubender. UMBER, STOERRING und GLETT gehen bei der Umstellung von Altinsulin und Protamin-Zinkinsulin in der Klinik so vor, daß bei den Diabetikern, die mit zwei Spritzen Altinsulin eingestellt waren, $\frac{2}{3}$ der Gesamtdosis in einer Morgeninjektion von Protamininsulin verabreicht wurde. Diese Art der abrupten Umstellung auf eine Injektion hatte in manchen Fällen eine erhebliche Glykosurie oder Hypoglykämie zur Folge. Diese Nachteile wurden später dadurch vermieden, daß zunächst $\frac{2}{3}$ der Gesamtdosis des Altinsulins in zwei Protamininsulininjektionen aufgeteilt wurden, und zwar in eine größere morgendliche und eine kleinere abendliche. In den folgenden Tagen wurde dann die Abenddosis unter gleichzeitiger Erhöhung der Morgenmenge abgebaut bis man mit dieser allein auskommen konnte. Bei schweren Fällen, die bisher drei Injektionen bekamen, wurden von Anfang an zwei Injektionen verabfolgt, wobei die Gesamtdosis $\frac{2}{3}$ des Gesamtbedarfs an Altinsulin entsprach. Die Morgendosis war größer als die Abendmenge. Bei Harnzuckerfreiheit wurde die Gesamtmenge reduziert. Bei gleichbleibender oder ansteigender Zuckerausscheidung mußte die Insulinmenge gesteigert werden, in manchen Fällen sogar eine Altinsulininjektion eingeschoben werden. Die Kohlehydrate wurden in häufigen Einzelgaben über den ganzen Tag verteilt. Entgegen den günstig wirkenden Mitteilungen der meisten Autoren konnten UMBER und seine Mitarbeiter die Überlegenheit von Protamin-Zinkinsulin LILLY gegenüber dem Protamininsulin HAGEDORNS nicht feststellen. Die von DEGEWOP und Novo hergestellten Präparate hingegen wiesen eine verbesserte protrahierte Wirkung auf. Bei schweren Diabetikern gelang es nie, ein Stoffwechselgleichgewicht mit einer morgendlichen Protamin-Zinkinjektion zu erzielen. HEINSEN und REINWEIN gingen bei der Umstellung so vor, daß an Stelle der 2 oder 3 Einzelinjektionen gewöhnlichen Insulins eine Injektion von Protamin-Zinkinsulin gegeben wurde, wobei deren Menge um etwa 10—20 Einheiten tiefer gewählt wurde, als die Summe der vorher benutzten Einzelinjektionen. Nach einigen Tagen wird unter Kontrolle des Blutzuckers eine entsprechende Änderung der Brotmenge oder Brotverteilung vorgenommen. Je nach dem Blutzuckerverlauf wird dann die Insulinmenge modifiziert. Die Autoren betonen, daß man für die beste Art der Umstellung keine bindenden Angaben machen könne. STOETTER faßt seine Erfahrungen über die Art der Umstellung folgendermaßen zusammen: Bei

einer Injektion regulärem Insulins und günstiger Stoffwechsellage ist Protamin-Zinkinsulin als Morgenspritze anzuraten, bei ungünstiger Stoffwechsellage ist sie von Vorteil. Bei zwei Injektionen und guter Einstellung kann die Umstellung sofort erfolgen, falls die Summe der bisherigen Altinsuline 80 Einheiten nicht überschreitet. Bei zwei Injektionen Standardinsulin und schlechter Stoffwechsellage wird die Abendinjektion durch Protamin-Zinkinsulin ersetzt. Bei weiterer Besserung wird auch die Morgeninjektion ersetzt. Bei drei Injektionen Standardinsulin wird die Abendinjektion beim gut eingestellten Erwachsenen, falls die Gesamtmenge 90 Einheiten beträgt, durch die gleiche Menge Protamin-Zinkinsulin ersetzt. Manchmal kann die erste und zweite Standardinsulinspritze durch eine weitere Morgeninjektion von Depotinsulin ersetzt werden. Bei 3 Injektionen Altinsulin und schlechter Einstellung sowie beim Jugendlichen wird die Abendinjektion durch eine größere Abendmenge Depotinsulin ersetzt. Tagsüber wird Altinsulin gegeben. Tritt während der Umstellung eine wesentliche Verschlechterung der Stoffwechsellage ein, so wird unter Vermehrung der Gesamtdosis auf Altinsulin umgeschaltet. Die Umstellungsdauer schwankt nach den Angaben von JOSLIN zwischen 3 und 10 Tagen. Sie hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Geduld, Vertrauen, Intelligenz und Zusammenarbeit zwischen Arzt und Kranken sind notwendig, um der ganzen Vorteile des langsam wirkenden Insulins teilhaftig zu werden. In jedem Fall soll vor der Umstellung die Frage geklärt werden, ob bei den Kranken, die Jahre hindurch mit gutem Erfolg reguläres Insulin bekamen, eine Umstellung zweckmäßig und notwendig ist. Die Umstellung kann auf verschiedene Weise erfolgen. JOSLIN gibt seinen Kranken vor dem Frühstück die gleiche Anzahl von Einheiten Standardinsulin, die bisher gegeben wurden und gleichzeitig die gleiche Menge Protamin-Zinkinsulin, die der Kranke vorher noch im Verlauf von 24 Stunden bekam. Bei Kindern kann die Zahl der so injizierten Einheiten um $\frac{1}{4}$ erhöht werden. Diese Anordnung bedeutet in vielen Fällen, daß $\frac{1}{3}$ der Gesamtdosis aus Standardinsulin, $\frac{2}{3}$ aus Protamin-Zinkinsulin besteht. Bei der Kombination beider Insulinarten ist häufiger mit Reaktionen zu rechnen als mit Protamin-, Protamin-Zink- oder Calciuminsulin. Der endgültige Einfluß der Änderung der Protamindosis tritt erst nach 2—3 Tagen in Erscheinung. Die Änderung der Einheiten soll täglich 4 Einheiten oder mehr betragen, wenn die Menge nicht mehr als 10% der Gesamteinheiten beträgt. Tritt eine Reaktion am Spätvormittag oder frühen Nachmittag ein, so zeigt dies die Notwendigkeit der Herabsetzung der Standardinsulindosis an, die Reaktion am Abend, in der Nacht und am frühen Morgen erlaubt die Reduktion der Protamininsulinmenge. Die Kohlehydratmenge beträgt 130—240 g täglich. FALTA hat anfänglich frühmorgens eine Injektion von Protamin-Zinkinsulin gegeben und später eine Injektion von Standardinsulin. Dieses Verfahren wurde später nicht mehr angewandt. Gut bewährte sich bei seinen Kranken auch die Spätmahlzeit. Eine gewisse Enttäuschung bereiteten die Fälle von Insulinüberempfindlichkeit und großer Instabilität des Blutzuckers. In zwei Fällen war nur mit einer Verminderung der Kohlehydrate eine befriedigende Einstellung zu erzielen.

Im Rahmen dieser Abhandlung ist es infolge der oft nur geringgradigen Abweichungen der Anschauungen vieler Kliniker nicht möglich, diese im einzelnen darzulegen. Die Umstellungsweise wird immer nach den persönlichen Erfahrungen jedes Autors und den Bedürfnissen jedes Einzelkranken richten.

Eine der zahlreichen Möglichkeiten der Einstellung auf ein Depotinsulin bei früher mit Altinsulin behandelten Kranken soll an Beispielen erläutert werden. An anderer Stelle habe ich bereits darüber berichtet.

Nach vorheriger Prüfung der Stoffwechsellage mit der bisherigen Einstellung, die mehrere Tage dauert, wird die Morgeninjektion durch ein Depotinsulin ersetzt. Nach einigen Tagen Einlaufzeit wird unter Kontrolle des Blutzuckertagesverlaufs die Anpassung der Kohlehydrate vorgenommen. Zweckmäßigerweise wird die Morgendosis größer als die bisherige gewählt. Sodann ist die Frage zu entscheiden, ob die Abendinjektion überhaupt fortgelassen werden kann, oder diese ebenfalls durch Protamin-Zinkinsulin ersetzt werden muß. In mittelschweren Fällen wird dies fast immer gelingen, bei labilen, zur Acidose neigenden und schwer einstellbaren Kranken muß die zweite Abendinjektion beibehalten werden. Sie muß so bemessen sein, daß der Nüchternblutzucker nicht unter 100 mg-% absinkt und die Abendkohlehydratmenge muß die durch die noch vorhandene Wirksamkeit der Frühinjektion drohende Unterzuckerung, die durch Kumulation der zweiten Injektion verstärkt wird, verhindern. Oft können in einer Spätmahlzeit um 22—23 Uhr 40—60 g Kohlehydrate gegeben werden. Eine solche Umstellung erfordert im Durchschnitt 24 Tage. Bei manchen Kranken dauert sie länger, da hin und wieder Verschlechterungen auftreten, die unerklärlich sind. Ich behalte dann die bisher bewährte Einstellung bei und lege kleine Altinsulingaben zu oder schalte gar ganz auf Standardinsulin zurück. Liegt nicht eine leichtsinnige Koständerung durch den Kranken selbst vor oder ein Versehen der Diätschwester, so muß man sich davon überzeugen, ob nicht Resorptionsstörungen vorhanden sind, weil mehrere Injektionen an der gleichen Stelle gemacht werden. JOSLIN gibt als Möglichkeiten unerwarteter heftiger Glykosurien bei seinen Kranken an: Diätänderungen, Störungen der Nahrungsresorption, Änderungen der Muskelarbeit, zumal Mehrarbeit manchmal nicht zu Mehrverbrennungen von Kohlehydraten führen, Irrtümer bei der Dosierung von Protamin-Zinkinsulin, Verlust einer gewissen Menge bei den Injektionen, frische Auswahl einer bereits indurierten Hautstelle, Injektion in eine Vene und individuelle Schwankungen der Absorption. In manchen Fällen zeigt sich bei der Menstruation eine gewisse Insulinresistenz.

Eine andere Möglichkeit der Umstellung besteht in der Auswechslung der Abendinjektion. Gibt man am Abend Protamin-Zinkinsulin, so kann man fast immer normale Nüchternblutzuckerwerte erhalten und so das Stoffwechselfgeschehen des nächsten Tages besser beherrschen. Dann muß versucht werden, die Morgeninjektion zu ersetzen, wobei man am raschesten völlige Zuckerfreiheit bei einer zusätzlichen Standardinsulinspritze erzielt. *Rund 90% aller Kranken, die Insulin brauchen, kommen mit einer Injektion von Protamin-Zinkinsulin aus.*

Die bisher mit Standardinsulin behandelten Kranken, deren Umstellung auf ein Depotinsulin eine befriedigende Stoffwechsellage ergab, weisen fast ausnahmslos eine *Steigerung der Kohlehydratverträglichkeit* auf, eine *bessere Nivellierung des Blutzuckerverlaufs* und eine *geringere Acidose-neigung*, die Zahl der Injektionen kann vermindert werden und *in etwa der Hälfte der Fälle* ist eine *Insulinersparnis* zu erzielen. Die Erfolge der Umstellungsbehandlung gehen aus der folgenden Tabelle hervor, die ich auf Grund meiner Beobachtungen an dem Krankengut der Würzburger Klinik zusammenstellte, und bereits an anderer Stelle veröffentlichte.

Tabelle 2. Erfolge der Umstellungsbehandlung.

Zahl der Behandelten 48	Nüchtern- blutzucker: Durchschnitt mg-%	Harnzucker: Durchschnitt g	Kohlehydrate der Nahrung: Durchschnitt g	Insulin E. Durchschnitt Stand bzw. PZI. Einh.	Zahl der Injektionen
Vor der Umstellung	158	0,9	102	46,9	2,1
Nach der Umstellung	104	0,2	144	40,2	1,2
Differenz \pm %	— 34%	— 78%	+ 42%	— 14%	— 43%

Die Erfolge der Umstellung bei 98 Kranken, die ich in der Medizinischen Klinik Augsburg seit Juli 1938 behandelte, sind bezüglich der Kohlehydratsteigerung noch etwas günstiger. Ich glaube, daß man trotz aller negativen Berichte und der hin und wieder vorgebrachten Bedenken mancher Autoren, auf die später noch eingegangen werden soll, die ungeheuren Vorteile, die sich aus dieser Zusammenstellung ergeben, voll würdigen sollte.

3. Die Anwendung im Koma.

HAGEDORN hat in seinen ersten Veröffentlichungen vor der Anwendung von Protamininsulin wegen der zu langsamen Wirkung in ausgesprochenen Komafällen gewarnt. JOSLIN berichtet über zwei Todesfälle bei Kranken im Koma, die vorher mit Protamininsulin behandelt wurden. Beide starben in auswärtigen Krankenhäusern. Sechs weitere Kranke unter 1000, die Protamin-Zinkinsulin erhielten, bekamen ein Koma und wurden gerettet. Unter ihnen befand sich eine 76jährige Frau, die infolge ungenügender Überwachung ins Koma kam. Bei den übrigen Fällen handelte es sich um Kinder, deren Stoffwechsellage sich infolge ungenügender Insulingaben rasch verschlechterte. RABINOWITCH und seine Mitarbeiter haben vorgeschlagen, sowohl im Präkoma als auch beim ausgesprochenen Koma als *Basaldosis etwa 100 Einheiten Protamin-Zinkinsulin* zu geben. Daneben werden je nach der Blutzuckerhöhe und der Schwere des Gesamtzustandes *wechselnde Mengen von Standardinsulin subcutan und intravenös* gegeben. Die Autoren glauben beobachtet zu haben, daß bei dieser Behandlungsweise große Mengen von intravenös und oral zugeführtem Traubenzucker assimiliert werden können und die Acidose rasch verschwindet. Die Kohlehydratmengen sind erstaunlich groß. Es werden 200—300 g in 24 Stunden gegeben. Aus der Fülle der Veröffentlichungen über dieses Problem kann die *vorherrschende Ansicht* dahingehend zusammengefaßt werden, daß *im Koma dem Standardinsulin eine überragende Bedeutung* zukommt und die *Protamin-Zinkinsulintherapie nur als zusätzliche Maßnahme* zu werten ist. Es erübrigt sich, auf die Verschiedenheit der Ansichten einzugehen. In unserer Klinik verwenden wir sowohl im Präkoma als auch im Koma beide Insulinarten. Als Basaldosis geben wir je nach der Schwere des Zustandes 50—150 Einheiten Protamin-Zinkinsulin und gleichzeitig 50—100 Einheiten Standardinsulin subcutan und intravenös. Fortlaufende stündliche Harn- und Blutzuckerbestimmungen geben uns ein Bild der Wirkungsweise der bisherigen Therapie und einen Anhalt für die weitere Insulinzufuhr. Feste Leitsätze lassen sich nicht aufstellen, nur sei daran erinnert, daß der praktische Arzt vor der Einlieferung ins Krankenhaus neben Herz- und Kreislaufmitteln mindestens 100 Einheiten Standardinsulin injizieren soll. Infolge der zwingenden Notwendigkeit des

raschen Eingreifens und der sofortigen Beeinflussung der schweren Stoffwechsell-entgleisung ist die Injektion von Standardinsulin ohne Kenntnis der Blutzucker-höhe die Methode der Wahl. BECKMANN und WEITZSÄCKER hatten bei zwei Komafällen den Eindruck, daß der Übergang zur Normaleinstellung infolge der Depotinsuline rascher als früher möglich war. Aus eigener Erfahrung kann ich diese Beobachtung bestätigen. Aneinem typischen Beispiel möchte ich unser therapeutisches Vorgehen bei einem schweren Koma erläutern. Bei einer 40jährigen Frau, die seit 4 Jahren zuckerkrank ist und bisher nur ungenügend behandelt wurde, entwickelte sich langsam ein schweres Koma. Vor der Einlieferung hatte die Kranke seit Jahren kein Insulin mehr genommen. Sie war seit Tagen dösig, seit 3 Stunden völlig bewußtlos. Bei der Aufnahme schwerste Acidose, starke Austrocknung, Puls kaum fühlbar, Blutdruck nicht meßbar, Blutzucker 680 mg-%, 5,8% Harnzucker. Der Verlauf der Behandlung geht aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3.

Zeit	Blut- zucker mg-%	Harn- zucker %	Aceton	Insulin	Allgemeinmaßnahmen	Bemerkungen
14. 3. 39 16 ⁰⁰	680	5,6	+++	100 E. PZI 100 E. STI 50 E. STI subcutan i. v.	Dauertropfinfusion mit Normosal. 1/4 mg Strophanthin. 1 ccm Coffein. 2 ccm Car- diazol. Einlauf	Bewußtlos. Puls klein, frequent, weich. Leukoc. 18400
17 ⁰⁰	620	5,1	+++	—	Lichtbogen	
18 ³⁵	604	4,2	+++	150 E. STI subcutan	2 ccm Cardiazol	Puls schlecht. Tiefe Atmung
19 ⁵⁰	510	5,0	++	—	2 ccm Cardiazol	
20 ³⁰	406	2,8	++	—	1/4 mg Strophanthin	Kreislauf besser
21 ⁴⁰	420	3,1	++	—	1 ccm Coffein	Leukoc. 21200
23 ¹⁰	326	2,1	++	—	20 ccm 20%iger Traubenzucker	
0 ¹⁵	286	1,2	+	—		
2 ¹²	162	0,7	++	50 E. STI subcutan	1,5 l Normosal, 1/8 mg Strophanthin	Kreislauf schlecht. Nicht ansprechbar
4 ¹⁸	210	0,9	+	—		
6 ²⁰	180	1,9	++	—	2 ccm Cardiazol	
10 ⁴⁰	114	0,4	++	50 PZI	20 g Traubenzucker	Ansprechbar, Kreis- lauf gebessert
14 ²⁰	164	0,9	—	—	1/4 mg Strophanthin	
18 ³⁰	102	—	—	20 PZI	Cardiazol per os 40 g Traubenzucker schluckweise	Ansprechbar, viel Kaffee, Kognak
15. 3. 39 6 ²⁰	98	—	(+)	—	Ende der Infusion	Wach, Kreislauf besser. Puls frequent

4. Die Anwendung bei chirurgischen Komplikationen, Gefäß- und Herzerkrankungen.

Es ist verständlich, daß man schon bald nach der Entdeckung der neuen Insuline die Frage untersuchte, ob bei diabetischen Komplikationen, Tuberkulose, Infektionen, Herz- und Gefäßerkrankungen und besonders bei den chirurgischen Eingriffen die Insuline mit Depotwirkung mit Erfolg angewandt werden können. Von allen Autoren wird diese Frage bejaht.

SCHNOHR hatte bei einer Reihe von chirurgisch-kranken Diabetikern mit Protamininsulin sehr gute Erfolge. LEVITT und CASTIGLIA betonen die *Überlegenheit der Depotinsuline gegenüber dem Altinsulin* bei Kranken mit chronischer Tuberkulose, akuten Infektionen, Arteriosklerose und bei operativen Fällen. Über gleich günstige Erfahrungen berichten MAIER-WEINERTSGRÜN, RABINOWITZ, ROOT, JOSLIN u. a. JOSLIN gibt am Tage der Operation 10—30 Einheiten ohne Gefahr einer Reaktion, dazu werden je nach Lage des Falles weitere 10 bis 30 Einheiten Altinsulin unter fortlaufender Kontrolle des Harn- und Blutzuckers gegeben. Während der Nachbehandlung können die Insulinmengen und die Zahl der Injektionen herabgesetzt werden. Ich verfüge über eine größere Anzahl von Beobachtungen, bei denen wegen einer chirurgischen Komplikation eine Operation notwendig war, die entweder durch den Diabetes selbst oder eine davon unabhängige Krankheit hervorgerufen war. Nicht in allen Fällen gelang es, mit Depotinsulin allein auszukommen. Um erfolgreiche Arbeit zu leisten, ist eine enge Zusammenarbeit der chirurgischen und medizinischen Klinik notwendig. Ich habe es für erforderlich gehalten, daß die Prüfung der Stoffwechsellage und die Einstellung auf der inneren Abteilung vorgenommen wird und die Diabetesbehandlung nach dem Eingriff vom Internisten weitergeführt wird, der nicht nur über die größere Erfahrung in der Diabetestherapie verfügt, sondern auch durch die Kenntnis der Eigenarten des Stoffwechselverhaltens vor dem Eingriff leichter den gestörten Zuckerstoffwechsel beherrschen kann. Ich betone dies, weil in manchen Kliniken diese dringend notwendige Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Internisten nicht zu finden ist. Bei fieberhaften Abdominalerkrankungen, z. B. der Appendicitis, Gallenwegserkrankungen und schweren Nackenphlegmonen ist die Mitarbeit des Internisten deswegen so erwünscht, weil von der oft schwer zu beeinflussenden Stoffwechselstörung die Gesamtprognose abhängt und oft heroische Dosen von Insulin neben Kreislauf- und Herzmitteln gegeben werden müssen. Die sog. *Insulinresistenz* finden wir oft bei diesen durch Injektionen und Fieber komplizierten Fällen und Insulinmengen von über 1000 Einheiten in 24 Stunden sind keine Seltenheiten. Es ist natürlich niemals möglich, mit Depotinsulinen allein die Kranken zu retten. Oft ist es von großem Wert, eine *Dauertropfinfusion mit Insulin, Kochsalz und Traubenzucker* zu geben. Die Höhe der Basaldosis von Depotinsulin, das immer nur subcutan gegeben wird, richtet sich nach der Blutzuckerhöhe, deren Beeinflußbarkeit und der Schwere des Gesamtkrankheitsbildes. Sicherlich werden bei derartigen Fällen 100—150 Einheiten nie Schaden anrichten. Wesentlich kleinere Mengen hingegen werden bei den Kranken genügen, die afebril sind und vor dem Eingriff genau beobachtet und eingestellt wurden. Hier genügt etwas mehr als die Hälfte der bisherigen Gesamttagesmenge. Bei der durch Arteriosklerose hervorgerufenen *Gangrän*, die durch konservative Maßnahmen nicht gebessert werden kann, und eines chirurgischen Eingriffs notwendigerweise bedarf, ist die Nachbehandlung besonders leicht. Wir pflegen am Operationstage und den darauffolgenden Tagen Blutzuckerkurven anzufertigen und versuchen die alte Einstellung beizubehalten. Der Eingriff wird meist nicht in Allgemeinnarkose ausgeführt. In manchen Fällen ist der Insulinbedarf zeitweilig erhöht. Blutzuckerhöhe und Nahrungszufuhr sind der Indicator für die Insulindosis. Regeln lassen sich hierbei nicht aufstellen, zumal auch das Stoffwechselverhalten im Einzelfalle sehr wechselnd ist. WILDER berichtet, daß vor Operationen in der

Mayo-Klinik regelmäßig Protamin-Zinkinsulin gegeben wird, auch wenn vorher kein Insulin verabfolgt wurde.

Wenn man die *Fälle von Altersdiabetes, die durch eine Gangrän kompliziert* sind, überblickt und die Erfolge einer konservativen Behandlung bei gleichzeitiger Verabfolgung langsamwirkender Insuline, mit denen der alten Therapie vergleicht, so kann man sich des Eindrucks einer *Überlegenheit der Depotinsuline* nicht erwehren.

Ein 56jähriger Beamter, der seit 5 Jahren an einem mittelschweren, etwas schwer zu beeinflussenden Diabetes leidet, erkrankt Anfang 1938 an einer Gehstörung. Er klagt über heftige Wadenschmerzen beim Gehen, so daß er oft stehen bleiben muß. Der Kranke wurde mehrmals längere Zeit klinisch behandelt und bekam täglich 2×30 Einheiten Standardinsulin. Er war nie ganz zuckerfrei. Der Blutzucker schwankte um 150 mg-%. Im Juni 1938 wurde er erneut wegen der Gehstörung, heftiger Schmerzen in den Beinen und einer Verfärbung der linken Großzehe aufgenommen. Die Füße waren kühl, die Haut blaß, die Arteria dorsalis pedis beiderseits schwer zu fühlen. Röntgenologisch fand sich eine starke Verkalkung der Beingefäße. Bei dreimaliger Insulininjektion täglich war der Harn nicht immer zuckerfrei. Der Nüchternblutzucker war immer leicht erhöht. Leichte Reaktionen waren unvermeidlich. Gefäßerweiternde Mittel und physikalische Maßnahmen, Bäder, Lichtbogen, Diathermie usw. waren ohne Erfolg. Die Verfärbung geht auf den Fußrücken und die Fußsohle über, die Schmerzen sind sehr heftig. Am 2. Juli 1938 Umstellung auf Protamin-Zinkinsulin. Gleichzeitig wurde die von GANTER angegebene Staubbehandlung durchgeführt. Nach 3 Wochen war der Harn dauernd frei von Zucker, bei 2×15 Einheiten war der Blutzuckertagesverlauf normal. Die Kohlehydrattoleranz besserte sich um 50%. Die schwarze Verfärbung der Zehe ging langsam zurück und war nach 4 Wochen verschwunden, die Gehfähigkeit und die Schmerzhaftigkeit waren weitgehend gebessert. Bis zum Frühjahr 1939 hat die Besserung angehalten. Der Blutzucker ist dauernd normal, der Stoffwechsel völlig reguliert.

Die *Erfolge einer konservativen Behandlung sind bei manchen Gangränfällen sehr beachtenswert*. Neben der physikalischen und pharmakologischen Behandlung ist die Normalisierung der Blutzuckerhöhe das Entscheidende. Man muß bei der Behandlung bedenken, daß über den Enderfolg eine längere Beobachtung, die sich über Wochen erstrecken muß, entscheiden kann. Die Staubbehandlung ist nach unseren Erfahrungen der Saug- und Drucktherapie absolut überlegen. Die Entscheidung, wann und an welcher Stelle die Amputation vorgenommen wird, muß gemeinsam mit dem Chirurgen getroffen werden. Es ist wünschenswert, daß zum Zeitpunkt der Operation der Blutzucker normal ist. In diesen Fällen zeigt sich die absolute Überlegenheit der Insuline mit Depotwirkung. Die postoperative Heilungstendenz ist vom Stoffwechselverhalten abhängig. Bei einer 64jährigen Frau, die seit 15 Jahren zuckerkrank ist, bildeten sich an alten, seit Jahren bestehenden Beingschwüren phlegmonöse Entzündungen. Die Umgebung der übelriechenden schwarzen, tiefgehenden Wunden von fast Handtellergröße war stark gerötet und geschwollen. Die Schwellung erstreckte sich bis zur Leistenbeuge. Die Temperatur war erhöht und hatte septischen Charakter. Der Blutzucker war auf 380 mg-% erhöht, die Harnzuckeraus-

scheidung betrug bei 2×25 Einheiten Standardinsulin 124 g. Es bestand eine ausgesprochene Insulinresistenz. Mit Protamin-Zinkinsulin gelang es, mit anfänglich größeren Dosen, später mit 1×30 Einheiten den Blutzucker auf Normalwerte und die Harnzuckerausscheidung zum Verschwinden zu bringen. Mit Kamillenbädern und Lebertransalben heilten die tiefgehenden Wunden in rund 20 Tagen. Ich habe den Eindruck, daß das Protamin-Zinkinsulin nicht nur die Amputation überflüssig machte, sondern auch die Insulinresistenz durchbrach. In den letzten 6 Monaten konnten von 14 Kranken mit beginnender Gangrän und schweren Durchblutungsstörungen der Beine 12 ohne chirurgischen Eingriff geheilt werden. Nur in 2 Fällen mit fortschreitender Gangrän war eine Amputation notwendig. Die Erziehung der Diabetiker mit dem Hinweis, bei beginnenden Veränderungen an den Füßen und Zehen oder bei geringgradigen Verletzungen sofort klinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, ist die Hauptvoraussetzung für eine erfolgreiche Bekämpfung dieser gefürchteten Komplikation. Vielleicht wird der von JOSLIN einmal ausgesprochene Gedanke Wirklichkeit, daß die HAGEDORN-Ära die Gefahr der Arteriosklerose schon in ihrer Frühentwicklung bannt.

Bei den *durch Angina pectoris oder arteriosklerotisch bedingten Herzveränderungen* komplizierten Fällen ist die Anwendung der langsam wirkenden Insuline indiziert und geradezu notwendig, da die Blutzuckerschwankungen und der Abfall desselben auf unternormale Werte besonders gefährlich sind. Bei einem 52jährigen Beamten, der seit 1930 einen Diabetes hat und täglich 2×25 Einheiten Standardinsulin bei etwa 100 g Kohlehydraten der Nahrung nimmt, trat 1935 eine schwere Coronarerkrankung mit häufigen Anfällen von Angina pectoris auf. Die klinische Behandlung bestand neben einer erneuten Diabetesbehandlung in Strophanthin-Deriphyllininjektionen. Es war eine gewisse Verschlechterung der Stoffwechsellage gegenüber früher vorhanden, so daß die Insulindosis vermehrt werden mußte. Nach der Entlassung verschlimmerten sich die anginösen Zustände, so daß eine erneute klinische Behandlung notwendig war. Hierbei konnte festgestellt werden, daß nur bei einem erhöhten Blutzuckerwert und einer Reduktion der Insulinmenge, die eine leichte Glykosurie zur Folge hatte, eine Besserung der Anfälle eintrat. Eine Umstellung auf Depotinsulin im Jahre 1938 brachte nicht nur eine deutliche Besserung der Stoffwechsellage mit fast normalem Blutzuckerverlauf, sondern auch ein Nachlassen der anginösen Beschwerden. Die Zahl und Schwere der Anfälle ist wesentlich zurückgegangen, hypoglykämische Reaktionen sind überhaupt nicht aufgetreten und heute noch hält diese Besserung an. Bei insulinempfindlichen Kranken mit Angina pectoris, bei denen die Blutzuckerhöhe und die Anfälle in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen, muß die Insulinbehandlung mit langsam wirkenden Insulinen durchgeführt werden. Eine mehrfach bei dem letztgenannten Kranken beobachtete Unterzuckerung ohne irgendwelche Anzeichen einer Reaktion scheint für die Annahme zu sprechen, daß die Raschheit des Blutzuckerabfalls für das Zustandekommen des Anfalls mitverantwortlich zu machen ist.

5. Hypoglykämische Reaktionen.

Schon den ersten Beobachtern war die Tatsache aufgefallen, daß *bei insulinempfindlichen Diabetikern die Zahl und die Schwere der hypoglykämischen*

Reaktionen wesentlich abnahm. Dies wurde auf die Abnahme der Blutzuckerschwankungen infolge der langsameren Insulinabgabe aus dem Depot zurückgeführt. Bemerkenswert war ferner die Tatsache, daß *trotz abnorm niedriger Blutzuckerwerte keine hypoglykämische Reaktion* beobachtet wurde. Diese von allen Autoren gemachte Feststellung bedeutet einen wesentlichen Fortschritt in der Beseitigung eines Nachteils der bisherigen Behandlungsweise. Die Erklärung ist wohl darin zu suchen, daß der langsame und graduelle Blutzuckerabfall und das Fehlen einer raschen Schwankung eine Änderung der Gegenregulationsvorgänge hervorruft. Es ist auffallend, daß beim Auftreten einer Reaktion der Verlauf völlig anders ist. Während nach Standardinsulin der Beginn der Reaktion plötzlich einsetzt und sich Schwitzen, Schwäche, Zittern, Doppeltsehen, Heißhunger und andere Symptome rasch einstellen, tritt nach Protamin-Zinkinsulin eine allgemeine Müdigkeit langsam ein, verbunden mit Kopfschmerzen, Unlustgefühlen, Übelkeit, Erbrechen, Stuhl- und Urindrang. Manchmal sieht man auch ein schlagartiges Einsetzen schwerster cerebraler Symptome ohne langsame Prodromalerscheinungen und schweren, langandauernden psychischen Störungen. Wir beobachteten sie in ausgesprochenem Maße bei einer 45jährigen Kranken, die im Koma eingeliefert wurde. Sie wurde mit Protamin-Zinkinsulin eingestellt und war bei 150 g Kohlehydraten und 30, 20 Einheiten Protamin-Zinkinsulin morgens und abends zuckerfrei. Im Verlaufe der weiteren Behandlung stellte sich eine so weitgehende Besserung der Stoffwechsellage ein, daß eine Umstellung auf eine Morgeninjektion vorgenommen wurde, wobei die Abendmenge abgebaut, die morgendliche Injektionsmenge jedoch vermehrt wurde. Bei dieser Umstellung die eine Woche dauerte, mußte auch eine Änderung der Kohlehydratverteilung vorgenommen werden. Die Kranke bekam mehrfach in den frühen Morgenstunden Reaktionen, die sich hauptsächlich in einer schweren psychischen Störung äußerte. Die Kranke wurde dabei unruhig, verließ das Zimmer, randalierte laut und bot alle Zeichen einer akuten Geistesverwirrung. Sie verweigerte die Blutentnahme und jede Nahrungsaufnahme, so daß ihr unter Gewaltanwendung jedesmal wiederholt Traubenzucker injiziert werden mußte. Die Blutzuckerwerte waren niedrig und betrug durchschnittlich nur 40 mg-%. Die Kranke hat nie das Herannahen der Reaktion bemerkt und hatte nachher die Erinnerung an ihr Verhalten völlig verloren. Neurologisch waren außer einer gewissen Taubheit im Facialisgebiet nie krankhafte Zeichen zu finden. Bei allen Anfällen mußte die Kranke in unsere geschlossene Abteilung verlegt werden. Heute ist sie sehr leistungsfähig, hat nach der Entlassung keine Reaktion mehr gehabt und ist bei einer Injektion zuckerfrei. Bei den meisten Kranken treten die Reaktionen nach der Anwendung von Insulinen mit Depotwirkung in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden ein. Sicherlich werden viele Unterzuckerungszustände gar nicht bemerkt. Oft haben die Kranken nur ein Gefühl der Zerschlagenheit und Müdigkeit beim Erwachen. Die Untersuchung des Blutzuckers ergibt Werte zwischen 30 und 70 mg-%. Diese Beobachtung wird manchmal bei den Kranken gemacht, die eine einmalige, wahrscheinlich zu hohe Morgendosis injizieren, die noch nach 24 Stunden wirksam ist. Gegen diese unerwünschten Zustände ist vorgeschlagen, eine Spätmahlzeit in Form leicht assimilierbarer Kohlehydrate vor dem Zubettgehen zu geben. Wir selbst haben bei allen Kranken, die eine Abendinjektion von langsamwirkendem Insulin erhalten, eine Spätmahlzeit in Form von Obst eingeführt. Die Reaktionen

können aber besonders dann auftreten, wenn eine Dosis von Protamin-Zinkinsulin mehrmals im Verlauf des Tages gegeben wird.

BOLLER und PILGERSDORFER aus der EPPINGERSCHEN Klinik haben zwei Todesfälle mitgeteilt, die auf eine Überdosierung zurückgeführt werden. In einem Falle fanden sich Carcinometastasen der Nebenniere, im anderen Falle konnte die Ursache nicht geklärt werden. In beiden Fällen wurde ein mäßiges Ödem der Beine beobachtet, das kurz vor dem Tode verschwand. Da dieses Ödem bei einer großen Anzahl von Kranken, die mit Protamin-Zinkinsulin behandelt wurden, nur in diesen beiden tödlich verlaufenden Fällen beobachtet wurde, werden sie als Vorboten des Zusammenbruchs der Gegenregulation aufgefaßt und als Zeichen einer Kontraindikation der Fortsetzung der Therapie betrachtet. In ihrer Veröffentlichung haben die Verfasser auf Grund der Blutzuckeruntersuchungen bei den mit Protamin-Zinkinsulin behandelten Kranken festgestellt, daß viele Reaktionen gar nicht bemerkt werden und am nächsten Morgen wissen die Kranken nichts von einer Störung des Wohlbefindens in der Nacht. Normalerweise wird der Organismus mit diesen Zuständen ohne äußere Einflüsse fertig. Ich selbst habe in zahlreichen Fällen Blutzuckerbestimmungen bei den mit Depotinsulinen behandelten Kranken durchgeführt und kann diese Angaben, die auch von anderen Autoren gemacht wurden, voll bestätigen. Die Autoren haben weiterhin darauf hingewiesen, daß hohe Morgenblutzuckerwerte ebenso Ausdruck einer Überdosierung wie einer Unterdosierung sein können. Ich kann aus meiner Erfahrung dieser Ansicht nicht beipflichten und insbesondere nicht bestätigen, daß hohe Nüchternwerte Ausdruck einer Überdosierung sein sollen. Es wäre denkbar, daß bei extrem labilen Kranken einmal ein solcher Fall eintreten kann, sicherlich läßt sich das nicht für eine große Anzahl von Kranken generell feststellen. Eigene Nachprüfungen bei 30 klinisch genau überwachten Kranken ergaben, daß in jedem Falle eine Unterdosierung als Ursache hoher Nüchternblutzuckerwerte angenommen werden mußte und sich durch eine Erhöhung der Dosis oder eine Herabsetzung der Kohlehydratmenge oder Verteilungsänderung eine Herabsetzung des Blutzuckers erzielen ließ. LINDSAY, RICE, SELINGER und MISH berichteten kürzlich über eine Kranke mit Diabetes und Cerebralsklerose, die nach der Umstellung von Standardinsulin auf Protamin-Zinkinsulin bewußtlos aufgefunden wurde und starb. Wahrscheinlich ist die Bewußtlosigkeit nach Ansicht der Autoren auf eine schwere, langdauernde Hypoglykämie zurückzuführen. Sie glauben deshalb vor der Anwendung langsam wirkender Insuline bei Kranken mit Cerebralsklerose warnen zu müssen. TOLSTOI weist auf Grund von Beobachtungen bei 5 Kranken darauf hin, daß der Beginn der Bewußtlosigkeit nach Protamininsulin oft plötzlich einsetzt und Vorsymptome völlig fehlen können. JOSLIN, MOSENTHAL, KEPLER, WILDER u. a. bestätigen diese Beobachtung. MARGOLIN berichtete über einen Fall, bei dem angeblich Protamininsulin zum mindesten einen der zum Tode führenden Faktoren darstellte. JOSLIN hat in der letzten Auflage seines Lehrbuches die Todesursachen von 10 Kranken, die Protamininsulin nahmen, zusammengestellt und analysiert. In keinem Fall ist die Verabfolgung des Insulins selbst als Todesursache anzusehen. Zwei Kranke starben im Koma, die übrigen an arteriosklerotischen und chirurgischen Komplikationen.

Bestehen nun irgendwelche schwerwiegenden Gefahrenmomente, die die Anwendung der neuen langsamwirkenden Insulinpräparate in Mißkredit bringen

könnten? Das einzige stichhaltige Argument wäre die andersartige Verlaufsförm der hypoglykämischen Reaktion. Bei sorgfältiger, genügend langer klinischer Einstellung und der Überprüfung der Stoffwechsellaage bei Berücksichtigung der Verhältnisse des täglichen Lebens und der Gewohnheiten des Kranken, insbesondere aber des Einflusses der körperlichen Arbeit auf den Stoffwechsel sehe ich keinerlei Gefahren oder gar Nachteile. Gefährlich sind die Kurzeinstellungen von 8—10 Tagen Dauer und ganz besonders Um- oder Einstellungen von 8—10 ohne klinische Beobachtung. Fast alle Autoren warnen vor der ambulanten Behandlung. Nur bei sehr erfahrenen und zuverlässigen, leichten, nicht insulinempfindlichen Kranken kann man eine außerklinische Umstellung in Ausnahmefällen vornehmen. Ich selbst habe dies bei meinen Kranken immer abgelehnt. Häufige Blutzuckertageskurven, die in meiner Klinik mindestens zweimal wöchentlich gemacht werden, geben das eindeutigste Bild des Stoffwechselverhaltens. Die Harnzuckertageskurve mit zweistündlichen Bestimmungen führt manchmal zu Unklarheiten, da die Nierenschwelle sehr wechselnd ist. Zur Vermeidung der Reaktion während der klinischen Einstellung dürfen die Änderungen der Diät und besonders der Insulinmenge nur langsam und schrittweise erfolgen, da eine gewisse Anlaufzeit der Insuline bis zur optimalen Wirkung notwendig ist, die jedesmal 2—3 Tage dauert. Geht man mit der Änderung zu rasch vor, wie das bei Standardinsulin ohne weiteres möglich ist, so tritt bei Steigerung der Dosis bald eine Reaktion ein. Die Nüchternblutzuckerwerte sollen nie unter 80 mg-% absinken. Liegen die Werte tiefer, so wird unter gleichzeitiger Vermehrung der Brot- oder Obstkohlehydrate die Insulinmenge um 5—10 Einheiten vermindert. Ganz besondere Vorsicht ist dann geboten, wenn zwei Injektionen wegen der Schwere der Stoffwechselstörung gegeben werden müssen. Während die Morgeninjektion meist nach 24 Stunden noch wirksam ist, entfaltet die Abendinjektion in steigendem Maße im Verlaufe der Nacht ihre Wirksamkeit, so daß sich ein gewisser kumulativer Effekt bemerkbar macht. Hier ist die Spätmahlzeit und die Verlegung des Hauptteils der leicht assimilierbaren Kohlehydrate auf den Abend geradezu eine Notwendigkeit. Die verschiedene Verlaufsförm und die unsicheren, oft fehlenden Vorsymptome machen das Erkennen der Reaktion schwierig, so daß etwas ängstliche Kranke, die bei der Umstellung auf Grund ihrer Erfahrungen mit Standardinsulin Gefühle des Mißbehagens, von Schlaflosigkeit, Energielosigkeit, Kopfschmerzen u. dgl. als Reaktionssymptome deuten. Die Blutzuckerkontrolle ergibt dann häufig völlig normale Verhältnisse, so daß diese Symptome nicht auf eine Unterzuckerung, sondern auf andere Ursachen zurückzuführen sind. Ich habe diese Beobachtung häufiger machen können. Bei einem 46jährigen Diabetiker, der seit 6 Jahren an einem schweren Diabetes litt, wurde eine Umstellung auf Protamin-Zinkinsulin vorgenommen. Vor der klinischen Behandlung bekam er 3×40 Einheiten Standardinsulin bei rund 100 g Kohlehydraten. Er war nie völlig zuckerfrei, hatte oft Aceton im Harn und bekam öfter hypoglykämische Reaktionen, die sich hauptsächlich in Schwitzen und Heißhunger manifestierten. Der Kranke wurde auf die andere Verlaufsart einer Reaktion bei Protamininsulin aufmerksam gemacht. Er klagte nun jeden Morgen über Kopfschmerzen, Unlustgefühle, Heißhunger und schlechten Schlaf. Die Einstellung gelang mit 2×25 Einheiten und 160 g Kohlehydraten. Eine Harnzuckerausscheidung fehlte, der Tagesblutzuckerverlauf befriedigte, der Nüchtern-

blutzucker war normal. Die Blutzuckerkontrolle in den frühen Morgenstunden, in denen die erwähnten Störungen besonders heftig waren, ergaben völlig normale Blutzuckerwerte. Um nun mit Sicherheit ausschließen zu können, daß nicht die Blutzuckerhöhe die Ursache sei, wurde die Abendspritze reduziert. Bei einem Blutzucker von 165 mg-% und einer deutlichen Harnzuckerausscheidung waren die Beschwerden unverändert. Bei jedem Diabetiker, der Insulin bekommt, muß die Insulinverträglichkeit festgestellt werden. Auch muß er aus eigener Erfahrung die Vorboten der Reaktion, den Verlauf und die Beseitigung kennengelernt haben. Wenn diese Forderungen bei jedem Kranken erfüllt werden, und die Einstellung unter den oben erwähnten Voraussetzungen erfolgt ist, bestehen bei der Anwendung der langsam wirkenden Insuline keinerlei Gefahren. Jeder Diabetiker muß nach Insulin mit einer Reaktion rechnen und wird sie außerhalb der Klinik sicher bekommen, wenn infolge ungewöhnlicher Umstände und des Zusammentreffens mehrerer Faktoren eine Stoffwechselentgleisung eintritt. Jeder Arzt überzeuge sich am Krankenbett, ob der Kranke die Grundzüge der Behandlung seines Leidens und der möglichen Komplikationen genau kennt. Bei klinisch geschulten Kranken ist im übrigen die Furcht vor einer Reaktion sehr gering. Die auf neue Insuline umgestellten Kranken müssen belehrt werden, daß im Gegensatz zu der alten Behandlungsweise die Reaktion nicht mit einer einmaligen kleinen Kohlehydratgabe beseitigt wird, sondern mehrmals größere Mengen von rasch resorbierbaren Kohlehydraten gegeben werden müssen. Infolge der Depotwirkung wird fortlaufend noch viele Stunden weiter Insulin abgegeben, so daß der Körper ohne Schwierigkeiten größere Mengen von Kohlehydraten verbrennen kann, ohne daß es zu einer Hyperglykämie kommt. Traubenzuckermengen von 15—30 g werden ohne Harnzuckerausscheidung von diesen Kranken assimiliert. Wir geben unseren Kranken bei Beginn der Reaktion 2—3 Stücke Würfelzucker, nach $\frac{1}{2}$ Stunde die gleiche Menge und etwa 20 bis 30 g Brot.

Es muß bei der Diskussion des Gesamtproblems darauf hingewiesen werden, daß es doch einen gewaltigen Fortschritt in der Therapie des Diabetes bedeutet, wenn die Zahl der Reaktionen bei insulinempfindlichen, blutzuckerlabilen Kranken erheblich abgenommen hat. Die meisten früher mit Altinsulin behandelten schweren Diabetiker empfinden gerade diese Tatsache als die größte Annehmlichkeit. Auch bei der Anwendung von Standardinsulin ist über Todesfälle berichtet worden. Die im Tierversuch und beim Menschen beobachteten anatomischen Veränderungen, die vornehmlich das Zentralnervensystem betreffen, wurden nach tödlich verlaufenden Reaktionen bei Standardinsulin gefunden. Beim Studium der negativen Berichte ist auffallend, daß sich die Erfahrungen der Autoren auf ein relativ sehr kleines Zahlenmaterial überhaupt gründen. Der niedrigste Blutzuckerwert bei einem Kranken, der keine Zeichen einer Reaktion bot, wurde von KATSCHE beobachtet. Er betrug nur 0,30 mg.

An dieser Stelle sei eine Übersicht über die typischen Eigenschaften von Protamin-Zinkinsulin angefügt, die ich der Freundlichkeit von Prof. JOSLIN verdanke (s. S. 578).

6. Depotinsuline beim kindlichen Diabetes.

HANSEN, WINNET, JOSLIN, BOYD, LINNEWEH und EITEL, DRYSDALE, BLUM, UMBER u. a. berichten über gute Erfolge beim kindlichen Diabetes. Die bei

PROTAMINE ZINC INSULIN, PZI

ADVANTAGES

- | | |
|----------------------|--|
| 1. Treatment simpler | 5. Hepatomegaly corrected |
| 2. Control better | 6. Lipodystrophy less |
| 3. Patients happier | 7. Reactions less frequent and usually less severe |
| 4. Coma lessened | 8. Children grow and develop better |

INDICATIONS

New patients *always*,
 Old patients, *usually* but if habituated
 to Regular Insulin, be wary.

ACTION

Slow and sure, persisting
 for 48 hours

SCHEDULES (SCHEMATIC)

R PZI, thus 32 · RI (Regular Insulin) + PZI, thus 8 + 32
Give all insulin before breakfast

**NEW PATIENTS & OLD PATIENTS
 NOT TAKING INSULIN**

1. a. First day 10
- b. Increase daily 10 until sugar free on rising

**OLD PATIENTS
 ON RI**

1. Replace RI with $\frac{3}{4}$ as much PZI

2. IF GLYCOSURIA PERSISTS IN LATE FORENOON
 a. Adjust food and exercise
 b. Add RI, varying with Benedict test

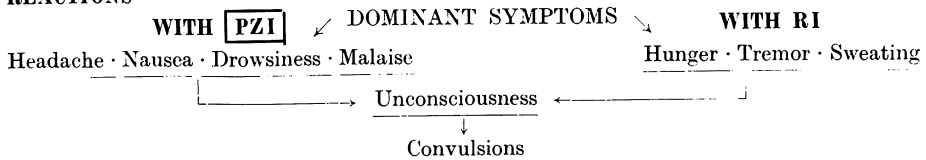


DOSAGE —> PZI / RI —> Controlled by rising or 2nd specimen 1/2 hour later late A.M. or early P.M. specimens

HINTS

1. Of four variables, • DIET • EXERCISE • RI • PZI change only one within 24 hours.
2. Keep meals constant, but vary lunches according to activities of the day.
3. Give extra insulin as RI during infections and often during pregnancy and surgery.
4. If a reaction is imminent on rising, give breakfast fruit with the insulin.

REACTIONS



Treatment identical, but with PZI repetition often necessary
 Prevent reactions by small lunches between meals and upon retiring

**TO 150,000 MILD DIABETICS NOT NOW USING INSULIN,
 PZI WILL GIVE GREATER HEALTH AND USEFULNESS.**

Kindern öfter beobachtete Hepatomegalie scheint sich nach Protamininsulin besonders gut zu bessern. LINNEWEH berichtet hauptsächlich über seine Erfahrungen mit Depotinsulin Bayer bei Kindern, die Besonderes leistet. Ob die durch Depotinsulin bedingte gleichmäßigere Stoffwechsellage die Restfunktion des Inselorgans schont und so die Progredienz eines kindlichen Diabetes mindert, muß die Zukunft zeigen. LINNEWEH glaubt auch, daß die Depotinsuline infolge ihrer besonderen Eigenheiten die Erfolge der Leberschutztherapie bei nicht-diabetischen Kranken zu bessern verspricht. Eigene, sich über mehrere Jahre erstreckende Versuche beim Erwachsenen bestätigen diese Vermutung nicht. Ich habe den Eindruck, daß z. B. bei Lebererkrankungen die Anwendung häufiger kleiner Dosen von Altinsulin der einmaligen Injektion von Depotinsulin vorzuziehen ist. Meine Erfahrungen beim kindlichen Diabetes führen zu der Ansicht der absoluten Indikation einer Depotinsulinbehandlung. Gerade hier ist die sichere Überlegenheit gegenüber der Altinsulintherapie festzustellen, die sich in der erheblichen Steigerung der Kohlehydrattoleranz und der Ausgleichlichkeit des Blutzuckerverlaufs äußert. Besonderheiten der Umstellung oder Neueinstellung sind meines Wissens von keiner Seite mitgeteilt. Die Methoden unterscheiden sich von den bisher mitgeteilten Einstellungsarten nicht, so daß sich die Wiedergabe von Einzelheiten erübrigt.

7. Insulinresistenz.

Die Frage der Insulinresistenz ist nach der Anwendung der langsam wirkenden Insuline öfter erörtert worden. Während manche Autoren den Eindruck haben, daß die Durchbrechung der bisherigen Wirkungslosigkeit, wie wir sie bei Infektionen, Fieber, Herzkrankungen und Stoffwechselleiden erleben können, mit Depotinsulinen gelingt, ist z. B. GRAFE der Ansicht, daß in schweren Fällen die gleiche Wirkungslosigkeit zu beobachten ist. JOSLIN sah bei seinen zahlreichen Kranken wenige Fälle von Insulinresistenz. Er schreibt hierzu: *In general we have felt, that it was our own mental capacity wich was refractory. It is our rule to look less for the mote in the insulin, regular or protamine, and more for the beam in our brains.*

FALTA hat in seiner letzten Arbeit über Protamin-Zinkinsulinresistenz an einer Serie von 11 typischen Beobachtungen mitgeteilt, daß trotz des Vorteils der Depotwirkung sich die insulinempfindlichen und insulinresistenten Fällen gegenüber jeder Insulinart gleichverhalten. MARBLE erwähnt in einem Bericht über einen Fall bemerkenswerter Insulinresistenz von langer Dauer ohne erkennbare Ursache von der Wirkungslosigkeit aller Insulinarten. Der Insulinbedarf während der dreijährigen Beobachtungszeit schwankte zwischen 240 und 675 Einheiten täglich. GLEN und CAITHNESS berichten über ein ähnliches Verhalten bei einer Kranken, die trotz 1000 Einheiten täglich resistent blieb und bei einem Blutzucker von 1239 mg.% starb. Vielleicht spielt bei diesem Falle das kontrainsuläre Hormon eine bedeutsame Rolle. ENGEL rät bei den hypophysären Diabetesformen, die zum Typ mit hoher Insulinresistenz gehören, größere Mengen von Depotinsulinen zu verabfolgen, zumal bei diesen Fällen die Gefahr einer Hypoglykämie sehr gering ist. Die Durchbrechung der Resistenz bei einer hochgradig refraktären Kranken durch eine Pneumonie, die mit Protamin-Zinkinsulin behandelt wurde, glaubt GRAFE nicht auf das Mittel selbst zurückführen zu müssen. In meiner Klinik behandle ich einen Kranken, bei dem die

Durchbrechung der Insulinresistenz durch große Protamin-Zinkinsulindosen gelang, die gleichzeitig neben Altinsulin gegeben wurden. Bei diesem Kranken bestand die Resistenz seit 4 Jahren. Ein Versuch, diese zu beseitigen, war schon häufig in verschiedenen Kliniken gemacht worden. Während 380 Einheiten Standardinsulin den Blutzuckerverlauf und die Glykosurie kaum beeinflussten, trat nach der gleichen Dosis, die sich aus 280 Einheiten Protamin-Zinkinsulin und 100 Einheiten Standardinsulin zusammensetzte, ein erhebliches Absinken des Blutzuckers ein, so daß heute mit einer um die Hälfte kleineren Dosis die Einstellung möglich ist. Wenn auch vielleicht in den meisten Fällen von Insulinresistenz sich keine Überlegenheit der Insuline mit Depotwirkung nachweisen läßt, sollte doch in jedem Falle der Versuch der Durchbrechung mit diesen versucht werden.

V. Die Behandlung mit Depotinsulinen ohne Eiweiß und Metallzusätze.

Die schwierige Beschaffung der Protamine hatte kanadische Autoren zur Auffindung neuer eiweißhaltiger Substanzen geführt, die dem Insulin eine Depotwirkung gaben. In Deutschland wurden neben Zusätzen von Adrenalin und Hypophysenextrakten eiweißfreie Substanzen dem Insulin zugesetzt, die die Resorptionsgeschwindigkeit herabsetzten. Das Depotinsulin von Bayer, das einen Surfenzusatz enthält, wurde von UMBER, FALTA, STRIECK, GRAFE, GOTTEBE, BECKMANN, BANSE, LINNEWEH, BECKERT u. a. geprüft. Surfen ist eine synthetische cyclische Verbindung, das als Oberflächen- und Tiefenantiseptikum benutzt wird. Die Depotwirkung entspricht etwa der von Protamininsulin. Vergleichende Untersuchungen von Surfen und Protamin-Zinkinsulin ergaben, daß beim Diabetiker die Depotwirkung weitgehend ähnlich ist. Die Verträglichkeit war anfänglich nicht befriedigend. Es zeigten sich öfter lokale Reizerscheinungen, die jedoch heute zu den Seltenheiten gehören. UMBER glaubt, daß neben dem Fehlen des Eiweißcharakters ein noch nicht abgrenzbarer Vorteil darin zu erblicken sei, daß durch eine weitere Modifikation des Surfen-Insulinkomplexes die protrahierende Wirkung gesteuert werden kann. Die Einstellung und Umstellung unterscheidet sich in ihren Grundzügen nicht vor der mit anderen Insulinarten mit Depotwirkung. UMBER teilte auf der letzten Naturforscherversammlung seine ersten Erfahrungen mit einem Nativinsulin mit, das eine Fraktion des aus frischem Rinderpankreas hergestellten Extrakts mit Magnesiumchloridzusatz darstellt. JOSLIN ist der Ansicht, daß die dem Stoff anhaftenden Begleitprodukte die retardierende Komponente darstellen. Eigene Untersuchungen bestätigen die ausgezeichnete Depotwirkung, die ohne weiteres eine Umstellung eines bisher mit Protamin-Zinkinsulin eingestellten Kranken ermöglichen. GRAFE und KATSCH bestätigen die Angaben UMBERs. Bei meinen Kranken sah ich hin und wieder leichte Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle. Eine neue von Schering hergestellte eiweißfreie Insulinmischung, die sich noch im Versuchsstadium befindet, ruft keine Reizerscheinungen hervor bei einer besonders langen Resorptionsverzögerung.

Es ist anzunehmen, daß noch zahlreiche andere Zusammensetzungen und Zusätze in der nächsten Zeit gefunden werden, die vielleicht die von UMBER erhobene Forderung der Steuerbarkeit der Depotwirkung, wie sie auch den Herstellern der Durantinsuline vorschwebte, voll und ganz erfüllen können.

VI. Schlußbetrachtungen.

JOSLIN beleuchtet die Frage der zukünftigen Diabetestherapie mit Protamin-Zinkinsulin in folgenden Überlegungen. Sicherlich hat das Standardinsulin seit 1922 eine segensreiche und lebensrettende Wirkung entfaltet, jedoch kommen alle Vorteile derselben wegen der bekannten Nachteile nicht voll zur Entfaltung. Die weitere Vereinfachung der Handhabung der neuen Insuline und weitere Verbesserungen werden für die meisten Zuckerkranken die Injektion einer Dosis bedeuten. Die Zahl der Diabetiker beträgt in den Vereinigten Staaten von Nordamerika schätzungsweise 500000. 70% sind als leichte Erkrankungen anzusehen, nur 5% als schwere Erscheinungsformen. Unbehandelt werden einmal alle Kranke zur Gruppe der schweren Formen zu rechnen sein, deshalb soll die Therapie allen Kranken so früh als möglich zugute kommen, um eine Verschlechterung hintanzuhalten. Schätzungsweise sind über 7 Millionen Einheiten täglich in Amerika notwendig, um den Diabetes erfolgreich zu behandeln. Die Situation wird noch durch folgende Angaben anschaulicher. Wenn man annimmt, daß ein leichtkranker Diabetiker etwa 40 g, ein mittelschwerkranker 100 g und ein schwerkranker 200 g Zucker ausscheidet, so beträgt die Gesamtausscheidung über 10000 Tonnen Zucker pro Jahr. Eine Dosis Protamin-Zinkinsulin am Morgen vermag aber ungefähr 95% aller Diabetiker aglykosurisch zu machen. Dies bedeutet somit eine Mehrverbrennung von fast 10000 Tonnen Zucker im Jahr.

Über den endgültigen Erfolg der neuen Therapie vermögen wir noch keine klaren Schlußfolgerungen zu ziehen, insbesondere nicht über die Verbesserung der Lebenserwartung. Die Forschungen über noch wirksamere Zusatzstoffe sind noch keineswegs beendet, vielleicht läßt sich eine steuerbare Depotwirkung über mehrere Tage erzielen bis zur Erreichung einer vollwirksamen oralen Behandlungsart, die als Idealform anzusehen ist.

Die Fortschritte in der Diabetestherapie, die mit langsam wirkenden Insulinen erzielt worden sind, werden von allen Beobachtern anerkannt. Sicherlich haben die Depotinsuline den meisten Kranken große Erleichterungen und Vorteile gebracht, die die noch vorhandenen Nachteile bei weitem übertreffen. Die Zahl der Kranken, bei denen die neue Therapie keine Besserung der Stoffwechsellage zur Folge hat, ist nach den Angaben des Schrifttums sehr klein.

HAGEDORN, dem wir die praktische Anwendung der Insuline mit Depotwirkung verdanken, wurde auf der vergangenen Naturforschertagung durch JOSLIN mit der Überreichung einer Dankesadresse der Diabetiker geehrt, die am längsten in der Welt mit Insulin behandelt wurden und die die Vorzüge der neuen Therapie besonders dankbar anerkannten. Durch seine jahrelangen systematischen Forschungen ist der Name HAGEDORNs mit den bedeutendsten Fortschritten der Diabetestherapie verbunden. Die HAGEDORN-Ära wird uns sicherlich noch viele weiteren wertvollen Beiträge zur Frage der Therapie der diabetischen Stoffwechselstörung liefern.

X. Die Bauchsymptomatologie des diabetischen Komas¹.

Von

HEINRICH BERNING - Hamburg.

Mit 24 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		582
I. Die beim diabetischen Koma vorkommenden Bauchsymptome und die im Schrifttum vorliegenden Deutungen		584
II. Eigene Untersuchungen		585
1. Das diabetische Koma ohne nachweisbare Pankreassymptome. Die „komatöse Magenatonie“		586
2. Die akute Pankreaserkrankung als auslösende Ursache des diabetischen Komas und der peritonitisähnlichen Bauchsymptome		598
III. Differentialdiagnose		610
IV. Therapeutische Hinweise und Schlußfolgerungen		611

Literatur.

- ALLAN: Diabetic acidosis and leukocytosis. Amer. J. med. Sci. **174**, 506 (1927).
- BERG, H. H.: Zur Erkennung und Behandlung der Pankreasnekrose. Zbl. inn. Med. **1938**, 517. — Verh. Ges. Verdgskrkh. **1938**.
- Über Technik und Taktik der Röntgenuntersuchungen im Rahmen der klinischen Bauchdiagnostik. Med. Welt **2**, 1641 (1932).
- BERNING, H.: Zur Ätiologie der sog. Pseudoperitonitis beim Coma diabeticum. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**.
- Coma diabeticum und Pankreatitis. Zbl. inn. Med. **1939**, 85.
- Die Blutbildveränderungen beim diabetischen Koma. 29. Tagg Nordwestdtsh. Ges. inn. Med. Stettin **1939**.
- BEARDWOOD: The abdominal symptomatologie of diabetic acidosis. J. amer. med. Assoc. **105**, 1168 (1935).
- BERNHARD: Der Wert von Blutzucker- und Diastasebestimmung für die Diagnostik, Operationsindikation und Nachbehandlung der akuten Pankreaserkrankungen. Klin. Wschr. **1930 II**, 1346.
- BERTRAM: Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum. Erg. inn. Med. **43**, 258 (1932).
- BINGOLD: Die Acetonkörper in ihrer klinischen Bedeutung. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 1071.
- BÖGER u. WENDT: Über den pseudoperitonitischen Symptomenkomplex im Coma diabeticum. Med. Klin. **1933 II**, 1203.
- CRECELIUS: Peritonitisähnliche Symptome und Blutbild im Coma diabeticum. Klin. Wschr. **1929 I**, 878.

¹ Aus der I. Medizinischen Klinik der Hansischen Universität (Direktor: Prof. Dr. H. H. BERG).

- DOBERER: Erfahrungen mit der WOHLGEMUTHschen Diastaseprobe in der Erkennung akuter Oberbauchkrankheiten. Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1721.
- EHRMANN u. JAKOBY: Über Blutungen bei mit Insulin behandelten Komafällen. Klin. Wschr. **1925 II**, 2151.
- u. TATERKA: Alarmierende Bauchsymptome bei inneren Erkrankungen. Dtsch. Z. Chir. **213**, 170 (1929).
- ENGEL, R.: Coma diabeticum, Kochsalzhaushalt und Nebennierenfunktion. Klin. Wschr. **1937 I**, 775.
- FALTA: Die Zuckerkrankheit. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936.
- FISCHER, A. W.: Diabetes, Insulin und Chirurgie. Erg. Chir. **10**, 1 (1926).
- HAMBURGER: Über abdominelle Symptome im Coma diabeticum. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1342.
- HEINKELE: Beitrag zum pseudoperitonitischen Symptomenkomplex im Coma diabeticum. Med. Klin. **1939 I**, 1.
- HOFF: Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes. Erg. inn. Med. **46**, 1 (1934).
- JOSLIN-ROOT-WHITE: Diabetic coma and its treatment. Med. Clin. N. Amer. **10**, 1281 (1927).
- JOSLIN-ROOT-WHITE-MARBLE: The Treatment of Diabetes mellitus. London: Henry Kimpton 1937.
- KACZANDER: Die bakterielle und abakterielle Genese von Pankreaserkrankungen. Erg. inn. Med. **43**, 639 (1932).
- KLEE: Beiträge zur pathologischen Physiologie der Mageninnervation. Dtsch. Arch. klin. Med. **129**, 275 (1919).
- KÖNNECKE: Experimentelle Innervationsstörung am Magen und Darm. Z. exper. Med. **28**, 385 (1922).
- KUSSMAUL: Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Über eine eigentümliche Todesart bei Diabetischen, über Acetonämie, Glycerinbehandlung des Diabetes und Einspritzung von Diastase ins Blut bei dieser Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **14**, 1 (1874).
- LANDSBERG: Pankrealgien beim Präkoma und Coma diabeticum. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 2100.
- LAWRENCE, MILLMAN, PILKINGTON: The diabetic acute abdomen. A typical case. Brit. med. J. **1931**, 530.
- LICHTWITZ: Der Diabetes mellitus. Handbuch inneren Medizin, Bd. 4, S. 677, Teil 1.
- LÖWENBERG u. JOEL: Coma diabeticum beim Jugendlichen unter dem Bilde der Peritonitis auftretend; Tod an Urämie. Klin. Wschr. **1928 II**, 2203.
- MEYER-BISCH: Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus. Erg. inn. Med. **32**, 267 (1927).
- MINKOWSKI: Insulinbehandlung des Diabetes. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1924**, 91.
- NAEGELI: Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Leipzig: Georg Thieme 1937.
- NAUNYN: Der Diabetes mellitus, 2. Aufl. Wien: Alfred Hölder 1906.
- NOORDEN-ISAAC, v.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 8. Aufl. Berlin: Julius Springer 1927.
- RONA u. NEUKIRCH: Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Darmes. II. Mitt. Pflügers Arch. **146**, 371 (1912).
- SCHERK: Über die Ursache von peritonealen Symptomen bei einem präkomatösen Diabetiker. Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1877.
- SCHMIDT, R.: Klinik des „sthenischen“ Überdruckdiabetes. Klin. Wschr. **1930 II**, 1969.
- SMITH: Intraabdominal inflammation in relation to diabetic acidosis with leucocytosis. J. amer. med. Assoc. **92**, 308 (1929).
- TATERKA: Über Pankrealgien. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 658.
- USADEL: Symptome der Perforationsperitonitis beim Diabetiker. Zbl. Chir. **1927**, 1364.
- WARFIELD: Acute Pancreatitis followed by Diabetes. J. amer. med. Assoc. **89**, 654 (1927).
- WIECHMANN: Über abdominelle Symptome im Coma diabeticum. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1160.
- ZOEPPFEL: Das akute Pankreasödem, eine Vorstufe der akuten Pankreasnekrose. Dtsch. Z. Chir. **175**, 301 (1922).

I. Die beim diabetischen Koma vorkommenden Bauchsymptome und die im Schrifttum vorliegenden Deutungen.

Als auslösende Momente des diabetischen Komats werden hauptsächlich Änderungen der Diät, Insulinabbau und Verschlechterung der Stoffwechsellage durch Infektionen angesehen. Besonders beim kindlichen Diabetes bringen Infekte eine erhöhte Komagefahr mit sich. Erstaunlich ist die von Fall zu Fall zu beobachtende Vielgestaltigkeit des diabetischen Komats hinsichtlich der Entwicklungsdauer, der geklagten Beschwerden und der im Vordergrund stehenden klinischen Symptome. R. SCHMIDT und seine Schüler versuchten die verschiedene Verlaufsform entsprechend der Konstitution des Erkrankten beim sthenischen und asthenischen Diabetiker abzugrenzen. Während beim asthenischen Koma die typischen Symptome im Vordergrund stehen, treten beim sthenischen vorwiegend kardiovaskuläre bzw. renale Zeichen in Erscheinung. FALTA hält für die Unterscheidung dieser beiden Formen die Insulinempfindlichkeit für wesentlich, betont aber ihre pathogenetische Einheitlichkeit, die in der Entstehung des Komats durch die Vergiftung mit Ketonkörpern besteht.

Gegenüber den bekannten, im Schrifttum ausführlich behandelten Symptombildern der diabetischen Acidose finden die Bauchsymptome zumeist nur geringe Berücksichtigung. Abgesehen von den Gastroenteritiden, die wie jeder Infekt durch Toleranzverschlechterung beim Diabetiker zum Koma führen können, treten im präkomatösen bzw. komatösen Zustand häufig Druck und Völlegefühl im Epigastrium auf. Neben diesen weniger alarmierenden Zeichen sind akuteste Bauchsymptome bei diabetischer Acidose nicht selten, die sich in heftigen Schmerzen im Oberbauch oder im ganzen Leib mit Erbrechen, Bauchdeckenspannung, kleinem beschleunigten Puls und abdominalem Gesichtsausdruck äußern. Die auch bei diesen Fällen wie nahezu bei jedem Koma vorliegende erhebliche Leukocytose mit Linksverschiebung hat zusammen mit dem klinischen Bild unter der irrtümlichen Annahme einer Peritonitis wiederholt zur Operation veranlaßt, die zumeist letal verlief. Wegen der Ähnlichkeit mit einer echten Peritonitis sprachen BÖGER und WENDT von einem pseudoperitonitischen Symptomenkomplex. Beschreibungen derartiger Fälle von „Pseudoperitonitis“ liegen vor u. a. von EHRMANN und JAKOBY, USADEL, CRECELIUS, WIECHMANN, A. W. FISCHER, BÖGER und WENDT, BERTRAM, LANDSBERG, TATERKA, SCHERK, LÖWENBERG und JOEL, ALLAN, JOSLIN-ROOT-WHITE, SMITH, LAWRENCE-MILLMAN-PILKINGTON, HAMBURGER, FALTA, SCHÖNDUBE, BINGOLD, WARFIELD und BEARDWOOD.

Ihre Bedeutung liegt in der differential-diagnostisch schwierigen Klärung, ob eine echte Peritonitis vorliegt oder nicht. Man hat als Ursachen dieser „Pseudoperitonitis“ die verschiedensten Erklärungen wie Pankrealgien, Reizung des Plexus coeliacus, Magenhyperästhesie, Exsiccation, Acidose, thrombotische Prozesse in den Bauchgefäßen, krampfartige Spannung der Bauchmuskulatur, Spasmen des Magen-Darmkanals, akut auftretende Glomerulonephritis u. a. angegeben, die alle, wie auch FALTA sagt, die Erscheinungen nicht befriedigend aufklären. FALTA glaubt deswegen, daß es sich um verschiedene Ursachen handelt.

EHRMANN und TATERKA sagen, man müsse die Schmerzen bei Pankrealgie wohl auf den „raschen Zerfall des Pankreasgewebes zurückführen, das ja

bekanntlich bei jugendlichen zum Koma neigenden Patienten stets atrophisch getroffen wird, wie auch aus unserer Obduktionsstatistik hervorgeht“. Nach EHRMANN handelt es sich wohl um einen ähnlichen Prozeß wie bei der akuten gelben Leberatrophie oder Hepatolyse, wo es gleichfalls schubweise und unter Schmerzen zu einem Zerfallsprozeß kommt.

WARFIELD vermutete an Hand der klinischen und autoptischen Beobachtung eines jugendlichen Diabetikers, bei dem unter den Symptomen einer Pankreatitis ein Koma eintrat und anderer Fälle von Diabetes als Folgezustand einer Pankreatitis einen Zusammenhang der bisweilen im diabetischen Koma auftretenden akuten Oberbauchsymptome mit einer Pankreatitis, die weniger akut verläuft, als wir es sonst von den schweren Pankreasentzündungen zu sehen gewohnt sind. Zu dieser Annahme veranlaßte ihn das klinische Bild des oben beschriebenen pseudoperitonitischen Symptomenkomplexes.

KATSCH erörtert die Möglichkeit, daß der eigenartige präkomatöse Oberbauchschmerz ein Pankreasschmerz sei.

NAEGELI erwähnt einen Fall einer 50jährigen Diabetikerin, bei der ein diabetisches Koma bei einer akuten Pankreatitis mit Fettgewebsnekrose (autoptisch bestätigt) auftrat. Nach seiner Ansicht kommt es aber nur in ganz wenigen Fällen vor, „daß beim Hinzutreten einer akuten Pankreatitis bei einem Diabetiker das Koma ausgelöst worden ist“. Unter 37 Komafällen seiner Klinik zeigten 14 abdominale Symptome von Bedeutung. Oberbauchkrämpfe waren in einem Viertel der Fälle vorhanden.

II. Eigene Untersuchungen.

Da dem Studium des akuten Bauchfalles an unserer Klinik stärkstes wissenschaftliches Interesse entgegengebracht wird, habe ich auf Anregung von Herrn Prof. H. H. BERG versucht, die Ätiologie der im Präkoma bzw. Coma diabeticum zu beobachtenden Bauchsymptome zu klären. Die von BERG vorgeschlagene „Taktik“ der Untersuchung des akuten Bauchfalles veranlaßte mich, präkomatöse bzw. komatöse Zuckerkrankte, gleichviel ob mit oder ohne Bauchsymptome auf diese Weise klinisch und röntgenologisch durchzuuntersuchen. Über einen Teil der Untersuchungsergebnisse berichtete ich kurz auf dem Deutschen Internistenkongreß 1938 in Wiesbaden und auf der Tagung der Nord-Westdeutschen Gesellschaft für innere Medizin 1938 in Greifswald.

Bei der Bedeutung des Pankreas für die Genese des Diabetes und der Art und Lokalisation der Beschwerden schien es auch mir zum mindesten bei den alarmierenden Bauchsymptomen naheliegend, diese auf eine Erkrankung des Pankreas zu beziehen. Ich habe darum die durch die WOHLGEMUTHSCHE Diastaseprobe im Urin nachweisbare Fermententgleisung als wichtiges Zeichen einer Pankreasaffektion besonders berücksichtigt. Zur ausreichenden Beurteilung erwies sich hier die fortlaufende Bestimmung der Urindiastase in 2stündigen Abständen über mehrere Tage hin als notwendig. Die geringe Übereinstimmung der Werte im Serum und Urin bei akuten Pankreasentzündungen hat die Unzuverlässigkeit der Serumdiastase erwiesen. Nach BERNHARD und KACZANDER genügt die Bestimmung der Urindiastase.

Ich habe im ganzen 29 Zuckerkrankte im Präkoma bzw. Coma diabeticum klinisch und soweit die Schwere des Falles es erlaubte röntgenologisch (20 Fälle)

untersucht. Neben den üblichen klinischen und Laboratoriumsuntersuchungen wurden die angegebenen Bauchbeschwerden und vorliegenden Bauchsymptome besonders berücksichtigt. Anamnestisch waren wir bei letalem Ausgang hinsichtlich der Beschwerden auf die Angaben der Angehörigen angewiesen. 19 Kranke waren komatös, 10 präkomatös. Der Exitus erfolgte in 9 Fällen, davon 8mal als Folge der Komplikation (s. tabellarische Zusammenstellung der Fälle im Text).

Bei dem anfänglichen Versuch, einen einheitlichen Gesichtspunkt bei den akuten oder weniger akuten Bauchsymptomen zu finden, zeigte sich jedoch im Laufe der Untersuchungen, daß man folgende 2 Gruppen unterscheiden muß.

1. Das diabetische Koma ohne nachweisbare Pankreassymptome.

Die „komatöse Magenatonie“.

Die genaue Befragung ergab in etwa 60% (17 Patienten) der beobachteten Fälle die Klage der Patienten über Übelkeit, Druck und Völlegefühl im Oberbauch, zumeist in der Mitte im Epigastrium gelegen, deren Intensität verschieden stark empfunden wurde. Diese Beschwerden traten sehr frühzeitig, oft schon bei Beginn des Präkomas auf und pflegten sich bei zunehmender Acidose unter Hinzutreten von Erbrechen zu verstärken. Ein eigentlicher Bauchschmerz wurde nicht geklagt. Der Beginn war allmählich zunehmend, nicht plötzlich.

Bei klinischer Untersuchung des Bauches fiel ein Meteorismus auf, der auf den Oberbauch beschränkt oder über dem größeren Teil des Leibes vorhanden war. Letzteres wurde besonders bei schwerer Acidose beobachtet. Perkutorisch ließ sich an Hand des Meteorismus der Magen abgrenzen. Er reichte bei schweren Komafällen mitunter bis tief in den Unterbauch hinab oder nahm querliegend den ganzen Oberbauch ein. Die Bauchwand schien im Bereich des geblähten Magens vorgewölbt. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Flüssigkeit im Magen, was meistens der Fall war, hörte man beim Beklopfen der Bauchdecken metallisch klingendes Plätschern. Der Leib selbst war weich, eindrückbar und ohne Druckschmerz. Eine Bauchdeckenspannung wurde nicht beobachtet. Ein Meteorismus des übrigen Darmes war mitunter auch vorhanden, stand aber im Hintergrund. Einige Patienten klagten über eine Schluckbeschwerde, die sich in Druckgefühl in Rippenbogenhöhe äußerte, „als ob die Speisen nicht weiter rutschen wollten“. Die Erklärung hierfür erbrachte die röntgenologische Untersuchung.

Die Störung des Kochsalzhaushaltes mit Erniedrigung des NaCl-Spiegels im Harn und Herabsetzung des Serumkochsalzwertes unter 550 mg-%, auf die MEYER-BISCH und neuerdings u. a. RUD. ENGEL aufmerksam machten, war besonders bei schweren Fällen (6mal) ein häufiges Symptom. Auch die im Schrifttum erwähnten Rest-N-Steigerungen kamen vor. Die fortlaufende Bestimmung der Urindiastase ließ nur in 2 Fällen eine einmalige Erhöhung bis 128 W.E. erkennen. Durchwegs schwankten die Werte in den ersten Tagen zwischen 16 und 64 W.E. und fielen nach Besserung der Stoffwechsellage wieder ab.

Hierfür ein Beispiel:

Fall I. 21jähr. Kontoristin. Schwerer Diabetes seit 1935. Koma 1936. Jetzt zunehmende Stoffwechselferschlechterung im Anschluß an zwei Anginen. Aufnahme am 10. 3. 38 im präkomatösen Zustand. Keine Bauchschmerzen, kein Druckschmerz im Epigastrium. 3,6% Urinzucker. Aceton und Acetessigsäure + + +. Blutzucker 616 mg-%. Leukocyten 39000. Starke Linksverschiebung. Niedriger Harnkochsalzspiegel von 0,04 g-%. Das völlig normale Verhalten der Urindiastase bei 2stündiger Kontrolle über mehrere Tage hin ist aus der Abb. 1 ersichtlich.

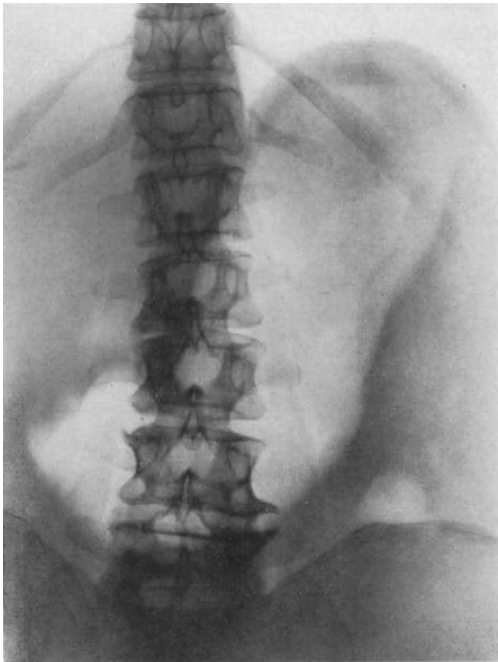


Abb. 2. Fall 2. Leeraufnahme des Bauches in Rückenlage im tiefen diabetischen Koma. Sehr starke komatöse Magenatonie und Ektasie. Der untere Magenpol reicht bis zum 5. Lendenwirbel. Bestätigung bei der Sektion.

Fällen noch nach 20 Stunden ein Teil der Kontrastmahlzeit im Magen beobachtet wurde. Bei vorhandener Peristaltik war diese zumeist nur oberflächlich im Antrumgebiet vorhanden. Überhaupt scheint die Atonie und Ektasie des Magens im Fundus und Corpus zu beginnen und zunehmend auf den ganzen Magen überzugreifen. Die Verfolgung der Passage im Duodenum und Dünndarm zeigte auch hier eine erhebliche Verzögerung. Dauerfüllungen des Bulbus duodeni wurden häufig gesehen. Auch die Dünndarmperistaltik war äußerst träge.

Diese Magenektasie und Atonie zeigte in allen Fällen mit der Besserung der Stoffwechsellage einen klinisch und röntgenologisch nachweisbaren Rückgang zu normaler Größe, Form und Peristaltik, der meistens schon nach 24 Stunden, bei schwersten

Fällen nach 48 Stunden beobachtet werden konnte. Auch Oesophagus, Duodenum und Dünndarm zeigten dann wieder physiologisches Verhalten.

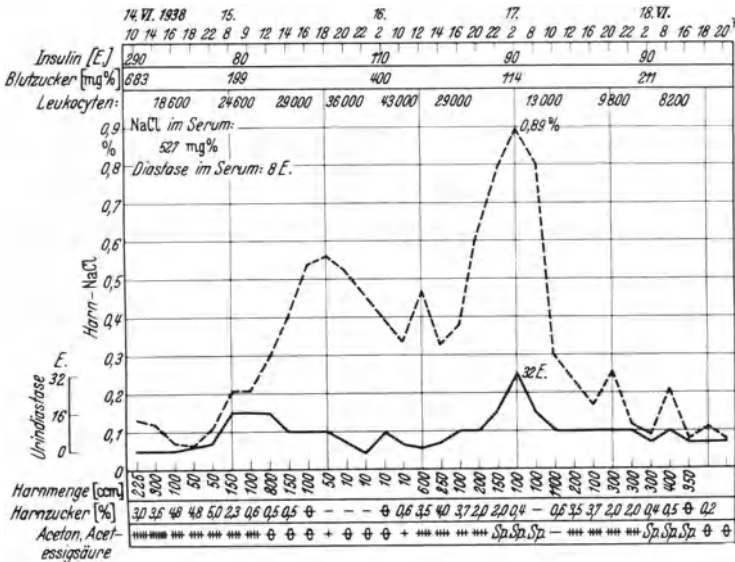


Abb. 3. Fall 3. Normaler Verlauf der Urindiastase bei 2stündlicher Kontrolle. Der höchste Wert liegt bei 32 Einheiten nach WOHLGEMUTH. Hypochlorämie mit 527 mg-% NaCl im Serum. Der Urinkochsalzspiegel liegt an der unteren Grenze der Norm.

Die Übersichtsaufnahmen können bei der Bewußtseins-trübung der Komatösen Schwierigkeiten machen. Es empfiehlt sich, im Moment der Aufnahme Mund und Nase des Patienten zuzuhalten, um ein Veratmen der Aufnahmen zu vermeiden.

Diesen klinisch und röntgenologisch beobachteten Befunden entsprechen auch die Verhältnisse an der Leiche. Bei 4 im diabetischen Koma Verstorbenen konnte die erhebliche Magenektasie und Magenblähung bestätigt werden.

Ich möchte die erhobenen Befunde an einigen Beispielen erläutern.

Fall 2. 52jähr. Patientin. Leichter Diabetes seit 14 Monaten, der ohne Insulin leidlich eingestellt werden konnte. 6 Wochen vor der Einlieferung Beginn dieser Erkrankung mit Herzklopfen, Bewegungsdyspnoe und allgemeiner Mattigkeit. Nach Angaben der Angehörigen traten in der letzten Woche vor der Aufnahme Druck und Völlegefühl im Oberbauch mit heftigem Erbrechen auf. Seit 24 Stunden wurde die Patientin zunehmend komatös. Bei der Aufnahme tiefstes diabetisches Koma mit KUSSMAULScher Atmung und kühler Expirationsluft. Im Vordergrund stand eine hochgradige Kreislaufschwäche. Kleiner, frequenter, kaum fühlbarer Puls. RR. 85/35. Der Leib war hochgradig meteoristisch und gebläht. Perkutorisch ließ sich an Hand des Meteorismus der Magen abgrenzen. Keine Bauchdeckenspannung. Blutzucker 750 mg-%. Im Urin: Zucker 4%, Aceton zweifach positiv, Acetessigsäure zweifach positiv. Diastase 32 Einheiten. Rest-N 60 mg-%. NaCl im Serum 545 mg-%, im Urin 0,04 g-%.

Röntgenologisch fand sich ein erheblich ektatischer und atonischer Magen, dessen unterer Pol bis zum 5. Lendenwirbel herabreichte (s. Abb. 2). Wegen des schweren

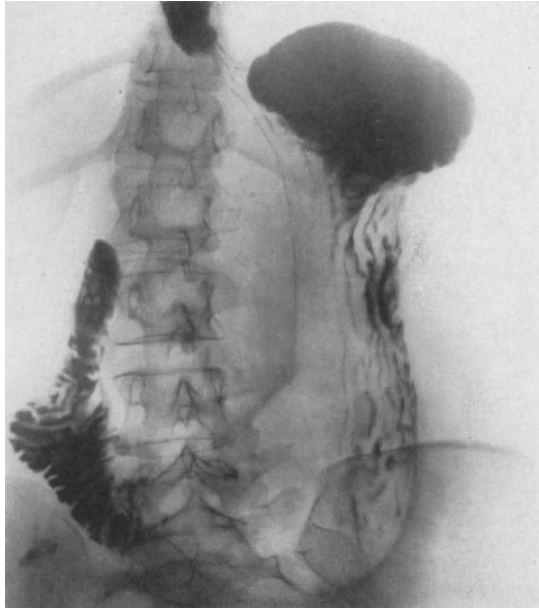


Abb. 4. Fall 3. Aufnahme in Rückenlage nach Verabfolgung von Kontrastbrei im tiefen diabetischen Koma. Oesophagusatonie. Erhebliche komatöse Magenatonie und Ektasie. Verlangsamte Passage im Magen, Duodenum und oberem Dünndarm.

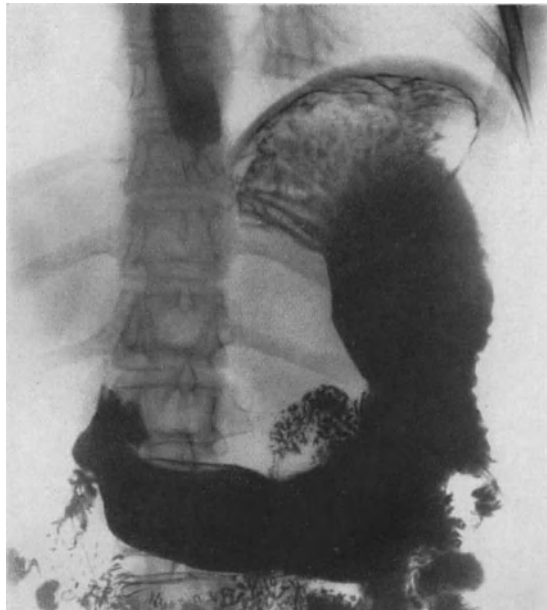


Abb. 5. Fall 3. Kontrolle nach 19 Stunden. Gebesserter Stoffwechsel. Magen etwa um die Hälfte verkleinert. Wiederauftreten der Peristaltik.

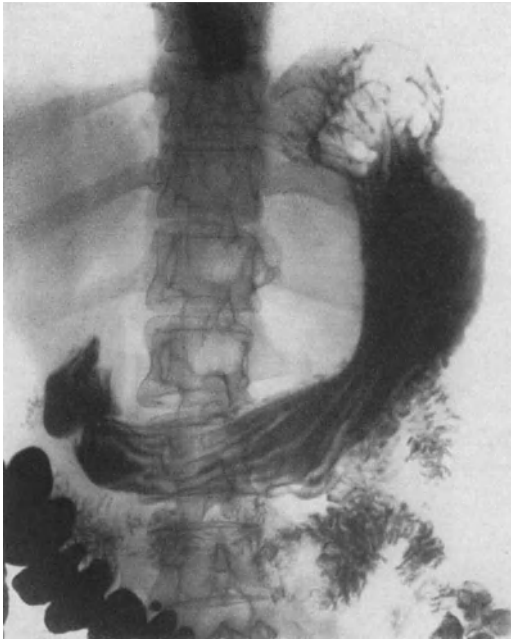


Abb. 6. Fall 3. Kontrolle nach 24 Stunden. Koma jetzt beseitigt. Normale Größe, Form und Peristaltik von Oesophagus, Magen, Duodenum und oberem Dünndarm.

Zustandes ließ sich nur eine Leeruntersuchung des Abdomens durchführen. Die Patientin starb infolge Kreislaufschwäche wenige Stunden nach der Aufnahme.

Bei der Autopsie konnte die erhebliche Magenektasie und Luftblähung bestätigt werden. Der Kreislaufftod fand durch Schwielenbildung im Myokard und eine geringe verruköse Mitralendokarditis seine Erklärung.

Fall 3. 51jähr. Zuckerkrankte, deren Diabetes seit dem 22. Lebensjahr behandelt wird. Bisher hat sie im ganzen 10mal ein Koma durchgemacht. Am 13. 6. 38, 2 Tage vor der Einlieferung, Auftreten von lebhaftem Druckgefühl im Epigastrium mit Erbrechen, obschon vorher Diät und die 4 vorgeschriebenen Insulininjektionen eingehalten wurden. Sie hat dann nicht mehr gespritzt, wurde unter zunehmendem Druck im Oberbauch tags darauf benommen und kam am 3. Tag im schwersten Koma zur Aufnahme. Das letzte Koma im Jahre 1933 hat unter den gleichen Symptomen begonnen. Bei der Aufnahme charakteristischer Urin- und Blutzuckerbefund, Pulsfrequenz 140.

35,8° Temperatur. Ansteigende Leukocytose bis 44300 mit Linksverschiebung. Die Urindiastase ergab bei fortlaufender 2stündiger Untersuchung über mehrere Tage hin keine Erhöhung über die Norm (s. Abb. 3).

Das Epigastrium war etwas druckempfindlich. Keine Abwehrspannung, kein umschriebener Druckschmerz.

Röntgenologisch sah man einen großen geblähten Magen, der völlig atonisch war und bis in das kleine Becken herunterreichte (s. Abb. 4). Starke Entleerungsverzögerung. Auch der Oesophagus zeigte erhebliche Atonie. Der Kontrastbrei blieb etwa 1/2 Stunde in der Speiseröhre liegen und entleerte sich nur äußerst langsam in den Magen. Nach Passage des Magens stark verlangsamte Peristaltik im Duodenum und oberen Dünndarm. Kein eigentlicher Stop. Bei der Kontrolle nach 19 Stunden noch geringer Breirest im Magen. Dieser war jetzt etwa um die Hälfte verkleinert, die Luftblähung war völlig zurückgegangen. Normale Peristaltik und Passage (s. Abb. 5). Nach weiteren 24 Stunden war der

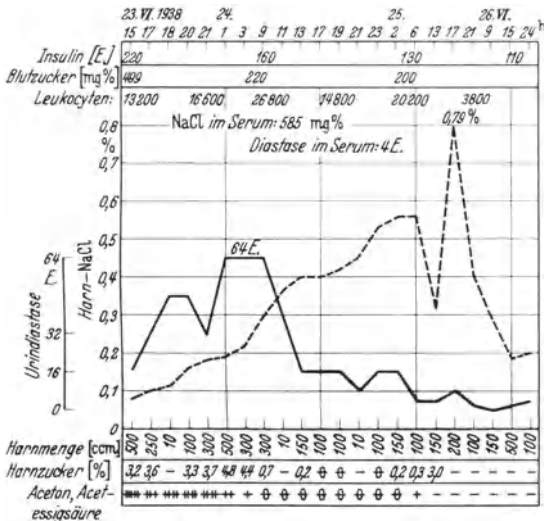


Abb. 7. Fall 4. Normaler Verlauf der Urindiastase bei 2stündiger Kontrolle. Der höchste Wert liegt bei 64 Einheiten nach WOHLGEMUTH.

Dickdarm mit Kontrastbrei gefüllt. Oesophagus, Magen und Dünndarm zeigten jetzt wieder normales Verhalten (s. Abb. 6).

Fall 4. 48jähr. Zuckerkrankte, die seit 10 Jahren an einem leichteren Diabetes leidet. Der Urinzucker schwankte meistens zwischen 1—5%. Eine Insulin- oder Diätbehandlung erfolgte nicht. Seit dem 4. Tage vor der Aufnahme zunehmende Inappetenz mit Durstgefühl, Kopfschmerzen, Erbrechen, Dösigkeit. Tags zuvor starker Lufthunger, seitliche Brustschmerzen beiderseits (infolge forzierter Atmung), Druckgefühl im Oberbauch mit verstärktem Erbrechen, Bewußtseinstrübung.

Bei der Einlieferung komatöser Zustand. Temperatur 37° (rectal). Puls 92, RR. 170/110. Ansteigende Leukocytose bis 26800 mit starker Linksverschiebung. Rest-N 43 mg-%, Blutzucker 490 mg-%, Urinzucker 3,2%, Aceton 3fach positiv, Acetessigsäure 3fach positiv. Leib besonders im Epigastrium meteoristisch, weich, nach Erwachen ohne Druckschmerz. Die fortlaufende Bestimmung der Urindiastase über mehrere Tage hin ließ keine Erhöhung über 64 W.E. erkennen (s. Abb. 7). Ab 2. Tage Fieber zwischen 38 und 39° infolge Uterus myomatosus mit Erweichung und Abszedierung. Hierdurch war offensichtlich das Koma ausgelöst worden. Späterhin erfolgreiche gynäkologische Operation.

Röntgenologisch fand sich bei der Aufnahme ein besonders im Fundus und Corpus ektatischer Magen mit stark herabgesetzter Peristaltik (s. Abb. 8). Auch die Passage im Oesophagus und Dünn darm war wesentlich verlangsamt. Die Kontrolle nach 20 Stunden zeigte wieder normale Verhältnisse bei gebesserter Stoffwechsellage (s. Abb. 9). Ein Druckschmerz war nicht nachweisbar.

Fall 5. 74jähr. Ingenieur. 1932 wurde der Diabetes mellitus festgestellt. Seit Ende 1934 hat er bei leidlicher Diät 2mal 12 Einheiten Insulin täglich benötigt und sich bis 1938 gut gefühlt. April 1938 Zeichen muskulärer Herzinsuffizienz. Steigerung der Insulindosis auf 2mal 16 Einheiten täglich. Seit März 1939 stenokardische Beschwerden. Am Tage vor der Einlieferung schwerer stenokardischer Anfall. Nahrungszufuhr und Insulininjektionen wurden deswegen unterlassen. Daraufhin trat zunehmende Bewußtlosigkeit ein. Kein Erbrechen.

Einlieferung abends im tiefen komatösen Zustand. Temperatur 35,7°. Puls 76, ansteigend über Nacht auf 110. RR. 115/75. Hochgradige Leukocytose von 46400 mit Ansteigen auf 53400. Starke Linksverschiebung. Rest-N 44 mg-%. Blutzucker 662 mg-%. Urinzucker 5,6%. Aceton und Acetessigsäure 3fach positiv. Normale Kochsalzwerte im Harn und Serum. Der Leib läßt bei weichen Bauchdecken den riesig geblähten Magen erkennen, der auch an Hand des starken Meteorismus abgrenzbar ist. Die fortlaufende Bestimmung der Urindiastase zeigte am 2. Tage Werte bis 128 Einheiten. Sie halten sich aber durchweg innerhalb der Norm.

Der Röntgenbefund entspricht dem klinisch zu erwartenden. In Anbetracht des Zustandes kann nur eine Leerdurchleuchtung und Leeraufnahme erfolgen (s. Abb. 10). Man sieht den völlig atonischen, maximal ektatischen, luftgeblähten Magen bis in das kleine Becken herabreichen. Bei der Kontrolle nach 13 Stunden hat er sich schon wesentlich

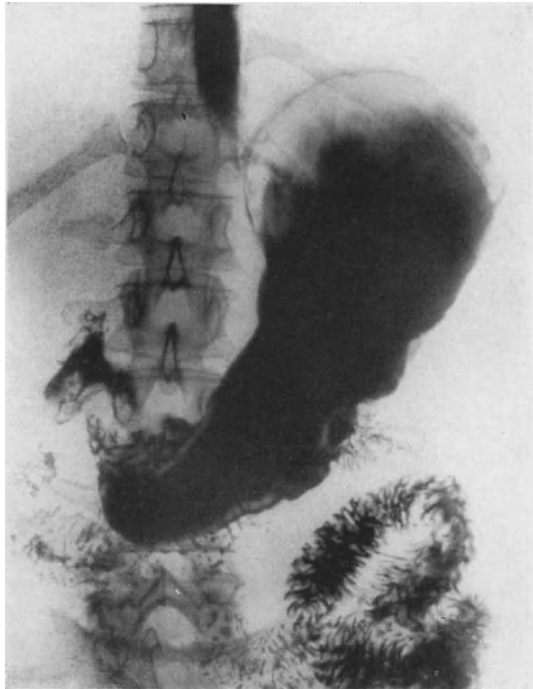


Abb. 8. Fall 4. Aufnahme in Rückenlage im diabetischen Koma. Komatöse Atonie und Ektasie des Magens besonders im Corpus und Fundus. Herabgesetzte Peristaltik im Oesophagus, Duodenum und oberen Dünnarm.

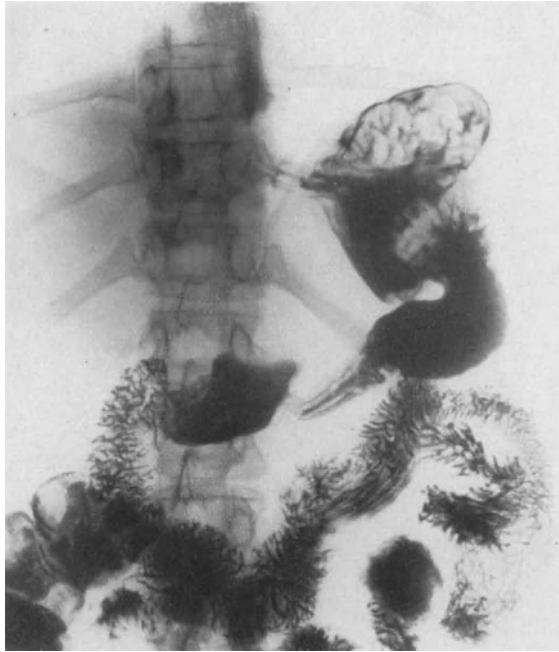


Abb. 9. Fall 4. Kontrolle nach Besserung des Stoffwechsels 20 Stunden später. Oesophagus, Magen, Duodenum und oberer Dünndarm zeigen wieder physiologisches Verhalten.

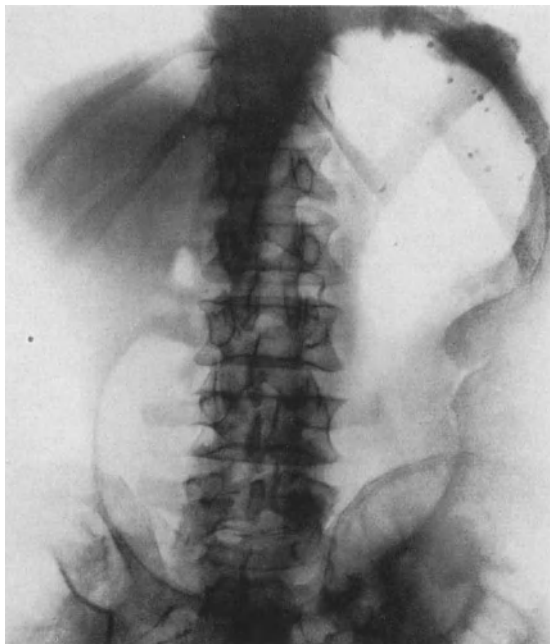


Abb. 10. Fall 5. Leeraufnahme in Rückenlage im diabetischen Koma. Hochgradige Magenatonie und Ektasie mit Luftblähung. Der untere Magenpol reicht bis in das kleine Becken.

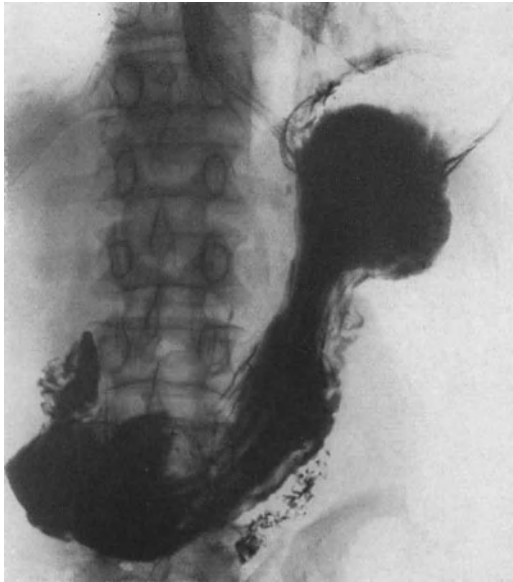


Abb. 11. Fall 5. Magenkontrolle mit Kontrastbrei 13 Stunden später bei gebessertem Stoffwechsel. Magen schon wesentlich verkleinert mit leidlicher Peristaltik.

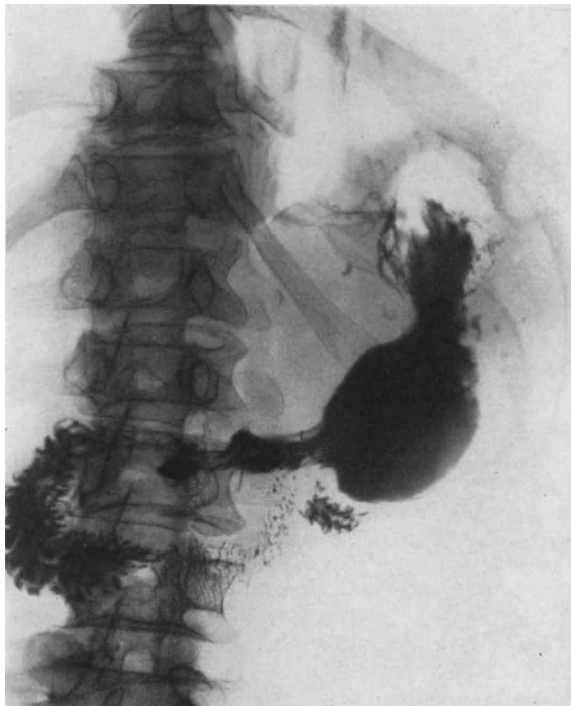


Abb. 12. Fall 5. Kontrolle des Magens eine Woche später bei gut eingestelltem Diabetes. Physiologische Verhältnisse.

verkleinert und zeigt leidliche Peristaltik (s. Abb. 11). Eine weitere Kontrolle eine Woche später läßt normale Größe und Peristaltik erkennen (s. Abb. 12).

Fall 6. 50jähr. Frau. Schon seit Monaten starken Durst, Polyurie und Gewichtsabnahme. In den letzten Wochen zunehmende Schwellung im Bereich der linken Parotis. Seit einigen Tagen fiel dem Ehemann ein säuerlicher Geruch der Ausatemungsluft auf. 3 Tage vor der Aufnahme wurde ein Diabetes mellitus festgestellt (3,5% Glucose, Aceton negativ). In

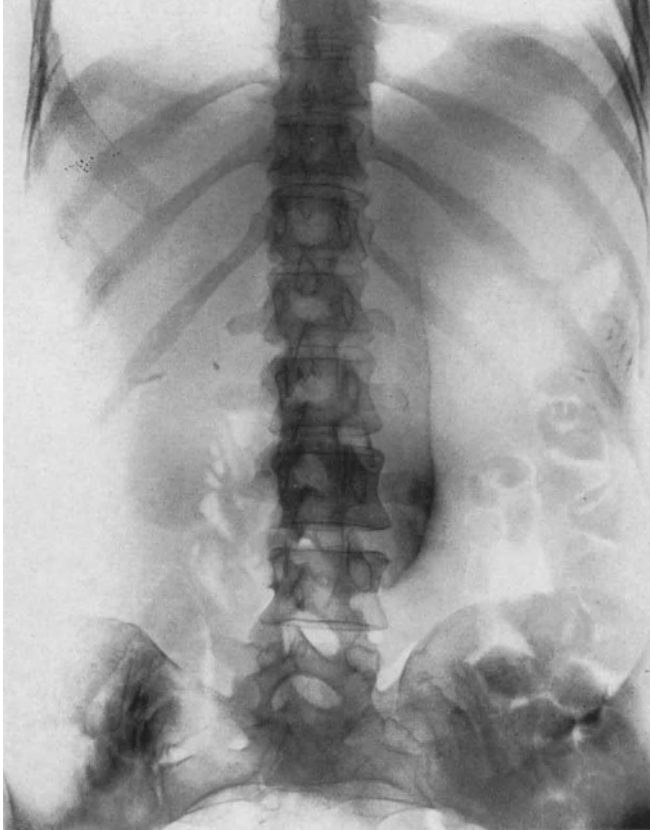


Abb. 13. Fall 6. Leeraufnahme des Bauches in Rückenlage bei einem schweren diabetischen Koma gleich nach dem Exitus. Riesige komatöse Magenatonie und Ektasie. Der untere Magenpol reicht bis in das kleine Becken herab.

den letzten Tagen zunehmende Bewußtseinstörung. Einlieferung im tiefsten diabetischen Koma. Temperatur 36,5°. Pulsfrequenz 96. RR. 80/65. Leukozyten 22400. Linksverschiebung. Blutzucker 429 mg-%, ansteigend auf 590 mg-%. Urinzucker 3%. Aceton 2fach positiv, Acetessigsäure 2fach positiv.

Faustgroße Geschwulst im Bereich der linken Parotis. Schlaffe weiche Bauchdecken, durch die der riesig geblähte, atonische, fast die ganze linke Bauchhälfte einnehmende Magen sichtbar ist. In seinem Bereich starker Meteorismus.

Wegen des Zustandes war eine Leeraufnahme des Abdomens erst gleich nach dem Exitus möglich. Hier fand sich auch röntgenologisch die erhebliche komatöse Magenatonie und -ektasie bestätigt (s. Abb. 13).

Der Stoffwechsel verhielt sich trotz Zufuhr von 1130 Einheiten völlig insulinresistent. Der Exitus erfolgte infolge Kreislaufschwäche. Bei der Sektion fand sich ein hypernephroides Carcinom der linken Niere mit einer Metastase im Bereich der linken Parotis. Der Magen

war analog mit dem Röntgenbild riesig ektatisch und reichte bis in das kleine Becken hinab. Er wurde unter Erhaltung des Füllungszustandes gleich nach Eröffnung der Bauchhöhle am unteren Oesophagus und Duodenum descendens abgebunden und in toto herausgenommen. Die Photographie (s. Abb. 14) gibt einen Überblick über Form und Größe und die genaue Übereinstimmung mit dem Röntgenbild.

Als charakteristische Veränderung bei dieser ersten Gruppe fand sich eine hochgradige Atonie und Ektasie des Magens, die jeweils der Schwere der Acidose parallel ging. Die Peristaltik von Oesophagus und Dünndarm war stark gehemmt. Nur in 2 Fällen von diabetischem Koma konnte klinisch und röntgenologisch normale Größe und Peristaltik des Magens festgestellt werden. Im Gegensatz zur postoperativen Magenatonie möchte ich diese beim diabetischen Koma nahezu immer vorhandene Magenektasie und Hemmung seiner Peristaltik als „komatöse Magenatonie“ bezeichnen. Bei der Niederschrift dieser Befunde fand ich in der ersten Beschreibung des diabetischen Komas durch KUSSMAUL 1874 die Erwähnung einer klinisch und autopsisch gefundenen paretischen Magenerweiterung bei einem Patienten, auf die KUSSMAUL aber nicht näher eingeht.

Es lag nun der Verdacht nahe, daß diese beobachteten Befunde bei diabetischer Acidose durch die direkte Einwirkung der Ketonkörper auf den Magen-Darmkanal zustande kämen. Zur Erklärung wurde die Beeinflussung der Peristaltik des überlebenden Kaninchendünndarms durch Aceton und β -Oxybuttersäure untersucht (Herrn Dr. VINCKE vom Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität bin ich für die liebenswürdige Unterstützung zu großem Dank verpflichtet). Der Dünndarm wurde in Tyrodelösung (p_H 7,35 bei 18°) aufgehängt und die Peristaltik in der üblichen Weise registriert. Dieser Lösung wurde Aceton bzw. das Na-Salz der β -Oxybuttersäure in Konzentrationen zugesetzt, wie sie beim diabetischen Koma gefunden werden. Es zeigte sich nun, daß durch Zusatz von 0,35% Aceton (p_H 7,50 bei 18°) eine geringe Anregung der Peristaltik, durch Zusatz von 0,22% β -Oxybuttersäure (p_H 7,80 bei 18°) eine starke Anregung der Peristaltik erzielt wurde, die bei Rückkehr zu reiner Tyrodelösung wieder aufhörte. Auch RONA und NEUKIRCH fanden in analogen Untersuchungen, daß Aceton entweder ganz unwirksam ist oder eine lähmende Wirkung zeigt. Bei Salzen der β -Oxybuttersäure konnten sie eine gewisse anregende Beeinflussung der Peristaltik des Kaninchendünndarms nachweisen.

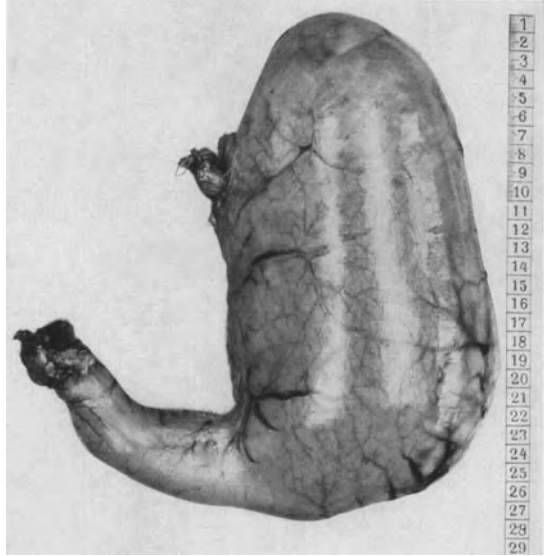


Abb. 14. Fall 6. Photographie des in toto unter Erhaltung des Füllungszustandes nach Abbindung am unteren Oesophagus und am Duodenum aus der Leiche herausgenommenen Magens. Form und Größe entsprechen dem Röntgenbefund.

Name	Alter Jahre	Diabetes seit	Art des Diabetes	Art der Acidose	Urindiastase. WOHL- GEMUTH- Einheiten
1. M., Irma	23	1935	schwer 2mal Koma	Präkoma	normal
2. Sch., Frieda	51	1922	schwer 11mal Koma	Koma	normal
3. Sch., Ida	29	1930	schwer 1mal Präkoma	Präkoma	normal
4. V., Minna	56	un- bekannt	—	Koma	normal
5. H., Anna	48	1928	mittelschwer	Koma	normal
6. M., Ernst	37	1 Monat	mittelschwer	Präkoma	normal bis 128
7. F., Sophie	50	un- bekannt	—	Koma	normal
8. V., Emil	35	un- bekannt	—	Koma	normal
9. D., Elli	41	1931	schwer, 3mal Koma, Basedow	Koma	normal
10. H., Marie	49	1/2	—	Koma	normal
11. St., Hermann	30	1933	schwer	Koma	normal
12. Bl., Alfred	42	1937	mittelschwer	Präkoma	normal
13. K., Magdalene	54	1927	schwer, 1mal Koma, Basedow	Koma	normal
14. R., Franziska	57	1931	mittelschwer	Koma	nicht untersucht
15. N., Rudolf	51	1933	schwer, Lungentbk.	Präkoma	normal
16. H., Ottilie	50	1/2	mittelschwer	Koma	normal
17. P., Oskar	74	1932	mittelschwer	Koma	normal bis 128

belle 1.

Bauchbefund	Röntgenbefund	Sektion
Mäßiger Oberbauchmeteorismus. Leib weich. Kein Druckschmerz	Deutliche komatöse Magenektasie und Atonie	—
Leib weich. Deutlicher Oberbauchmeteorismus. Kein Druckschmerz. Plätschern	Hochgradige komatöse Magenektasie und Atonie	—
Leib weich. Kein Druckschmerz	Nicht geröntgt	—
Geblähter Bauch. Starker Meteorismus. Kein Druckschmerz	Riesige Magenektasie und Atonie	Endokarditis. Herzmuskelschwien. Magenektasie
Leib weich, etwas gebläht. Mäßiger Meteorismus. Kein Druckschmerz	Magenektasie im Fundus und Corpus mit starker Herabsetzung der Peristaltik	—
O. B.	Nicht geröntgt	—
Geringer Oberbauchmeteorismus. Leib weich. Kein Druckschmerz	Auf Leeraufnahme Magen und Darm o. B.	Lungentbk. Magen o. B.
Starker Bauchmeteorismus. Leib weich. Bauch gebläht	Nicht geröntgt	Pneumonie. Starke Magenektasie
Leib weich. Kein Druckschmerz	Nicht geröntgt	—
Leib weich, gebläht. Starker Bauchmeteorismus	Riesige komatöse Magenektasie und Atonie. (Gleich nach Exitus Leeraufnahme an der Leiche)	Erhebliche Magenektasie
Leib weich. Kein Druckschmerz. Kein wesentlicher Meteorismus	Mäßige Oesophagusatonie. Magen o. B.	—
Leib weich. Kein Druckschmerz. Oberbauchmeteorismus	Deutliche Ektasie und Atonie des Magens	—
Oberbauchmeteorismus. Leib weich. Kein Druckschmerz	Magenmeteorismus. Mäßige Ektasie und Atonie	—
Deutlicher Oberbauchmeteorismus. Leib weich	(Leeraufnahme.) Erhebliche Gasblähung des Magens, des Colons	Lungenödem, geringe Bronchopneumonie. Magenektasie
Leib weich, ohne Druckschmerz	Nicht untersucht	—
Leib stark gebläht und meteoristisch. Keine Bauchdeckenspannung	(Leeraufnahme.) Riesige Magenektasie und Atonie	GRAWITZscher Tumor. Röntgenbefund bestätigt
Bauch stark gebläht und meteoristisch. Keine Spannung. Kein Druckschmerz	(Leeraufnahme.) Erhebliche Ektasie und Atonie des Magens	—

Mit den beim diabetischen Koma erhobenen Befunden am Magen-Darmkanal schienen diese Ergebnisse anfangs nicht vereinbar zu sein. Erst die Überlegung, daß das klinische Bild des diabetischen Komats durch zentral lähmende Regulationsstörungen in ihrer Auswirkung auf Bewußtsein, Körperwärme, Atmung, Kreislauf, Pupillen, Blutbild usw. beherrscht wird, ließ vermuten, daß die komatöse Magenatonie durch eine *zentrale Vaguslähmung* mit Überwiegen des Sympathicustonus bedingt ist. Auch die bei jedem diabetischen Koma vorhandene mehr oder weniger starke Tachykardie mit Hypotonie wird abgesehen von der lähmenden Beeinflussung des Vasomotorenzentrums und der Schädigung des Herzmuskels in der zentralen Vaguslähmung ihre Ursache haben. Völlig analoge Veränderungen am Magen beschrieben KÖNNECKE und getrennt davon KLEE bei experimenteller Vaguslähmung zentral oder in seinem Verlauf im Tierversuch. Zentrale Vagusreizung hatte bei ihren Untersuchungen eine stark peristaltikanregende Wirkung auf Magen und Dünndarm. Wurde der Vagus vorübergehend durch Kühlung oder dauernd infolge Durchschneidung ausgeschaltet, so konnte am Magen infolge Einwirkung des Sympathicus röntgenologisch eine ausgesprochene Magenektasie infolge Erschlaffung der Muskulatur und eine träge oberflächliche bzw. fehlende Magenperistaltik mit stark verzögerter Austreibung beobachtet werden (KLEE, KÖNNECKE). Diese zentrale Vaguslähmung scheint mir aber beim diabetischen Koma durch die Ketonkörper selbst und nicht durch die Säuerung des Blutes bedingt zu sein. Bei der Urämie und beim Coma hepaticum, die auch mit einer Acidose einhergehen, war sie nämlich bisher weder klinisch noch röntgenologisch nachweisbar.

Die Beschränkung der Auswirkung der zentralen Vaguslähmung beim diabetischen Koma auf Magen, Duodenum und Dünndarm findet ihre Erklärung im anatomischen Verhalten des autonomen Nervensystems. Der nervöse Einfluß des Vagus reicht vom Oesophagus bis zum oberen Dickdarm. Die parasympathische Innervation des mittleren und unteren Colons wird getrennt davon durch den Nervus pelvicus vorgenommen. Es ist naheliegend, daß die zentrale Vaguslähmung beim diabetischen Koma auf den Dickdarm keinen wesentlichen Einfluß hat und sich vorwiegend auf Oesophagus, Magen, Duodenum und Dünndarm beschränkt.

Auch die postoperative Magenatonie wird, sofern kein mechanisches Hindernis (arterio-mesenterialer Darmverschluß) vorliegt, als Regulationsstörung des vegetativen Nervensystems aufgefaßt.

Aus Gründen der Raumersparnis habe ich die zu dieser Gruppe gehörigen, von mir beobachteten und untersuchten Fälle mit den wichtigsten Befunden in der Tabelle I zusammengefaßt, aus der die wesentlichen Einzelheiten ersichtlich sind.

2. Die akute Pankreaserkrankung als auslösende Ursache des diabetischen Komats und der peritonitisähnlichen Bauchsymptome.

Bei der nun zu besprechenden zweiten Gruppe, die rund 40% der beobachteten Fälle ausmacht, steht der *abdominale Schmerz* als *führendes Symptom* im Vordergrund. Auch diese Kranken weisen klinisch und röntgenologisch die durch die zentrale Vaguslähmung bedingten Veränderungen am Magen-Darmkanal auf, die bei der Gruppe I beschrieben wurden. Wir sehen aber bei diesen Patienten schon in der Entstehung des Komats oft ein anderes Verhalten. Bei

genauerem Befragen wird uns die Angabe gemacht, daß als erstes Symptom des beginnenden Komas auf- und abschwellende Schmerzen im Oberbauch, meistens im Epigastrium oder unter dem rechten bzw. linken Rippenbogen gelegen auftraten, die bei manchen Fällen sehr heftig sein können und meistens mit Erbrechen einhergehen. Die Ausstrahlung ist nicht charakteristisch. Oft erfolgt der Beginn des Komas aus voller Gesundheit heraus trotz Einhaltung von Diät und Insulin. Man erlebt plötzlichliches Auftreten des Schmerzes bei Teilnahme an Vergnügungen (s. Fall 8), z. B. während eines Kinobesuches. Andere Fälle machen die Angabe, daß der Schmerz während der Ausbildung des Komas zusammen mit oft unstillbarem Erbrechen aufgetreten und so stark geworden sei, daß selbst der Druck der Bettdecke nicht mehr erträglich war. Fast immer wird von den Patienten wegen der behinderten Nahrungszufuhr dann das Insulin fortgelassen. Die Aufnahme erfolgt im präkomatösen oder komatösen Zustand, wobei die Einweisungsdiagnosen Ulcusperforation, Appendicitis, Cholecystitis, paralytischer Ileus usw. nicht selten sind.

Bei der *klinischen Untersuchung* imponieren einmal die gleichen Bauchbefunde, wie sie bei der Gruppe I ausführlich dargelegt wurden. Bei den charakteristischen schweren Fällen dieser zweiten Gruppe werden diese aber überdeckt durch eine mitunter brettharte Bauchdeckenspannung diffus oder im Oberbauch mit von Fall zu Fall wechselnd starkem Druckschmerz. Die Kranken machen zusammen mit der Tachykardie, dem kleinen Puls, dem abdominellen Gesichtsausdruck, der Leukocytose mit Linksverschiebung und den Zeichen allgemeinen Verfalls durchaus einen peritonitischen Eindruck. Man will bei erstmaligem ärztlichen Erleben eines solchen Kranken nur schwerlich an die Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie lediglich durch antikomatöse Behandlung glauben. Bei leichteren Fällen ist die Bauchdeckenspannung geringer und der Druckschmerz weniger deutlich, aber immer dann im Oberbauch in der Pankreasgegend gelegen. Diese Druckempfindlichkeit des Pankreas kann noch über Tage hinaus nach Besserung der Stoffwechsellage verfolgt werden und geht durchweg im Verlaufe einer Woche völlig zurück. Die Bauchdeckenspannung ist bei erfolgreicher Behandlung der Acidose nahezu immer am 2. Tag aufgehoben.

Interessant sind nun die *Ergebnisse der Urindiastase*, die bei diesen Fällen fortlaufend in 2stündigen Abständen untersucht wurde. Hier sahen wir Erhöhungen bis zu 1024 Einheiten nach WOHLGEMUTH. Durchweg lag der höchste Wert am 2. Tag der Komabehandlung. Die Urindiastase zeigte von anfangs niedrigen Werten ein sprunghaftes Ansteigen bis zum Höchstwert am 2. Tage, um dann wieder zur Norm abzufallen. Die Scrundiastase erwies sich wiederholt als völlig unzuverlässig und nicht mit dem Urinwert übereinstimmend. Die Erfassung dieser Diastaseerhöhungen gelingt nur bei 2-stündiger Kontrolle, was bei Betrachtung der nachfolgenden Kurven verständlich ist. Darauf sind auch wohl die bisher negativen Resultate anderer Autoren zurückzuführen, die bei einmaliger Untersuchung keine Erhöhung fanden. Vergleichende Untersuchungen von Begleitpankreatitiden bei entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege zeigten hinsichtlich des sprunghaften Schwankens der Werte ein analoges Verhalten der Urindiastase. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Erhöhung nicht immer der klinischen Schwere des Krankheitsbildes parallel ging, wie wir es ja auch von den Pankreatitiden allgemein wissen.

Die Störungen des Kochsalzstoffwechsels sind auch bei diesen Fällen (in 25%) nachweisbar. Doch konnte eine infolge der Beteiligung des Pankreas stärkere Störung des NaCl-Haushaltes gegenüber den Fällen der Gruppe I nicht überzeugend beobachtet werden.

Die röntgenologische Untersuchungstechnik wurde oben schon besprochen. Wir sehen auch bei diesen Fällen röntgenologisch die lähmenden Auswirkungen auf den Magen-Darmkanal, wie sie oben ausführlich dargelegt wurden. Dazu kommen aber auf das Pankreas hinweisende Symptome. Der Druckschmerz

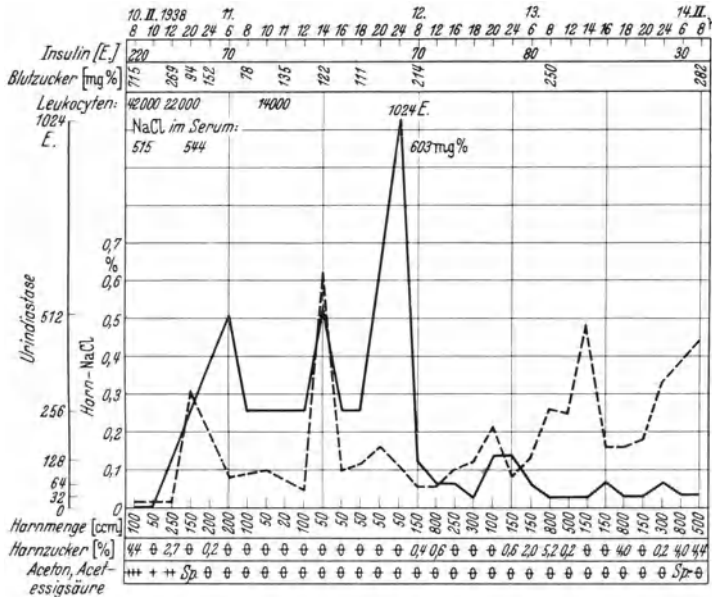


Abb. 15. Fall 7. Starker Anstieg der Urindiastase bis auf 1024 Einheiten nach WOHLGEMUTH am 2. Tag bei 2stündiger Kontrolle. Erhebliche Kochsalzverarmung. Hypochlorämie von 515 mg-%. Stark erniedrigter Kochsalzspiegel im Urin von 0,02 g-%.

läßt sich immer medial vom Duodenum descendens auf den Pankreaskopf lokalisieren und nimmt zum Pankreasschwanz hin ab. Dieses ist aber bei präkomatösen Patienten leicht nachweisbar, bei komatösen nach dem Erwachen zu prüfen. Dazu kommen röntgenologische Zeichen, wie wir sie auch bei Pankreatitiden sehen können. Pendelperistaltik und Faltenschwellung im Duodenum descendens, Passageverzögerungen am unteren Duodenalknie sind, wenngleich vieldeutig, besonders erwähnenswert. Vor allem aber wird hervorgehoben, daß der Meteorismus des Magens und des Colon transversum zu den häufigen und bezeichnenden Röntgensymptomen in der entzündlichen Oberbauchsituation gehört (H. H. BERG). Mit Besserung der Stoffwechsellage gehen auch diese röntgenologischen Symptome unter gleichzeitigem Rückgang des röntgenologisch lokalisierbarem Pankreasdruckschmerzes in den ersten Tagen wieder zurück.

Die erhobenen Befunde sollen an Hand von einigen Fällen näher erörtert werden.

Fall 7. 23jähr. asthenische Zuckerkrankte. Diabetessymptome seit 1930. Im gleichen Jahr Appendektomie wegen akut auftretender diffuser Leibscherzen im präkomatösen Zustand mit negativem Operationsbefund. Kurz nach der Operation wurde der Diabetes

festgestellt. Seit 1930 8mal diabetisches Koma, das trotz wiederholter Krankenhauseinstellung und Einhaltung der angeratenen Diät und Insulinvorschriften immer wieder unter den gleichen Symptomen von Durstgefühl, Erbrechen und heftigsten linksseitigen Oberbauchschmerzen auftrat. Januar 1938 Koma. Nach Einstellung und Behandlung 2 Tage nach der Entlassung erneute Einlieferung im präkomatösen Zustand mit heftigsten Oberbauchsymptomen. Erhebliche Bauchdeckenspannung im Oberbauch mit starker Druckempfindlichkeit des Epigastriums. Der auf das Pankreas röntgenologisch lokalisierbare Druckschmerz nahm erst im Laufe einer Woche langsam ab. Kleiner beschleunigter Puls (124 pro Minute). Temperatur 37,3°. Typischer Urin- und Blutzuckerbefund. 42000 Leukocyten mit Linksverschiebung. Die fortlaufende Diastasebestimmung im Urin in 2 stündigen Abständen über mehrere Tage hin zeigt Schwankungen zwischen 0 und 1024 Einheiten. Höchster Wert am 2. Tag. Normale Werte erst 6 Tage nach der Einlieferung (s. Abb. 15).

Röntgenologisch bestand bei der Aufnahme ein hochgradiger Magenmeteorismus mit langwährender Entleerungsverzögerung und deutlicher Atonie, der bei der Kontrolle nach 3 Tagen wesentlich zurückgegangen war. Am 3. Tag fand sich eine Schleimhautschwellung im Magen und Duodenum. Das Duodenum descendens blieb immer wieder gefüllt und zeigte eine verlangsamte Entleerung über das untere Duodenalknie. Lebhafter Druckschmerz medial vom Duodenum descendens im Bereich des Pankreaskopfes, der zum Pankreasschwanz hin abnahm (s. Abbildung 16). Am 9. Tag normale Verhältnisse (s. Abb. 17).



Abb. 16. Fall 7. Magenkontrolle am 3. Tag nach Besserung des Stoffwechsels. Schleimhautschwellung im Magen und Duodenum. Pendelperistaltik im Duodenum descendens. Passageverzögerung am unteren Duodenalknie. Erheblicher Druckschmerz des Pankreaskopfes, zum Pankreasschwanz hin abnehmend.

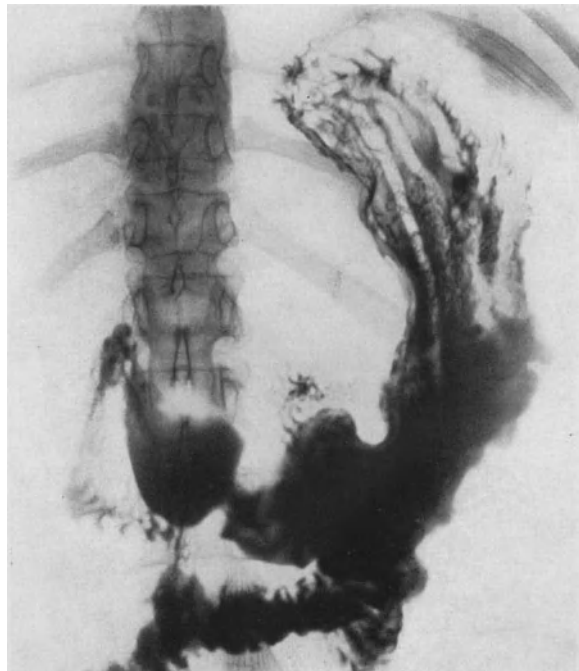


Abb. 17. Fall 7. Magenkontrolle am 9. Tag. Magenschleimhaut noch geschwollen. Relief im Duodenum jetzt zart. Passage im Magen, Duodenum und Dünndarm o. B. Pankreas nicht mehr druckempfindlich.

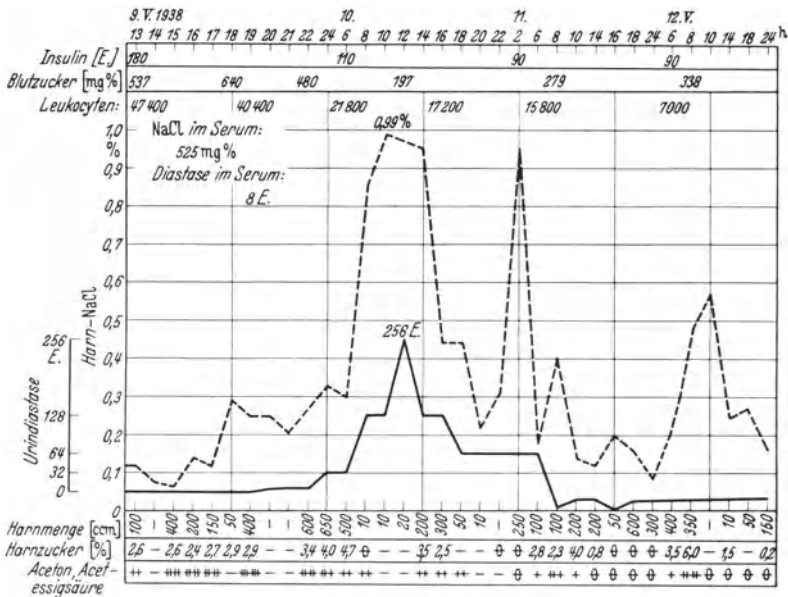


Abb. 18. Fall 8. Anstieg der Urindiastase am 2. Tag auf 256 Einheiten nach WOHLGEMUTH bei 2stündiger Kontrolle. Hypochlorämie mit 525 mg-% im Serum.

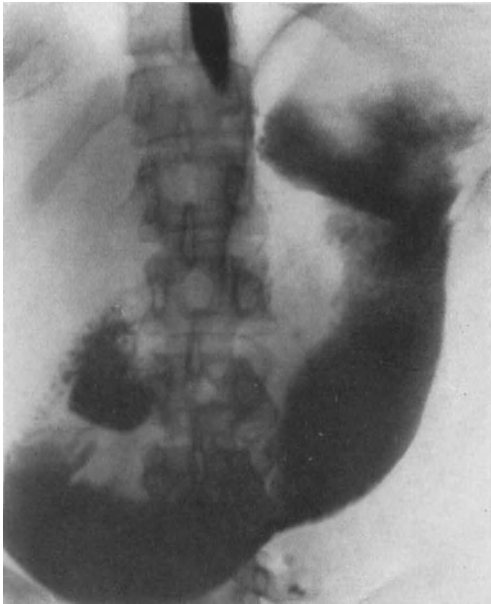


Abb. 19. Fall 8. Aufnahme im tiefen diabetischen Koma in Rückenlage. Erhebliche Magenatonie und Ektasie. Vermischung des Kontrastbreies mit dem Mageninhalt. Brettartige Bauchdeckenspannung.

Perorale Cholecystographie positiv. Gallenblasenschatten homogen. Kein Anhalt für steinverdächtige Aufhellungen.

Interessanterweise konnten wir bei der gleichen Patientin 1/2 Jahr später erneut ein Präkoma erleben, das durch eine Sepsis post partum ausgelöst worden war. Dieses Mal wurden von ihr subjektiv keine Bauchbeschwerden empfunden. Auch objektiv war die Druckempfindlichkeit des Pankreas nicht vorhanden. Die Urindiastase zeigte keine Erhöhungen.

Fall 8. 32jähr. Verkäuferin, die seit 1931 an einem schweren Diabetes leidet. Sie hat die vorgeschriebene Diät bei 3 Insulininjektionen immer leidlich eingehalten. In den letzten Wochen fühlte sich die Patientin zeitweise schlapp und litt unter Hunger- und Durstgefühl. 2 Tage vor der Einlieferung trat abends im Kino plötzlich ein lebhafter Schmerz im linken Oberbauch mit Druck, Völlegefühl und Erbrechen auf. In der Nacht heftigstes Erbrechen alle 10–20 Minuten. Im Laufe der Nacht und tags darauf zunehmende Verschlimmerung der Ober-

bauchschmerzen mit Ausstrahlung unter den rechten und linken Rippenbogen. Der hinzugezogene Arzt verabfolgte ihr wegen der Bauchschmerzen eine Morphiuminjektion, wies sie aber doch ins Krankenhaus ein, da die Schmerzen noch weiter zunahmen.

Die Aufnahme erfolgte im tiefen diabetischen Koma. Temperatur 37°. Pulsfrequenz 160 pro Minute. RR. 115/65. Blutzucker 537 mg-%. Charakteristische Urinbefunde. 47400 Leukocyten mit starker Linksverschiebung. Der Bauch war gebläht und stark meteoristisch. Die Bauchdecken waren bretthart gespannt und kaum eindrückbar. Besonders im Epigastrium wurde mit beginnendem Erwachen eine starke Druckempfindlichkeit angegeben. Dieser röntgenologisch auf das Pankreas lokalisierbare Druckschmerz ging im Laufe einer Woche mit Besserung des Stoffwechsels allmählich zurück. Die Urindiastase

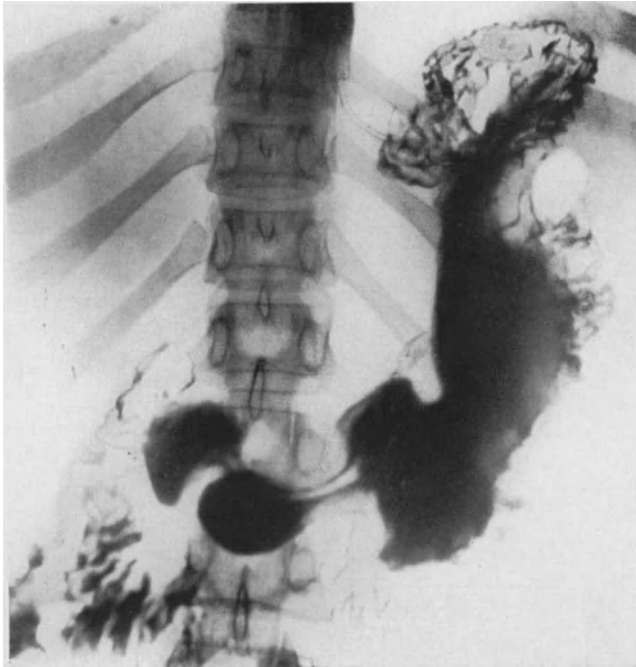


Abb. 20. Fall 8. Magenkontrolle 18 Stunden nach der Einlieferung. Die Pat. ist ziemlich wach. Starker Rückgang der Magenektasie. Besserung der Peristaltik. Pendelperistaltik im Duodenum descendens. Verzögerte Passage am unteren Duodenalknie. Starker Druckschmerz des Pankreaskopfes.

stieg bei 2stündiger Kontrolle von anfangs negativen Werten auf 256 Einheiten am 2. Tage (s. Abb. 18).

Röntgenologisch sah man bei der Leerdurchleuchtung im Koma einen riesig ektatischen, mit Nahrungsresten angefüllten, atonischen Magen mit stärkster Entleerungsverzögerung noch nach 6 Stunden (s. Abb. 19). Die Schwere des Zustandes erlaubte keine umfangreiche Untersuchung und keine technisch einwandfreie Aufnahme.

18 Stunden nach der Einlieferung ist die Patientin ziemlich wach. Der Magen zeigt jetzt fast normale Form und Größe, gute Peristaltik und Entleerung. Das Duodenum descendens ist ziemlich konstant gefüllt mit starker Pendelperistaltik und verzögerter Passage über das untere Duodenalknie. Medial vom Duodenum descendens in der Pankreas-kopfgegend wird ein erheblicher Druckschmerz angegeben (s. Abb. 20).

Am. 5. Tag nach der Aufnahme liegen normale Verhältnisse vor (s. Abb. 21).

Cholecystographie schwach positiv. Kein Anhalt für Gallensteine.

Fall 9. 43jährige asthenische Diabetikerin. 1926 war der Diabetes erstmalig bei einem Koma festgestellt worden, das allmählich ohne Schmerzen im Oberbauch auftrat. Sie hat seitdem die vorgeschriebene Diät bei täglich 44 Einheiten Insulin in 2 Injektionen streng eingehalten, fühlte sich immer wohl und war voll arbeitsfähig. In der Nacht vom 3. zum 4. 6. 38 plötzlich starke Diurese, starke Mattigkeit. Am 4. 6. trat unstillbares Erbrechen auf. Die Patientin spritzte noch 28 Einheiten Insulin, doch konnte wegen des Erbrechens



Abb. 21. Magenkontrolle am 5. Tag nach der Aufnahme. Normale Verhältnisse. Nur noch geringer Druckschmerz.

keine Nahrung mehr zugeführt werden. Am 5. 6. wurde auf Anraten des hinzugezogenen Arztes kein Insulin mehr verabfolgt. An diesem Tag zunehmende Verschlechterung mit starkem Durstgefühl und Benommenheit. Es trat beim Schlucken ein Schmerz im Epigastrium auf, „als ob es dort nicht weiter wollte“. Ein spontaner Oberbauchschmerz wurde nicht empfunden, nur auf Druck war das Epigastrium empfindlich, ebenso bei tiefer Inspiration. Am 5. 6. erfolgte die Einweisung im tiefen diabetischen Koma.

Bei der Aufnahme Temp. 35,2°, Pulsfrequenz 142 pro Minute. RR. 160/80. Blutzucker ansteigend bis auf 946 mg.%. Charakteristische Urinbefunde. RN. 56 mg.%. Leukozyten 44500 mit Linksverschiebung. Deutliche Störung des NaCl-Stoffwechsels mit Herabsetzung des Urinkochsalzspiegels auf 0,02 g.%. Der Bauch war gebläht und stark meteoristisch. Die Bauchdecken waren nicht wesentlich gespannt und eindrückbar. Beim Erwachen wurde

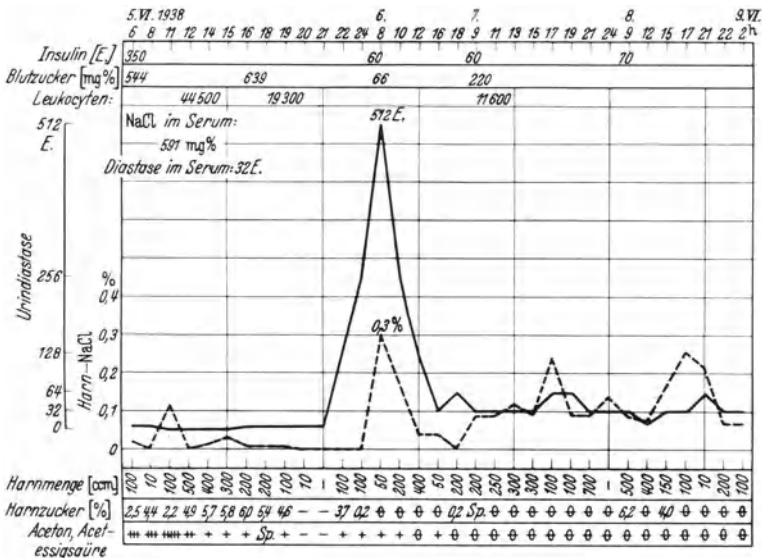


Abb. 22. Fall 9. Anstieg der Urindiastase am 2. Tag auf 512 Einheiten nach WOHLGEMUTH bei 2stündiger Kontrolle. Stark erniedrigter Kochsalzspiegel im Urin bis auf 0,01 g.%.
 Urindiastase: 512 E., 0,02%, 0,1, 0,1

ein mäßiger Druckschmerz im Epigastrium angegeben, der im Verlaufe von wenigen Tagen schwand. Die Urindiastase zeigte bei 2stündiger Kontrolle von anfangs niedrigen Werten am 2. Tag einen sprunghaften Anstieg auf 512 Einheiten nach WOHLGEMUTH, um dann wieder zur Norm abzufallen (s. Abb. 22).

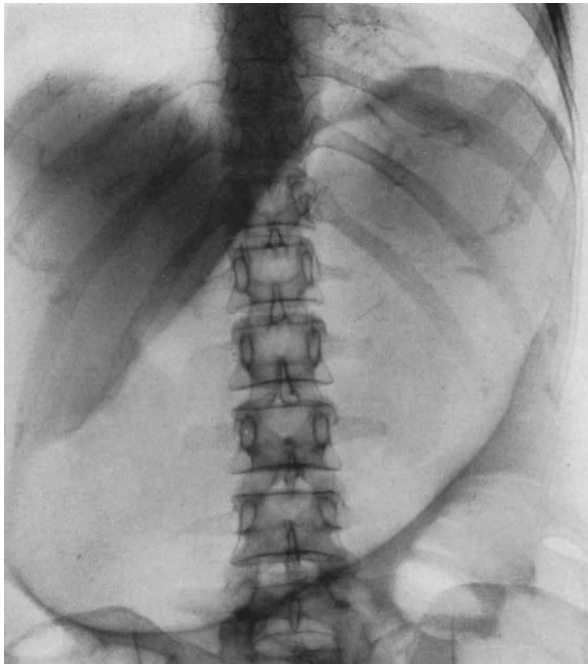


Abb. 23. Fall 9. Leeraufnahme in Rückenlage im tiefen diabetischen Koma. Riesige komatöse Magenatonie und Magenektasie. Erhebliche Luftblähung des Dünndarms.

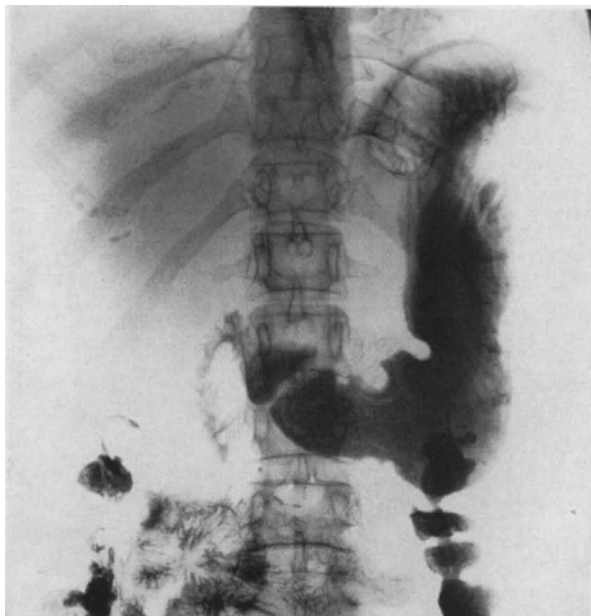


Abb. 24. Fall 9. Kontrolle nach 24 Stunden bei gebesserter Stoffwechsellage. Der Magen zeigt jetzt wieder normale Form, Größe und Peristaltik. Auch die Dünndarmblähung ist zurückgegangen. Medial vom Duodenum descendens in der Gegend des Pankreaskopfes ist ein leichter Druckschmerz lokalisierbar, der in einigen Tagen völlig schwindet.

Röntgenologisch ließ der schwere Zustand nur eine Leeraufnahme in Rückenlage zu. (Die Röntgenuntersuchung dieses Falles wurde von Dr. SIEMON, Allgemeines Röntgeninstitut der Hansischen Universität durchgeführt.) Man sah einen riesig geblähten, völlig atonischen Magen ohne Inhalt, der nahezu den ganzen Bauch einnimmt. Auch der Dünndarm zeigte eine erhebliche Gasblähung. Bei der Kontrastfüllung sah man auch nach einstündiger Kontrolle noch keine Entleerung (s. Abb. 23).

24 Stunden später, nach Besserung der Stoffwechsellage, war die Magenblase klein. Auch die Dünndarmlähmung war verschwunden. Bei erneuter Kontrastfüllung zeigten Magen, Duodenum und Dünndarm jetzt normales Verhalten (s. Abb. 24). Medial vom Duodenum descendens in der Gegend des Pankreaskopfes war ein leichter Druckschmerz nachweisbar, der in wenigen Tagen völlig schwand.

Die Cholecystographie war positiv. Kein Anhalt für Gallensteine.

Fall 10. (Dieser Fall wurde mir liebenswürdigerweise von Herrn Prof. Dr. KONJETZNY, Direktor der Chirurg. Klinik der Hansischen Universität überlassen.)

73jähriger Diabetiker, bei dem seit Jahren die Zuckerkrankheit besteht. Sonst immer gesund gewesen. Am 13. I. 39 bekam er zum erstmaligen Schmerzen im Oberbauch. Der Stuhlgang sistierte, Winde konnten nicht gelassen werden. Tags darauf Zunahme der Oberbauchschmerzen. Es traten Übelkeit, Brechreiz und Aufstoßen auf. Am 15. I. Einlieferung in die Chirurg. Klinik.

Bei der Aufnahme Temp. 37,4°, ansteigend abends bis auf 39°. Pulsfrequenz 88 pro Minute, abends 120. Im Urin Zucker positiv. Diastase nicht untersucht. Präkomatöser Zustand. Leib aufgetrieben und gebläht. Tympanitischer Klopfeschall. Darmgeräusche nicht vorhanden. Druckschmerz im Epigastrium. Wegen Verdachtes auf einen paralytischen Ileus unklarer Genese wurde eine Probelaparotomie durchgeführt. Der Magen und der Dickdarm waren stark gebläht, der Dünndarm mäßig. In der Bauchhöhle befand sich eine grünliche, fettige, trüberöse Flüssigkeit. Pankreas relativ groß, als ziemlich derber Strang zu tasten. Keine nachweisbaren Fettgewebsnekrosen. Anlegung einer Ileumfistel. Am 3. Tag Exitus infolge Kreislaufschwäche.

Bei der Sektion fand sich eine Pankreasnekrose mit Fettgewebsnekrosen bei Pankreasgangsteinen.

Die zu dieser Gruppe II gehörigen Fälle habe ich aus Gründen der Raumerparnis in der Tabelle 2 zusammengefaßt, aus der alle Einzelheiten ersichtlich sind.

Wie aus der vorstehenden tabellarischen Zusammenstellung hervorgeht, waren bei 10 präkomatösen bzw. komatösen Diabetikern dieser Gruppe II klinische und röntgenologische Symptome vorhanden, die auf eine Pankreaserkrankung hindeuten. — Die Fälle 11 und 12 der vorstehenden Tabelle sind wegen der durch entzündliche Gallenblasenerkrankungen hervorgerufenen Oberbauchschmerzen der Einfachheit halber mit eingruppiert, obschon hier keine wesentliche Beteiligung des Pankreas nachweisbar war. Sie werden bei der Differentialdiagnose noch näher besprochen. —

Auf Grund obiger Befunde habe ich den Eindruck gewonnen, daß der *Oberbauchschmerz beim diabetischen Koma*, der sich bei schweren Fällen bis zu peritonitisähnlichen Symptomen steigert, *mit der Pankreaserkrankung zusammenhängt*. Ihn als Dehnungsschmerz des Magens aufzufassen, ist nicht berechtigt, da die Patienten der ersten Gruppe ohne klinisch und röntgenologisch nachweisbare Pankreassymptome diesen trotz oft gewaltiger Magenektasien vermissen ließen. Im Gegensatz zur bisherigen Auffassung handelt es sich nach unseren Erfahrungen hierbei keineswegs um Raritäten. Es muß berücksichtigt werden, daß neben den eindrucksvollen Fällen mit bretharter Bauchdeckenspannung bei anderen Beobachtungen nur ein mehr oder weniger ausgeprägter Oberbauchschmerz mit Meteorismus, Druckschmerz im Bereich des Pankreas und erhöhter Urindiastase

gefunden werden, die aber nach dem analogen klinischen und röntgenologischen Bild ebenfalls hierbei gehören. Für die Annahme einer Pankreaserkrankung sprechen das ziemlich akute Auftreten zumeist aus voller Gesundheit heraus trotz Einhaltens von Diabetesdiät und Insulininjektionen, der Beschwerdecharakter, das klinische Bild, die Erhöhung der Urindiastase bei fortlaufender 2stündiger Kontrolle im Gegensatz zur ersten Gruppe und der Röntgenbefund, den wir in dieser Art bei akuten entzündlichen Pankreaserkrankungen sehen können. Anfangs war auch die komatöse Magenatonie und Magenektasie von mir auf die Pankreaserkrankung zurückgeführt worden, da ja ein röntgenologisch nachweisbarer Magenmeteorismus bei schweren Pankreatitiden bekannt ist. Doch müssen wir diese gewaltigen Magenerweiterungen, wie oben ausführlich dargelegt, auf die beim Koma vorliegende zentrale Vaguslähmung zurückführen, da sie nahezu bei jedem diabetischen Koma mit und ohne nachweisbare Pankreasbeteiligung zu beobachten sind.

Über den morphologischen Charakter der vermuteten Pankreaserkrankung kann nichts Sicheres ausgesagt werden, da das Leben der beobachteten Kranken bis auf einen Fall (Fall 9, K.) erhalten wurde. Jedenfalls sprechen das klinische Bild und der röntgenologische Befund für eine Pankreatitis, wie wir sie in ähnlicher Form als Begleitpankreatitis von entzündlichen Gallenblasenerkrankungen oder Steinleiden häufig sehen. Letztere äußert sich bei der Operation in Form des „ZOEPPFELSchen Ödems“, das vielfach als Vorstadium der akuten Pankreasnekrose gedeutet wird. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um eine seröse Pankreatitis im Sinne EPPINGERS (DOBERER). Ähnliche morphologische Pankreasveränderungen werden auch bei den beobachteten Fällen vermutet. Es wäre abwegig, hier allgemein schwere Pankreasnekrosen annehmen zu wollen, da diese von den Patienten bei einem gleichzeitigen diabetischen Koma gar nicht lebend überstanden würden. Es bestehen alle Übergänge von den häufigeren leichten Pankreatitiden bis zur seltenen tödlichen Pankreasnekrose, von der je eine autoptisch bestätigte Beobachtung von WARFIELD und NAEGELI beschrieben wurde. Dazu kommt der von mir oben geschilderte Fall 10, bei dem die auf der Grundlage von Pankreasgangsteinen entstandene Pankreasnekrose durch Verschlechterung des bestehenden Diabetes zum Präkoma geführt hatte. JOSLIN berichtet, daß von 41 im diabetischen Koma Verstorbenen 28 sezirt wurden. Bei 3 Fällen davon wurde nach seinen Angaben eine akute Pankreatitis gefunden.

Histologische Untersuchungen entsprechender Beobachtungen unter Herausnahme des Pankreas gleich nach dem Exitus zur Vermeidung von Leichenveränderungen müssen hier weitere Klärung bringen.

Es ist anzunehmen, daß bei den mit akuten Oberbauchsymptomen erkrankten Diabetikern, deren Diabetes schon jahrelang besteht, die durch die Pankreatitis bedingte zusätzliche Pankreasschädigung die Patienten ins Koma bringt. Diese Annahme liegt besonders bei dem plötzlichen Auftreten der Erkrankung, die weder in Fehlern der Diät oder Insulinmedikation noch im Vorliegen von den Stoffwechsel verschlechternden Infekten ihren Grund hat, nahe. Diese Annahme erklärt auch die nach dem Koma häufige Toleranzverschlechterung und erschwerte Einstellung. In seltenen Fällen kann eine derartige Pankreatitis der Beginn eines Diabetes sein und durch immer neue Schübe den Diabetes zunehmend verschlechtern. Überhaupt konnte die Beobachtung gemacht werden,

Name	Alter Jahre	Diabetes seit	Art des Diabetes	Art der Acidose	Urindiastase höchster Wert, WOHLGEMUTHS- Einheiten
1. K., Kati	43	1926	schwer, 1mal Koma, Diabetes mit Koma begonnen	Koma	512
2. B., Paul	41	1927	schwer, 3mal Koma	Koma	256, 1mal untersucht
3. P., Ingeborg	23	1930	schwer, Diabe- tes mit Koma begonnen. 8mal Koma	Präkoma	1024
4. W., Nikolaus	31	1928	schwer, Lungentbk.	Präkoma	128 1mal unter- sucht
5. L., Frieda	46	1934	schwer, Basedow	Präkoma	nicht genügend untersucht
6. K., Pauline	54	1935	mittelschwer	Koma	512 1mal unter- sucht
7. M., Gertrud	29	1931	schwer	Koma	1024 1mal unter- sucht
8. R., Irmgard	31	1931	schwer	Koma	256
9. K., Friedrich	73	„seit Jahren“	—	Präkoma	nicht untersucht
10. D., Ida	63	1932	mittelschwer	Präkoma	512
11. B., Magdalene	65	1935	mittelschwer	Koma	normal
12. W., Ida	52	1932	mittelschwer	Präkoma	normal

belle 2.

Bauchbefund	Röntgenbefund	Gallenwege	Sektion
Hochgradiger Meteorismus. Mäßiger Pankreasdruckschmerz. Keine Bauchdeckenspannung Pankreasdruckschmerz	Riesige Magenektasie und Atonie	o. B. Superacidität	—
Erhebliche Bauchdeckenspannung im Oberbauch. Meteorismus. Starker, anhaltender Pankreasdruckschmerz	Magenektasie und Magenatonie	o. B.	—
Bauchdeckenspannung im Oberbauch. Mäßiger Pankreasdruckschmerz. Meteorismus	Magenektasie und Magenatonie. Pendelperistaltik im Duodenum. Passageverzögerung am unteren Duodenalknie. Lokalisation des Schmerzes auf Pankreas	o. B.	—
Als paralytischer Ileus eingeliefert. Oberbauchmeteorismus. Druckschmerz im Oberbauch, besonders im Pankreasbereich	Oesophagusatonie. Mäßige Magenatonie	nicht untersucht	—
Meteorismus. Erhebliche Bauchdeckenspannung. Starker Pankreasdruckschmerz, mehrere Tage anhaltend	Magenmeteorismus. Lokalisation des Druckschmerzes auf den Pankreaskopf	Cholelithiasis	—
Harte Bauchdeckenspannung. Meteorismus. Starker Druckschmerz in der Pankreasgegend, im Laufe von Tagen abnehmend	Nicht geröntgt	Cholelithiasis	—
Bretharte diffuse Bauchdeckenspannung. Starker Druckschmerz im Epigastrium. Druckempfindlichkeit des Pankreas im Laufe von Tagen abnehmend	Nicht geröntgt	o. B.	—
Meteorismus. Stellenweise Tympanie. Fehlende Darmgeräusche. Deutliche Druckempfindlichkeit des Epigastriums	Erhebliche Magenatonie und Ektasie. Druckschmerz auf Pankreaskopf lokalisiert	o. B. Superacidität	—
Bauchdeckenspannung im Oberbauch. Meteorismus. Druckschmerz im Pankreasbereich	Nicht geröntgt. Bei Operation im Abdomen seröse Flüssigkeit. Magen gebläht. Pankreas etwas groß. Keine Nekrosen	—	Bei Sektion Pankreasnekrose, Pankreassteine
Lokale Peritonitis. Meteorismus. Cholecystitis	Herabgesetzte Peristaltik, (am 2. Tage) Druckschmerz des Pankreaskopfes	Cholelithiasis	—
Meteorismus. Lokale Peritonitis. Gallenblasenempyem. Cholelithiasis	Magen-Colonmeteorismus	Gallensteinverdacht	Sektion verweigert
	Nicht untersucht	—	Sektion: Gallenblasenempyem mit Durchbruch in Leber. Cholelithiasis

daß bei dem einzelnen Diabetiker beim Auftreten eines wiederholten Komas durchweg immer wieder die gleiche Komaform bevorzugt wird, d. h., daß im Vordergrund jedesmal die gleichen klinischen Symptome zu stehen pflegen.

Ätiologisch spielen als *auslösende Ursache der Pankreatitis bei älteren sthenischen Diabetikern Gallensteine bzw. Pankreassteine* eine Rolle (unter 10 Fällen 4mal). Bei *jüngeren asthenischen schweren Zuckerkranken* war die *Gallenblase röntgenologisch einwandfrei*, auch klinisch lagen keine überzeugende Befunde vor, die für eine entzündliche Erkrankung der Gallenwege sprechen. Die Magensaftverhältnisse wechselten von Fall zu Fall zwischen erniedrigten und erhöhten Säurewerten. Ob hier die Pankreatitis ascendierend vom Darm aus oder hämatogen zustande kommt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Es dürfte in diesem Zusammenhang interessieren, daß YOUNG durch intraperitoneale Zufuhr großer Mengen von aus frischen Hypophysenvorderlappen hergestelltem Extrakt bei zwei Hunden einen dauernden schweren Diabetes erzeugte und bei dem einen nach Absetzen des Insulins im Koma verstorbenen Hund autoptisch eine Pankreatitis mit kleinen Blutungen und Fettgewebsnekrosen fand. Es wäre natürlich verfrüht, auf die Ätiologie der obigen Pankreatitis daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Kürzlich beschrieb HEINKELE einen Fall der REINWEINSCHEN Klinik, der ein Pseudoileusbild im Coma diabeticum bot. Auch hier lag ein plötzlicher Beginn mit kolikartigen Leibschmerzen, Erbrechen und Symptomen vor, die nach meiner Ansicht auf das Pankreas hindeuten. Wenn HEINKELE bei diesem Fall unter Kenntnis meiner Befunde keine Bauchspeicheldrüsenerkrankung annahm, so liegt das wohl an der ungenügenden Diastasenuntersuchung des Urins. Ein einmaliger normaler Wert, der von ihm angegeben wird, besagt ja gar nichts, da die Erhöhung erst am 2. Tage deutlich wird und nur bei 2stündiger Kontrolle erfaßt werden kann. Der von ihm beschriebene Befund eines hoch sitzenden Ileus auf der Leeraufnahme des Abdomens („Spiegelbild mit Flüssigkeit und Luft“) mit Fehlen der Darmgeräusche dürfte durch die von mir oben beschriebenen Befunde seine Erklärung finden.

III. Differentialdiagnose.

Differentialdiagnostisch können wir vor die Frage gestellt werden, handelt es sich um eine akut entzündliche, eventuell chirurgische Baucherkrankung (Cholecystitis, Gallenblasenempyem, Ulcusperforation, Appendicitis), die den Diabetiker durch Stoffwechselverschlechterung ins Koma brachte oder sind die peritonitisähnlichen Bauchsymptome gutartiger Natur und mit der Besserung der Stoffwechsellage reversibel. Es wird allgemein empfohlen, sich unter energischer Komabehandlung abwartend zu verhalten. Dieses entspricht auch unseren Erfahrungen. Bei Besserung der Stoffwechsellage pflegen gewöhnlich die Bauchsymptome zusammen mit der Leukocytose in wenigen Stunden zurückzugehen. Ein Bestehenbleiben der Leukocytose bzw. eine anhaltende weitere Steigerung der Leukocyten mit Persistieren oder Verschlimmerung des Bauchbefundes trotz Besserung der Acidose spricht besonders bei Temperaturerhöhung für eine echte entzündliche Komplikation obiger Art. In solchen Fällen kann die toxische Leukocytengranulation, worauf HOFF an Hand eines Falles zuerst hinwies, zur richtigen Diagnose verhelfen. Wir konnten bei 2 Diabetikerinnen auf diese Weise die Differentialdiagnose klären.

Fall 11. 52jährige Diabetikerin, deren Zuckerkrankheit seit 1932 besteht. Gallen-anamnese seit dem 27. Lebensjahr. Am Tage vor der Einlieferung heftigste krampfartige Schmerzen im Epigastrium mit galligem Erbrechen und Ausstrahlen in die linke Schulter. Bei der Aufnahme starker Druckschmerz im Oberbauch, besonders in der Gallenblasengegend, lebhaft Abwehrspannung. Stärkste Kreislaufschwäche mit einem Blutdruckmaximum von 55 mm Hg. Temperatur 36,8°, abends 39,2°. Leukocyten 14400 mit starker Linksverschiebung und toxischer Granulation. Blutzucker 350 mg.%. Urinzucker 3,3%. Aceton und Acetessigsäure anfangs negativ, dann zunehmend positiv. Urindiastase bei 2stündiger Kontrolle über viele Tage hin immer normal. Unter energischer Therapie Besserung des Stoffwechsels. Vorübergehendes Absinken des Fiebers bei zunehmender Leukocytose, starker Pulsbeschleunigung und Bestehenbleiben der peritonitischen Symptome. Diese Zeichen ließen zusammen mit der toxischen Leukocytengranulation, der Gallen-anamnese und dem abdominalen Befund an ein Gallenblasenempyem denken. Wegen des überaus schlechten Kreislaufs war ein operativer Eingriff nicht möglich. Die Sektion bestätigte die klinische Diagnose. Es fand sich eine eitrige Cholecystitis mit Leberabsceß im Gallenblasenbett und umschriebener Peritonitis.

Fall 12. 65jährige Patientin, seit Jahren Diabetes. In den letzten zwei Jahren wurde kein Insulin mehr gespritzt. Seit zwei Wochen vor der Aufnahme zunehmende allgemeine Verschlechterung. Am Tage der Einlieferung Auftreten eines diabetischen Komas. Bei der Aufnahme Temperatur 41,2°, Pulsfrequenz 140 pro Minute. RR. 100/60. NaCl im Serum 509 mg.%, NaCl im Urin 0,03 g.%, Blutzucker 441 mg.%. Charakteristischer Urinbefund. Rest-N 51 mg.%. 22000 Leukocyten mit Linksverschiebung und toxischer Granulation. Diastase im Urin bei fortlaufender Kontrolle normal.

Starke Adipositas, Druckschmerz im rechten Oberbauch mit mäßiger Bauchdecken-spannung. Bronchopneumonien beiderseits in den Lungenunterlappen. Röntgenologisch: Auf der Leeraufnahme starker Magen- und Colonmeteorismus. Keine sichtbaren Gallensteine. Die Acidose konnte gebessert werden, doch führte eine Anurie mit zunehmender Hypertension, die auch mit Hilfe intensiver Behandlung mit Strophanthin und NaCl-Lösungen nicht zu beheben war, infolge Kreislaufversagens am 5. Tage zum Exitus. Auf Grund des hohen Fiebers, der anhaltenden Leukocytose mit toxischer Leukocytengranulation und des konstanten Bauchbefundes wurde eine eitrige Cholecystitis mit Bronchopneumonien angenommen. Die Sektion wurde leider verweigert.

Es würde sich empfehlen, bei erforderlicher Operation in diesem Zustand möglichst in Lokalanästhesie vorzugehen, da nur wenige komatöse Diabetiker eine Laparotomie überstehen, wie einer unserer früher beobachteten Patienten.

IV. Therapeutische Hinweise und Schlußfolgerungen.

Bei der Therapie der beobachteten Komafälle wurde abgesehen von der selbstverständlichen umfangreichen Insulinzufuhr die in manchen schweren Fällen mit starker Austrocknung (neben dem Hautturgor besonders an der Bluteindickung erkennbar) lebensrettende Wirkung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr beobachtet. Hier mußten vereinzelt bis zu mehreren Litern Flüssigkeit intravenös, rectal und subcutan verabfolgt werden. Intravenös sind hochprozentige Kochsalzlösungen von 10—20 g NaCl immer angebracht (RUD. ENGEL). Zur Vermeidung einer weiteren herzbelastenden Venendrucksteigerung sollten nicht mehr als 500 ccm Flüssigkeitsmenge intravenös verabfolgt werden. Die Magenspülung befreit den Magen von alten Speiseresten, sofern diese nicht schon erbrochen wurden, und von Ketonkörpern, die reichlich im Magensaft beim Koma nachweisbar sind. Ihr eine peristaltik-anregende Wirkung zuzusprechen, wie dies in der amerikanischen Literatur geschieht, ist auf Grund unserer Untersuchungen nicht berechtigt, da z. B. der Magen nach Absaugen der Luft sich im diabetischen Koma infolge Fortwirkens der ursächlichen Faktoren wieder etwa in 1/2 Stunde mit Luft aufbläht. Wegen

der bei einem Teil der Fälle vorliegenden Pankreaserkrankung muß mit der Diät noch auf lange Sicht Rücksicht genommen werden; insbesondere ist eine fettarme Kost am Platze.

Alle Symptombilder der diabetischen Acidose haben ihre pathogenetische Einheitlichkeit, die in der Entstehung des Komas durch die Vergiftung mit Ketonkörpern besteht. Aber vielgestaltig ist das von Fall zu Fall wechselnde Bild hinsichtlich der auslösenden Ursache, der im Vordergrund stehenden klinischen Symptome und des Verlaufes. Ausgehend von Untersuchungen über die akuten Oberbauchsymptome beim diabetischen Koma konnten durch klinische und röntgenologische Studien nahezu bei jedem diabetischen Koma nachweisbare lähmende Einwirkungen am Magen-Darmkanal beobachtet werden. Als ein in dieser Hinsicht besonders imponierender Befund wurde die „komatöse Magenatonie“ bei schweren Fällen gesehen und auch autoptisch bestätigt. Die nähere Analyse ergab in einem erheblichen Hundertsatz eine Beteiligung der Bauchspeicheldrüse. Insbesondere ließen sich die peritonitisähnlichen Bauchsymptome beim diabetischen Koma auf eine Pankreaserkrankung zurückführen. Die Klärung der gestellten Fragen war nur durch die Zuhilfenahme der Röntgenuntersuchung möglich. Es könnte der Vorwurf erhoben werden, daß das Röntgenstudium des komatösen Diabetikers als eine zu große Belastung für den Kranken ärztlich nicht zu verantworten wäre. Dieser Einwand ist nicht berechtigt, da man sich eventuell mit einer Leeraufnahme des Abdomens begnügen kann. So starben von 9 unter 29 beobachteten Fällen (20 davon wurden geröntgt) 8 infolge einer Komplikation (Endokarditis, Lungentbk., Pneumonie, Bronchopneumonie, Hypernephrom, Pankreasnekrose, Gallenblasenempyem mit Leberabsceß, Cholecystitis mit Bronchopneumonie). Die einzige Patientin, die im Koma infolge Kreislaufschwäche ad exitum kam, wurde erst nach dem Tode geröntgt.

Es war mit der vorstehenden Arbeit beabsichtigt, die Art und Ursache der beim diabetischen Koma vorkommenden Bauchsymptome zu erörtern und zu klären.

XI. Fokalinfektion¹.

Von

K. GUTZEIT und **G. W. PARADE**-Breslau.

Mit 20 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur.	613
Einleitung	642
A. Geschichtliches	642
B. Die Pathophysiologie der Fokalinfektion.	648
1. Die bakterielle Theorie	650
2. Die allergische Theorie	662
3. Die Bedeutung des Organismus bei der Entstehung der Fokalinfektion	668
C. Die Herde	674
D. Die Diagnose der Fokalinfektion	693
E. Die Klinik der Fokalinfektion	704
F. Die Therapie der Fokalinfektion	716
Schluß	721

Literatur.

- ABRAHAMSON: Subakute bakterielle Endokarditis im Anschluß an die Beseitigung fokaler Infektionsherde. Brit. med. J. **1931**, Nr 3678.
- ACKLAND: Die Oralsepsis in Beziehung zu allgemeinen Erkrankungen. Dent. Surgeon. **26**, 684 (1929).
- ACKLAND u. LANG: Die Beziehungen dentaler Sepsis zu Augenkrankheiten. Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. **1923**. Ref. Mschr. Augenheilk. **71**, 847.
- ADAM: Zahn- und Augenleiden. Mschr. Zahnheilk. **1918**, 8.
- ADAMS: Die Folgen eines Falles von Mundinfektion. Dent. Cosmos **76**, 273. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1927 I**, 43.
- ADLER: N. Y. med. J. a. med. Rec. **1905**, 960. Zit. nach STEIN.
- ADLOFF: Zukünftige Behandlungswege der Pulpitis? Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1923**, 653.
- Zur Frage der oralen Sepsis. Festschr. zahnärztl. Inst. Univ. Greifswald 1926.
- Zur Frage der oralen Sepsis, Ziele und Wege der modernen Zahnheilkunde. Berlin: Hermann Meusser 1926.
- Dentale Herdinfektion und konservierende Zahnheilkunde. Erwiderung auf die Ausführungen von WALKHOFF, Zahnärztl. Rdsch. **1928**, H. 29—31, 1371.
- Über Oralsepsis vom Standpunkt der konservierenden Zahnheilkunde. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1088.
- Herderkrankungen des Zahnsystems und Rheumatismus. Rheumatagg. 5.—8. Sept. 1928. — Ther. Gegenw. **1929**, 34.
- Zur Frage der fokalen Infektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1929 I**.
- Standpunkt in der Zahnheilkunde. Auch ein Beitrag zur Lehre von der fokalen Infektion. Zahnärztl. Rdsch. **1929**, H. 46.
- Dentale Herderkrankungen und Allgemeinleiden. Med. Welt **1930**, 464.

¹ Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau. Direktor: Prof. Dr. K. GUTZEIT.

- ADLOFF: Die Lehre von der Herdinfektion. Bemerkungen zu den Ausführungen von GRÄFF. Zahnärztl. Rdsch. **1930**, 2173.
- Über einige grundsätzliche Fragen der modernen Zahnheilkunde und ihre Bedeutung für die Praxis und den Unterricht. Zahnärztl. Rdsch. **1931**, 853.
- Über die Grenzen der Zahnerhaltung. Zahnärztl. Rdsch. **1932**, 758.
- Über die fokale Infektion, ihre Diagnose, Therapie und Prognose. Dtsch. Zahn- usw. Heilk. **1**, 6 (1934).
- Dentogene Herdinfektion. Schr. Königsberg. gelehrte Ges., Naturwiss. Kl. **12**, H. 5 (1935).
- Wurzelspitzenresektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 II**.
- ALBANESE: Herdinfektion. Riv. ital. Stomat. **5**, H. 1 (1936). Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1936 I**, 536.
- ALBERTINI u. GRUMBACH: Beziehungen zur Herdinfektion. Ergebnisse experimenteller Forschung zur Frage der Herdinfektion. Schweiz. med. Wschr. **1938 II**, 1309.
- ALBERTINI: Allgemeine Pathologie und Histologie des Rheumatismus. Schweiz. med. Wschr. **1933 II**, 1181.
- ALFÖDY: Hautkrankheiten, die durch rhinolaryngologische Infektionsherde unterhalten werden. Mschr. Unfallheilk. **69**, 1 (1935).
- Durch rhinologische Infektionsherde aufrechterhaltene Hautkrankheiten. Mschr. Ohrenheilk. **69**, 55.
- ALLAËYS: Rev. belge Stomat. **19**, H. 4/5 (1921). Ref. Z. Stomat. **1922**, 424.
- ALLERHAND: Über die orale Sepsis und ihre Verhütungsmöglichkeiten. Z. Stomat. **1924**, 1 u. 96.
- ALWENS: Das Phänomen des Muskelfibrillierens und zur Kurzwellenprovokation. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1939**.
- ANDERSON: Chronische Fokalinfektion und ihre Beziehung zu Systemerkrankungen. Dominion dent. J. **42**, 121 (1930).
- ANDREI u. RAVENNA: Untersuchungen über Fokalinfektion. I. II. Boll. Ist. sieroter. milan. **13**, 229, 804 (1934).
- ANSPACH: Unser Verhalten bei akuten Infektionsprozessen in der Mundhöhle. Zahnärztl. Rdsch. **1931**, H. 32.
- ANTONIUS u. CZEPA: Über die Bedeutung infektiöser Prozesse an den Zahnwurzeln für die Entstehung innerer Krankheiten. Wien. Arch. inn. Med. **2**, 293 (1921).
- APPLETON: Die bakterielle Kontrolle der Behandlung der periapikalen Infektionen. Polska Stomat. **1931**, H. 4—6. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1932 I**, 100.
- ARKLE: Einige Beziehungen zwischen Augen und Zähnen. Dent. Rec. **50**, 198 (1930).
- ASCHOFF: Der appendizitische Anfall. Berlin 1930.
- Über die Ursachenforschung der Myokarditis rheumatica. Rheumaprobleme, Bd. III. 1934.
- Über den spezifischen infektiösen Rheumatismus. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1597.
- Das Allergieproblem vom Standpunkt des pathologischen Anatomen. Med. Welt **1937**, 1023.
- ASMUS: Zahn und Auge. Mbl. Augenheilk. **74**, 515 (1925).
- ASSMANN: Die praktische Bedeutung der Lehre von der fokalen Infektion. Wien. klin. Wschr. **1939 I**.
- AUERBACH: Parodontose und Fokalinfektion. Zahnärztl. Rdsch. **1931**, H. 46.
- AUSTIN u. COOK: Bacteriological study of normal vital teeth. J. amer. dent. Assoc. **16**, 894 (1929).
- BAATZ: Über die Erkennung und Behandlung rheumatischer Erkrankungen. Med. Welt **1934**, 1329, 1402.
- BABCOCK: Local mouth infections, their system. effects and treatment. N. Y. med. J. a. med. Rec. **1916**. Ref. Zbl. inn. Med. **38**, 606.
- BACK: Über die Beziehungen chronisch-septischer Zahnaffektion und zu den Erkrankungen des Auges. Z. Stomat. **1927**, H. 12.
- BAGNALL: Beziehungen zwischen fokaler Infektion und Allgemeinleiden. Amer. dent. Surgeon **1926**, H. 4.
- BALL: Oral-sepsis in relation to rheumatic disease. J. State Med. **35**, 9 508.
- BALTERS: Zur Diagnose und Therapie der fokalen Herde im Mund-, Zahn- und Kieferbereich. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1251.

- BARBER und ROBERTS: The relationship of dental infection to diseases of the skin. Amer. dent. Surgeon **24**, 480 (1927).
- and ZAMORA: Alopecia areata. Brit. J. Dermat. **33**, 1 (1931).
- BARTELS: Zahn und Auge. Mbl. Augenheilk. **74**, 515 (1925).
- BASSART: Ein Fall von Oralsepsis in Verbindung mit einer Blasenaffektion. Cuba odont. **4**, 142 (1929).
- BAUMGARTEN: Dentale Infektion. Klin. Wschr. **1937 I**, 972.
- BAZANT: Die Fokalinfektion in der konservierenden Zahnheilkunde. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **1937**, 2142.
- BECK: Ein Beitrag zur Frage des Zusammenhanges von Herdinfektion und Allgemeinerkrankungen. Zbl. Bakter. Orig. **125**, 385 (1933).
- BEHRENROTH: Über fokale Infektion. Med. Welt **1935**, 1002.
- BENEDICT: Wert der Zahnuntersuchungen in der Behandlung der Augenerkrankungen. Amer. J. Ophthalm. **3**, 860 (1920). Ref. Mbl. Augenheilk. **86**, 151.
- BESDZIEK: Ergebnisse bakterieller Untersuchungen an 37 Fällen von tonsillogener Fokalinfektion und klinische Beobachtung dieser Fälle. Diss. Breslau 1936.
- BERGER: Die fokale Infektion als Problem der Allergie. 51. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1939.
- BERNHARDT: Zur Frage der Fokalinfektion und der „elektiven Lokalisation“. Z. klin. Med. **117**, 158 (1931).
- BERSAQUES u. BÉRAT: Zur Pathogenese des Rheumatismus. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 67.
- BESELIN: Iritis durch eitrige Mandelpfröpfe und Zahnerkrankungen. Mbl. Augenheilk. **80**, 501 (1928).
- BEST: Tonsillektomie bei akuter diffuser Glomerulonephritis. Zbl. inn. Med. **1936**, 841.
- BETHGE: Inaug.-Diss. Breslau 1939.
- BICHLMAYR: Diagnose und Therapie der Fokalinfektion im Mund-, Zahn- und Kieferbereich. Klin. Wschr. **1939 I**, 623.
- BIELING: Herdinfektion und Immunität. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 438.
- BILLINGS: Chronic infectious endocarditis. Arch. int. Med. **4**, 409 (1909).
- Chronic focal infections and their reaction to Arthritis and Nephritis. Arch. int. Med. **9**, 484 (1912).
- Chronical focal infection as a causative factor in chronic arthritis. J. amer. med. Assoc. **61**, 819 (1913).
- Clinical aspect and medical management of arthritis deformans. Med. J. a. Rec. **25**, 11 (1914).
- Focal Infections: its broader application in the etiology of general disease. J. amer. med. Assoc. **63**, 899 (1914).
- Systemic disease of focal Origin. FORCHHEIMERS Therapie, Bd. 5, S. 169. 1914.
- Focal infection. New York u. London: Appleton & Co. 1921.
- BILLINGS, DAVIS and GILNER: Focal infections. Its broader application in the etiology of general diseases. J. amer. med. Assoc. **63**, 899 (1914).
- BINGOLD: Die Tonsillen als Eintrittspforte und Sitz der Erkrankung bei Lymphogranulomatose. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 338 (1938).
- Septische Erkrankungen. Neue deutsche Klinik, Bd. 9, S. 750.
- BIRCHER: Erfahrungen und Gedanken in der Frage der dentalen Herdinfektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**.
- BIRKHAUG: Rheumatic fever; bacteriological studies of non methemoglobin forming streptococci with special reference to its saluble toxinproduction. J. inf. dent. **1927**, 549.
- BJERRUM: Studien über Augenaffektionen dentalen Ursprungs. Rev. odont. **52**, 161 (1931).
- BJÖRN-HANSEN: Über Fokalinfektion. Das Blutbild und die Senkungsgeschwindigkeit bei „rheumatischen“ Muskel- und Gelenkleiden. Acta med. scand. (Stockh.) **77**, 242 (1931).
- Über fokale Infektion. Norsk. Mag. Laegevidensk. **93**, 387, 401 (1931).
- BLEICHSTEINER: Müssen wurzelranke Zähne bei Verdacht auf Herderkrankung unbedingt entfernt werden? Z. Stomat. **1937**, 1577.
- BLUM: Keratitis associated with dental caries. Ref. Mbl. Augenheilk. **58**, 1 (1917).
- Die Bedeutung der fokalen Infektion. Amer. dent. Surgeon **1927**, H. 3. — Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 398.

- BOENHEIM: Die Parodontose als Symptom innerer Krankheiten. *Med. Welt* **1929**, H. 19.
 — Innere Sekretion und Zahnheilkunde. *Soz. Med.* **1928**, H. 11.
- BÖHRINGER: Gaumenmandeln und Zähne als Ursache von Allgemeinfektionen. *Zahnärztl. Rdsch.* **1937**, 514.
- BÖTTNER: Fokale Infektion. Diskussionsbemerkung. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 1071.
 — Über grundsätzliche Fragen zur Ätiologie, Prophylaxe und Therapie des sog. Rheumatismus. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 308.
 — Zur fokalen Infektion. *Kongreßbl. inn. Med.* **1930**, 475.
- BOHN: Die Bedeutung des Fokalinfektes für Störungen der peripheren Kreislaufregulation. *Zbl. inn. Med.* **1939**, H. 13.
- BOTTYAN: Herdinfektion und stomatogene Allergisierung. *Z. Stomat.* **1938**, H. 4.
- BOUSQUET: Der Zusammenhang zwischen dentalen Infektionsherden und dem Organismus. Wahrheit oder Übertreibung? *Semaine dent.* **1930**, 855.
- BOULLAUD: Zit. nach BARBIER: *Nouveau Traité Méd.* **2**, 733 u. F. KLINGE: *Erg. Path.* **27** (1933).
- BRAILSFORD: Über die Bedeutung der Radiographie bei der Diagnose der dentalen Sepsis. *Amer. dent. Surgeon* **1928**, H. 8.
- BRADBURN: Oral sepsis simulating HENOCHS purpura. *Brit. med. J.* **1914**, 525. Ref. *Kongreßbl. inn. Med.* **10**, 185 (1914).
- BRANDT: Fokalinfektion. Ref. *Mschr. Zahnheilk.* **49**, 852 (1931).
- BRENNESEN: Oralsepsis und ihre Verhütung auf Grund der in den letzten 4 Jahren erschienen Arbeiten. *Przegl. dentyst. (poln.)* **8**, 203 (1928).
- BRIASCO: Beitrag zum Studium der dentalen Fokalinfektion. *Ann. clin. Odont.* **1932**, H. 6.
- BRODERICK: Die Beziehungen der Arthritis zur dentalen Sepsis. *Dent. Health* Juni 1937. Ref. *Zahnärztl. Rdsch.* **1937**, 1766.
 — Die Beziehungen zwischen Oralsepsis und Geisteskrankheiten. Ref. *Zahnärztl. Rdsch.* **1937**, 1893.
 — Fokalinfektion. Ref. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1938 I**, 236, 287.
- BRÜGGEMANN: Über orale Sepsis. *Z. Laryng. usw.* **16**, 443 (1928).
- BRUGSCH u. GRUNKE: Akute Kreislaufschwäche bei Infektionskrankheiten. *Med. Klin.* **1929 II**, 1264.
- BRUNNER: Ein Beitrag zur Lehre von der tonsillären Herdinfektion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 490 (1936).
 — Gramnegative anaerobe Stäbchen, insbesondere *Bacillus funduliformis* bei dentalen Infektionen und ihre klinische Bedeutung. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* **48**, H. 4 (1938).
- BRUNN: Allergische Arthritis und Myokarditis. *Virchows Arch.* **303**, 524 (1939).
- BRYAN: Das Problem der fokalen Infektion. *Amer. dent. Surg.* **1926**, H. 9. Ref. *Zahnärztl. Rdsch.* **1927**, 631.
- BUCHHOLZ: Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen bei banalen Infekten. *Med. Klin.* **1934 I**, 625.
- BUCK: Die Beziehungen infizierter Zähne zu Augenerkrankungen. *J. amer. dent. Assoc.* **1927**, H. 3. Ref. *Zahnärztl. Rdsch.* **1928**, 441.
- BÜRGER: Unsere Erfahrungen mit der Tonsillektomie. *Med. Klin.* **1935 I**, 238.
- BUETTNER: Über Tuberkulose und dentale Herderkrankungen. *Korresp.bl. Zahnärzte* **1933**, 256.
- BUGGE: Über dentale Sepsis, ihre zahnchirurgische Behandlung mit Bemerkungen über die Symptome, beleuchtet durch einen Fall mit letalem Ausgang. *Norsk Tandlaegefor. Tid.* **1937**, 10. Ref. *Zahnärztl. Rdsch.* **1938**, 1120.
 — Die Erhöhung der Körpertemperatur bei chronischen Zahninfektionen. *Prädentium* **1937**, 201.
 — u. FRIMANN-DAHL: Über Wurzelcysten im Sinus maxillaris, ihre röntgenologische Diagnose und ihre Darstellung mittels Röntgenkontrastmittel. *Norsk Tandlaegefor. Tid.* **1938**, H. 3.
- BUJADOUX: Worin bestehen die Beziehungen zwischen Auge und Zahn? *Province dent.* **1932**, 133.
- BULLEID: Dentale Sepsis und ihre Beziehungen zu Geisteskrankheiten. *Brit. dent. J.* **51**, 1221 (1930). Ref. *Mschr. Zahnheilk.* **49**, 852 (1931).
- BURBANK: A study of streptococcus in the etiology of arthritis. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **5**, 176 (1921).

- BURNS: Die Beseitigung der oralen Infektion mit einem Fall von perniziöser Anämie, gefolgt von unmittelbarem und anhaltendem Verschwinden der Symptome. Dent. Cosmos 1926. Ref. Zahnärztl. Rdsch. 1927, 586.
- CAHN: Oralerkrankungen und innere Medizin. Korresp.bl. Zahnärzte 1931, 406.
- CALARESE: Herdinfektion. Rass. internat. Clin. 1933, 417. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. 1934 I, 186.
- CALMAC: Dental sepsis. J. amer. med. Assoc. 62, H. 2 (1914).
- CAPON: Beobachtungen über die Folgen der Mundsepsis bei Kindern. Dent. Rec. 1928, H. 4. Ref. Zahnärztl. Rdsch. 1928, 1724.
- CASTEX: Fokalinfektion. Rev. Odontologia 9, 795 (1930). Ref. Mschr. Zahnheilk. 49, 345.
- CHAMBERLAIN: Die Beziehungen zwischen Zahninfektionen und anderen Systemerkrankungen. Dent. Cosmos 1926, H. 7. Ref. Zahnärztl. Rdsch 1927, 586.
- CHATELLIER: Linksseitige periphere Facialisparesie wahrscheinlich dentalen Ursprungs. Revue de Stomat. 1931, H. 2.
- CHAVASSE: Beziehungen zwischen Augenleiden und Zahnheilkunde. Dent. Rec. 51, 193 (1931). Ref. Mschr. Zahnheilk. 49, 991 (1931).
- CHINI: Beiträge zum Studium der Granulombildung durch Streptokokken bei experimenteller Fokalinfektion. Sperimentale 88, 440 (1934).
- Klinische Beobachtungen zur Mandelpathologie. Policlinico 43, 309 (1936). Ref. Z. Rheumaforsch. 1938, 115.
- Di alcuni rapporti morbosi tra tonsillite e miocardio. Rass. Med. 1938, H. 1—3.
- CHINI u. CORELLI: Ann. clin. Odont. 13, H. 2 (1936).
- CHRIST: Zur Lehre von der fokalen Infektion. Zahnärztl. Rdsch. 1928, 762, 862.
- Zur Kasuistik der „dentogenen“ und „neurogenen“ Ekzems. Dermat. Zbl. 1914, 98.
- CHRISTOPHE: Zit. nach LEHMANN. Rev. belge Stomat. 1921, Nr 10/11.
- CITRON: Die Tonsillen als Eingangspforte für Infektionen. Dtsch. med. Wschr. 1920 I, 340.
- Die Parodontosen als Symptom von endokrinen und Stoffwechselstörungen. Z. klin. Med. 108, 331 (1928).
- Dentaler Fokus und Neuritis. Dtsch. med. Wschr. 1929 II, 2139.
- Untersuchungen über die allgemein-medizinischen Bedingungen der Parodontoseentstehung. Med. Klin. 1929 II, 1419.
- Die Bedeutung oraler Erkrankungen für die interne Medizin. Med. Welt 1930, 466.
- Herdinfektion und Rheumatismus. Bemerkungen zum Vortrag von GUDZENT. Med. Klin. 1930 II, 909.
- Die fokale Infektion als Ursache von Allgemeinkrankheiten. Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 1931, H. 8, 851.
- Das Parodontoseproblem. Zahnärztl. Fortbildg 1931, 208.
- Zahnkrankheiten und ihre Bedeutung für die innere Medizin. Neue deutsche Klinik, Bd. 10, S. 738. 1933.
- CLAUS: Vom Munde und Schlunde ausgehende septische Erkrankungen und ihre Behandlung. Med. Klin. 1929 I, 457.
- COLOMBET: Fazialisparese dentalen Ursprungs. Province dent. 1931, H. 3. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. 1932 I, 50.
- COLYER: Über Rheumatismus, Kieferinfektion und zahnärztliche Hilfe. Amer. dent. Surgeon 1928, H. 4.
- CONTA: Untersuchungen über Polyarthrits und Herdinfektion. Klin. Wschr. 1930 II, 2140.
- COOK: Focal infection and elective lokalization in the experiment. of chronic ulc. colitis. Zit. nach BERNHARDT: Z. klin. Med. 117, 158 (1931).
- COURTIS: Augenstörungen dentalen Ursprungs. Ref. Mbl. Augenheilk. 76, 754 (1926).
- Bilaterale exsudative Chorioiditis dentalen Ursprungs. Ref. Mbl. Augenheilk. 80, 843 (1928).
- CROWE: ROSENOWS hypothesis of elective lokalizat. Ann. PICKETT-THOMSEN Res. Labor. 4, 445 (1929).
- CSERNYEI: Anakorese und anakorische Wirkung der periapikalen Entzündungen. Dtsch. zahnärztl. Wschr. 1936 II, 1478.
- CURSCHMANN: Beziehungen entzündlicher Mandelaffektionen zu Infektionskrankheiten. Münch. med. Wschr. 1910 I, 284.
- CURTJUS, DIEKER u. WIRTH: Die Tonsillektomie bei Endokarditis. Münch. med. Wschr. 1934 I, 89.

- DAHINTEN: Inwiefern kommen kariöse Zähne als Eingangspforte für Infektionen in Frage? Diss. Würzburg 1921.
- DALAND: Lymphocytosis as diagnostic sign of chronic periapical dental infection in adults. J. amer. med. Assoc. **77**, 1308 (1921).
- DANYI: Die Rolle der peripheren Kreislaufstörungen für die Ätiologie verschiedener Arthritiden. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 1188.
- DAVIS: Bacteriological and experimental observations of focal infection. Arch. int. Med. **9**, 505 (1912).
- u. WEISS: Rheumatische Herzerkrankungen. Amer. Heart J. **8**, 182 (1932).
- DELBANCO: Eine hygienische Forderung. Dtsch. Med. ztg **1900**, H. 84, 997.
- Zur Geschichte der Fokalinfektion. Dermat. Wschr. **1929 II**, 2015.
- Herdinfektion. Kongreßbl. inn. Med. **1930**, 487.
- Zur fokalen Infektion. Med. Welt **1930**, 963.
- Zur Therapie des Heufiebers. Med. Welt **1933**, 562.
- DENECKE: Über den Zusammenhang zwischen chronischer Sepsis und BIERMERScher Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **1924 II**, 1364.
- DEPISCH: Über orale Sepsis. Seuchenbekämpfung **1929**, 94.
- DERMANN: Zahninfektion als Ursache von Allgemeinerkrankungen. Zahnärztl. Rdsch. **1929**, 581.
- u. CHRIST: Zahninfektion als Ursache von Allgemeinerkrankungen. Z. ärztl. Fortbildg **1928** 717.
- DEUTSCH: Interrelation between eye, ear, nose and tooth, with presentation of cases. Ref. Mbl. Augenheilk. **65**, 453 (1920).
- DEWEY: Affections of the eye, from diseased teeth in their relation to the lymphitic system. Ref. Mbl. Augenheilk. **65**, 613 (1920).
- DIAMANTOPOULOS: Fokalinfektion. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 184.
- DIEHL u. HEINICHEN: Physische Beeinflussung allergischer Reaktionen. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1008.
- DIETRICH: Die Entzündung der Gaumenmandeln. Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1449.
- Das pathologisch-anatomische Bild der chronischen Tonsillitis. Z. Hals- usw. Heilk. **1922**, H. 3/4, 429.
- Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen und ihre pathologisch-anatomischen Äußerungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1925**, 180.
- Endothelreaktion und Thrombose. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 272.
- DIXON: Über eine vollständige zahnärztliche Diagnostik von oralen Infektionsherden. Dent. Cosmos **71**, 895 (1929).
- DOERR: Die latenten Infektionen. Berlin: Julius Springer 1931.
- DOMAGK: Pathologisch-anatomische Beobachtungen über Anaphylaxie. Verh. dtsh. path. Ges. **1925**, 280.
- u. NEUHAUS: Die experimentelle Glomerulonephritis. Virchows Arch. **264**, 522 (1927).
- DONGEN: Über den Zusammenhang von Krankheiten im Munde und im übrigen Körper. Z. Stomat. **32**, 273.
- DORRANCE: Mundchirurgische Klinik: Fokalinfektion. Dent. Cosmos **1928**, H. 4. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 1814.
- DOYLE: Focal infection in teeth. Amer. J. Psychol. **8**, 915 (1929).
- DUCK: Oral sepsis. Brit. dent. J. **48**, 563 (1927).
- DUKE: Oral sepsis in its relationship to systemic disease. St. Louis: C. V. Mosby Co. 1918.
- DUMONT: Beitrag zu Augenaffektionen dentalen Ursprungs. Province dent. **1932**, 235. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1933 I**, 196.
- DRIAK: Entzündliche Erkrankungen im Bereiche des Zahnsystems bei Nierenkrankheiten. Arch. klin. Chir. **160**, 527 (1930).
- DWORETZ: Zur Frage über den Zusammenhang der Augenleiden und der Erkrankung der Nebenhöhlen und der Zähne. Ref. Mbl. Augenheilk. **76**, 903 (1926).
- EASBY u. ROESLER: Veränderungen der S-T-Strecke des Ekg. bei akutem Rheumatismus. Ann. int. Med. **8**, 46 (1934).
- EDERER u. ZARDAY: Über dauernde Myokardschädigung nach Infektionskrankheit. Mschr. Kinderheilk. **72**, H. 5/6 (1938).
- EIGLER: Was wissen wir heute von der Bedeutung der Gaumen- und Rachenmandeln? Klin. Wschr. **1936 I**, 806.

- EINHORN: Oralsepsis. From the viewpoint of the gastroenterologist. *Dent. Digest* **30**, 883 (1924).
- ELKEN: Ergebnisse der Tonsillektomie. *Med. Welt* **1935**, 1110.
- ENDEMANN: Aufgaben des Zahnarztes bei der Bekämpfung des fokalbedingten Rheumatismus. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1938 I**, 2.
- ENGMANN: Orale Fokalinfection in Beziehung zu Hautkrankheiten. *Dent. Cosmos* **1926**, H. 7, 676.
- ENROTH: Zahnkrankheiten und Auge. *Ref. Zahnärztl. Rdsch.* **1937**, 746.
- ENTIN: Zur Frage der Pathogenese der marginalen Parodontitis. *Mschr. Zahnheilk.* **1930**, H. 8.
- EPSTEIN: Zur Frage der oralen Sepsis. *Z. Stomat.* **1929**, 1144.
- ERCKLENTZ: Fokale Infektion als Ursache von allgemeinen Leiden, deren Entstehung oder Verschlimmerung. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 467.
- ERVIN: Einige klinische Beobachtungen über orale Fokalinfection. *J. amer. dent. Assoc.* **16**, 68 (1929).
- ETCHERES: Überleitungsstörungen bei rheumatischen Herzerkrankungen im Kindesalter. *Prensa méd. argent.* **32**, 820 (1936).
- EULER: Periapikale Herde in ihrer Bedeutung für die fokale Infektion. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1927**, 683.
- Die Gefahren der Wurzelkrankungen für den Gesamtorganismus. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1927 I**, S. 363.
- Die Pulpapathologie als Grundlage für die Wurzelbehandlung. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1929 I**.
- Möglichkeit und Grenzen der Zahnerhaltung bei Pulpaerkrankungen und ihren Folgezuständen. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1930 I**, 15.
- Die „orale“ Sepsis, eine zahnärztliche, eine ärztliche und eine soziale Frage. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1930 I**.
- Der Gebißverfall als Ausdruck einer Fehlerernährung. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1939**.
- u. MEYER: Pathohistologie der Zähne. München: F. F. Bergmann 1927.
- EVERS: Zahnbeschwerden in der Schwangerschaft mit besonderer Berücksichtigung ihrer Behandlung. *Dent. Rec.* **50**, 193 (1930).
- Bäderbehandlung rheumatischer Erkrankungen. *Med. Welt* **1936**, 1173.
- Ischias und Fokalinfection. *Med. Welt* **1937**, H. 20.
- EXNER: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen als Ursache von allgemeinen Erkrankungen. *Korresp.bl. Zahnärzte* **1927**, 36.
- EYERLEN: Zit. nach WORMS.
- FABIAN: Pulpalose Zähne als Eingangspforte für infektiöse Allgemeinerkrankungen. *Diss. Breslau* 1926.
- FAHR: Die rheumatische Granulomatose (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosa specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen. *Erg. inn. Med.* **54**, 357 (1938).
- FAHSEL: Chronische Angina. *Med. Welt* **1936**, 305.
- Die chronische Mandelentzündung. *Münch. med. Wschr.* **1937 II**, 1369.
- Herdinfektion von den Mandeln und innere Krankheiten. *Zahnärztl. Rdsch.* **1934**, 1103, 1149.
- FALTA: Sepsis bei okkulten Zahnwurzelhautentzündungen. *Wien. klin. Wschr.* **1919 I**.
- Diskussion zum Vortrag von ROSENOW. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**.
- u. DEPISCH: Über interne Komplikationen nach Tonsillektomie und Wurzelspitzenresektion. *Wien. klin. Wschr.* **1923 II**.
- FARRIS: Fokale Infektion. *Dominion dent. J.* **38**, 20 (1926).
- FEILER: Die stomatogene Herdinfektion und die zahnärztliche Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**.
- FEIN: Die Tonsillen als Einbruchspforte für Infektionen und die Indikation für radikale Tonsillenexstirpation. *Med. Klin.* **1923 I**.
- FELDMANN: Zur Lehre von der oralen Sepsis. *Mschr. Zahnheilk.* **1929**, 847.
- u. TRACE: Subakute bakterielle Endokarditis nach Entfernung von Zähnen und Tonsillen. *Ann. int. Med.* **11**, 2124 (1938).

- FINLAND, ROBEY u. HEYMANN: Wirkungen der Tonsillektomie auf das Vorkommen und den Verlauf des akuten Rheumatismus. *Amer. Heart J.* 8, 343 (1933).
- FINLAY: Vom Zahn ausgehende Sepsis und ihr Verhalten zu Augenkrankheiten. *Ref. Zbl. Hyg.* 4, 40 (1923).
- FISCHER, A.: Fortschritte auf dem Gebiete der rheumatischen Gelenkerkrankungen. *Klin. Wschr.* 1929 I, 889, 938.
- C. H.: Die Wurzelspitzenresektion als Therapie bei der fokalen Infektion. *Dtsch. Zahn- usw. Heilk.* 5, 624 (1938).
- G.: Über den therapeutischen Wert der Tonsillektomie bei inneren Erkrankungen. *Vortr. med.-wiss. Verein Tübingen*, 13. Mai 1929.
- L.: Die Tonsillektomie bei inneren Krankheiten. *Z. klin. Med.* 111, 688 (1929).
- M. H.: Infektionen der Mundhöhle und Allgemeinerkrankungen. *Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff* 1921.
- -SCHICK: Zur Bakteriologie der Polyarthrits rheumatica. *Klin. Wschr.* 1933 II, 1214.
- FISCH: Die WALKHOFFSche Wurzelbehandlung und der Streit um die dentale Fokalinfektion. *Korresp.bl. Zahnärzte* 1930, H. 9.
- FLEISCHER: Zahn und Auge. *Mbl. Augenheilk.* 74, 515 (1925).
- FLOHR, E. u. W. FLOHR: Fokale Infektion. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 1930, 494.
- Ein Beitrag zur Herdinfektion. *Zahnärztl. Rdsch.* 1934, 793.
- FORSTER: Ulvirbestrahlung nach chirurgischer Entfernung von Fokalherden. *Dtsch. zahn- ärztl. Wschr.* 1939 I.
- FRÄNKEL: Über die Bedeutung der fokalen Infektion für urologische und gynäkologische Erkrankungen mit einigen Allgemeinbetrachtungen. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* 1933 I, 332.
- FRANKE: Klinische Stellungnahme zur Frage der dentalen Fokalinfektion. *Dtsch. med. Wschr.* 1929 I, 1033.
- FRENZEL: Senator und die „fokale Infektion“. *Zahnärztl. Rdsch.* 1934, 677.
- Wer hat als erster auf die Fokalinfektion verwiesen? *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* 1934 I, 340.
- FREUND: Die fluktuierende Streptokokkeninfektion. *Z. klin. Med.* 108, 289 (1928).
- u. BERGER: Über Befunde von Streptokokken im Blut. *Dtsch. med. Wschr.* 1924 I, 625.
- FREUNDLICH: Zur Kenntnis der akuten infektiösen Myokarditis. *Klin. Wschr.* 1930 I, 115.
- Über isolierte, diffuse, interstitielle Myokarditis. *Z. klin. Med.* 133, 768 (1938).
- FRIEDEMANN: Bakteriologische Topodiagnostik der Sepsis. *Münch. med. Wschr.* 1929 II, 1323.
- Über Pyämie und Sepsis. *Dtsch. med. Wschr.* 1930 I, 135.
- FRIEDMANN: Die Beziehungen der Herdinfektion zur Geburtshilfe. *Dent. Outlook* 13, H. 2 (1926). — *Ref. Zahnärztl. Rdsch.* 1927, 587.
- u. LUKES: Die Wirkung fokaler Infektionsherde auf entfernte Zustände im menschlichen Organismus. *Dent. Outlook* 13, H. 7 (1926). *Ref. Zahnärztl. Rdsch.* 1928, 395.
- FRIEDRICHOWSKY: Die Behandlung des Gebisses bei Fokalinfektion. *Z. Stomat.* 1937, H. 7. *Ref. Zahnärztl. Rdsch.* 1937, 1603.
- FRÖHLICH: Über lokale gewebliche Anaphylaxie. *Z. Immunforsch.* 20, 476 (1914).
- FUSS: Hautkrankheiten und Fokalinfektion. *Münch. med. Wschr.* 1937 I, 678.
- GALLWAS: Beobachtungen über das Verhalten dentogener Fokalherde beim Gebrauch von Mineralbädern und Moorbädern. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* 1938 I, 1140.
- GATZWELER: Erfahrungen über Muskelfibrillieren und Herdsanierung bei rheumatischen Erkrankungen. 26. Tagg nordwestdtsh. Ges. inn. Med. 28./29. Jan. 1938. *Ref. Zbl. inn. Med.* 1938, 539.
- GEBHARDT: Frühsymptome rheumatischer Gelenkerkrankungen. *Med. Welt* 1935, 1345, 1431.
- GEHLEN: Neuere Erkenntnisse auf dem Krankheitsgebiet der primär-chronischen Polyarthrits und ihre Auswertung für die Therapie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 1937, 377.
- Rheumaprophylaxe und Rheumafürsorge. *Z. Rheumaforsch.* 1938, 404.
- Über Fokusdiagnose. *Münch. med. Wschr.* 1939 I, 197.
- Fokusdiagnose, Kritik der Herdsanierungsbehandlung und deren praktische Ausgestaltung einer Rheumaprophylaxe. *Klin. Wschr.* 1939 I.
- GERIGK: ZENKERSche Muskeldegeneration nach Angina und Gelenkrheumatismus. *Dtsch. med. Wschr.* 1938 I, 192.
- GERLACH: Studien über hyperergische Entzündung. *Virchows Arch.* 247, 294 (1923).
- Neue Versuche über hyperergische Entzündung. *Verh. dtsh. path. Ges.* 1925, 272.

- GÉRONNE: Über die neuen Anschauungen beim Rheumatismus und ihre Bedeutung für die Klinik. *Balneologie* **1936**, 29.
- Rheumatismus und Allergie. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**.
- GIBIER u. RAMBAUD: Die Bedeutung der fokalen Infektion bei gewissen Psychosen. *Rev. odont.* **1932**, 565. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1933 I**, 146.
- Herdinfektion bei Geistesstörungen. *Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1937 I**, 90.
- GILMER: Chronic oral infections. *Arch. int. Med.* **9**, 499 (1912).
- GINS: Das Problem der sog. „fokalen Infektion“. *Fortschr. Zahnheilk.* **2**, 306 (1926).
- Neuere Ergebnisse der Bakteriologie der Mundhöhle. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1933 I**, 537.
- Allgemeine Bakteriologie der Mundhöhle. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1933 I**, 995.
- Fokale Infektion. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1503.
- Das Problem der fokalen Infektion vom Standpunkt des Bakteriologen aus. *Zahnärztl. Rdsch.* **1939**, H. 13.
- GIORDANO and BARNES: Bacteria recovered at postmortem with special reference to selective localization and focal infection. *J. Indiana State med. Assoc.* **1922**, 1.
- GOLDBERG: Die dentale Infektion und ihre Beziehungen zu allgemeinen Leiden. 10jährige Betrachtungen. *Ref. Z. Rheumaforsch.* **1938**, 269.
- GOLDENBERG: Fokale Infektion vom zahnärztlichen Standpunkt aus. *Dent. Cosmos* **73**, 506 (1931).
- GOLDMANN: Die Behandlung der Zähne als Eingangspforte für allgemeine Erkrankungen. *Ärztl. Rdsch.* **1930**, H. 2.
- GOLOWANOWA, GROSSE u. SCHILZOW: Einige Beobachtungen über die Veränderungen des Blutbildes bei apikalen Granulomen und Zysten. *Z. Stomat.* **1931**, H. 1/2. *Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1932**.
- GOODBY: Zit. nach ALLAËYS.
- GRAB: Mangelkrankheiten und Zahnheilkunde. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1937 I**, 830.
- GRABNER: Herdinfektion und dentale Herdinfektion. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 972.
- GRABOWSKY: BECHTEREWSche Krankheit und Herdsanierung. *Landarzt* **1938**, H. 4.
- GRAEFF: Die Zahnpulpa bei Allgemeinerkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 I**, 40.
- Wechselbeziehungen zwischen Zahn- und Allgemeinleiden. *Med. Klin.* **1923 I**, 950.
- Die pathologische Anatomie und Pathologie des Rheumatismus infectiosus. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 408, 738.
- Die Angina rheumatica in zahnärztlicher Betrachtung (Peritonsillitis rheumatica). *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1753.
- Primäreffekt und Invasionsstelle beim Rheumatismus infectiosus specificus. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 603.
- Infektionskrankheiten mit Rheumasymptomen in der Lehre von der fokalen Infektion. *Rheumaprobleme*, Bd. 2, S. 79. 1931.
- Der Primäreffekt des Rheumatismus infect. spec. *Zbl. Path. Erg.-H.* **52**, 216, 251 (1931).
- Die Rheumasymptome und der Rheumatismus infectiosus specificus als selbständiges Krankheitsbild. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 1195.
- Rheuma und rheumatische Erkrankungen. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936.
- GRAHE: Tonsillen und Rheuma. *Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfg* **1930**, H. 5.
- GRAVES: Teeth sepsis and metal disorders. *J. ment. Dis.* **73**, 563 (1927).
- GRIEBEL: Über den Einfluß der Milz auf allergische Zustände. *Arch. Ohr- usw. Heilk.* **140**, 101 (1936).
- GRIFFITH: Die Funktion der Mandeln. *Lancet* **1937 I**, 723.
- GROSS: Praktische Gesichtspunkte zur dentalen Herdinfektion. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1930**, H. 21.
- GRÜNBERG: Fokalinfektion und Zahnheilkunde. *Zahnärztl. Rdsch.* **1930**, 77.
- GRUMBACH: Bakteriologie und Biologie der pyogenen Infektionen. *Schweiz. med. Wschr.* **1931 II**, 1220.
- Die Stellung der Herdinfektion im Rahmen der allgemeinen Infektionslehre. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* **43** 535 (1933).
- Herdinfektion. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 409.
- Die Lehre von der fokalen Infektion. *Erg. Hyg.* **15**, 442 (1934).

- GRUMBACH: Die Stellung der Herdinfection im Rahmen einer allgemeinen Infektionslehre. Verh. 9. Internat. Zahnärztekongr. **1936**, 3.
- Diagnostische und therapeutische Probleme der Herdinfection. Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 169.
- u. ALBERTINI: Ergebnisse experimenteller Forschungen zur Frage der Herdinfection. Schweiz. med. Wschr. **1938 II**, 1309.
- — Die experimentelle Streptokokkeninfection und ihre Beziehungen zur Herdinfection. Erg. Path. **33**, 314 (1937); **34** (1937).
- GRYTHE: Die fokale Infektion und die aus dieser Lehre sich ergebenden Leitsätze für die Behandlung der erkrankten Pulpa. Ref. Mschr. Zahnheilk. **49**, 345 (1931).
- GÜRICH: Über die Beziehungen zwischen Mandelerkrankungen und Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wschr. **1904 II**, 2089.
- Der Gelenkrheumatismus, sein tonsillärer Ursprung und seine tonsilläre Heilung. Diss. Breslau 1905.
- Die tonsilläre Radikaltherapie des Gelenkrheumatismus. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1905**, 418.
- Der Gelenkrheumatismus, sein tonsillärer Ursprung und seine tonsilläre Heilung. Breslau: Woywod 1905.
- Zit. nach STEIN. Wien. klin. Rdsch. **1905**, H. 39/40.
- GUNDEL: Bakteriologie und Klinik seltener Streptokokkeninfektionen. Dtsch. Arch. klin. **168**, 129 (1930).
- Die Tonsillen als Nährböden für Bakterien und die Ätiologie der Tonsillinfektion. (Kritische Bemerkungen zur Ätiologie der Tonsillinfektion.) Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1753.
- GUNDERSEN: Psoriasis, eine Folge dentaler Herdinfection. Dermat. Wschr. **1931 I**, 17.
- GUSSRICOLAS: Die therapeutische Bedeutung der Diathermie und Aktinotherapie bei dentalen und peridental Affektionen. Rev. odont. **1932**, 405.
- GUTZEIT: Durchblutungsstörungen des Herzmuskels und des Gehirns in ihrer Abhängigkeit von der Herdinfection. Med. Klin. **1937**, S. 721, 757.
- Zur Frage der dentalen Infektion und ihrer Diagnosestellung durch die Kurzwellenprovokation. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 164.
- Zur Frage der dentalen Infektion und ihrer Diagnosestellung durch Kurzwellenprovokation der Zähne. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 180.
- u. KÜCHLIN: Beitrag zu dentalen Infektion und ein neuer Weg zu ihrer Diagnosestellung durch Kurzwellenprovokation. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 1047.
- — Beitrag zur dentalen Infektion und ein neuer Weg zu ihrer Diagnosestellung durch Kurzwellenprovokation. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1937 I**, 625.
- u. BETTGE: Sind die Einwände gegen die Kurzwellenprovokationsmethode von GUTZEIT und KÜCHLIN stichhaltig? Klin. Wschr. **1939** im Druck.
- GYSI: Zit. nach WEISER.
- HAAG: Untersuchungen über allergische Krankheiten. Klin. Wschr. **1933 I**, 1091.
- Allergische Krankheiten. Jb. allerg. Krkh. **1** (1937).
- Med. Welt **1937**, 1186.
- HABEDANK: Das Ergebnis der Tonsillektomie im Urteil des Patienten. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1693.
- HADEN: Elective localization in eye of bacteria from infected teeth. Arch. int. Med. **1923**, 823.
- Dental infection and systemic disease. Dent. Items **47**, H. 4 (1925).
- Experimental evidence of the relation of dental infection to systemic disease. Dent. Cosmos **67**, 439 (1925).
- The pulpless tooth from a bacteriologic and experimental standpoint. Z. amer. dent. Assoc. **12**, 918 (1925).
- A bacteriological study of chronic periapical dental infect. J. inf. Dis. **38**, 486 (1926).
- The elective localization of bacteria in heart and vascular disease. J. Labor. clin. Med. **12**, 3 (1926).
- HÄSSLER: Die rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter. Med. Welt **1931**, H. 48.
- HAFETER: Pathologie und Therapie des Rheumatismus. Schweiz. med. Wschr. **1938 II**.
- HAGGET: Fokale Infektion. Dent. Sci. J. Austral **8**, H. 2.
- HAJEK: Richtige und falsche Indikation zur Tonsillektomie. Wien. med. Wschr. **1928 I**, 111.

- HAJOS: Die Beziehungen der allergischen Krankheit zur inneren Sekretion. Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 421.
- HANDSCHUH: Die fokale Infektion als Ursache von Allgemeinerkrankungen. Diss. Breslau 1932.
- Die fokale Infektion als Ursache von Allgemeinerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**.
- Fokale Infektion als Ursache von Allgemeinleiden. J. amer. dent. Assoc. **1932**, H. 7.
- HAMMER: Die Stellung der zahnärztlichen Chirurgie zum Problem der dentalen Herdinfektion. Dtsch. Zahn- usw. Heilk. **5**, 614 (1938).
- Herdinfektionstagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie, Mai 1938. Berlin. Zahnärztl. Rdsch. **1938**, H. 26.
- HANSEN: Anfälle vom Typus der ADAM-STOKESSchen bei Überleitungsstörungen infolge chronischen Herdinfektes bei einem 13jährigen Kinde. 26. Tagg nordwestdtsh. Ges. inn Med. 28. Jan. 1938. Ref. Zbl. inn. Med. **1938**, 492.
- HARNISCH: Die allgemeine Pathologie der Fokalinfection. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 789.
- HARRIS u. ECKER: Allgemeine Septikämie nach dentalen Infektionen. Dent. Outlook **1927**, H. 2. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 1397.
- HARRISON: Report of a case of toxis choroiditis secondary to a chronic alveolar abscess, subsequently treated with vaccine therapy. Ref. Mbl. Augenheilk. **64**, 881 (1926).
- HARTUNG: Alopecia areata und Fokalinfection. Med. Welt **1938**, H. 25.
- HARTZELL: When to extract and when to conserve diseased teeth. Dent. Cosmos **64**, 43 (1922).
- Review of the literatur regarding infected teeth. J. amer. dent. Assoc. **13**, 441 (1926).
- u. HENRICI: A study of streptococci from pyorrhoe alveolaris and from apical abscesses. J. amer. med. Assoc. **64**, 1055 (1915).
- — The pathogenicity of mouth streptococci and their rôle in the etiology of dental disease. J. amer. dent. Assoc. **4**, 474 (1917).
- HAUBENRISSER: Diagnose der Fokalinfection. 6. dtsh. Zahnärztetag Sept. 1933.
- HAUSS: Über das Ekg. bei Mandelabscessen. Med. Klin. **1935**, 849.
- HEILMANN: Die Komplementtitrbestimmung und ihre Bedeutung für die Klinik. Münch. med. Wschr. **1939 I**, 534.
- HEIM u. SCHLIRF: Was ist es mit der Einheit der Streptokokken? Zbl. Bakter. **100**, 24 (1926).
- HEITMÜLLER: Wer hat als erster auf die Fokalinfection verwiesen? Zahnärztl. Rdsch. **1934**, H. 4, 5, 7 u. 17.
- HENKE: Versuche über die Frage der physiologischen Bedeutung der Tonsillen. Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 1618.
- u. REITER: Die Bedeutung der hämolytischen und anhämolysischen Streptokokken für die Pathologie der Tonsillen. Berl. klin. Wschr. **1912 II**, 1927.
- HEMSTEDT: A recovery from infectic endocarditis. Lancet **1913**. Ref. Zbl. inn. Med. **34**, 375.
- HENNES: Die Behandlung der chronischen Gelenkerkrankungen. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1602.
- HENSEN: Beiträge zu den Beziehungen zwischen Augen- und Zahnerkrankungen. Münch. med. Wschr. **1924 I**, 470.
- HERMANN: Vitalkonservierung der Pulpa, eine prophylaktische Behandlung der stomatogenen Fokalinfection. 8. dtsh. Zahnärztetag. Zahnärztl. Rdsch. **1937 II**, 1710.
- HERRENKNECHT: Entzündliche Veränderungen benachbarter oder entfernt liegender Organe infolge von Wurzelhauterkrankungen. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1910**, H. 6.
- HERRMANN, M.: Beitrag zur Frage der Fokalinfection. Akad. zahnärztl. Fortbildg. Votr. Glogau 2. April 1938.
- Beitrag zur Frage der fokalen Infektion mit besonderer Berücksichtigung der Erfolgsaussichten nach radikaler Gebiß-Sanierung. Zahnärztl. Rdsch. **1939**, 398, 426.
- HESS: Die Pulpaüberkappung, die Vitalamputation und die Mortalamputation der Pulpa als Faktoren der Prophylaxe der dentalen Herdinfektion. Zahnärztl. Rdsch. **1938**, H. 3—5.

- HESSBERG: Über die Beziehungen zwischen Zahn- und Augenerkrankungen. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1932 I**, 1029.
- HILDEBRANDT: Herdbedingte oder wahrscheinlich herdbedingte Krankheitsbilder aus dem Gebiete der inneren Medizin, ihre Diagnose und ihre Auswirkung der Herdbeseitigung. Herdinfekt. Tagg AfzZ. Frankfurt a. M., 21. Mai 1938.
- HILBRIG: Die Herdinfektion, ein Appell zur Neuausrichtung der Zahnheilkunde. Ein Selbstversuch. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1937 I**, 314.
- Die Herdinfektion, ein Appell zur Neuausrichtung der Zahnheilkunde. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 849.
- HILLE: Betrachtungen zum Thema Fokalinfektion und Nutzenanwendung daraus. Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 487.
- Oralsepsis. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 286.
- HOCHREIN u. SEGEL: Die Erkennung und Behandlung des rheumatischen Herzschadens. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, H. 4, 404 (1934).
- HOCHWALD: Die Rolle reduzierender Substanzen bei der hyperergischen Reaktion. Klin. Wschr. **1936 I**, 894.
- Allergiefragen und Vitamin C. Zbl. inn. Med. **1935**, 769.
- Anaphylaktischer Shockmund und Vitamin C. Z. exper. Med. **98**, 578 (1936).
- HOEPKE: Zur Funktion der Gaumenmandeln. Med. Welt **1934**, H. 30.
- HÖFT: Über odontogene Herdinfektion. Diss. Tübingen 1935.
- HOFFMANN: Zur Entstehung und Behandlung des chronischen Gelenkrheumatismus. Med. Welt **1931**, 1153.
- HÖGLER: Ein Fall von Sepsis bei paradentalem Absceß. Med. Klin. **1919 I**, 865.
- HOHMANN: Orthopädie und Rheuma. Z. Rheumaforsch. **1938**, H. 2.
- HOLLMANN: Zur Therapie der chronischen septischen Infektionen. Z. klin. Med. **108**, 513 (1928).
- Fokale Infektion und Tuberkulose. Med. Klin. **1939 I**, 50.
- HOLMAN, W. L.: Focal infection and elective localization. A critical review. Arch. of Path. **5**, 68 (1928).
- The localization in animals of bacteria isolated from foci of infection. J. amer. med. Assoc. **88**, 424 (1927).
- Bacteriology of focal infection. Dominion dent. Journ. **40**, 33 (1928).
- Fatigue and infection. Ann. int. Med. **3**, 259 (1929).
- HOLMES u. COURT: Fokale Infektion und innere Erkrankungen. Dent. Sci. J. Austral. **1926**, H. 11.
- HOLST: Über die fokale Dentalinfektion. Tandlaegebl. (dän.) **1930** H. 2.
- HOPPE-SEYLER u. HOFF: Infektionen und Blutkrankheiten. Med. Welt **1927**, H. 6.
- HORSTER: Gebißverfall und Ernährungsweise in mainfränkischen Notstandsgebieten. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1939**.
- HOTZ: Herzschädigung bei Tonsillitis. Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 10.
- HOUSSET: Die periapikalen Infektionen und ihre Beziehungen zum Allgemeinzustand der Kranken. Vjschr. Zahnheilk. **1922**, 126.
- HÜBNER, H.: Die Stellung der Diagnose dentale Fokalinfektion bei unklaren Zahnwurzelveränderungen mit Hilfe der Provokationsmethode nach GUTZEIT. Diss. Breslau **1938**. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 655.
- O.: Die Zähne und der Zahnhalteapparat als Fokus und ihre Behandlung. Ther. Gegenw. **1936**, 345.
- Interradikuläre Herde. Ein Querschnitt der deutschen wissenschaftlichen Zahnheilkunde. Slg. MEUSSER, **33**, Festschr. Leipzig 1938.
- R.: Beitrag zur fokalen Infektion mit besonderer Berücksichtigung der dentalen Herde. Diss. Breslau 1932.
- HUBENY: Feststellung von Infektionsherden an den Zähnen mittels der Röntgenbilder. Amer. J. phys. Ther. **7**, 157 (1930).
- HÜBSCHMANN: Über die Beziehungen der Mundhöhle zu Infektionskrankheiten. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1936 I**, 399.
- HULK: Bakteriämien nach Adeno- und Tonsillektomie. Med. Klin. **1938 I**, 164.
- HUND: Vereiterte Zahnwurzeln und Kopfschmerzen. Zahnärztl. Rdsch. **1937**, H. 8.
- HUNT: Z. Konstit.lehre **14**, 576 (1929).

- HUNTER: An adress on the role of sepsis and antisepsis in medicine. *Lancet* **1911 I**, 77.
- Über die Beziehungen der fokalen Infektion zu Geisteskrankheiten. *Amer. dent. Surgeon* **48**, 31 (1928).
- Die fokale Sepsis und ihre Beziehungen zu Geisteskrankheiten. *Vjschr. Zahnheilk.* **1928**, 229.
- Die Beziehungen der zahnärztlichen Wissenschaft. Ihre Bedeutung für die Zahngesundheit. *Brit. dent. J.* **50**, 1225 (1929).
- Klinische Erfahrungen bei der dentalen Sepsis. *Dent. Surgeon* **1930**, 683, 698, 713.
- HUTTER: Tonsillektomie und innere Krankheiten. *Wien. klin. Wschr.* **1927 II**, 1569.
- HYBASEK: Die Septikämie als Folge von Angina und die Entfernung der Mandeln. *Spisy lék. Fak. masaryk. Univ. Brno (tschech.)* **12**, 1 (dtsh. Zusammenf. **1933**, 38).
- ILLINGSWORTH: Types of gallbladder infection. *Brit. J. Surg.* **1927**, 221.
- IPSEN: Hauttemperaturen. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- JÄGERMANN: Tonsillektomieren oder Rödern? *Med. Welt* **1933**, 1209.
- JARLOV u. BRINCH: Über die fokale Infektion, besonders die stomatogene. I. Problemgestaltung und Entwicklung. *Hosp.tid. (dän.)* **1937**, 425. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **92**, 16 (1937).
- II. Problemstellung in der neueren Medizin. *Hosp.tid. (dän.)* **1937**, 576. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **93**, 240 (1938).
- III. Experimentelle Untersuchungen über Ätiologie und Prophylaxe der chronischen Erkrankungen. *Methodik, Symptomatologie, pathologische Anatomie. Hosp.tid. (dän.)* **1937**, 849. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **93**, 240 (1938).
- JAUP: Rheumaphylaxe und Rheumafürsorge. *Z. Rheumaforsch.* **1938**, 441.
- JEANNERET: Fokalinfection. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* **47**, H. 6 (1937).
- JEGOROW: Die Tonsillitis lenta und die Entzündung der sympathischen Knoten und Geflechte des Halses, die unter Erscheinungen wie bei der Herzneurose und Endokarditis verlaufen. *Z. klin. Med.* **90**, 110 (1929).
- JETZLER: Neuere Erkenntnisse über den Vitamin C-Stoffwechsel und deren klinische Verwertung. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1789, 1837.
- JOEL: Über die postanginöse Pyämie und ihre Verbreitungswege. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 2133.
- JONES u. NEWSON: Experimentelle (dentale) Infektionen und ihre Beziehungen zur Herzstruktur. *Arch. of Path.* **13**, 392 (1932).
- JÜRGENS: Balneo- und Hydrotherapie der rheumatischen Erkrankungen mit Herzstörungen. *Balneologie* **1937**, 223.
- JUNG: Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Tonsillen bei chronischer Tonsillitis. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 499.
- Indikationsstellung zur Tonsillektomie und deren Resultate. *Med. Klin.* **1932 II**, 1731.
- u. JUNGMANN: Zur Klinik und Pathogenese der Streptokokkenerkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 I**, 496.
- JUNGMANN: Zur Pathologie der Herzinsuffizienz bei Klappenfehlererkrankungen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1921**, 513.
- Über chronische Streptokokkeninfektionen. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 I**, 71.
- JUSATZ: Der Einfluß der Vitamine auf den Immunitätszustand des tierischen Organismus. *Z. Immun.forsch.* **88**, 472 (1936).
- BERSIN u. KÖSTER: Das Verhalten von Ascorbinsäure und Glutathion beim immunisierten Tier. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1419.
- KACZOROWSKI: Die Ätiologie des Zusammenhanges zwischen Entzündung des Zahnfleisches und anderweitigen Erkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1885 I**, 570, 590, 606.
- KAHLER: Der heutige Stand des Tonsillenproblems. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 831.
- KAISER: Vorkommen von Chorea und Herzkrankheiten bei tonsillektomierten Kindern. *Zbl. inn. Med.* **1928**, 121, 8.
- KAISERLING: Untersuchungen zur Frage der Beziehungen des Nervensystems zu allergisch-hyperergischen Entzündungen. *Virchows Arch.* **299**, 253 (1937).
- KALBFLEISCH: Über experimentelle Allergie. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1601.
- KÄMMERER: Über schleichende und larvierte septische Infektionen. *Münch. med. Wschr.* **1929 II**, 1500.
- Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. 1934.

- KAPUSTE: Untersuchungen über die Erfolge der Herdbehandlung bei fokaler Infektion an 200 nachgeprüften Fällen. Diss. Breslau 1938.
- KARPF: Zur Frage der Feststellung von aktiven odontogenen Herden durch Kurzwellenprovokation. Z. Stomat. **1938**, H. 18.
- KARSNER u. BAYLESS: Die Coronararterien und fieberhafter Rheumatismus. Amer. Heart. J. **9**, 557 (1934).
- KEETON: Fokale Infektion. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1936 I**, 317.
- KEILTY: Focal infection. A bacteriological study of the genus in two hundred cases. Ref. Zbl. Bakter. **76**, 29 (1924).
- KELLAWAY: Einige bakteriologische „Seiten“ der apikalen Infektion und ihre Beziehungen zu Allgemeinkrankheiten. Austral. med. J. **9**, 587 (1929).
- KERL: Beiträge zur Frage der „Oralsepsis“. Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1365.
— Protokoll der Ges. d. Ärzte in Wien vom 9. 5. 30. Wien. klin. Wschr. **1930 I**.
- KERN: Ekg.-Veränderungen bei primär-chronischem Rheumatismus. Münch. med. Wschr. **1939 I**, 365.
- KEYSSER: Über Erkältung. Z. Baln. **1913**, H. 15/16, 421, 455.
- KIBLER: Über die Behandlung „fertiger“ und „unfertiger“ Herzklappenfehler. Hippokrat. **1937**, 735.
— Die Krankenhausbehandlung des Rheumatismus. Münch. med. Wschr. **1939 I**, 285, 325.
- KIDD: Ursache einer schweren Neuralgie. Med. Welt **1931**, H. 48.
- KIEWE u. REH: Lochähnliche Makulaaffektion. Zur Klinik der Beziehungen zwischen Zähnen und Augen. Klin. Mbl. Augenheilk. **96** (1936).
- KINSELLA: The relation between hemolytic and non-hemolytic streptococci, and its possible signification. J. of exper. Med. **28**, 181 (1918).
— The classification of hemolytic streptococci. J. of exper. med. **28**, 293 (1918).
- KIRCHHOF: Ist der Gelenkrheumatismus eine allergische Erkrankung? Z. Rheumaforsch. **1938**, 305.
- KIRSCH: Zur Diagnose chronischer Infektionsherde am Gebiß. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 335.
- KISSLING: Klinik und Bakteriologie der fokalen Infektion. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1939**.
— Zur Kenntnis und Behandlung der postanginösen Sepsis. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1929**, 469.
— Pathogenese und Behandlung der postanginösen Sepsis. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 1163.
- KLEINERT: A medico-dental dilemma. Dent. Outlook **15**, 293 (1928).
- KLIGLER: J. Allied dent. Soc. **10**, 282 (1915). Zit. nach STEIN.
- KLINGE: Oralsepsis. Münch. med. Wschr. **1928**, 285.
— Experimentelle Erzeugung von Arthritis deformans. Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 216, 251.
— Der Rheumatismus. Erg. Path. **27**, 1 (1933).
- KNÄCKER: Oralsepsis und Erkrankungen der Harnwege. Z. Stomat. **1937**, 1317.
- KNÜCHEL: Klinische und experimentelle Studien über die Bedeutung der Tonsillektomie und ihre Beziehungen zur Fokalinfection bei rheumatischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1939**, 13.
— Die Erkennung und Wertung der chronischen Tonsillitis bei rheumatischen Erkrankungen. Klin. Wschr. **1937 II**, 1797.
- KOCH: Die pathogenetische Bedeutung der dentalen Infektionsherde. Z. ärztl. Fortbildg **1923**, 261.
— Die Stellungnahme der inneren Medizin zur Frage der Herdinfektion. Paradentium **1931**, 25.
— Fokale Infektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 961.
- KOBECKER: Grundsätze der Zahnchirurgie, eine neue Behandlungsmethode der Krankheiten der Zähne und des Zahnfleisches.
- KOFLER: Kleine, flacherhabene, völlig gesund erscheinende Rachentonsille, Sitz eines schweren Infektionsherdes. Wien. klin. Wschr. **1938 I**, 737.
- KOLBE: Das Verhalten der Gaumenmandeln bei der Sepsis. Z. Hals- usw. Heilk. **35**, H. 1.
- KOLLE: Einige Betrachtungen über fokale und lokale Infektionen. Paradentium **1930**, 3.
- KOSINER: Zum Problem der Agranulocytose. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**.

- KOTYZA: Die Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit als objektives Kriterium des Heilerfolges der Tonsillektomie. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1764.
- KOWARSKIJ: Zur Frage der septischen Prozesse dentalen Ursprungs. *Ref. Zbl. Hals- usw. Heilk.* **11**, 181 (1925).
- KRÄNZL: Einige Bemerkungen zu den Folgen der Herderkrankungen. *Z. Stomat.* **1937**, 1133.
- KRAFFT: Ein Beitrag zur Herabsetzung der Entstehungsursachen von Fokalherden. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **H. 4**.
- KRAINZ: Chronische Tonsillitis und peritonsillärer Absceß. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1797.
- KRANZ: Innere Sekretion und Zahnheilkunde. *Handbuch der inneren Sekretion*, Bd. 3/II, S. 1747.
- KRAUS: Angina und Rheumatismus. *Med. Klin.* **1924 II**, 1212.
— Ein Beitrag zum Problem der dentalen Herdinfektion. *Z. Stomat.* **1936**, H. 22.
- KREBS: Rheumaprophylaxe und Rheumafürsorge. *Z. Rheumaforsch.* **1939**, H. 2.
— Primär-chronischer Gelenkrheumatismus und Herdinfektion. *Z. ärztl. Fortbildg* **1933**, H. 20.
- KRETZ: Angina und septische Infektion. *Z. Heilk.* **28**, 296 (1907).
- KRIEGSMANN: Chronische Tonsillitis und Fokalinfektion. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1939 I**, 504.
- KROGIUS: Ist die beim akuten Gelenkrheumatismus auftretende Endokarditis als eine Komplikation oder vielmehr als die primäre Erkrankung aufzufassen? *Münch. med. Wschr.* **1923 I**, 325.
- KROMAYER: Ekzem und Ekzembehandlung. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 3, S. 48. 1929.
- KRONER: Die Behandlung der rheumatischen Gelenkerkrankungen. *Med. Welt* **1931**, 1784.
- KRÜCKMANN: Über Iritis infolge von Herderkrankung im urethralen und oralen Gebiet. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1930**, 451.
- KRÜGER: Über orale Sepsis. *Arch. Hals- usw. Heilk.* **121**, 27 (1929).
- KUCZYNSKI: Über Nierenschädigungen bei experimenteller Streptokokkenkrankung der Maus und ihre Beziehung zu den Befunden und Problemen der menschlichen Nephritis. *Virchows Arch.* **227**, 186 (1920).
— Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen. *Virchows Arch.* **234**, 300 (1921).
— Untersuchungen über Ernährung, Rassenbildung und Immunität bei Streptokokken in ihren Zusammenhängen. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1413.
— u. WOLFF: Untersuchungen über die experimentelle Streptokokkeninfektion der Maus. Ein Beitrag zum Problem der Viridanssepsis. *Berl. klin. Wschr.* **1920 I**, 777, 804.
— Streptokokkenstudien. IV. Mitteilung. Zur Analyse chronisch-septischer Zustände (Sepsis lenta). *Berl. klin. Wschr.* **1921 I**, 794.
- KÜCHLER: Beziehungen zwischen Augenerkrankungen und Zahnkrankheit. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1938 I**, 460.
- KÜCHLIN: Beiträge zur dentalen Fokalinfektion und ein neuer Weg zu ihrer Diagnosestellung. *Diss. Breslau* 1936.
- KÜHN: Betrachtungen zum Ergebnis der Vorträge über Fokalinfektion anlässlich der Tagg. sächsischer Zahnärzte in Dresden. *Zahnärztl. Rdsch.* **1927**, 292, 407.
— Aktuelle Fragen zur Fokalinfektion. *Zahnärztl. Rdsch.* **1938**, 1659.
— Der odontogene Faktor bei der Fokalinfektion. *Landarzt* **1939**, H. 12.
- KUHN: Die Bedeutung der Ekg.-Veränderungen für die Diagnose der rheumatischen Herzleiden. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **181**, 515 (1938).
- KULLIK: Klinische Beiträge zur dentalen Fokalinfektion. *Diss. Königsberg* 1937.
- LAKNER: Über fokale Infektion. *Polsky Stomat.* **1938**, H. 12. *Ref. Paradenium* **1939**, 39.
- LANDGRAF: Die Zähne als Ursache kryptogener Sepsis. *Verh. 5. internat. Zahnärztekongr.* **1909**, S. 217.
— u. BANHAZY: Bakteriologische Untersuchungen bei akuten und chronischen Infektionen dentalen Ursprungs. *Dtsch. Zahn- usw. Heilk.* **5**, 829 (1928).
- LANDSBERGER: Parodontose und fokale Infektion. *Zahnärztl. Rundschau* **1927**, 886.
- LANTOUEJOEL: Infektionen bucco-dentalen Ursprungs während des Kindesalters. *Rev. odontolog.* **1933**, 667. *Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1934 I**, 256.
- LAQUEUR: Erscheinungsformen des Rheumatismus und Klima. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1641.

- LAUTENSCHLÄGER: Die Chirurgie der Tonsillen. Chirurg **1935**, 26.
 — Sind die Mandelausschälungen in dem heut geübten Ausmaß berechtigt? Klin. Wschr. **1938 I**, 838.
- LEHMANN: Zur Frage der Artverschiedenheit der Streptokokken. Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 127 (1926).
 — Zur Herdinfection. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 482.
 — Über Streptokokkenkrankungen. Erg. inn. Med. **40**, 604 (1931).
- LEHR: Affektionen der Tonsillen. Med. Klin. **1930 I**.
- LEMMERTZ: Die Deutung der symptomarmen rheumatischen Krankheitsbilder. Med. Klin. **1937 I**, 864.
- LENART: Experimentelle Studien über die Zusammenhänge des Lymphsystems der Nasenhöhlen und Tonsillen. Arch. f. Laryng. **21** (1909).
- LENHARTZ: Über postanginöse Sepsis. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 906.
 — Die septischen Erkrankungen. NOTHNAGELS Handbuch, Bd. 3, Teil 14, Abt. 1. 1903.
- LESCHKE: Die parodontale Fokalinfektion und Intoxikation. Med. Klin. **1931 I**.
 — Die Bedeutung der parodontalen Herdinfection. Immunität usw. **3**, 198 (1932).
- LEUBNER: Die Tonsillartuberkulose und innere Krankheiten. Klin. Wschr. **1937 I**, 779.
- LEVY u. TURNER: Verschlechterte Atrioventrikularleitung bei rheumatischem Fieber. Arch. int. Med. **43**, 2 (1929).
- LEWY: Kreislaufschwäche bei Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. **1930 II**, 1993.
- LIAN u. CALCENA: Myokardschädigung nachgewiesen durch das Ekg. während und nach akutem Gelenkrheumatismus. Presse méd. **40**, 1 (1932).
- LIBIN u. HOLZMANN: Die Tuberkulose der Mundhöhle und die Zähne als spezifische fokale Infektion. Odont. Stomat. **1930**, H. 12.
- LIEBAU: Beitrag zur Frage der dentogenen Fokalinfektion. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 530.
- LINCK: Paratonsillarabsceß und tonsillo gene Septicopyämie. Arch. Hals- usw. Heilk. **143**, 88 (1937).
- LINCKE: Dentale Kieferinfektion. Zahnärztl. Rdsch. **1931**, 1723. — Arch. Hals- usw. Heilk. **136**, 210 (1933).
- LINKNER: Läßt sich die Leukozytenzählung mit zur Diagnose bei Zahnerkrankungen verwenden? Z. Stomat. **1929**, 49.
- LINTZ: Erkrankungen des Verdauungstrakts und Zähne. Ann. int. Med. **49**, 1188 (1931).
 — Dental focalinfection. Dent. Cosmos **1934**, H. 11.
- LOCASCIO: Ulcera duodeni und septischer Herde an den Zähnen, klinisch-experimentelle Studie zur fokalen Infektion. Riforma med. **1934**, 1377.
- LOCKMANN: Der sogenannte chronisch-entzündliche Gelenkrheumatismus und seine Therapie. Med. Welt **1931**, 631.
- LÖFFLER: Über die relative Mundimmunität und die Mundhöhlensepsis. Diss. Frankfurt a. M. 1922.
 — u. HARNDT: Über die relative Mundimmunität und die Mundhöhlensepsis. Vjschr. Zahnheilk. **38**, 203 (1922).
- LÖHR: Die Klinik der Myo- und Endokarditis unter den Gesichtspunkten der fokalen Infektion. 13. Bad Nauheimer Fortb.-Lehrg. 1937.
- LÖTZ: Der Rheumatismus infectiosus specificus im Kindesalter, seine Diagnose und Behandlung. Kinderärztl. Praxis **1938**, H. 10.
- LOOS: Über die dentale und orale Sepsis. Dtsch. Vjschr. Zahnchir. **5**, 2 (1881).
 — Oralsepsis und deutsche Zahnheilkunde. Klin. Wschr. **1922**, 1464.
 — Dentale Herdinfection und Rheumatismus. Rheumajahr. **1930/31**.
- LOTZE u. THADDEA: Die experimentelle Meerschweinchen-Di.-Intoxikation und ihre unspezifische Beeinflussung durch körpereigene Substanzen. Klin. Wschr. **1936 II**, 1512.
 — Experimentelle Studien am Modell der Meerschweinchen-Di.-Intoxikation. Virchows Arch. **300**, 685 (1937).
- LOWE: Pathogen-selektive Kulturen bei Zahnaffektionen. Brit. dent. J. **1928**, H. 9.
- LOWELL: Fokale Infektion in Beziehung zu Augenerkrankungen. Dent. Cosmos **1934**, 350. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1935 I**, 881.
- LOWRIE: Zahnaffektionen und Augenerkrankungen. Amer. dent. Surgeon **1927**, H. 4.
- LUBARSCH: Die Entstehungsweise, Infektions- und Verbreitungswege der Tuberkulose. Z. ärztl. Fortbildg **1918**, 35.

- LÜSCHER: Die Resultate der Tonsillektomie. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 44.
- LUKOWSKI: Die Mikroflora des WALDEYERSchen Rachenringes. 1. Teil: Qualitative bakteriologische Untersuchungen der Gaumenmandeln bei der chronischen Tonsillitis. Z. Hals- usw. Heilk. **23**, 468 (1929).
- LUNIATSCHEK: Grenzen der Erhaltungsfähigkeit der Zähne bei Verdacht auf apikale Infektion. Klin. Wschr. **1936 I**, 500.
- Zahnärztliche Therapie bei fokaler Infektion. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 131.
- LUSENA: Untersuchungen und Erfahrungen über die Herdinfektion. Ann. clin. Odont. **1933**, 219. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1934 I**, 256.
- Studi ed esperienze sulle infezioni focali. Policlinico **40**, H. 1 (1933).
- LUST u. SPANIER: Dentale Infektion und rheumatische Erkrankungen im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 1038.
- MACLEOD: Lupus erythematosus, some observation on its etiology. Arch. of Dermat. **9**, 1 (1924).
- MACKENZIE: Einige Bemerkungen über die fokale Infektion und ihre Beziehungen zu Ohraffektionen. Amer. dent. Surgeon **49**, 57 (1929).
- MACKIE: Prognose und Behandlung der rheumatischen Infektionen. Amer. Heart J. **3**, 31 (1927).
- MANDIWAL: Die Rolle der Oralsepsis in der allgemeinen Praxis. Indian dent. J. **1933**, 57. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1934 I**, 924.
- MARTINY: Gedanken und Erfahrungen in der Frage der dentalen Fokalinfektion. Zahnärztl. Rdsch. **1938**, 1524.
- MATHÉ: Komplikationen nach Angina. Med. Welt **1934**, 336.
- MATSUBARA: Zit. nach KAISERLING. Virchows Arch. **299**, 153 (1937).
- MAYER, E.: Zur Diagnose der dentalen Herdinfektion. Zahnärztl. Rdsch. **1931**, 1353.
- Die Streptokokkenfrage in der fokalen Infektion. Klin. Wschr. **1934**, H. 16.
- O.: Histologische Befunde bei chronischer Tonsillitis. Verh. Ges. dtsch. Hals- usw. Ärzte **2**, 116.
- Indikationsstellung zur Tonsillektomie. Ther. Gegenw. **1936**, 488.
- MAYO: Zit. nach STEIN. Dent. Rev. **23**, 158 (1913).
- Focal infection of dental origin. Dent. Cosmos **64**, 1206 (1922).
- Focal infection. J. amer. med. Assoc. **12**, 970 (1925).
- MAYRHOFER: Prinzipien einer rationellen Therapie der Pulpagangrän und ihrem häufigsten Folgezustand. Jena 1909.
- Chirurgie der dentalen Mund- und Kieferkrankheiten. Neue deutsche Chirurgie, Bd. 1, S. 305. 1930.
- MEISSER: Further studies on elective Localization of bacteria from infected teeth. J. amer. dent. Assoc. **1925**, 554.
- and BROCK: A clinical and experimental study in chronic arthritis. J. amer. dent. Assoc. **1923**, 1100.
- and GARDNER: Elective lokalization of bacteria isolated from infected teeth. J. nat. dent. Assoc. **19**, 578 (1922).
- MELA: Elektive Organschädigungen. Stomatologia **1934**, H. 7.
- Nachprüfung des Organotropismus der Streptokokken. Stomatologia **1934**, H. 6. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1934 I**, 854.
- Nachprüfung und Mitausbau wichtiger Grundlagen der Fokalinfektion. Stomatologia **1934**, H. 5. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **1934**, H. 30/31.
- Experimentelle Forschungen zur Herdinfektion und insbesondere über die elektive Lokalisation der Streptokokken. Dtsch. Zahn- usw. Heilk. **1**, H. 2 (1934).
- MELCHIOR: Über die fokale Infektion der Mundhöhle. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1928**, 961.
- MEMMESHEIMER: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen fokaler Infektion und Hautkrankheiten, mit besonderer Berücksichtigung des chronischen Ekzems. Arch. of Dermat. **157**, 193 (1929).
- Die Bedeutung der fokalen Infektion für die Behandlung des Ekzems. Med. Klin. **1935 I**, 37.
- Zahninfektionsherde und Überempfindlichkeit der Haut. Zahnärztl. Rdsch. **1936**, 1657.
- u. SCHMIDTHER: Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Erkrankungen des Zahnsystems und zwischen Hauterkrankungen. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 2177.

- MENTL: Über die Ursachen der Kreislaufstörungen bei Infektionskrankheiten. I. Über die Wirkung der bakteriellen Toxine auf die Tätigkeit des Myokards und über das Wesen des Herztodes im Anfangsstadium der Diphtherie. Sborn. lék. (tschech.) **30**, 84 (1928).
- MESTER: Die Therapie des primär-chronischen Gelenkrheumatismus. Acta bal. Po. **1937**, 38. Ref. Z. Rheumaforsch. **1938**, 187.
- MEYER, A.: Die Stellung der Nodositis rheumatica im Ablaufe der rheumatischen Infektionen. Z. klin. Med. **123**, 142 (1933).
- E.: Zur Genese der Blasenpurpura und der unspezifischen Blasengeschwüre. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 54.
- Fokale Infektion und Harnblase. Med. Welt **1938**, H. 36.
- Zur Lehre von der fokalen Infektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1939 I**, 194.
- O.: Das Problem des chronischen Rheumatismus. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 455.
- Die Beziehungen der latenten Jugularphlebitis zur Fokalinfektion der Mundhöhle. Z. Rheumaforsch. **1939**, 151.
- W.: Schäden am Zahn als Teil des Ganzen. Dtsch. Zahn- usw. Heilk. **6**, 18 (1939).
- u. SCHÖNFELD: Über die Unterscheidung des Enterococcus vom Streptococcus viridans und die Beziehungen beider zum Streptococcus lactis. Zbl. Bakter. Orig. **99**, 402 (1926).
- MILLER: Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig: Georg Thieme 1892.
- Gärungsvorgänge im menschlichen Munde, ihre Beziehungen zur Caries der Zähne und diversen Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1884 II**.
- Augenerkrankungen und Zähne. Dent. Cosmos **78**, H. 1 (1936). Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1936 I**, 347.
- MILTON: Pulpenlose Zähne und die Notwendigkeit eines höheren Standards für die Entfernung. Dent. Cosmos **1926**, H. 9. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 631.
- MISCH: Oralsepsis. Fortschr. Zahnheilk. **2**, 497 (1926); **3**, 508 (1927); **4**, 544 (1928); **5**, 526 (1929); **6**, 461 (1930).
- MISLOLAVICH: Eine kritische Übersicht über die dentale Herdinfektion, vom Standpunkt des Pathologen. J. amer. med. Assoc. **1926**, H. 4.
- MÖHRING: 16jährige Beobachtungen über fokale Infektion. Zahnärztl. Rdsch. **1937**, 193.
- Kritische Beobachtungen über die fokale Infektion durch Kieferherde. Zahnärztl. Rdsch. **1938**, 265.
- MONCORPS: Die fokale Infektion und Hautkrankheiten. Jkurse ärztl. Fortbildg **1934**, H. 4.
- MONTMOLLIN: Über Tonsillen und Rachenmandeln als Eintrittspforte der Tuberkulose bei Kindern. Zbl. Hals- usw. Heilk. **23**, H. 6.
- MORAL: Das Problem der Wurzelbehandlung in seiner Bedeutung für die fokale Infektion. Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 359.
- MORAWITZ: Die von den Zähnen ausgehende Sepsis. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 285.
- u. BOGENDÖRFER: Über Streptokokkeninfektionen vom Standpunkt des Internisten. Jkurse ärztl. Fortbildg **1924**, 1.
- u. SCHÖN: Fokale Infektion und Tonsillitis. Klin. Wschr. **1930 I**, 629.
- MORGENROTH: Die Auswertung der Blutsenkungsreaktion als unterstützendes diagnostisches Hilfsmittel für die stomagene Herdinfektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1936 I**, 477.
- Wie sind die Erfolge der zahnärztl. Therapie bei der stomatogenen Herdinfektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1937 I**, 119.
- Die Durchführung und Auswertung der Blutsenkungsreaktion bei der stomatogenen Herdinfektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 1137.
- u. ABRAHAM: Die Depressionsimmunität bei intraventrikulärer Superinfektion mit Streptokokken. Z. Hyg. **94**, 163 (1921).
- BIBERSTEIN u. SCHNITZER: Die Depressionsimmunität. Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 337.
- SCHNITZER u. BERGER: Über die Einheit der Streptokokken. Z. Immunforsch. **43**, 169 (1925).
- MOSER: Erfolge der Tonsillenkoagulation. Dtsch. med. Wschr. **1928 I**, 1546.
- MOST: Handbuch der spezifischen Chirurgie des Halses und der oberen Luftwege, Bd. 1, S. 752. 1912.
- MÜLLER: Fokale Infektion und ihre Behandlung. Sitzg rheinisch-westf. Ges. inn. Med. Münster. — Med. Klin. **1938 I**.
- F. v.: Über den Rheumatismus. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 1, 49.
- R.: Über einige Erfahrungen aus der zahnärztlichen Tätigkeit. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1939.

- MÜLLER, R.: 51 Jahre Erfahrung in der Behandlung der odontogenen Fokalinfection. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 1085.
- MUENCH: Ein Beitrag zur Lehre von der fokalen Infektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1926 I**, 169.
- MÜNCH: Zum Wandel unserer Anschauungen in der konservierenden Zahnheilkunde im Hinblick auf die modernen Aufgaben der Chirurgie und Orthopädie der Kiefer. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1937 I**, 961.
- Der heutige Stand der Wurzelbehandlungsmethoden und seine Beziehungen zur Fokalinfection. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 937.
- MURPHY: Über die gegenwärtige Auffassung von der Fokalinfection. *Lancet* **1936 II**, 1451.
- MYER, SOLIS-COHEN: Über die Problematik der Herdinfektion. *Dent. Cosmos* **78**, H. 6 (1936). Ref. *Deutsch. zahnärztl. Wschr.* **1936 I**, 878.
- NAGER: Die Beziehungen des Gelenkrheumatismus zu den Tonsillenerkrankungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1933 II**, 1195.
- NAHMMAKER: Welche Rolle spielen odontogene und tonsillogene Fokalinfectionen in Gynäkologie und Geburtshilfe? *Paradentium* **1938**, H. 5.
- Der Einfluß odontogener und tonsillogener Infektionen auf geburtshilfliche und gynäkologische Erkrankungen in Klinik und Praxis. *Med. Welt* **1938**, 525.
- NAKAMURA: A study on focal infection and elective localization in ulcer of stomach and in arthritis. *Ann. Surg.* **74**, 29 (1924).
- NEERGARD: Vorsorge und Fürsorge des Katarrh-Rheumatismus. *Z. Rheumaforsch.* **1**, 514, 375 (1938).
- Abgrenzung des Herdinfektes gegenüber dem chronischen Katarrhinfekt. *Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1939*.
- NESWIJSKY u. GOLDFELDER: Über die Zusammenhänge zwischen Erkrankungen des Zahnsystems und des Auges. *Vrac. Delo (russ.)* **1936**, H. 7. Ref. *Zahnärztl. Rdsch.* **1937**, 774.
- NETOUSSEK: Betrachtungen eines Internisten über die Erkrankungen des Gebisses. *Českoslov. Z. Stomat.* **1938**, H. 2.
- NETTER: Die Stellung der oralen Herdinfektion zur Konstitution. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**. *Med. Klin.* **1933 I**, 340.
- NEUDHARDT u. KIRCHNER: Zur Diagnosestellung von dentalen Infektionen mit Kurzwellenprovokation. *Z. ärztl. Fortbildg* **1938**, 548.
- u. THIERSCHMANN: Die Myokardschädigungen während des Heeresdienstes. *Z. klin. Med.* **133**, 449 (1928).
- NEUFELD: Über die Veränderlichkeit der Krankheitserreger und ihre Bedeutung für die Infektion und Immunität. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 I**, 1.
- NEUMANN: Die verschiedenen lokalen Behandlungswege der fokalen Infektion. *Zahnärztl. Rdsch.* **1933**, 14.
- NEUWIRT: Fokale Infektion und die Behandlung toter infizierter Zähne. Ref. *Z. Stomat.* **1937**, 1636.
- Über orale Sepsis. Ref. *Z. Stomat.* **1926**, 552.
- NICKEL: The localization in animals of bacteria isolated from foci of infection. *J. amer. med. Assoc.* **1926**, 1117.
- Focal infection and elective localization of streptococci. *Dent. Outlook* **15**, 415 (1928).
- u. HUFFORD: Elektive localization of streptococci isolated from cases of peptic ulcer. *Arch. int. Med.* **41**, 212 (1925). Ref. *Zbl. Bakter.* **97**, 443.
- NICOLLE-MOUNIER: Der Zustand des Mundes bei an chronischem Rheumatismus Leidenden. *Semaine dent.* **11**, 675 (1929).
- NIDERGANG: L'infektion focale dentaire en med. générale. Ref. *Zbl. Hals- usw. Heilk.* **2**, 323.
- NIXON: Focal sepsis as a factor insanity. Ref. *Hals- usw. Heilk.* **8**, 153 (1926).
- NODINE: Über die fokale Infektion vom Standpunkt des Stomatologen. *Amer. dent. Surgeon* **1927**, H. 5.
- NOVITZKY: *Rev. of clin. Stomat.* **2**, 32 (1925).
- NUTHALL: Einige Bemerkungen über die Sepsis, fokale Infektion und ihre Folgen. *Brit. J. dent. Sci.* **74**, 106 (1929).
- OEFELIN: Die vegetative Neuromyokarditis als Folge der Herdinfektion. Ref. *Ther. Gegenw.* **1936**, H. 11.

- OELLER: Über die Stellung der Oralsepsis zur Toxokämie. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 793.
- OKELL: Zit. nach THOMSON. *Brit. med. J.* **1926**, 514.
- OLMSTÄDT: *History of Assyres*. 1923.
- OPFER: Septische Zustände nach Angina tonsillaris. Diss. Leipzig 1900.
- ORGLER: Über begleitende Angina. *Jb. Kinderheilk.* **101**, 243 (1923).
- ORTION: Vorbeugung von allgemeinen Erkrankungen, von Fokalinfektion ausgehende. *Dent. Mag.* **46**, 47 (1929).
- OSAKI: Beiträge zum Problem der Oralsepsis. *Mtschr. Zahnheilk.* **1926**, 16.
- OSTEN-SACKEN, v. D.: Über fokale Infektion. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1930**, 493.
- Beitrag zur Frage der fokalen Infektion. *Mtschr. Zahnheilk.* **49**, 161 (1931).
- Klinische Beobachtungen und bakterielle Untersuchungen über Herdinfektion. *Vjschr. Zahnheilk.* **47**, 59 (1931).
- Klinische Beobachtungen und bakterielle Untersuchungen über Herdinfektion. *Vjschr. Zahnheilk.* **59** (1931).
- Nochmals zur Frage der Fokalinfektion. *Zahnärztl. Rdsch.* **1932**, 898.
- Fokalinfektion. Sammelreferat. *Dtsch. Zahnärztl. Wschr.* **1933 I**, 400, 1027.
- Milchgebiß und Fokalinfektion. *Dtsch. Zahn- usw. Heilk.* **1**, H. 3 (1934).
- Unsere heutigen Kenntnisse über die Herdinfektion und ihre Nutzwendung für die Praxis. *Dtsch. Zahnärztl. Wschr.* **1934 I**, 969. *Innere Medizin für Zahnärzte*.
- OTT: Untersuchungen von Zahnwurzelgranulomen nach der Methode von H. WARREN, CROWE u. ROSENOW. *Schweiz. Mtschr. Zahnheilk.* **1934**.
- OTTO: Die Beteiligung der Tonsillen bei der Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **79**, 187 (1934).
- Die Röntgenbehandlung der chronischen Mandelentzündung. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 1012.
- Herzmuskelschaden bei Mandelentzündung. *Z. Kreislaufforsch.* **1937**, 471.
- OTTOLENGHI: Bacterial flora of periapical infections. *Giorn. Batter.* **114** (1918).
- OXENIUS: Über die Bedeutung der fokalen Infektion im Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**.
- PÄSSLER: Über die Beziehungen einiger septischer Krankheitszustände zu chronischen Infektionen der Mundhöhle. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1909**, 321.
- Das Krankheitsbild der permanenten Mandelgrubeninfektion und seine Behandlung. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1911**, 189.
- Radikale Tonsillektomie oder konservative Behandlung der chronischen Tonsillitis. *Ther. Mh.* **1913**.
- Sind die sog. Diathesen Konstitutionsanomalien? *Münch. med. Wschr.* **1913 II**, 2604.
- Beiträge zur Sepsisfrage. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1914**, 281.
- Die chronische Infektion im Bereiche der Mundhöhle und der Krieg, insbesondere ihre Bedeutung für die Wehrfähigkeit und für die Beurteilung von Rentenansprüchen. *Ther. Gegenw.* **1915**, 361, 419.
- Die chronischen Infektionen im Bereiche der Mundhöhle. *Z. ärztl. Fortbildg* **1915**, H. 20.
- Endokarditis. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 3, S. 136, 1929.
- Über Herdinfektion. *Kongreßbl. inn. Med.* **1930**, 381.
- Zur Frage der chronischen Infektionsherde in der Mundhöhle. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 1644, 1685.
- Zur Diagnose der chronischen Infektionsherde in der Mundhöhle. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 1895, 1948.
- Über die Beziehungen zwischen Erkrankungen des Nervensystems und unspezifischen chronischen Infektionsherden. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **126**, 225 (1932).
- PALAZZI: Stomatogene Fokalinfektion. *Ref. Dtsch. Zahnärztl. Wschr.* **1933 I**, 171.
- PALMER u. CARR: Perniziöse Anämie und Fokalinfektion. *J. dent. Res.* **7**, H. 2 (1927).
- PARADE: Herzstörungen bei akuten und chronischen Mandelentzündungen und anderen Infekten. *Münch. med. Wschr.* **1937 II**, 1971.
- Herzstörungen bei der fokalen Infektion, insbesondere bei der akuten und chronischen Tonsillitis. *Z. klin. Med.* **133**, 395 (1938).
- Banale Angina tonsillaris und Herzmuskelerkrankungen. *Med. Klin.* **1939 I**, 269.
- PARSONS-SMITH: Behandlung der rheumatischen Herzerkrankungen. *Ref. Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 68.
- PARTHOS-BERNATH: Rheumatismus und Herzerkrankungen. *Wien. med. Wschr.* **1933 I**, 616, 673.

- PARTSCH: Über chronische Periodontitis und ihre Folgezustände. *Z. Stomat.* **1904**, 1.
 — Die Zähne als Eintrittspforte der Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1904 II**, 1428.
- PASCHKIS: Polyarthrit. rheumatica. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 38.
- PASSOW: Wurzelbehandlungsmethoden und Fokalinfektion. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1938 I**, 110.
- PAULUS: Erfolge der Herdsanierung. *Z. Rheumaforsch.* **1938**, 511.
- PAYR: Chronische Infektarthritiden. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 2866.
 — Aussprache über Rheumatismus. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 1725.
- PECK: The medical aspects of oral infection. *Dent. Cosmos* **67**, 25 (1925).
- PELLER: Tonsillen und Wachstum. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 593.
- PEMBERTON: The relation of dental infection to systemic disease. *Ann. clin. Med.* **3**, 10, 648.
 — and PEIRCE: A clinical and statistical study of chronic arthritis based on eleven hundred cases. *Amer. J. med. Sci.* **173**, 31 (1927).
- PESCH: Zur Lehre von der Oralsepsis. *Med. Welt* **1930**, 137.
 — Die Bakteriologie und pathogenetische Bedeutung der Zahnwurzelgranulome. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, 288 (1927).
 — Bakterienvariabilität und „orale Sepsis“. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1418.
 — u. BECKER: Variable Mundstreptokokken und Oralsepsis. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1593.
- PETIT, JEANS-LOUIS: Traité des maladies clir. Zit. nach WORMS.
- PETSCHACHER: Zur Herdinfektion. *Kongreßzbl. inn. Med.* **1930**, 476.
- PETTE: Die fokale Infektion in ihrer Bedeutung für die Pathogenese organischer Nervenkrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 1981.
- PFÄFF: Oralsepsis. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 286.
- PFLÜGER: Wurzelbehandlung und Fokalinfektion. *Zahnärztl. Rdsch.* **1931**, 945.
- PICHLER: Über odontogene Herdinfektion. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 568.
 — Über stomatogene Herdinfektion. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 673.
- PIETSCH: Zur Lehre und Klinik von der fokalen Infektion. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 18.
 — Zur Lehre von der Fokalinfektion, zugleich ein statistischer Beitrag über den Wert der Behandlung bei Krankheiten fokaler Genese. *Diss. Breslau* 1936.
- PILGRAMM: Erfahrungen mit der Tonsillektomie bei septischen Krankheitszuständen nach Angina. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 943.
- PINCUS: Ein Beitrag zur Frage „Zahn und Auge“. *Mbl. Augenheilk.* **74**, 730 (1925).
- PIRQUET: Allergie. *Erg. inn. Med.* **1**, 420 (1908).
- PLATANOV: Zit. nach THADDEA. *Revue de la Tbc.* **1**, 797 (1935).
- PLATZEK: Die Metastasierung fokaler Infekte. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 613.
- POLET: Les offensives contre la santé infection staphylococcique du sang de cause dentaire. *Ref. Zbl. Hals- usw. Heilk.* **12**, 396 (1928).
 — Augen und Zähne. *Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1937 I**, 88.
- PORDES: Röntgenologische Anmerkungen zur Oralsepsisfrage. *Z. Stomat.* **1922**, 564.
 — Röntgentherapie in der Zahnheilkunde. *Z. Stomat.* **1924**, H. 1.
 — Wie und wann kann die Röntgentherapie nützen? Theoretische und praktische Ergebnisse. *Z. Stomat.* **1926**, H. 4.
 — Über Röntgenbehandlung entzündlicher Erkrankungen. *Allgemeines und Spezielles. Strahlenther.* **24** (1927).
- POYNTON and PAINE: Observation upon certain forms of arthritis. *Brit. med. J.* **1902**, 114.
- PRAEGER: Fokale Infektion im Röntgenbild. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1937 I**, 979.
 — Zur Diagnose der fokalen (dentalen) Infektionen, besonders durch das Röntgenbild. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 1076.
- PRAGER: Der heutige Stand der Herdinfektionsfrage. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1930 I**, 1040.
- PRECHT: Experimentelle Untersuchungen über Oralsepsis und elektive Lokalisation. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1926 I**, 513.
 — Bemerkungen zur Arbeit von KÜHN: Kritische Betrachtungen zum Ergebnis der Vorträge über Fokalinfektion anlässlich der Tagg. sächs. Zahnärzte in Dresden. *Zahnärztl. Rdsch.* **1927**, 398.
 — Fokale Infektion. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**.
 — Zur Therapie der sog. Oralsepsis. *Ther. Gegenw.* **1928**, 152.
 — Mundhöhle und septische Erkrankungen. *Zahnärztl. Rdsch.* **1928**, 857.
 — Fokale Infektion. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 1035.

- PRECHT: Fokale Infektion. Handwörterbuch der gesamten Zahnheilkunde. Herausgeg. v. KANTFOROWICZ, BARTH u. MEUSSER. Leipzig-Berlin 1929.
- PRETI: Herdinfektion der Mundhöhle und innere Krankheiten. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1932 II**, 1213.
- PRIBAM: Über längerdauernde febrile und subfebrile Zustände. Med. Klin. **1936 II**.
— Die chronische Lymphangitis mesenter, als latente Herdinfektion der Bauchhöhle und Bindeglied zwischen den sog. zweiten Krankheiten. Kongreßbl. inn. Med. **1930**, 497.
- PRICE: J. amer. med. Assoc. **1914**, 2030. — J. amer. dent. Assoc. **84**, 254 (1925).
- PRIESEL: Über einige Besonderheiten des Diabetes mellitus im Kindesalter. (Insulinärer Infantilismus, Alveolarpyorrhoe, lokale Lipomatose nach Insulininjektionen, allgemeine Adipositas beim Totaldiabetes). Med. Klin. **1936 I**, 962.
- PROELL: Rheumaprophylaxe und Rheumafürsorge. Z. Rheumaforsch. **1938**, 387.
— Die regenerativen Kräfte der Kieferknochen bei osteomyelitischen Erkrankungen. Dtsch. Zahn- usw. Heilk. **5**, 12 (1938).
— Die Darstellung normaler und krankhafter Zahnstrukturen im polarisierten Licht und ihre Bedeutung für die allgemeine Medizin. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 330. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1939**.
- RANDERATH: Die pathologische Anatomie und die Lehre von der „fokalen Infektion“. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1939 I**, 25.
- RATSCHOW: Ergebnisse der Untersuchungen über Beziehungen zwischen Herdinfektion und Temperaturen an den Extremitäten. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1939**.
- RAVITCH: Focal infection in relation certain dermatoses. Ref. Dermat. Wschr. **1918 I**, 66, 58.
- REBEL: Allgemeinerkrankungen und Zähne. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1922 I**, 33.
— Zusammenhänge zwischen Zahnerkrankungen und allgemeinen Krankheiten. Z. ärztl. Fortbildg **1938**, 493.
- REICHEL u. JORDAN: Angina und Streptokokken. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 335 (1931).
- REYE: Zur Ätiologie der Endokarditis verucosa. Münch. med. Wschr. **1914 II**, 2403.
- REYMANN: Gibt es klinisch-diagnostische Merkmale für die Fokalsepsis und ihre Metastasen. Neue Vorschläge zur Therapie der Fokalsepsis und ihre Metastasen. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1931 I**, 499.
— Die orale Sepsis. Dtsch. Ärztezg **1933**, Nr 386.
— Über orale Sepsis. Wed. Welt **1936**, H. 3, 5, 6.
- RICE: Fokale Infektion vom Standpunkt des Zahnarztes aus. Dent. Cosmos **73**, H. 3 (1931).
- RICKER: Wissenschaftstheoretische Aufsätze für Ärzte. Leipzig 1936.
- RICKERT: The status of pulpless teetn. Dent. Cosmos **64**, 1170 (1922).
— My present conception for the vontrol of dental foci of infection. Dent. Cosmos **1927**, 451.
— Dichtung und Wahrheit über die experimentelle Erforschung des Problems der pulpenlosen Zähne. J. amer. dent. Assoc. **1926**, H. 4.
— LYONS u. HADLEY: Studies on the etiology of root canal infections: The nature of the causative agents and their behavior with respects to elektive localization in rabbits. J. amer. dent. Assoc. **13**, 1203 (1926).
- RIECKE: Beiträge zur postanginösen Sepsis. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 2121.
- RIEDER: Postanginöse Sepsis und ihre Behandlung vom Standpunkt des Chirurgen. Arch. klin. Chir. **168**, 1 (1931).
- RIES: Fokale Infektion, Rheumatismus und Kurzwellentherapie. Schweiz. med. Wschr. **1928 I**.
- RIHA: Der dentale Anteil an der Oralsepsis. Z. Stomat. **1924**, 549.
— Die Rolle der zahnärztlichen Röntgenologie im Oralsepsisproblem. Z. Stomat. **1924**, 790.
— Über das Oralsepsisproblem mit besonderer Berücksichtigung des dentalen Faktors. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **43**, 17 (1925).
- RIKL: Anamnestiche und klinische Studien über die Manifestation von schweren fokal-toxischen Krankheitsbildern. Z. Rheumaforsch. **1938**, 553.
- RIML u. MOTLOCH: Die internen Komplikationen der entzündlichen Tonsillenerkrankungen und die Anzeige zur Tonsillektomie. Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 71 (1934).
- RING: Fokale Infektion vom Standpunkt des Ophthalmologen. Dent. Cosmos **73**, H. 3.
- RINTELEN: Über die Beziehungen zwischen Augenerkrankungen und Zahnaffektionen. Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **45**, 373.
- ROBB: Sind Totalausräumungen der Zähne angezeigt? Brit. dent. J. **1935**, 116.
— Sind Totalausräumungen der Zähne angezeigt? Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1937 I**, 44.

- ROBBERS: Zur Frage der Entstehung und Behandlung von chronischem Gelenkrheumatismus auf Grund einer Selbstbeobachtung. *Med. Welt* **1931**, 922.
- ROBEY u. FINLAND: Wirkung der Tonsillektomie auf den akuten Anfall von Gelenkrheumatismus. *Arch. int. Med.* **45**, 772 (1930).
- RÖMER: Beziehungen der Zahnwurzelhautentzündung zur oralen Sepsis. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 242.
- Eosinophilie und Fokalinfektion. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1938 I**, 982.
- RÖSSLE: Der Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündung. *Virchows Arch.* **288**, 780 (1933).
- Allergie und Pathergie. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 574.
- Über Fokalinfektion. *Anatomischer Bericht. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med.* 1939.
- ROSENOW, E. C.: The rôle of phagocytosis in the pneumococcal action of pneumonie blod. *J. inf. Dis.* **1906**, 683.
- The etiology of acute rheumatism articular and muscular. *J. inf. Dis.* **1914**, 61.
- Wechselseitige Mutation von Pneumokokken und Streptokokken. *Zbl. Bakter. Orig.* **73**, 284 (1914).
- Elektive Lokalisation. *J. amer. med. Assoc.* **1915**, 1687.
- The bacteriology of appendicitis and its production by intravenous injection of streptococci and colon bacilli. *J. inf. Dis.* **16**, 240 (1915).
- Elective localisation of the streptococcus from a case of pulpitis, dental neuritis and myositis. *J. of Immun.* **1916**, 363.
- Studies on elective localisation focal infectio with special reference to oral sepsis. *J. dent. Res.* **1919**, 205.
- Changes in the streptococcus encephalitis induced experimentally and their significance in the pathogenesis of epidemic encephalitis and influenza. *J. inf. Dis.* **1923**, 531.
- Experimental observation on the etiology of chorea. *Amer. J. Dis. Childr.* **1923**, 223.
- Experimentelle und klinische Studien über die Herdinfektion und elektive Lokalisation. *Vjschr. Zahnheilk.* **40**, H. 4 (1924).
- Neuromyelo-encephalitis during als following an epidemic of hiccup (diverse localization of streptococci). *Arch. of Neur.* **1926**, 21.
- Oral focal infection as a cause of systemic disease. *Med. J. a. Rec.* **1926**, 657.
- Orale fokale Infektion als Ursache von Allgemeinerkrankungen. *Med. J. a. Rec.* **1926**.
- Oralsepsis in its relationship to focal infection and elective localization. *J. amer. dent. Assoc.* **14**, 1417, (1927).
- Herdinfektion und elektive Lokalisation. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1930**, 408.
- Klinische und experimentelle Studien über die Infektionsherde und über die elektive Lokalisation der Streptokokken. *Stomatologia* **28**, 637 (1930).
- Über die fokale Infektion und elektive Lokalisation. *Med. Ges. Berlin* 21. Mai 1930. *Ref. Med. Welt* **1930**, 1005.
- Zusammenfassung der Forschungsergebnisse über Fokalinfektion und elektive Lokalisation. *Med. Klin.* **1931 I**, 325.
- Über elektive Lokalisation und kataphoretische Schnelligkeit isolierter Streptokokken von pulpenlosen Zähnen und anderen Infektionsherden. *Paradentium* **1937**, 199.
- and MEISSER: Elective localization of bacteria following various methods of inoculation and the production of nephritis by devitalisation and infection of teeth in dogs. *J. Labor. a. clin. Med.* **1922**, 707.
- u. NICKEL: Ergebnisse bei verschiedenen Krankheiten mit Entfernung von Infektionsherden und der Anwendung von Vaccinen usw. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 504 (1929).
- OFTERDAL and SVERRI: The etiology and experimental production of Herpes zoster. *J. amer. med. Assoc.* **64**, 1968 (1915).
- and WHEELER: The etiology of epidemic piliomyelitis. *J. inf. Dis.* **1918**, 281.
- ROTHENSPIELER: Die Stellung und Abgrenzung der Ischiasneuritis im Rahmen fokaltöxischer Krankheitsbilder. *Z. Rheumaforsch.* **1939**, H. 1.
- ROULET: Über Myokarditis bei Grippe. *Virchows Arch.* **295**, 438 (1935).
- ROUTIER u. THIROLOIX: Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen im Verlaufe von Nachschüben der rheumatischen Herzleiden und ihre praktische Folgerungen. *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **1934**, 41.
- RUDDER, DE: Bericht 40. Heufieberbd. S. 31.

- RUSH: From medical Inquiries and observations, Bd. I. Philadelphia: M. Carey and son 1818.
- RUSSOW: Postanginöse Pyämie nebst einem Anhang über Anginen. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1168.
- SACHS: Zur Frage der oralen, insbesondere der odontogenen Infektion des puerperalen Uterus. Zbl. Gynäk. **52**, 991 (1928).
- SATTLER: Über fokale Infektion. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 1071.
- SCHADE: Untersuchungen in der Erkältungsfrage. I. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 1021.
— Untersuchungen in der Erkältungsfrage. II. Münch. med. Wschr. **1920 I**, 449.
— Untersuchungen in der Erkältungsfrage. III. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 95.
- SCHÄFER: Der Einfluß verschiedenen Vitamingehaltes der Ernährung auf den anaphylaktischen Schock der Meerschweinchen. Z. Immunforsch. **91**, 385 (1937).
- SCHALM: Ein interessanter Fall von dentaler Fokalinfektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**, 85.
- SCHNEER: Über die Behandlung apikaler Herde mit Diathermie. Zahnärztl. Rdsch. **1937**, 1710.
- SCHIBALSKI: Fokalinfektion — Devitalisation. Zahnärztl. Rdsch. **1939**, H. 1.
- SCHICHOLD: Die tonsilläre Behandlung der sogenannten rheumatischen Erkrankungen. Münch. med. Wschr. **1910 I**, 281.
- SCHICK: Mundherde und Gelenkrheumatismus. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.
- SCHILLING: Die Bedeutung der Fokalinfektion usw. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1936 I**, 469.
- SCHITTENHELM u. BAUER: Versuche über den Einfluß der Exstirpation innersekretorischer Drüsen und der Zuführung auf den anaphylaktischen Shock von Meerschweinchen. Z. exper. Med. **104**, 384 (1938).
— u. ERHARD: Anaphylaktische Studien bei Mensch und Tier. Z. exper. Med. **45**, 75 (1925).
— u. SCHLECHT: Über Polyarthritiden enterica. Dtsch. Arch. klin. Med. **126**, 329 (1918).
- SCHLESINGER: Die fokale Herdinfektion und ihre Bedeutung für die innere Medizin. Fortschr. Med. **1933**, 33.
- SCHLITTLER: Über die Bedeutung der Tonsillen als Eintrittspforte der Tuberkulose. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 594.
— Zur Frage der primären Mandeltuberkulose. Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 42.
- SCHLIEPHAKE: Die klinische Verwendung der elektrischen Ultrakurzwellen. Neue deutsche Klinik, Bd. 11, S. 487. 1933.
- SCHMIDT: Dentale Fokalinfektionen. Grundsätzliches zur zahnärztlichen Therapie. Klin. Wschr. **1934 I**, 695.
— Fokale Infektion und Badekur. Eine Beobachtung. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1939 I**, 207.
— J.: Die ätiologische Rolle der Zahnerkrankungen beim Rheumatismus. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 2014, 2051.
— L.: Rheuma und orale bzw. dentale Sepsis. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 1122.
— u. KAIRIS: Über die Entstehung von Erkältungskatarrh und eine Methode zur Bestimmung der Schleimhauttemperatur. Jena: Gustav Fischer 1932.
- SCHMIDT-HARDT: Ein Beitrag zum Thema Fokalinfektion. Zahnärztl. Rdsch. **1936**, 1958.
- SCHMIDTHUBER: Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Erkrankungen des Zahnsystems und gewissen Hautkrankheiten. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 2177.
- SCHMITZ: Bakteriologische Untersuchungen an operativ entfernten Tonsillen. Zbl. Bakter. Orig. **83**, 538 (1919).
- SCHMUZIGER: Fokalinfektion. Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **1938**, H. 2.
- SCHNEYER: Zur Frage der Indikationsstellung zur Tonsillektomie bei Gelenk- und sog. rheumatischen Erkrankungen. Wien. Arch. inn. Med. **16**, 119 (1928).
- SCHNITZER: Die Bedeutung der fokalen Infektion vom Standpunkt der inneren Medizin. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1920.
— u. MÜNTER: Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. I. Mitt. Z. Hyg. **93**, 96 (1921);
— — Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. II. Mitt. **94**, 107 (1923).
— — Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. III. Mitt. **99**, 366 (1924).
— u. PULVERMACHER: Über Zustandsänderungen der Streptokokken. Münch. med. Wschr. **1923 I**, 865.
- SCHOEN, R.: Erfahrungen über den Wert der Tonsillektomie bei inneren Krankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 316 (1928).

- SCHOEN: Rheumatismus und Erkältung. Med. Welt **1931**, 1701.
 — Herdinfektion, Sepsis und Rheumatismus. Med. Welt **1932**, 1386, 1466.
- SCHÖN: Herdinfektion und pulpenlose Zähne. Zahnärztl. Rdsch. **1933**, 404.
- SCHOLTZ: Grundsätze der Behandlung des chronischen Gelenkrheumatismus. Z. Rheumaforsch. **1938**, 201.
 — u. FISCHER: Das differenzierte Sekretbild der Tonsillen. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 97.
- SCHOTTEN: Über den angeblichen Zusammenhang zwischen Infektion der Zähne und Allgemeinerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 181.
- SCHOTTMÜLLER: Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken auf Blutagar. Wien. med. Wschr. **1903 I**, 849.
 — Endocarditis lenta. Münch. med. Wschr. **1910 I**.
 — Über den Zusammenhang zwischen fokaler Infektion und Allgemeinerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 181.
 — Die Bedeutung der fokalen Infektion vom Standpunkt der inneren Medizin. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1527.
 — Über akute Gelenkentzündung, ihre Ätiologie und Behandlung. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 445, 499.
 — Herdinfektion und Organotropie der Erreger. Kongreßbl. inn. Med. **1930**, 480.
 — Über Sepsis, ihr bakterieller Nachweis und ihre Behandlungsprinzipien. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1311.
- SCHULTZ, J. H.: Die Bedeutung der Tonsillen für die Infektion. Klin. Wschr. **1930 I**, 655.
 — Psyche und Allergie. Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1907.
- SCHULZ u. KLINGE: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. 13. Mitt. Aortitis rheumatica und Arteriosklerose. Virchows Arch. **288**, 717 (1933).
- SCHULZE: Über die anatomischen Bedingungen für die Metastasen der Allgemeininfektion. Dtsch. Z. Chir. **239**, 34 (1933).
- SCHWABE: Beziehungen zwischen Auge und Zahnkrankheiten. Mschr. Zahnheilk. **32**, 404 (1914).
- SCHWARTZ: Klinische Studien über rheumatische Herzerkrankungen. J. amer. med. Assoc. **94**, 852 (1930).
- SCHWARZ: Tonsillen. Beurteilung und Behandlung. Jkurse ärztl. Fortbildg **1935**.
 — Die Bedeutung der Tonsillen und der Nasennebenhöhlen als fokale Entzündungsherde. A. f. z. Z. Tagg Frankfurt 1938.
- SCHWEIGER: Die neue erfolgreiche Serotherapie bei Fokalinfection. Zahnärztl. Rdsch. **1939**, H. 13.
- SCHWEITZER: Wer hat als erster auf die Fokalinfection hingewiesen? Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1934 I**, 461.
- SCHWEMMLER: Ein Beitrag zur Pathogenese der Oralsepsis. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1745.
- SCHWENKENBECHER u. EIMER: Gelenkerkrankungen. Neue deutsche Klinik, Bd. 4, S. 55. 1930.
- SEBBA: Fokale Infektion und Sensibilisierung. Z. Stomat. **1937**, 1063.
- SEIFERTH: Agranulocytotische Sepsis nach Tonsillektomie. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**.
- SHANDALOW: Orale Herdinfektion in Beziehung zu Systemerkrankungen. Dent. Cosmos **70**, 609 (1928).
- SHELDON: Über akuten Rheumatismus im Anschluß an Tonsillektomie. Lancet **1931 II**, 1337.
- SIEMELY: Über fokale Infektionen. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 607.
- SHULMANN: Mundfokalinfection und die Augen. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1935 I**, 1042.
- SIDLICK: The etiological relationship of tonsillar focal infection to eczema in children. Med. J. a. Rec. **128**, 344 (1928). Ref. Zbl. Hautkrankh. **29** (1928).
- SEGMUND: Zur Pathologie der chronischen Streptokokkensepsis. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 639.
 — Untersuchungen zur Pathogenese der Endocarditis insbesondere der Frühveränderungen. 20. Tagg pathol. Ges. **1925**, 260.
 — Wurzelhautentzündung und Kieferknochen. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1928 I**, 594.
 — Über die akute Phlebitis der Halsvenen bei odontogenen Kiefererkrankungen als Ausgang septischer allgemeiner Infektionen. Dtsch. Zahnheilk. **74**, 55 (1929).
 — Bemerkungen über die Venenthrombose als Verbreitungsweg periapikaler Entzündungen. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1930 I**, 556.

- SIEGMUND: Untersuchungen zur Pathogenese der Endokarditis, insbesondere der Fröh-schäden. *Virchows Arch.* **290**, 3 (1933).
- Die Stellung der Fokalinfektion im Rahmen einer allgemeinen Infektionslehre. *Zbl. Zahn- usw. Heilk.* **3**, 241 (1938).
- Pathologisch-anatomische Befunde an den Zähnen. *Kongr. dtsh. Ges. inn. Med.* 1939.
- SIMSON: Dentaler Fokus und Neuritis. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1706.
- SINGER: Die akute rheumatische Polyarthritits als Streptokokkenkrankheit. *Med. Klin.* **1925 II**, 1530.
- Über septische Infektionen. *Seuchenbekämpfg* **1928**, H. 4.
- SLATER: *Amer. J. med. Assoc.* **181**, 203 (1931).
- SLAUCK: Histopathologische Untersuchungen bei neutraler Myopathie. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2245.
- Histologische Untersuchungen auf dem Gebiete des Muskelrheumatismus. *Kongreßbl. inn. Med.* **1930**, 309.
- Experimentelles zur Ätiologiefrage von Neuralgie und Neuritis. *Med. Klin.* **1930**, 996.
- Tierexperimentelle Untersuchungen am Herzmuskel. *Kongreßzbl. inn. Med.* **1931**, 454.
- Experimentelle Untersuchungen mit Diphtherietoxin. *Münc. med. Wschr.* **1932 I**, 705.
- Über ein auffälliges regelmäßig vorkommendes Muskelphänomen bei fokaler Infektion und seine Verwendbarkeit in der Praxis. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 740.
- Praktischer Arzt und Rheumatismus. *Ärztl. Korresp.* **1937**, H. 18.
- Zur Frage der Herdsanierung und des Aufbaus einer Rheumaphylaxe. *Münc. med. Wschr.* **1937 I**, 881. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1937 I**, 581.
- Produktive und exsudative Formen des Rheumatismus. *Balneologe* **1937**, H. 3.
- Rheumatische Krankheitsbilder. *Med. Klin.* **1937 I**, 461, 507.
- Zähne, Tonsillen und Nebenhöhlen als Ausgangsstellen von Metastasen und Allgemein-erkrankungen. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **1937**, 18.
- Zur Therapie der chronischen Polyarthritits. *Ther. Gegenw.* **1937**, 102.
- Über die derzeitige Arbeitsform der Rheumakranken am Landesbad Aachen. *Med. Welt* **1938**, H. 18.
- Klinische Erkenntnisse an Rheumakranken. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 398.
- Der Wirkungsmechanismus der Fokalttoxine und Rheumagestaltung. *Münc. med. Wschr.* **1938 II**, 1251.
- Herdinfektion und Zahnarzt. *Zahnärztl. Mitt.* **1938**, H. 37.
- Über Wirkungsmechanismus der Fokalttoxine und Rheumagestaltung, sowie die sich daraus ergebenden Richtlinien für die Therapie. *A. f. z. Z. Frankfurt*, 21. Mai 1938.
- Über Fokusdiagnose, Herdsanierung und Erfahrungen der Herdsanierung in Beziehungen auf Notwendigkeit der Gestaltung einer praktischen Rheumabehandlung und Fürsorge. *A. f. z. Z. Frankfurt*, 21. Mai 1938.
- Herdinfektion und Rheumagestaltung. *Münc. med. Wschr.* **1939 I**, 197.
- SMITH: Dental infection and hearth disturbances. *Dent. Cosmos* **10**, 971 (1928).
- Dental infection and hearth irregularities. *Med. J. a. Rec.* **122**, 207.
- SPENCER: Iritis infolge von Zahnabscessen. *Ref. Mbl. Augenheilk.* **64**, 720 (1920).
- SOUZA-SIQUEIRA: Fokalinfektion. *Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1936 I**, 184.
- STAHL: Interne Indikationen zur Beseitigung fokaler Infekte. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1934 I**, 100.
- Die Bedeutung fokaler Infekte für Allgemeinleiden, besonders für Kreislaufkrankheiten. *Med. Klin.* **1937 I**, 1121, 1172.
- Über dentale fokale Infektion. *Kongr. dtsh. Ges. inn. Med.* 1939.
- STAHN: Fasten, Rödern und Fokalinfektion. *Hippokrates* **1938**, 257.
- STAYNSBY u. NICHOLLS: Behandlungserfolge bei Gelenkrheumatismus mit besonderer Berücksichtigung der Infektionsherde und Streptokokkenvaccine. *J. Labor. a. clin. Med.* **18**, 88 (1933).
- STEIN: Röntgentherapie als Unterstützung bei schwierigen Wurzelbehandlungen. *Z. Stomat.* **1926**, H. 5.
- Welche Konsequenzen für die zahnärztliche Behandlung haben wir nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse von der oralen Infektion zu ziehen? *Z. Stomat.* **1928**, 859.
- Histologische Untersuchungen im Wurzelspitzengebiet pulpaloser Zähne. *Z. Stomat.* **1929**, 108.

- STEIN: Die stomatogene Herdinfektion. Handbuch der Zahnheilkunde Bd. 6, S. 157. 1931.
- STEINER: Wesen und Behandlung der Trigeminusneuralgie. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1936 I**, 387.
- STETTER: Ergebnisse der Tonsillenausschälungen bei 331 Rheumakranken. Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1857.
- STÖHR: Zit. nach THADDEA. Erg. Anat. **32** (1938).
- STOLL: Zit. nach F. v. MÜLLER.
- STRAUCH: Tonsillärer Infekt und Herzmuskelschaden. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 440.
- STRAUSS: Allergische Phänomene bei rheumatischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1927 I**, 737.
- STRUCK: Bakterielle Befunde an den Gaumenmandeln. Arch. Ohr- usw. Heilk. **129**, 95 (1931).
- STURM: Eine weitere Bestätigung der Fokalinfektion. Med. Welt **1931**, H. 41.
- SWIFT: Comparative histologic reactions in cutaneous lesions induced by streptococci in rabbits previously inoculated intracutaneously or intraven. Arch. of Path. **15**, 611 (1933). — u. DERICK: Reactions of rabbits to non-hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **49**, 615 (1933).
- SYLLA: Fokalinfektion. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. 1939.
- SZOLNOKY: Gelenkrheumatismus und chronische Mandelentzündung. Mschr. Ohrenheilk. **1938**, H. 11.
- TAUBE: Mandelausschälung oder RÖDERSche Mandelbehandlung? Hippokrates **1937**, 1099.
- TAUSIG: Die Beziehungen zwischen Herdinfektion von den Zähnen und der inneren Medizin. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 586.
- TELLGMANN: ADAM-STOKESScher Symptomenkomplex als Folge schwerer toxischer Herzmuskelschwäche. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**.
- TERSON: Neuroretinitis haemorrhagica, ausgehend von einer Zahnerkrankung. Ref. Mbl. Augenheilk. **79**, 866 (1927).
- THADDEA: Allergie und vegetatives System. Zbl. inn. Med. **1939**, 146.
- THIELEMANN: Therapie der dentalen Herde. A. f. z. Z.-Tagg Frankfurt a. M. 1938. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 II**.
- THJÖTTA: Über fokale Infektion und ihre Beziehung zu nervösen und mentalen Erkrankungen. J. amer. dent. Assoc. **16**, 1486 (1929).
- THOMPSON: Ocular changes in relation to dental sepsis. Dent. Cosmos **1925**, 649.
- THOMSON, D. u. R. THOMSON: Untersuchungen über die Bedeutung der Streptokokken in zahnbedingten Sepsisfällen. Ann. PICKET-THOMSON Rs. Labor. **5**, 1 (1929).
- TIBLIER: Die Bedeutung und die Grenzen des Radiogramms für die Diagnose der Oralsepsis. New Orleans med. J. **82**, 776 (1930).
- TIDOW: Herz und banaler Infekt. Med. Klin. **1938 II**, 1383.
- TIEMANN: Dentogene Fokalinfektion. A. Interne Beobachtungen. Klin. Wschr. **1934 I**, 693.
- TITKEMEYER: Fokale Infektion und Gebißverfall als Ausdruck einer Fehlernährung. Bericht über d. 51. Dtsch. Ges. inn. Med. 1938. Zahnärztl. Rdsch. **1939**, H. 16 u. 18.
- TITZ: Beiträge zur zahnärztlichen Diagnose des odontogenen Fokalinfekts. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1939 I**.
- TOENIEN: MENIÈRScher Symptomenkomplex als Fernwirkung einer Herdinfektion (Zahngranulom). Sofortige und vollständige Heilung durch Entfernung des Herdes (Extraktion). Fortschr. Ther. **8**, 155.
- TONUTTI: Über Vitaminspeicherung in den Zellen. Kongreßbl. inn. Med. **1939**.
- TOREN: Diagnosis of oral infection by blood examination. Dent. Cosmos **1922**.
- TOVERUD: Darstellung des Problems von der fokalen Infektion, ausgehend von chronischen paradentalen Entzündungen. Norsk Tandlaegefor. Tid. **37**, H. 8. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **8**, 1636 (1928).
- TREBITSCH: Die fokale Infektion. Ref. Zahnärztl. Rdsch. **1926**, 888.
- TRIVU-KATZ: Der Einfluß der endokrinen Drüsen an den Zähnen und Kiefern von Jugendlichen und Kindern. Z. Konstit.lehre **17**, 1.
- TURNER: Ist Dentalsepsis ein überschätztes Übel? Dent. Rec. **49**, 331 (1929).
- VANDREPOTE: Über die Behandlung dentaler Infektionen mit Ozon. Zahnärztl. Rdsch. **1937**, 994.
- VAUGHAM: Zit. nach THADDEA. J. Labor. a. clin. med. **21**, 629 (1936).

- VEIL: Asthma. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1926**, 113.
- Entwicklung und Therapie der rheumatischen Infektion. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 556, 611, 646.
- Therapie des Rheumatismus. Ther. Gegenw. **1934**, H. 3/4.
- Myokarditis rheumatica. Ref. Med. Klin. **1938 I**, 70.
- Über die odontogene fokale Infektion und ihre Bedeutung für die Medizin. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1939**.
- Der Rheumatismus und die streptomykotische Symbiose. Stuttgart: Ferdinand Enke **1939**.
- VEIL u. BUCHHOLZ: Die Komplementschranke im Blute. Klin. Wschr. **1932 II**, 2019.
- VELDE: Tonsillektomie bei Sekundärerkrankungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1939**.
- VISHER: The rôle of focal infection in the etiology of eczema. Ref. Zbl. Hautkrkh. **19**, 640.
- VOGEL: Indikationsstellung zur Tonsillektomie. Med. Welt **1934**, 51.
- Wann sollen die Gaumenmandeln entfernt werden? Klin. Wschr. **1937 I**, 178.
- Wann müssen die Gaumenmandeln entfernt werden? Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1943.
- Rheumaprophylaxe und Rheumafürsorge vom Standpunkt des Hals-Nasen-Ohrenarztes. Z. Rheumaforsch. **1938**, 398.
- VOGELSANG: Auge und Zahnerkrankungen. Med. Klin. **1932 I**.
- VOGTS: Entstehung von Geisteskrankheiten durch Fokalinfection. Oral Topics **1934**, H. 7.
- VOLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6/II, S. 1242.
- VONHAUS: Schulbeispiel zum Kapitel „Fokalinfection“. Zahnärztl. Rdsch. **1931**, 1830.
- VOSS: Zur Frage der Mandelausschälungen bei tonsillo-genen Allgemeininfektionen. Kongreßzbl. inn. Med. **1930**, 460.
- VULPIUS: Tonsillektomie. Med. Welt **1930**, 37.
- WAGNER: Zusammenhang zwischen Zahnheilkunde und Gesamtmedizin unter besonderer Berücksichtigung der stomatogenen Herdinfektion (Oralsepsis). Med. Klin. **1934 I**, 23.
- Die Zahnerkrankungen als Ursache von Allgemeinleiden. Prag. med. Z. — Beitr. ärztl. Praxis **1935**, H. 10.
- WALB: Ein Fall von Oralsepsis. Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1573.
- WALKHOFF: Widerlegung der Einwände gegen mein System der medikamentösen Behandlung schwerer Zahnwurzelhautentzündungen. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 1198, 1233, 1273.
- Über Oralsepsis vom Standpunkt der konservierenden Zahnheilkunde. Dtsch. med. Wschr. **1928 I**, 430.
- Lehrbuch der konservierenden Zahnheilkunde, S. 248. **1931**.
- Das Problem der dentalen Infektion. Jena: Gustav Fischer **1932**.
- WALLISCH: Die Fokalinfection. Z. Stomat. **1938**, 1089.
- WALTHER: Anaphylaxie und Vitamin C. Z. exper. Med. **105**, 585 (1939).
- WANGEMANN: Der Einfluß der Krankheiten der bleibenden Zähne auf den Gesamtorganismus. Arch. klin. Chir. **45**, 258 (1893).
- WANNENMACHER: Die Pulpa- und Wurzelbehandlung, ihre Indikation und Grenzen. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1938 I**.
- Aufgaben und Ziele der Zahnerhaltungskunde. Taggsh. zahnärztl. Mitt. **1938**.
- Streptokokkeninfektionen der Zähne und dentalen Herdinfektion. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**.
- Die Häufigkeit der Herdinfektion und deren Bewertung. Kongreßzbl. inn. Med. **1939**.
- WEBER: Der heutige Stand der Lehre von der „Oralsepsis“. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1923**, 276.
- Das Blutbild bei entzündlichen Erkrankungen in der Mundhöhle. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1927**, 482.
- Lokale und allgemeine Reaktionen des Organismus bei fokalen Infektionsherden. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1880.
- u. PESCH: Untersuchungen über die pathogenetische Bedeutung der Zahnwurzelgranulome für die orale Sepsis. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1927**, 875.
- WEGNER: Zur Kenntnis der stomatogenen Herdinfektion. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 776.
- WEHLAU: Fokale Infektion. Zahnärztl. Rdsch. **1934**, 368.
- WEICKER: Infektiös-toxische Myokardschäden im Ekg. Klin. Wschr. **1937 I**, 516.

- WEICKER: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Herzerkrankungen infolge von Tonsilleninfektion. Kongreßzbl. inn. Med. **1939**.
- u. NEHRKORN: Myokard und Tonsillitis. Z. Kreislaufforsch. **1936**, 633.
- WEICKSEL: Chronischer Gelenkrheumatismus und seine Auswirkungen für die Volksgesundheit. Med. Welt **1938**, 1731.
- WEIL: Gelenkerkrankungen und Herdinfektion. Revue de Stomat. **32**, 281 (1930).
- Zähne und Rheumatismus. Schweiz. Z. Zahnheilk. **1934**, 34.
- WEINBERGER: Zur Diagnose der stomatogenen Herdinfektion. Z. Stomat. **1934**, 22.
- WEISER: Welche Rolle spielen kranke Zähne als Eingangspforte für die Erreger von allgemeinen Krankheiten des Körpers? Z. Stomat. **1922**, 693.
- WEISSBLATT: Facialisparesie dentaler Herkunft. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1931**, 1003.
- WERCKMEISTER u. FREUND: Myokarditis, wahrscheinlich infolge von Grippe. Zbl. Path. **53**, 417 (1932).
- WERNER: Die rheumatischen Herzerkrankungen. Arch. int. Med. **57**, 94 (1936).
- WESKI: Parodontose und Fokalinfektion. Zahnärztl. Rdsch. **1931**, 1961.
- WEYRICH: Über septische Erkrankungen, mit besonderer Berücksichtigung der Streptokokkensepsis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **43**, 128 (1932).
- WIEDERKEHR: Puerperalsepsis und Fokalinfektion. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1937 I**, 359.
- WIESMANN: Zur Frage der pyämischen Gelenkmetastasen. Dtsch. Z. Chir. **249**, 224 (1937).
- WILKIE: Bacteriology of cholecystitis, clinical and experimental studies. Brit. J. Surg. **1928**, 450.
- Some aspects of gallbladder disease. Brit. med. J. **1928**, 481.
- WILKINSON: Zit. nach LEHMANN: Brit. dent. J. **1924**, H. 7.
- WILLIGE: Zur Klinik der Gaumenmandeltuberkulose. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 137.
- WILMER: Zusammenhang zwischen Augen- und Zahnkrankheiten. Dominion dent. J. **43**, 184 (1931).
- WILSON: Die Rolle der fokalen Infektion bei der Verursachung von Nerven- und Geisteskrankheiten. Dent. Cosmos **1928**, H. 8.
- LINGG u. CROXFORD: Statistische Studien über die Klassifikation der Herzkrankheiten. III. Herzkrankheiten bei Kindern. IV. Die Tonsillektomie in ihrer Beziehung zur Verhütung rheumatischer Herzerkrankungen. Amer. Heart J. **4**, 164, 197 (1928).
- WINTER: Katarrh-Rheumatismus, Erkältung und Bacillus. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**.
- WIRSLow: Zahninfektion in Beziehung zu Antrum- und Sehstörungen. Dent. Cosmos **1931**, H. 5. Ref. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1932 II**.
- WIRTH: Experimentelle Untersuchungen über elektive Lokalisationsfähigkeit von Streptokokken. Z. Hals- usw. Heilk. **28**, 189 (1931).
- Geraten bei Mandeloperationen pathogene Keime in die Blutbahn? Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1755.
- WIRTZ: Chronische latente Zahnwurzelhautentzündung als Ursache der Regenbogenhautentzündung des Auges. Münch. med. Wschr. **1917 I**, 138.
- WOLF, H.: Der Einfluß von Leberpräparaten auf die experimentelle Anaphylaxie bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen. Z. Immunforsch. **83**, 381 (1934).
- WOLFFHEIM: Zum Tonsillenproblem. Klin. Wschr. **1931 I**, 890.
- WOLLEN: Nachweis des Erfolges der Herdbehandlung bei Fokalinfektion an 100 nachuntersuchten Fällen. Diss. Breslau 1935.
- WORMS u. LE MEE: Die tonsillären Herde als sekundäre Infektionsquelle. Revue de Stomat. **1931**, H. 9.
- YOUNG: Dentale Infektion und allgemeiner Gesundheitszustand vom Gesichtspunkt des Mediziners betrachtet. Dominion dent. J. **41**, 215 (1929).
- ZANGE: Mandeln, Nasennebenhöhlen und Ohren als Quellherde. Kongreßzbl. inn. Med. **1939**.
- ZDANSKI: Über Veränderlichkeit der Streptokokken im menschlichen Organismus. Z. Immunforsch. **58**, 40 (1928).
- ZIMMERMANN: Die Pathogenese der Gonokokken-Arthritis-, Endokarditis- und Sepsis. Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 1518.
- Infektiöse Arthritis des Fußgelenks und Fokalinfektion. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1936 I**, 125.

ZISKIN: Vergleich zwischen Allgemeinerkrankungen und Zahnveränderungen. J. dent. Res. 11, 285 (1931).

ZÖLLNER: Tonsillektomie bei noch frischer Mandelentzündung. Münch. med. Wschr. 1934 I.

ZUR: Untersuchungen des Blutbildes bei fokaler Infektion unter besonderer Berücksichtigung der Blutsenkungsreaktion an 123 Krankheitsfällen. Diss. Breslau 1939.

Einleitung.

Es gibt nur wenige Probleme in der Medizin, die so umkämpft worden sind, wie das Problem der Fokalinfection (F.I.). Rückhaltlose, begeisterte Anerkennung auf der einen und scharfe, fanatische Ablehnung auf der anderen Seite charakterisieren die Stellungnahme der Parteien zu dieser Lehre. So unsicher seine theoretische Fundierung noch sein mag, so unabweisbar steht dieses Problem praktisch Tag für Tag vor dem Arzt und verlangt von ihm eine Entscheidung. Der Ausgang des Streites um die Theorie der F.I. kann vom Arzt, der praktisch handeln muß, nicht abgewartet werden: er muß die Existenz der F.I. zugestehen oder ablehnen, und von seiner Entscheidung in dieser Frage muß sein Handeln abhängig sein. Um die Beantwortung der Frage: gibt es eine F.I. oder nicht?, kommen wir nicht herum.

Zahlreiche Beobachtungen der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, daß nach Entfernung gewisser Herde im Organismus Krankheiten, die bisher erfolglos behandelt worden waren, geheilt werden konnten. Diese klinisch-therapeutische Feststellung mußte den Arzt veranlassen, in den entfernten Herden die Ursache für die Erkrankung zu suchen. Es ist die Tatsache des „Ex juvantibus“, die das ganze Problem der F.I. vom praktischen Handeln am Krankenbett aus ins Rollen brachte. Die Klinik kann nicht abwarten, bis die Theorie der F.I. geklärt ist: sie muß handeln, um dem Kranken zu helfen. Die Tatsache aber, daß auf der anderen Seite in unzähligen Fällen die Sanierung eines vermeintlichen Herdes nicht den geringsten Erfolg brachte, zeigt, wie notwendig es ist, schärfste Kritik an die ganze Fokallehre zu legen und ihre Grenzen möglichst präzise abzustecken. Weder kritiklose Hinnahme, noch überkritische Zurückhaltung kann dem Fortschritt auf diesem Gebiet nützlich sein. Voraussetzung für die Beschäftigung mit dem Problem des F.I. überhaupt ist aber, daß wir das tatsächliche Existieren einer Herdinfektion (H.I.) als eine gegebene Tatsache anerkennen.

Unter dieser Voraussetzung soll im folgenden die Lehre von der Fokalinfection behandelt werden.

Bevor wir die Entwicklung des Gedankens von der F.I. im Laufe der Geschichte der Medizin verfolgen, mag zunächst eine Definition des Begriffes gegeben werden. *Unter einer Fokalinfection verstehen wir ein Krankheitsbild, das seine Entstehung dem Vorhandensein eines keimbeherbergenden, lokalisierten, chronischen Entzündungsherdes verdankt, der selbst periodisch oder dauernd im Hintergrund bleibt, während fern vom Herd, ohne unmittelbare Verbindung mit ihm, im Organismus Reaktionen ablaufen, die durch organisch-faßbare Gewebsveränderungen oder auch durch funktionelle Störungen charakterisiert sind.*

A. Geschichte der Fokalinfection.

In den letzten Jahren zeigt sich, wie so oft bei bedeutenden medizinischen Entdeckungen, vielerorts die Tendenz, die Priorität der ersten Beschreibung der Herdinfektion immer weiter zurückzudatieren. Wenn man, wie dies

GRUMBACH tut, jede, nur irgendwie in dieser Hinsicht verwertbare Literaturstelle heranzieht, so kann man sogar schon bei HIPPOKRATES Formulierungen finden, die beweisen, daß z. B. damals schon Zusammenhänge zwischen dem Gelenkrheumatismus und Erkrankungen in der Mundhöhle angenommen wurden (Bericht von CH. H. MAYO). Ebenso läßt sich zeigen, daß bereits im alten Assyrien, etwa 650 Jahre vor der Zeitwende, auf den Tafeln der Ruinen von Ninive und Ashur von der Bedeutung kranker Zähne für die Entstehung von Schmerzen in den Gliedern und im Kopf die Rede war (C. P. BALL). JEAN-LOUIS PETIT, ein berühmter Chirurg des 17. Jahrhunderts, wies auf die Bedeutung cariöser Zähne als Ursache verschiedenster Krankheiten und auf die Möglichkeiten der Heilung durch Zahnextraktion hin (WORMS und LE MÉE). 1818 betonte BENJAMIN RUSH, Professor der Medizin in Philadelphia, unter Betonung der Tatsache, daß auch andere Ärzte vor ihm bereits ähnliche Feststellungen getroffen hätten, eindringlich die Heilungsmöglichkeiten allgemeiner Krankheiten durch die Entfernung krankhafter Zähne. Bemerkenswert ist seine Feststellung, daß die Zähne äußerlich gesund erscheinen könnten und keine Schmerzen zu machen brauchten, und daß die Übertragung der Beschwerden auf Teile des Organismus stattfände, die von der Stelle des Eindringens der Krankheit weit entfernt seien. 1828 beschrieb der deutsche Arzt aus Weimar LEONHARD KOECKER den verheerenden Einfluß verdorbener und toter Zähne auf die allgemeine Gesundheit und bedauerte, daß diese Tatsache von Ärzten und Chirurgen bisher weder genügend beobachtet worden, noch so bekannt sei, wie sie es in Wirklichkeit verdiene. Bei gewöhnlich als rheumatisch oder nervös bezeichneten Krankheiten, sei es, daß sie akut oder chronisch verlaufen, solle man immer daran denken, daß kranke Zähne bei ihrer Entstehung die Hauptrolle spielen könnten. KOECKER ist, soweit wir feststellen können, zusammen mit RUSH einer der ersten in der damaligen Zeitperiode, der auf die Bedeutung der F.I. nachdrücklich hinwies. Er erkannte bereits das Wesen der Pathophysiologie der F.I., wenn er den Satz aussprach: „Diese Übertragung der Empfindung auf Teile, die von der Stelle, wo der Eindruck gemacht wurde, weit entfernt sind, kommt in vielen Fällen vor und scheint von einem Grundsatz der tierischen Ökonomie abzuhängen“.

Auch die Tonsillen galten schon lange als Eingangspforte für Krankheiten. So beschrieb z. B. STOLL bereits 1785 die Angina rheumatica. 1789 erschien eine Monographie von EYERLEN aus Christiania über den „Rheumatismus der Tonsillen“. Später haben dann viele andere auf den Zusammenhang zwischen Halsentzündungen und Gelenkschmerzen immer wieder hingewiesen.

Nach einer — soweit wir sehen — jahrzehntelangen Pause, die nach KOECKERS Veröffentlichungen eintrat, wies dann 1884 der deutsche Zahnarzt W. D. MILLER aus Berlin, der sich speziell um die Untersuchungen der Mikroorganismen in der Mundhöhle große Verdienste erwarb, auf die Beziehungen zwischen dentaler Infektion und Allgemeinerkrankungen hin. Er nahm an, daß vom ulcerierenden Zahnfleisch „Pilze“ auf dem Blutwege in den Organismus gelangten, um in den Arterien und am Endokard einen langsam fortschreitenden Degenerationsprozeß einzuleiten und eine Atrophie lebenswichtiger Organe herbeizuführen.

Wichtig ist dann die Arbeit des Posener Arztes v. KACZOROWSKI aus dem Jahre 1885, in der wertvolle klinische Beobachtungen über den Zusammenhang von Erkrankungen der Mundhöhle, und zwar vornehmlich des Zahnfleisches, mit

pathologischen Erscheinungen an anderen Organen mitgeteilt werden. Seine Beobachtungen umfassen größere Gebiete der Medizin; seine therapeutischen und hygienischen Schlußfolgerungen stimmen in vieler Hinsicht bereits mit den heutigen Auffassungen überein (FRANKE). v. KACZOROWSKI betonte die für die Gesundheit so entscheidende Bedeutung eines intakten Gebisses und stellte die Forderung nach einer peinlichen Pflege der Mundhöhle nicht nur in kranken, sondern gerade auch in gesunden Tagen auf. Eine Kontrolle des Verkaufs kosmetischer Zahnmittel sei notwendig, weil die Mehrzahl der mit Zahndefekten behafteten Personen, wenn sie es sich irgendwie leisten könnten, sich mit künstlichen Zähnen versehen, die bei unzweckmäßiger Pflege wieder zur Verunreinigung der Mundhöhle beitragen könnten.

1890 wies CURSCHMANN auf die Abhängigkeit der Nierenleiden von Erkrankungen der Gaumenmandeln hin. Die Gefahren kranker Zähne betonte einige Jahre später (1893) WANGEMANN nachdrücklich. Unter Leitung PÄSSLERs beschrieb OPPER im Jahre 1900 kleine Absceßchen in äußerlich gesund aussehenden Tonsillen und kennzeichnete diese als wahrscheinlichen Ausgangspunkt für die kryptogenetische Sepsis. In demselben Jahre hat auch SENATOR, der langjährige Internist an der Universität Berlin, immer wieder auf die Infektionsgefahr einer zerstörten Bezahnung, insbesondere bei Herzaffektionen und verschleppten Nephritisformen, mit Nachdruck hingewiesen (FRÄNZEL) und damit gleichen Gedankengängen Raum gegeben wie DELBANCO. In seiner im selben Jahre erschienenen Arbeit „Eine hygienische Forderung“ werden nicht nur die Gefahren der cariösen Zähne für die Entstehung und Erhaltung von Allgemeinerkrankungen deutlich aufgezeigt, sondern es wird auch mit aller Schärfe und Konsequenz den „Jaucheherden“ im Munde als einem besorgnis-erregenden Übel der Kampf angesagt.

GUYOT stellte im Jahre 1904 mehr die Alveolarpyorrhöe in den Vordergrund und nahm Beziehungen zwischen dieser Zahnbetterkrankung und dem Arthritis-mus an.

In diesem Zusammenhang mag auch eine Arbeit von PARTSCH aus Breslau erwähnt werden, der im gleichen Jahr an Hand eines Falles die Zähne als Eingangspforte der Tuberkulose sicherstellen und erstmalig mit Hilfe genauer anatomischer und mikroskopischer Untersuchungen den Infektionsweg nachweisen konnte.

Während alle diese früheren Mitteilungen doch nur mehr oder weniger einleuchtende Einzelbeobachtungen darstellten, einen durchschlagenden Beweis für die Bedeutung von Zähnen und Tonsillen für das Zustandekommen von Allgemeinerkrankungen aber nicht brachten, haben die Veröffentlichungen des schlesischen Arztes GÜRICH aus dem Jahre 1904 insofern größere Bedeutung erlangt, weil in ihnen die ätiologische Abhängigkeit des Gelenkrheumatismus und septischer Zustände von chronischen Entzündungen der Tonsillen und der kranken Zähne an Hand eines ausgedehnten Erfahrungsgutes durch die Heilung bringende Sanierung der Mundhöhle glaubhaft gemacht werden konnte. An praktischen Beispielen hat GÜRICH seine Anschauung in einem Vortrag auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin im Jahre 1905 zu beweisen versucht und damit zum ersten Male das Problem der Herdinfektion aus dem Stadium des Dornröschenschlafes erweckt und zur offenen Diskussion gestellt. GÜRICH betrachtet den Gelenkrheumatismus als eine Metastasenbildung eines primären,

meist in den Tonsillen gelegenen Herdes, eine Metastasenbildung, die durch akute Exacerbationen der chronischen Entzündung des primären Herdes erfolgt, durch künstlich herbeigeführte Verschlimmerung des primären Herdes experimentell hervorgerufen werden kann und durch Beseitigung der primären Eiterung ohne Anwendung innerer Mittel zur Ausheilung zu bringen ist. Damit glaubte GÜRICH den Zusammenhang des Rheumatismus mit dem primären Herd nachgewiesen zu haben.

Bevor auf die bahnbrechenden Ausführungen, die PÄSSLER im Jahre 1909 auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin machte, näher eingegangen wird, sei eines Vortrages von LANDGRAF „Erfahrungen und Zusammenhänge zwischen chronischen Fokalherden an den Zähnen mit Rheumatismus, Appendicitis und Augenerkrankungen“ gedacht, den dieser 1909 auf dem 5. internationalen Zahnärztekongreß in Berlin hielt.

Mit dem Jahre 1909 beginnt die systematische Bearbeitung des Problems der H.I. In seinem Vortrag „Über die Beziehungen einiger septischer Krankheitszustände zu chronischen Infekten der Mundhöhle“ schuldigte PÄSSLER die chronische Tonsillitis, die er in 3 verschiedene Formen einteilte, und die chronische Pulpitis der Zähne als Ausgangspunkt für verschiedene Krankheiten an. Er nennt dabei u. a. folgende Leiden: Kryptogenetische Sepsis, subakute und häufig rezidivierende Formen der Polyarthritis rheumatica, schleichend sich entwickelnde, nicht arteriosklerotisch bedingte Herzerkrankungen, organische Muskel- oder Klappenaffektionen des Herzens, akute und chronische, schleichend einsetzende Nierenkrankheiten, Appendicitis, habituelle Kopfschmerzen. Den Arbeiten PÄSSLERs und besonders auch GÜRICHs wurde in Deutschland nicht die Aufmerksamkeit zuteil, die ihnen eigentlich gebührt hätte. Wohl als einzige unmittelbare Folge des PÄSSLERschen Vortrags berichtete 1910 HERRENKNECHT über „entzündliche Veränderungen benachbarter oder entfernt liegender Organe infolge von Wurzelhauterkrankungen“ und nannte dabei Fälle von Blinddarm-entzündung, Rheumatismus und Augenerkrankungen. Andere Arbeiten liegen, soweit uns bekannt, in den folgenden Jahren über die Probleme der Fokalinfektion aus Deutschland nicht vor. 1913 nahm aber PÄSSLER selbst noch einmal in einer Arbeit „Sind die sog. Diathesen Konstitutionsanomalien?“ zur Frage der F.I. Stellung und formulierte seine Ansicht dahingehend, daß eine große Reihe sog. Diathesen dem Vorhandensein chronischer Infektionsherde der Nebenhöhle, der Nase, besonders der Zähne und Tonsillen ihre Entstehung verdanken. Rheumatische Erscheinungen am Bewegungsapparat (Arthritismus der Franzosen), Veränderungen am Zirkulationsapparat, zum Teil auf dem Umweg über die Beeinflussung der Drüsen mit innerer Sekretion, Störungen des Nervensystems, Erscheinungen von seiten des Verdauungsapparates und des uropoetischen Apparates, Hauterscheinungen, wie urticarielle Symptome, Herpes, Erythema nodosum, allergische Ekzeme usw. und schließlich Schwankungen des Stoffwechsels, pastöser Habitus, Magerkeit und übermäßiger Fettansatz, alle diese Leiden werden mit solchen Entzündungsherden in ursächlichen Zusammenhang gebracht, während für die Gicht und den Diabetes solche Beziehungen zu chronischen Herdinfekten ausdrücklich abgelehnt werden.

Es ist das unsterbliche Verdienst PÄSSLERs, die umfassende Bedeutung der Herdinfektion für die menschliche Pathologie in ihrer Größe erkannt und der Ärzteschaft eindringlich vor Augen geführt zu haben.

Im Jahre 1910, ein Jahr nach PÄSSLERS Publikation, hielt der englische Internist WILLIAM HUNTER bei der Eröffnung des Schuljahres der medizinischen Fakultät in Montreal (Canada) seinen, 1911 im „Lancet“ veröffentlichten Vortrag über „Sepsis und Antisepsis in der inneren Medizin“. Dieser Vortrag war der Auftakt zu einer außerordentlich heftigen und immer weiter um sich greifenden Fehde, die insbesondere in der Zeit des Weltkrieges und in den ersten Nachkriegsjahren in Amerika ausgetragen wurde. Der Vortrag, der schnell in die Tagespresse Eingang fand, stellte einen scharfen Angriff auf die Zahnärzteschaft dar und beschuldigte die konservierende Zahnheilkunde, daß sie „nicht die Zähne, sondern die Sepsis konservierte“. HUNTERS Aufmerksamkeit wurde an Hand von Studien über Anämien auf die Bedeutung der septischen Infektion in der inneren Medizin gelenkt. Er klagte die konservierende Zahnheilkunde an, daß sie durch die Anwendung ihrer Methoden septische Herde in der Mundhöhle schaffe, die den Organismus zu vergiften und schwerstens zu schädigen vermögen. Allgemeines Unwohlsein, ungesunde Gesichtsfarbe, Verdauungsbeschwerden, therapeutisch schlecht beeinflussbare Anämien, Halsentzündungen, Drüenschwellungen, Rheumatismus, unklare Fieberzustände und Sepsis neben Erkrankungen der Nieren, des Nervensystems oder der Gelenke seien die Folge; gelegentlich entstehe auch eine schwer verlaufende Streptokokkeninfektion mit Endokarditis. Die Verantwortung für die Aufdeckung dieser Erkrankung und ihrer Komplikationen, sowie für die Einleitung einer richtigen Therapie, laste auf dem inneren Mediziner, der bei der ärztlichen Untersuchung der Mundhöhle auf die Zahncaries und Alveolarpyorrhöe als Begleiterscheinung von Allgemeinleiden zu achten und für die Entfernung von Eiter- und Entzündungsherden zu sorgen habe. Es gelte dabei, den Widerstand der Laien, der nur Wert auf ein möglichst gut aussehendes Gebiß lege, zu brechen, weil die Frage, ob einer gut oder schlecht aussehende Zähne habe, möglicherweise eine Privatangelegenheit des einzelnen darstelle, das Problem der Sepsis aber die Vertreter aller medizinischen Spezialfächer und die öffentliche Gesundheitspflege sehr viel angehe. Der Bau eines „goldenen Mausoleums“ über einer Masse von Infektionskeimen, von Streptokokken und Staphylokokken, die unter Goldfüllungen, Kronen, Brücken und großen Prothesen ihre verheerende Wirkung auf den Organismus ausübten, sei geradezu eine „goldene Falle“, die dem Kranken vom Gespenst der Sepsis gestellt würde und obendrein den Zahnarzt noch stolz auf dieses technisch formvollendete Machwerk machte. Die Tatsache, daß Schulkinder bereits zu 30—50% an oraler Sepsis mit ihren Folgezuständen im Hals, in Drüsen und Mandeln litten, stelle die Ärzte vor die Aufgabe, die Folgeerscheinungen dieser septischen Herde zu heilen, die täglich und stündlich von zahlreichen Zahnärzten geschaffen würden.

Mit dieser schweren Anklage rief HUNTER die ganze amerikanische Zahnärzte- und Ärzteschaft auf das Kampffeld; er erreichte damit aber auch, daß sich in Amerika Wissenschaftler und Praktiker eingehend mit dem Problem der F.I. beschäftigten. Es folgten die Arbeiten von BILLINGS, HARTZELL, ALLAYS, GOODBY, ADLER u. v. a., die beim Ausbau der neuen Lehre hervortraten. Die große Zahl der amerikanischen Arbeiten über dieses Gebiet kann hier nicht aufgezählt werden (vgl. Literaturangabe); sie blieben aber in Deutschland zunächst unbekannt, da die Kriegs- und Nachkriegszeit den Austausch wissenschaftlicher Arbeiten unmöglich machte.

Aufmerksamer wurde man in Deutschland erst, als 1921 der Physiologe der Universität Cincinnati M. H. FISCHER in seiner Schrift „Infektion der Mundhöhle und Allgemeinerkrankungen“ auf Grund der Arbeiten von BILLINGS und anderen Klinikern und auf Grund von bakteriologischen Untersuchungen ROSENOWs für eine rücksichtslose Ausrottung der Infektionsquellen durch Extraktion der in Frage kommenden Zähne eintrat. Daß FISCHER mit seiner radikalen Einstellung nicht absolut starr das Beschreiten jedes anderen Behandlungsweges ablehnte, geht aus dem Schlußabschnitt seiner Schrift hervor, in dem er dringend der Wissenschaft die Aufgabe stellte, einerseits bessere Methoden der zahnärztlichen Behandlung auszuarbeiten, um den Eintritt dentaler Infektionen überhaupt zu verhindern und andererseits die Bedingungen, unter denen eine Steigerung der Abwehrmaßnahmen des Organismus erreicht werden könnte, genauer zu studieren. Er verwirft vor allem das mechanistische Denken, in dem die konservierende Zahnheilkunde seinerzeit befangen war, und verlangt, tiefer in die bei der Zahnbehandlung auftauchenden ätiologischen Fragen einzudringen.

Es sind Auswüchse, wenn an manchen Kliniken in Amerika infolge der Wirksamkeit überaus radikaler Verfechter der neuen Lehre die Ausführung von Wurzelfüllungen überhaupt nicht mehr gelehrt wurde (vgl. GYSI) und kritiklos jeder auch nur irgendwie in Frage kommende Zahn entfernt wurde. Die Zeiten des Radikalismus gingen aber, wie PRÉCHT schon 1922 mitteilte, auch in Amerika bald vorüber, und man kehrte bald wieder auf den Boden eines nicht übertriebenen, ruhig abwägenden Handelns zurück.

Eine besondere Stütze für die Lehre von der F.I. waren während und nach dem Weltkrieg durchgeführte Untersuchungen von E. C. ROSENOW, über die der Autor selbst auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin im Jahre 1930 zusammenfassend berichtete. Diese Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage der „elektiven Lokalisation“ der Herderkrankungen und machten es wahrscheinlich, daß den im Primärherd vorhandenen Erregern eine ganz spezifische Affinität zur Metastasierung in ganz bestimmte Organe eigentümlich war. E. C. ROSENOW glaubte nämlich, nachweisen zu können, daß man durch Injektion der aus dem Herd gezüchteten Erreger in die Blutbahn von Kaninchen bei diesen die Erkrankung der gleichen Organe erzielen könnte, die bei dem Träger der F.I. erkrankt waren. Diese Lehre von der „elektiven Lokalisation“ begegnete aber besonders in Deutschland erheblichen Widersprüchen. Wieweit sie heute noch gültig ist, soll in einem späteren Kapitel behandelt werden.

Der schärfste Gegner erstand der Lehre von der F.I. in SCHOTTMÜLLER, der sich nach Kenntnisnahme der FISCHERSchen Arbeit leidenschaftlich gegen die Lehre der „oralen Sepsis“ wehrte. In seiner Arbeit „Über den angeblichen Zusammenhang zwischen Infektion der Zähne und Allgemeinerkrankungen“ übte er heftige Kritik an den Beobachtungen FISCHERS und der von ihm zitierten amerikanischen Ärzte FLETSCHER und WHERRY, die „selbst den Morbus Basedow mit der Zahninfektion in Zusammenhang brachten und Herzarrhythmien durch Zahnexstirpation geheilt“ zu haben glaubten. SCHOTTMÜLLER hatte die Sepsis als eine Allgemeinerkrankung definiert, bei der von einem primären Eiterherd, der unmittelbar mit der Blutbahn in Verbindung stehe, dauernd oder in Schüben Bakterien in die Blutbahn ausgestreut werden und in den verschiedenen Organen

zur Ansiedlung gelangten. Entsprechend dieser Definition bestritt er die Ansicht, daß ein Pulpainfektionsherd oder ein periostaler Zahnprozeß die Eigenschaft eines Sepsisherdes besitzen könne, ebenso wie die von ROSENOW behauptete Möglichkeit der Umwandlung anderer Streptokokkenarten in die Viridansform. Insbesondere galt der Kampf SCHOTTMÜLLERs gegen die neue Lehre offenbar der Tatsache, daß man den fokalbedingten Krankheitsbildern den Namen „Sepsis“ beilegte. Auch heute noch müßten die etwas tendenziösen, propagandistischen Darstellungen HUNTERs in deutschen und europäischen Ärztekreisen Anstoß erregen, zumal sie in Amerika in die breite Öffentlichkeit getragen wurden, während in Deutschland und Europa derartige Fragen in geschlossenen wissenschaftlichen Gesellschaften ausgetragen zu werden pflegen. Der Versuch, derartig tiefgehende und die Medizin in ihren Grundfesten erschütternde Probleme gewissermaßen schlagartig zu lösen, wie dies in Amerika geschah, mußte in Deutschland und Europa schon wegen der Art des ganzen Vorgangs auf Ablehnung oder zum mindesten auf Kritik stoßen. BILLINGS hat mit Recht anstatt von „oraler Sepsis“ von „Fokalinfektion“ gesprochen und damit der ganzen Lehre eine Angriffsfläche genommen, die das Wort „Sepsis“ sicherlich darbot.

In Deutschland waren es nach dem Kriege vor allem ANTONIUS und CZEPA die als Schüler FALTAs schon 1921 eine Übersicht über eine größere Anzahl fokaler Infektionsfälle gaben, bei denen vor allem die Zähne, aber auch die Tonsillen als Foki angeschuldigt wurden. Es zeigte sich, daß dort, wo radikal behandelt wurde, der rasche Verlauf der Heilung oder Besserung im Vergleich zu den nur konservativ behandelten Fällen sehr auffällig zutage trat. Später (1929) trat besonders VEIL in einer Arbeit „Entwicklung und Therapie des rheumatischen Infekts“ für den Zusammenhang kardio-renaler, rein kardialer und rheumatisch-artikulärer Symptomenkomplexe mit der oralen Infektion ein. In neuerer Zeit ist die klinische Seite des Problems durch Arbeiten aus der ASSMANNschen und GUTZEITschen Klinik und in allerletzter Zeit vor allem durch das sehr beachtenswerte Buch VEILs über den „Rheumatismus und die streptomycotische Symbiose“ wieder stark in den Vordergrund gerückt worden.

Man kann abschließend sagen, daß die Lehre von der F.I., nachdem sie durch die harten Kämpfe in Amerika und Europa geläutert worden ist, nunmehr überall ihre Anerkennung gefunden hat. Die Lehre führte über Höhen und Tiefen; sie hat jetzt einen goldenen Mittelweg gefunden, auf dem sie sicher und fest gehen kann.

B. Die Pathophysiologie der Fokalinfektion.

Es ist keine leichte Aufgabe, die Pathophysiologie der fokalen Infektion darzustellen. Die Schwierigkeit liegt darin, daß wir uns heute über die Art des Zustandekommens der fokalen Infektion, d. h. über die Entstehung einer fern von dem Eingangsherd lokalisierten Störung oder manifesten Erkrankung des Organismus, noch keineswegs ein klares Bild machen können. Zählen wir zunächst die Herde, welche als Ausgangspunkte der Fernerkrankungen angesehen werden, auf, um sodann die verschiedenen Möglichkeiten der Fernwirkung von diesen Herden aus auf den Organismus zu besprechen.

Während HUNTER und andere seiner Vorgänger ausschließlich den kranken Zahn als Ausgangspunkt von Herden bezeichnet hatten, waren GÜRICH und insbesondere PÄSSLER schon erheblich weiter gegangen und hatten außer kranken

Zähnen vor allem die chronisch entzündeten Tonsillen, aber auch die Nasennebenhöhlen als Foki gekennzeichnet. BILLINGS hat dann die Zahl der Herde ganz beträchtlich erweitert. Im Laufe von 10 Jahren fand er für 577 Fälle von Gelenkerkrankungen folgende Ausgangsherde:

Tonsillen	336mal	Bronchien	5mal
Gebiß	136 „	Uterus und Adnexe	12 „
a) Tote Zähne		Prostata und Urogenitalsystem	24 „
b) Granulome		Gallenblase	3 „
c) Cysten		Dickdarm	2 „
d) Chronische Alveolarabszesse		Appendix	1 „
e) Alveolarpyorrhöe		Mittelohr	1 „
Nebenhöhlen	12 „		

Die Anzahl der Herde wurde noch ergänzt durch Bronchiektasen, Paronychien, Phlebitiden der Beinvenen bzw. Ulcera cruris (O. MEYER). VEIL betont besonders auch alte Verletzungen, vor allem Kriegsverletzungen mit ruhenden Geschoßsplittern. Auch alle späteren Untersucher haben diese Primärlokalisationen anerkannt, wenn auch Zähne und Tonsillen alle anderen an Bedeutung überragen. So herrscht also über den Sitz der Primärherde im allgemeinen Einigkeit.

Die Frage nach der Art der Schädlichkeiten und nach dem Wege, auf dem von den ruhenden Herden Fernwirkungen auf den Organismus ausgeübt werden, ist viel schwieriger zu beantworten. Hier sind verschiedene Möglichkeiten zu diskutieren. Man kann daran denken, daß *Bakterien* aus den Fokalstätten auf dem Lymph- und Blutwege in den Organismus gelangen und in diesem zur Entwicklung des fokalbedingten Krankheitsbildes führen. Die Bakteriämie, und sei es auch nur eine vorübergehende oder schubweise erfolgende, wäre somit als unmittelbare Ursache der F.I. anzusehen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß nicht die Bakterien selbst, sondern daß Toxine vom Fokus aus über den Lymph- und Blutweg oder, wie SLAUCK annimmt, auf dem Nervenweg in den Organismus eindringen und, sei es dauernd, sei es schubweise, zu der Entwicklung von Fernschädigungen führen. Bei der Annahme von Toxinen als krankheitsverursachendem Mittler von der Herdstelle zum erkrankten Organ können wir wiederum zwei Möglichkeiten ins Auge fassen. Einmal kann es sich um Toxine handeln, die von den im Herd angereicherten Bakterien gebildet werden (Exotoxine) bzw. aus den im Herd zerfallenden Bakterien frei werden (Endotoxine); zum anderen können bei dem Zerfall von körpereigenen, aber körperfremd gewordenen Eiweißkörpern im Fokus diese als giftige Zersetzungsprodukte mit dem Charakter von Toxinen ebenfalls über den Blutweg auf den Organismus schädigende Einflüsse ausüben.

Schließlich wäre die Frage aufzuwerfen, ob nicht auch beides, nämlich Bakterien- und Toxinwirkung zusammen, an der Entstehung der F.I. teilhaben.

Andere Wege geht die Deutung der F.I. als allergisches Geschehen. Hier wird die krankhafte Reaktion des Organismus auf die im Herd enthaltenen und in den Körper eindringenden Schädlichkeiten zum Kernpunkt des pathophysiologischen Geschehens. Die Abwehrmaßnahmen des Organismus charakterisieren das so mannigfaltige Bild der F.I. Nicht das, was die schädigenden Stoffe, Erreger oder Gifte, im Organismus letzten Endes anrichten, ist das Ausschlaggebende der Erkrankung, sondern die „Gesamtreaktion zwischen dem Keim und dem menschlichen Organismus“ (VEIL) stellt die eigentliche Krankheit dar.

Bei der Deutung des Entstehungsmechanismus der fokalen Infektion darf der Primärherd mit seinen schädlichen Stoffen nicht einseitig in seiner Rolle als Angreifer betrachtet werden; von ebenso entscheidender Bedeutung, wenn nicht sogar von weit größerer Wichtigkeit, ist der Zustand des Organismus als Verteidiger gegenüber den vom F.H. gegen ihn gerichteten Angriffen, sei es, daß diese durch Bakterien oder Toxine, oder durch beides, erfolgen.

Unsere Darstellung von der Pathophysiologie der F.I. läßt sich in 3 große Hauptteile gliedern:

1. Die bakterielle Theorie.
2. Die allergische Theorie.
3. Die Bedeutung des Organismus bei der Entstehung der Fokalinfektion.

1. Die bakterielle Theorie.

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die als Fokus in Frage kommenden oralen Herde, ebenso aber auch die von BILLINGS bezeichneten anderen Foci des Körpers, von Bakterien infiziert sind. Diese Infektion durch Keime ist die Vorbedingung für die Entstehung eines Herdes, der als Ausgangspunkt einer fokalen Infektion in Frage kommen soll. Von dieser Tatsache ausgehend, kommen somit, wenn wir zunächst nur die Mundhöhle betrachten, als Ausgangspunkte der F.I. die chronisch entzündeten Tonsillen und die apikalen Herde der Zähne in Frage. Fernerhin vermag auch der pulpatote Wurzelkanal der Zähne, sobald er infiziert ist, Ausgangspunkt der F.I. zu werden; das gleiche gilt von der Alveolarpyorrhöe. Die Mundhöhle ist bekanntlich ein Sammelbecken verschiedenster Bakterien und Kokken. Diese spielen für den Körper keine Rolle, solange sie nicht in die die Mundhöhle auskleidenden Gewebe eindringen und daselbst zu entzündlichen Veränderungen führen. Die gleichen Erreger sind in den Krypten der Tonsillen mengenmäßig oft angereichert und dringen auch im Falle einer künstlich oder durch Caries bedingten Öffnung des Wurzelkanals der Zähne in das Pulpagewebe ein. Ihre Vermehrung daselbst ist dann lediglich eine Frage geeigneter Milieubedingungen (Luftabschluß, Abwehrfunktion des Organismus usw.). *Eine Sterilisierung von infizierten Wurzelkanälen ist nach MAYRHOFER mit den heute üblichen Wurzelbehandlungsmethoden nahezu unmöglich.* Daß auch in Zahnfleischtaschen Keimansiedlung erfolgen kann und in der Regel erfolgt, ist nur zu verständlich. Zahnfleischtaschen bei Alveolarpyorrhöe und Parodontose haben nun, ebenso wie die Krypten normaler Tonsillen, in der Regel eine freie Verbindung mit der Mundhöhle, so daß die angesammelten Keime nach außen hin Abfluß haben. Sie werden deshalb als in den Körper streuende bakterielle Herde weniger häufig in Frage kommen. Ganz anders liegen die Verhältnisse aber bei der chronischen Tonsillitis und Pulpitis. Bei ersterer kommt es zur Ansiedlung von Keimen im Tonsillargewebe, zu entzündlichen reparativen Gewebsveränderungen und unter Umständen zur Bildung von Abscessen daselbst. Auch bei diesen Verhältnissen kann der Abfluß bakterieninfizierter Entzündungsprodukte nach außen in die Mundhöhle noch gewährleistet sein, bei dem vielverzweigten System der Krypten aber ist die Gefahr der Kryptenverstopfung durch Sekret oder durch Verschwellung der Ausführungsgänge sehr groß; bei chronischen, rezidivierenden Tonsillitiden kommt es nicht selten zu bindegewebigen Schwielen über den Krypten, wodurch der Abfluß des entzündlichen Infektionsmaterials in die Mundhöhle verhindert wird. Hat

sich der Infektionsherd von vornherein in der Tiefe des Tonsillargewebes oder in der Umgebung der Mandel entwickelt, so ist mit dem Abströmen des Eiters nach außen noch weniger zu rechnen. Gleiche Abflußhemmungen zur Mundhöhle liegen bei pulpatoten „infizierten“ Zähnen vor, deren Öffnung zur Mundhöhle durch Plomben und Kronen mechanisch verschlossen ist. Der infektiös entzündliche Prozeß in der Pulpa schreitet durch das Foramen apikale weiter und führt zur Bildung eines mehr oder weniger abgegrenzten Granuloms an der Wurzelspitze oder zu progredienten Ostitiden bzw. Osteomyelitiden. Sowohl bei den nach der Mundhöhle offenen als auch besonders bei den nach außen abgeschlossenen Herden ist die Verschleppung keimhaltigen Materials in die Blut- und Lymphbahn möglich; bei den nach außen abgeschlossenen um so mehr, als der Druck der sich bildenden Entzündungssekrete den durch Chemotaxis um den Entzündungsherd sich bildenden Wall cellulärer Abgrenzung leicht zu sprengen vermag. Ein solcher Einbruch in die Körpersäfte erfolgt aber auch, wenn durch Aktivierung der Entzündung oder durch Entzündungsrezidive infolge fermentativer Auflösung der geweblichen Abkapselung der Weg in das Gewebsspaltensystem frei gemacht wird. Aus dieser Darstellung ergibt sich bereits, daß diese Infektionsherde keineswegs dauernd mit dem Säfestrom des Körpers in Verbindung zu stehen brauchen, daß vielmehr der gewebliche Schutzwall solche Herde völlig abzugrenzen vermag. Dadurch erklärt sich einerseits die Symptomenlosigkeit solcher Herde und ihre, allerdings zeitlich begrenzte, Unschädlichkeit für den Körper; andererseits erscheint es verständlich, daß in solchen, auch inaktiven Infektionsherden Keime unbegrenzt erhalten bleiben, ohne von den Abwehrkräften des Körpers aufgelöst zu werden. Zwar mögen die Wurzelherde gelegentlich auch keimfrei sein (EULER), in der Regel aber haben sie als infiziert zu gelten (STICKL, BLUMENBERG u. a.). HARTZELL und LÖFFLER fanden in allen untersuchten Granulomen und in den zugehörigen Zahnwurzelspitzen regelmäßig Streptokokken, meist vom Viridanstyp, seltener vom Hämolykustyp.

Auf die Zahl der in pulpatoten Zähnen und chronisch entzündeten Tonsillen vorhandenen Keime wird es im allgemeinen nicht so sehr ankommen, da die Vermehrung von Keimen unter günstigen, adäquaten Lebensbedingungen jeder Zeit möglich ist. Viel größere Bedeutung wird der Frage beigelegt, um welche Bakterien es sich handelt, wenn auch nach unserer Meinung die Einteilung in besonders gefährliche und völlig ungefährliche oftmals übertrieben zu werden scheint. Immerhin sind sich die Mehrzahl der Untersucher darin einig, daß den Streptokokken für die Auslösung und Unterhaltung der F.I. eine ganz besondere Bedeutung zugesprochen werden muß. ROSENOW hält die Streptokokken sogar für die einzig entscheidenden Erreger. Er fand sie in allen infizierten Zähnen und Tonsillen. VEIL legt dem pleomorphen Streptococcus den entscheidenden Wert bei.

Während nun SCHOTTMÜLLER und seine Schule an der Abgrenzung und Unveränderlichkeit der Streptokokkenarten festhält und den Streptococcus viridans als einen besonderen Typ betrachtet, zu dessen Eigenschaften auch das Hämolysevermögen gehört, glauben andere Autoren *Typenumwandlungen der Streptokokken-Pneumokokkengruppe* nachgewiesen zu haben. Schon 1897 hatte LUBARSCH die Transmutabilität dieser Bakteriengruppe gelehrt. Später zeigten MORGENROTH, OELLER, JUNGSMANN u. a. die Umwandlung hämolytischer

Streptokokken in avirulentere Keime vom Viridanstyp im Tierversuch. Offenbar sind es Wechselbeziehungen zwischen Keimen und lebendem Gewebe, welche zu solchen Mutationen zu führen in der Lage sind. Denn KUCZYNSKI und WOLFF konnten nicht nur beim Eintritt von Streptokokken durch die Schleimhaut eine deutliche Virulenzabschwächung dieser Keime nachweisen, sondern es kann der *Streptococcus viridans* in den Tonsillen, auf der Schleimhaut und im lymphadenoiden Rachengewebe auch in eine schwach virulente Verlustmutation umgewandelt werden. Im Blut und in den verschiedenen Organen des gleichen Falles kann bald der Viridanstyp, bald der hämolytische Typ gefunden werden (LUBARSCH), und selbst nach Injektionen hämolytischer Streptokokken sowohl bei gegen Streptokokken immunisierten als auch bei normalen Tieren konnten aus den Organen grünwachsende, wenig oder gar nicht virulente Streptokokken gezüchtet werden (MORGENROTH, KUCZYNSKI und WOLFF). Es handelt sich offenbar bei der Umwandlung hämolytischer Streptokokken in den Viridanstyp um eine Folge immunisatorischer Einflüsse des Organismus (SCHNITZER und MÜNSTER u. a.).

ROSENOW konnte solche *Mutationen* der Streptokokken-Pneumokokken-gruppe durch bestimmte experimentelle Bedingungen (Wachstumssymbiose, veränderter Sauerstoffgehalt der Nährmedien, Tierpassagen) künstlich erzeugen. Die Umwandlung der folgenden Reihe: *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus rheumaticus*, *Streptococcus viridans*, *Pneumococcus*, *Streptococcus mucosus* gelang sowohl in der einen wie in der anderen Richtung, wobei die Fähigkeit zur Mutation in einem gewissen Zusammenhang mit der Virulenz der Bakterien stehen soll. Weniger virulente Keime mutieren leichter als virulente Mikroben (ROSENOW). Wenn nun tatsächlich durch exogene und endogene, im Organismus gelegene Bedingungen eine Umwandlung von Mikroorganismen mit Veränderung ihrer Virulenz zustande kommen kann — und auch die gelungene Umwandlung von grünwachsenden Streptokokken in die aggressive, hämolytische Form durch Hochfrequenzbestrahlung von Granulomen des Menschen, über die PFSCH und BECKER jüngst berichteten, gehört hierher — dann rückt auch die Tatsache unserem Verständnis näher, daß die im allgemeinen harmlosen, saprophytär lebenden Mikroben der Mundhöhlenflora unter geeigneten Bedingungen für ihren Träger pathogene Eigenschaften anzunehmen vermögen.

Es kann also wohl heute als wahrscheinlich unterstellt werden, daß

1. die entzündlichen Herde mit verschiedenen Streptokokkenarten besiedelt und deshalb infiziert sind, und daß
2. diese Mikroben unter der Einwirkung des lebenden Gewebes ihre Eigenschaften verändern können und einerseits in weniger, andererseits in stärker aggressive Arten umgewandelt werden können, und daß
3. aus diesem Verhalten der Bakterien ein Verständnis dafür gewonnen werden kann, daß die Herdinfektion nicht kontinuierlich, sondern in Schüben Krankheitserscheinungen hervorzubringen pflegt.

Wesentlich anders stellten sich FISCHER und SCHICK die Invasion von Keimen aus Zahngranulomen in den Körper vor. Sie konnten in den putriden Wurzelkanälen und an der Wurzelspitze 3 verschiedene Bakterien isolieren, den *Mikrococcus FISCHER-SCHICK*, den *Bacillus emphysematosus dentium* und den *Putrificus*, den unbeweglichen *Buttersäurebacillus*. Durch Gasbildung, also durch mechanischen Druck, soll dieses Bakteriengemisch durch die Wurzelspitze

herausgedrängt und in die Blutbahn des Organismus eingepreßt werden, wobei der Mikroccoccus FISCHER-SCHICK als Erreger des Rheumatismus infectiosus aufgefaßt wird und infolge seiner geringen Pathogenität die Eigenschaften besitzen soll, wie sie bei der H.I. mit ihrem schleichenden Verlauf vorausgesetzt werden können.

Es mag schließlich noch erwähnt werden, daß die Frage aufgeworfen worden ist, ob der besondere Erreger, nach dem bei der F.I. gesucht wird, nicht ein ultravisibles Virus ist, dessen Entdeckung überhaupt noch aussteht. Mit derartigen, völlig hypothetischen Spekulationen kommen wir jedoch nicht weiter; sie sind bisher vollkommen unbewiesen.

Weder die Frage nach der Art der Bakterien, noch das Problem der Virulenzveränderung derselben in den entzündlichen Herden sind heute endgültig entschieden. Sicher scheint lediglich zu sein, daß die entzündlichen Herde im allgemeinen Bakterien enthalten und daß ihre Abgrenzung gegen den Säftestrom des Körpers Schwankungen unterliegt, die einerseits vielleicht mit mechanischen Druckveränderungen im Herdinnern zusammenhängen und andererseits von den Membraneigenschaften der perifokalen Gewebsschranke abhängig sind.

Es ist heute noch keineswegs erwiesen, ob die F.I. durch Einstromen von Bakterien aus dem Herd in das Blut hervorgerufen wird, ob also die F.I. als Folge einer Bakteriämie anzusprechen ist. Wäre die F.I. eine Folge einer Mikrobämie, so müßte sie nach der SCHOTTMÜLLERSchen Definition der Sepsis als Sepsis angesprochen werden. Dabei wäre es wohl gleichgültig, ob die Bakteriämie kontinuierlich oder schubweise erfolgte. In der Tat hat denn auch FISCHER von einer „Oralsepsis“ gesprochen, eine Nomenklatur, die auf dem Gebiet der F.I. einen Wust unnötiger Diskussionen heraufbeschworen hat. Zu dem klinischen Begriff einer Sepsis gehört nun aber nicht nur der Transport von Bakterien durch das Blut, sondern auch ein Krankheitsbild, das eine gewisse Charakteristik trägt. Und ein solches Krankheitsbild wird in der Regel bei der F.I. vermißt. Das war offenbar auch der Grund, weswegen BILLINGS die Bezeichnung „Oralsepsis“ durch die viel bessere Krankheitsbezeichnung „Fokalinfektion“ ersetzte. Damit ist zunächst dem Kampf, den SCHOTTMÜLLER gegen die Fokalinfektionslehre durchfocht, der Boden entzogen worden. Es soll gleich an dieser Stelle betont werden, daß es natürlich auch septische Krankheitsbilder gibt, die von oralen Eiterherden ihren Ausgang nehmen und durch eine dauernde oder gehäufte Bakterienstreuung bedingt und unterhalten werden. Das sind Fälle von Sepsis, bei denen der streuende Herd eben zufällig in den Mundorganen, statt im Endokard oder in den weiblichen Genitalien, wie in den typischen Fällen SCHOTTMÜLLERS, gelegen ist. Sie sollten als „orale Sepsis“ mit einem echten septischen Krankheitsbild mit nachweisbarer Bakteriämie grundsätzlich von der *Fokalinfektion* abgetrennt werden, schon weil das klinische Krankheitsbild ein völlig anderes ist. Daß auch diese Sepsisfälle durch Ausräumung der Herde geheilt werden können, gibt keine Veranlassung, sie deswegen der F.I. zuzuordnen. Ihre Pathogenese und vor allem ihr klinisches Bild ist eben ein anderes. *Bei der Fokalinfektion sind im Gegensatz zur Sepsis in der Regel keine Keime im Blut auffindbar.* Die Mehrzahl der Untersucher, die sich mit diesem Problem beschäftigt haben, haben sich davon überzeugt und trotz größten Bemühens keine Bakteriämie nachweisen können. In den wenigen Fällen, in denen der Keimnachweis im Blut gelang, handelt es sich offenbar entweder um Verunreinigungen oder um Zufallsbefunde

vorübergehend und zufällig kreisender Keime, oder es lag eben eine Sepsis und keine F.I. vor. Daß z. B. PFLÜGER und LEHMANN nach einer Wurzelspitzenresektion im Blut die gleichen Keime wie im Granulom nachweisen konnten, hängt natürlich mit der Eröffnung zahlreicher Blutbahnen zusammen und kann nicht als Gegenbeweis gegen die scharf postulierte Abtrennung von Sepsis und F.I. angesehen werden. Nach eigenen Untersuchungen der Breslauer Klinik konnte von BESDZIEK bei 37 mit guter Methodik und genügend oft bakteriologisch durchforschten Kranken mit Herdinfektion *niemals* eine Bakteriämie festgestellt werden. In den beiden einzigen Ausnahmen mit einem Viridansbefund im Blut lag eine Sepsis, und nicht das Bild einer F.I. vor. Aus dem negativen Blutkeimbefund ist nun aber kein Beweis für jene Auffassung abzuleiten, die den Bakterien im Primärherd gar keine Bedeutung für die F.I. zuzuerkennen geneigt ist. Schon SCHOTT-MÜLLER hat darauf hingewiesen, daß zum Nachweis von Bakterien im Blut ihre Menge schon recht groß sein muß. Spärliche Mikrobämien werden durch die Abwehrkräfte des Blutes und der spezifischen Abfangorgane fast augenblicklich dem Nachweis entzogen, so daß mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden kein Urteil darüber zu gewinnen ist, ob bei der F.I. ein Übergang von Bakterien aus dem Herd in das Blut überhaupt stattfindet, oder, falls ein solcher erfolgt, welche mengenmäßigen und zeitlichen Ausmaße er erreicht. Nach den bakteriologischen Untersuchungen des Primärherdes und des Blutes bei der F.I. des Menschen läßt sich also die direkte Mitwirkung von Bakterien beim Zustandekommen der Fernwirkungen über eine Bakteriämie weder mit Sicherheit nachweisen noch ausschließen. Immerhin machen einige Beobachtungen von ROSENOW, nach denen bei der menschlichen F.I. in den sekundär erkrankten Organen die Darstellung von Erregern gelang, die *direkte Wirkung der Keime beim Zustandekommen der Sekundärschäden eher wahrscheinlich als unwahrscheinlich*.

Dieser oben gegebenen, vorsichtigen Formulierung der Erregerrolle bei der F.I. scheinen jene Aufsehen erregenden Tierexperimente ROSENOWs entgegenzustehen, bei denen es gelang, durch intravenöse oder intraperitoneale Injektion von Keimen aus menschlichen Foki bei Versuchstieren Organschäden zu erzeugen, die denen recht ähnlich wären, die bei den erkrankten Menschen infolge der F.I. sekundär befallen waren. Auch direkte Verimpfung menschlichen Herdmaterials in die Zahnpulpa von Hunden führte zu entsprechenden Organerkrankungen. Daß bei diesen Organschäden die verimpften Erreger von ausschlaggebender Bedeutung waren, konnte in dem gelegentlich geglückten Nachweis der verimpften Keime in den betroffenen Organen wahrscheinlich gemacht werden. So überzeugend diese Versuche ROSENOWs nun auch erscheinen mögen, so muß doch gegen sie eingewandt werden, daß einerseits sowohl die intravenöse Injektion von Keimen als auch die direkte Keimverimpfung in die Zahnpulpa ein von der Ausbildung eines menschlichen Primärherdes verschiedener Vorgang ist, weil die Ausbildung der biologischen Abgrenzungs- und Reaktionsvorgänge um den Primärherd bei der künstlichen Inokulation sicher nicht in der charakteristischen langsamen Weise erfolgt wie beim Menschen und durch den Druck der Injektion Keime *sofort* bei der Infektion in den Blut- oder Lymphstrom eingepreßt werden, *ohne daß sich vorher ein perifokaler Wall zu bilden vermag*. So ist bei diesen Versuchen, die je gerade die Rolle der Erreger klären sollten, die *Gleichartigkeit des Inokulationsvorganges der Erreger bei Mensch und Tier nicht gewährleistet*. Es kommt hinzu, daß bei Nachprüfungen der ROSENOW-

schen Versuche durch v. ALBERTINI und GRUMBACH sich die merkwürdige Tatsache ergab, daß bei einer Reihe solcher Tierimpfungen mit Material aus menschlichen Primärherden in den sekundär betroffenen Organen ganz andere als die verimpften Keime bakteriologisch wiedergefunden wurden, so daß es zum mindesten möglich erscheint, daß es sich bei diesen Keimbesiedlungen sekundär erkrankter Organe um mobilisierte tiereigene Bakterien gehandelt hat, es sei denn, daß die inokulierten menschlichen Erreger in eine Standortvariation beim Eintritt in den Tierkörper umgewandelt worden sind. In diesem Sinne sprechen Beobachtungen von BERNHARD, der zeigen konnte, daß die aus dem Tier bei der Autopsie gewonnenen Streptokokken sich bezüglich der Gram-Färbung oftmals ganz anders verhielten als diejenigen Streptokokken, die dem Tier intravenös einverleibt worden waren. Von BERNHARDT werden diese Veränderungen allerdings im Sinne einer Vitalitätsschädigung der Keime gedeutet.

So muß also auch den Untersuchungen ROSENOWs, die so gern für die un-mittelbare Bedeutung der Erreger für die Ausbildung der sekundären Organerkrankungen in Anspruch genommen werden, bei kritischer Betrachtung eine genügende Beweiskraft abgesprochen werden. Die Tierimpfungen ROSENOWs mit menschlichem Herdmaterial führten aber noch zu weiteren, sehr merkwürdigen und viel diskutierten Befunden. Es ergab sich nämlich bei Hunderten von Versuchstieren, daß bei der Verimpfung von Keimen menschlicher Primärherde beim Tier vorwiegend jene Organe erkrankten, die auch bei der menschlichen F.I. sekundär befallen waren. *Den Erregern schien also ein „elektives Lokalisationsvermögen“ innewohnen*, das bei Weiterzüchtungen der Erreger allmählich verschwand und zwar bei Tierpassagen langsamer, bei Züchtungen auf künstlichen Nährböden rascher und vollständiger. Auch die serologischen Eigenschaften dieser Bakterien (Streptokokken) gingen bei der Weiterzüchtung auf künstlichen Nährböden rasch verloren. Da nun die teils intravenös, teils intraperitoneal, teils in die Pulpa verimpften Keime mitunter auch in den sekundär erkrankten Organen bakteriologisch nachweisbar waren (ROSENOW und MEISSER), wurde ihnen eine spezifische Affinität zu bestimmten Organen und Geweben zugesprochen und zwischen *arthrotropen, kardiotropen, renotropen, gastrotropen usw. Streptokokken* unterschieden, je nachdem, welches Organ diese Kokken zu bevorzugen pflegten. Diese organspezifischen Eigenschaften der Keime sind eine gewisse Erklärung für die Tatsache, daß die in Bouillonkulturen erzeugbaren freien Toxine gewisser Streptokokkenarten die gleichen Organe elektiv zu schädigen vermochten wie die Keime selbst, so daß als Ursache der spezifischen Organaffinität der Keime ihre organotrope Toxinwirkung und die hierdurch bedingte spezifische Widerstandsverminderung bestimmter Organe wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Es ist erstaunlich, wieviele und wie verschiedenartige Organerkrankungen von ROSENOW auf die F.I. zurückgeführt wurden. Aus Tabelle I ist zu ersehen, daß neben dem Gelenkrheumatismus, der Neuritis, der Endokarditis und Nephritis, auch das Ulcus ventriculi und duodeni, die Cholecystitis und die Colitis mit der F.I. in Zusammenhang gebracht werden. Diese Erkrankungen konnten nach ROSENOW in einem hohen Prozentsatz durch die Injektion der aus den entsprechenden Herden gezüchteten Streptokokken im Tierversuch erzeugt werden.

Sowohl die Lehre von der „elektiven Lokalisation“ an sich, als auch ihre hemmungslose Ausweitung auf eine Vielzahl von Erkrankungen wurde in der

Tabelle I. Elektive Lokalisation von Streptokokken, die bei verschiedenen Krankheiten isoliert wurden.
Aus der Arbeit von ROSENOW: „Herdingfektion und elektive Lokalisation“.

Krankheiten	Anzahl der Fälle und Stämme	Anzahl der injizierten Tiere	Prozentsatz der im Tierversuch erhaltenen Organschädigungen in:													
			Appendix	Magen-duodenum oder beide	Gallenblase	Gelehenke	Muskeln	Nerven	Nieren	Haut	Endokard	Myokard	Augen	Lungen	Darm	Leber
Appendicitis	85	222	60	10	1	22,7	7,7	—	2,7	—	19,5	5,4	1	—	2,7	—
Ulcus ventriculi und duodeni	354	1539	2	65	6,6	8,8	1,9	0,6	4,5	0,6	5	1,4	0,6	0,6	2,7	0,6
Cholecystitis	56	177	—	32	45	9,6	5,6	—	6,8	1,7	6,8	5	—	4,5	12,4	—
Chronisch ulcerative Colitis	206	527	—	0,8	0,6	1,3	0,4	—	0,8	—	1,3	—	—	—	58	—
Gelenkrheumatismus	24	71	8,5	41	2,8	66	26,8	—	39,4	5,6	46,5	43,7	9,9	4	12,7	—
Erythema nodosum	9	53	—	3,8	—	18,9	32	—	7,6	60,4	9,4	—	1,9	1,9	1,9	—
Chronische Arthritis	723	1477	0,6	7,9	2	52,8	11,9	0,4	8,3	0,4	5,5	0,7	0,4	2,3	0,5	0,2
Myositis	192	891	0,5	13,7	2,2	29,3	72	8,7	9,2	3,4	10,3	14,5	1,0	6,2	0,7	0,1
Neuritis	24	124	3	5	1,6	12	32	65	9,7	—	4,9	9,7	—	13,7	3	—
Nephritis	17	64	—	4,7	1,6	9,4	11	—	59,4	—	3	4,7	—	—	—	—
Pyelonephritis	50	168	0,6	6,5	1,8	11,9	9,5	0,6	73	—	4,8	4	—	—	3	0,6
Herpes zoster	29	115	5	21	9,6	13	14,8	—	4,4	60	3,5	3,5	9,6	15,7	13	—
Endokarditis	29	109	—	6,4	1,8	17,4	2,8	—	11,9	0,9	76	9	—	11	7,4	—
Iridocyclitis	87	272	0,4	2,2	0,8	5,2	3,3	1	2,6	0,9	2,9	—	41,6	2,6	0,4	—
Kontrollen	534	1329	2,3	14,2	4,5	18,4	13,5	2,9	8,7	2,8	10,6	6,4	0,8	8	5,2	1,2

Folgezeit erheblich angegriffen. Die Nachprüfungen der ROSENOWSchen Versuche wurden zwar von FRANKE, PRECHT, BERNHARDT u. a. zunächst bestätigt. ILLINGSWORTH und WILKIE, ebenso wie COOK, SHANDALOW, FREUND, LUSENA und CHINI konnten durch Anwendung der spezifischen Nährböden die Resultate ROSENOWS ebenfalls reproduzieren, während MELA den Ergebnissen nur teilweise beipflichtete. Es fehlt aber auch nicht an Versuchen, die zu ablehnenden Resultaten führten, und diese sind, wenigstens in Europa, in der Überzahl. So betonte LEHMANN die Unmöglichkeit, aus der Koinzidenz von Streptokokken in einem infizierten Zahn und dem Bestehen einer Organerkrankung ätiologische Schlüsse zu ziehen, da die Tatsache, daß in pulpatoten Zähnen, in der Cervix und Prostata, sowie in den Tonsillen bei den verschiedenartigen Erkrankungen Streptokokken zu finden seien, kaum etwas Besonderes bedeutet, auf keinem Fall aber die Abhängigkeit dieser Erkrankungen von dem Streptokokkenbefund in den Tonsillen usw. beweise. Die schwerwiegendsten Bedenken gegen die ROSENOWSche Lehre von der „elektiven Lokalisation“ sind in der Tatsache zu erblicken, daß *ernsthafte Nachuntersucher mit gleicher oder ähnlicher Methodik die spezifische Organaffinität der Keime nicht nachweisen konnten*. So gehören in Amerika SNYDER und RICKERT, von denen der letztere mit der ROSENOWSchen Methode arbeitete und zu völlig andersartigen Befunden gelangte, zu den entschiedensten Gegnern der ROSENOWSchen Lehre. Ja, manche Autoren, (z. B. HOLMAN, BROWN, SWIFT und KINSELLA) erhoben sogar die Anschuldigung, daß ROSENOW mit verunreinigten Kulturen gearbeitet hätte. Diese Autoren bestritten, daß die hervorgerufenen Organschäden auf eine „elektive Lokalisation“ der Erreger hinwiesen, glaubten vielmehr, daß eine lokale Disposition der Gewebe hierbei von Bedeutung wäre. Auch eine Reihe von deutschen Autoren hat sich mit der Nachprüfung der Lehre von der „elektiven Lokalisation“ beschäftigt, ohne sie bestätigen zu können. Dabei haben sich PROELL und STICKL streng an die methodischen Vorschriften gehalten, während MEMMESHEIMER und SCHMIDHUBER von ihnen etwas abgewichen sind. Von besonderer Bedeutung sind die in Zusammenarbeit mit SCHOTTMÜLLER durchgeführten und bereits erwähnten Nachuntersuchungen LEHMANNs deshalb, weil ihnen eine eingehende Anleitung ROSENOWS in Rochester voranging. Auch sie sind zu negativen Ergebnissen gelangt. Ihre Beobachtung, daß bei Tieren entzündliche Endokardveränderungen auftreten, obwohl die Träger der verimpften Keime herzgesund waren, die Tatsache ferner, daß 4 aus Granulomen und Blut von Endokarditiskranken gezüchtete Erreger keine kardiotope Fähigkeit im Tierversuch erkennen ließen und nicht ein einziges von 99 Kaninchen eine Entzündung am Endokard aufwies, und schließlich der völlig negative Gelenkbefund von 22 Tieren, die mit 11 aus Granulomen von Polyarthritiskranken isolierten Stämmen infiziert worden waren, spricht nicht gerade für die Richtigkeit der ROSENOWSchen Deutungen.

In ganz ähnlich negativem Sinne sind die Nachuntersuchungen von v. ALBERTINI und GRUMBACH ausgefallen, die deswegen besondere Beweiskraft beanspruchen, weil sie die ROSENOWSchen Grundsätze streng beachteten unter Verwendung einer Methodik (WARREN CROWE), die als besonders glücklich gewählt angesehen werden muß. Sie sind andererseits an einem verhältnismäßig großen Tiermaterial durchgeführt worden. Die Injektion von Herdregnern von Kranken mit chronischer Arthritis erzielte zwar in ziemlich genauer

Tabelle 2. [Aus der Arbeit von v. ALBERTINI und GRUMBACH: Frg. allg. Path. 33, 350 (1937).]

Menschliche Ausgangskrankheit	Versuchstiere		Gelenke		Myokard		Niere		Endokard		Aorta		Muskel		Darm	
	eigene	ROSE- NOW	eigene %	ROSE- NOW %	eigene %	ROSE- NOW %	eigene %	ROSE- NOW %	eigene %	ROSE- NOW %	eigene %	ROSE- NOW %	eigene %	ROSE- NOW %	eigene %	ROSE- NOW %
Chronische Arthritis . . .	245	1477	49,8	52,8	21,6	0,7	22,4	8,4	18,8	5,5	9,4	—	13,1	11,9	3,7	0,7
Colitis chron. ulcerosa . . .	54	527	42,6	1,3	24,0	—	18,5	0,8	26,0	1,3	9,3	—	7,4	0,4	20,4	58,0
Nephritis	48	64	37,5	9,4	20,8	4,7	31,2	59,4	15,0	3,0	10,4	—	6,2	11,0	—	—
Endocarditis lenta	32	109	37,5	1,8	40,6	9,0	18,7	11,9	21,9	76,0	28,1	—	20,0	2,8	—	7,4
			41,8	16,3	26,7	3,6	22,7	20,1	20,4	21,4	14,3	—	11,7	6,5	6,0	16,5

Übereinstimmung mit ROSENOW in 49,8% Gelenklokalisationen (52,8% bei ROSENOW). Die Deutung dieses Befundes wird aber sofort dadurch anders, daß, wie v. ALBERTINI und GRUMBACH feststellten, die Streptokokken von Fällen mit chronisch-ulcerativer Colitis ebenfalls in 42,5%, die von Nephritisfällen in 37,5% und die von Endokarditisfällen auch in 37,5% in mindestens ein Gelenk metastasierten. Diese Absiedlung in die Gelenke stellt somit offenbar eine Arteigentümlichkeit des Kaninchens dar und hat nichts mit „elektiver Lokalisation“ zu tun. Aus der beigefügten Tabelle 2, in der die Ergebnisse von ROSENOW und von v. ALBERTINI und GRUMBACH gegenübergestellt sind, geht mit Eindringlichkeit hervor, daß von elektiver Lokalisation der bei den verschiedenen Organerkrankungen aus dem Fokus gezüchteten Erreger nicht die Rede sein kann. Besonders überzeugend sind die Ergebnisse von Doppelversuchen, die übrigens auch LEHMANN bereits mit gleichem Resultat angestellt hatte. Es zeigte sich nämlich, daß bei der Verabfolgung derselben Kultur an verschiedene Tiere diese keineswegs identische Organlokalisationen aufwiesen, vielmehr waren die Sekundärerkrankungen durchaus inkonstant. Auch Tierpassagen, die im allgemeinen Virulenzsteigerungen hervorrufen, führten niemals bei 2 Tieren zu genau gleichen Organlokalisationen. So müssen wir auf Grund dieser sorgfältigen und an einem ausreichenden Tiermaterial durchgeführten Untersuchungen heute sagen, daß die ROSENOWSche Theorie von der elektiven Lokalisation der Kritik nicht standgehalten hat.

SCHOTTMÜLLER hat somit mit seiner temperamentvollen Ablehnung der Lehre von der „elektiven Lokalisation“ im großen und ganzen Recht behalten. Sein Hinweis, daß die als obligate Bewohner der Mundhöhle bekannten grünwachsenden Streptokokken wohl in dem primären Infektfokus, aber nicht im sekundären Krankheitsprozeß beim Menschen identifizierbar seien, hat sich im allgemeinen bestätigt. Daß die grünwachsenden Streptokokken so viele Typenabartungen eingehen konnten, daß diese Typen Krankheiten ganz heterogener Art wie die multiple Sklerose, den epidemischen Singultus, den spastischen Schiefhals, die Pyelonephritis, Blasenulcera, ja eine Epidemie von Ulcus duodeni hätten erzeugen können, mutete geradezu phantastisch an und kann heute wohl als unwahrschein-

lich, wenn nicht als unmöglich bezeichnet werden. Damit fällt die Lehre von der „elektiven Lokalisation“ der Keime bei der F.I. des Menschen mangels genügender Beweise wohl in sich zusammen. Sie hat den Vorteil gehabt, eine lebhafte Diskussion zu erzeugen und zu zahlreichen Untersuchungen anzuregen. Und sie wäre in der Tat geeignet gewesen, Organbevorzugungen bei bestimmten Infektionen, eine besondere Organanfälligkeit bei Infekten, sowie die Anzüchtbarkeit von organotropen Eigenschaften in Erregervarianten, an deren Bestehen wir kaum zweifeln können, zu erklären. Wie gesagt reicht aber das Beweismaterial für die Anerkennung *primärer organotroper Eigenschaften* der bei der F.I. vorhandenen Erreger nicht aus. Man könnte sich aber vorstellen, daß die im Fokus vorhandenen Keime *nach* Erzeugung einer beliebigen Sekundärlokalisierung in irgendeinem Organ unter dem Einfluß freiwerdender organspezifischer Toxine (Eisweißabbauprodukte) und ihrer Rückwirkung auf den Primärherd, also durch gerichtete Nährbodenveränderung, eine Anzüchtung von Organaffinitäten erfahren können. Die Streptokokken eines Primärherdes würden somit erst *sekundär* und auch erst längere Zeit nach Entstehung und Entwicklung des Krankheitsbildes der F.I. die elektive Lokalisationsfähigkeit *als Eigenschaft erwerben*. Die primäre Lokalisation der fokalfernen Organerkrankung des Menschen würde dann nicht einer Eigenschaft der Streptokokken, sondern einer Organdisposition für die Haftung derselben zuzuschreiben sein. Bei der Annahme der körpergebundenen Anzüchtbarkeit von organotropen Erregereigenschaften ließe sich auch die klinisch immer wieder beobachtete Tatsache verstehen, daß bei ortsgebundenen Endemien mancher Infekte bei den Befallenen oft die gleichen sekundären Organlokalisationen auftreten, wengleich auch nicht verkannt werden soll, daß diese Erscheinungen auch ganz anders erklärt werden können. Diese Gedankengänge dürfen aber lediglich als eine Arbeitshypothese gelten und bedürfen erst noch eingehender experimenteller Bearbeitung und sind bisher ebenso unbewiesen wie die Lehre von der „elektiven Lokalisation“ ROSENOWs. Unsere abschließende Stellungnahme zur Frage der bakteriellen Theorie der F.I. geht also dahin:

Ein Beweis für den Übertritt nennenswerter Bakterienmengen aus dem Primärherd ins Blut ist bei der F.I. bisher nicht erbracht. Im Falle einer solchen Streuung dürfte die Fernwirkung der vom Fokus ins Blut gelangten Bakterien wahrscheinlich keine maßgebende Rolle spielen. Die spärlichen Bakterien würden entweder im Blut oder in den Geweben so schnell zugrunde gehen, daß ihre charakteristischen Lebensfunktionen (Fortpflanzungsfähigkeit u. a.) ohne Einfluß auf die Erscheinungen bleiben müssen. Lediglich ihre Toxinwirkung bei ihrem Untergang könnte für die bei der F.I. auftretenden sekundären Organerkrankungen von Einfluß sein.

Neben der Bakterienwirkung als auslösendem Faktor der pathologischen Formveränderungen der Organe hat man nun schon seit langem *toxische Ursachen für die Entstehung herdferner Organerkrankungen* beschuldigt, und wir erinnern an die gelungenen Organschädigungen ROSENOWs im Tierversuch mit den aus dem Primärherd gewonnenen Erregertoxinen. Es läßt sich zur Zeit weder entscheiden, ob solche Toxine erst nach dem vermeintlichen Übertritt der Bakterien ins Blut bei ihrer Abtötung im Blut oder im Erfolgsorgan frei werden, oder ob diese Toxine, sei es als Exo-, sei es als Endotoxine, im Primärherd selbst entstehen und vom Fokus in den Kreislauf gelangen, noch kann heute die

Frage beantwortet werden, ob solche toxischen Produkte im Herde selbst durch den dort stattfindenden autolytischen Eiweißzerfall entstehen und als Körper von histaminartigen Eigenschaften Organbeeinflussungen ausüben. Auch Kombinationen der verschiedenen Toxinarten mögen zusammenwirken, um das Krankheitsbild der F.I. entstehen zu lassen.

Über den Weg, den die „Toxine“ beschreiten, um Fernwirkungen im Organismus hervorzurufen, ist nichts Sicheres bekannt. Am ungezwungensten wäre die Annahme, daß die Toxine aus dem Herd in das Saftspaltensystem des perifokalen Gewebes und von dort auf dem Lymph- und Blutweg an die Erfolgsstellen der Giftwirkung (Mesenchym der Organe) gelangen würden. Für die ganze Frage der F.I. halten wir die nach dem *Toxinweg* für nicht von so entscheidender Bedeutung.

Es wäre über diesen Toxinweg auch nicht viel zu sagen, wenn nicht SLAUCK statt der Lymphbahnen und des Blutes neuerdings die perineuralen Lymphscheiden der peripheren Nerven für die Leitung der Toxine verantwortlich gemacht hätte. Schon GRAVES hatte 1924 angenommen, daß die Toxine bei der F.I. auf dem neuralen Wege in das Rückenmark einwandern. SLAUCK konnte im Tierversuch feststellen, daß Diphtherietoxin, Milchsäure und Ketosäuren, intradural eingeführt, vorübergehende Schädigungen der Vorderhornganglienzellen bzw. der motorischen Hirnganglienzellen hervorriefen und in den von dem entsprechenden Neuron abhängigen Muskelpartien zu degenerativer Verfettung führten. Aus der menschlichen Pathologie war das Symptom des Muskelfibrillierens bei Reizzuständen der motorischen Spinalganglien (spinale Muskelatrophie u. a.) bekannt, und so lag es nahe, das beim F.I. von SLAUCK gefundene Muskelfibrillieren mit toxischen Reizzuständen der Vorderhornganglienzellen ursächlich in Zusammenhang zu bringen. Dieses *Muskelfibrillieren als Symptom von degenerativen Verfettungen einzelner Muskelfaserbündel* soll nun auf die verschiedenen exogenen Reize wie Kälte, Überbelastung und anderes auftreten, und so geschädigte Muskelgebiete sollen auf die gleichen Reize mit Störungen der capillaren Durchblutung reagieren. So wäre die Myalgie in den meisten Fällen ein ischämischer Schmerz, der über die Ganglienzellen-Muskelschädigung unter dem Einfluß einer äußeren Reizeinwirkung (Abkühlung, Überbeanspruchung, Statikstörung u. a.) zustande kommt. Ebenso wie für Myalgien, Neuritiden und Neuralgien wird auch für den Herzmuskel dieser Schädigungsweg via Vaguskern angenommen, weil es SLAUCK nach intraduraler Milchsäure und Diphtherietoxinverabfolgung gelang, im Tierversuch im Herzmuskel das Bild lokaler Fettinseln zu erzeugen. Diese *Theorie über die toxische Schädigung der Spinalganglien auf dem Weg der peripheren Nerven* und die nervöse Rückwirkung von den Vorderhornganglienzellen auf das sich im Symptomenbild der F.I. äußernde Erfolgsorgan hatte vor allem deswegen so viel von sich reden gemacht, weil die F.I. oder — nach der Nomenklatur SLAUCKS — die „Fokalttoxikose“ nunmehr geradezu aus dem Vorhandensein des Muskelfibrillierens abgelesen werden, und umgekehrt aus dem Schwinden dieses Symptoms das Aufhören der Toxinstreuung erkannt werden konnte. Das war ein zu einfacher klinisch diagnostischer Weg, als daß man sich ihn entgehen lassen konnte. Leider folgten aber bald experimentelle und klinische Ablehnungen (GRUND, GATZMEIER, eigene Beobachtungen u. a.), weil das Muskelfibrillieren bei F.I. nicht selten fehlt und auch bei völlig Fokalgesunden vorhanden ist, und weil

es nach GRUND auch bei völliger Lähmung der Vorderhornanglienzellen auftritt. GRUND konnte in Untersuchungen am Menschen zeigen, daß nach Lumbalanästhesie, die zu völliger Lähmung führt, das Muskelfibrillieren bestehen bleibt, ja sogar stärker wird, ein Beweis dafür, daß die Entstehung des Muskelfibrillierens keineswegs an die Irritation der Vorderhornanglienzellen gebunden ist, sondern durchaus auch peripher bedingt sein kann. Die Ablehnung dieser Auffassung könnte auch aus der klinischen Erfahrung heraus erfolgen, die dahin geht, daß es trotz der vermeintlichen Schädigung der motorischen Spinalanglien bei der F.I. nur ganz ausnahmsweise zu echten motorischen Lähmungen mit Entartungsreaktion kommt, was doch wohl erwartet werden müßte, wenn die Vorderhornanglienregion so allgemein den Angriffspunkt für die Toxine darstellen würde. SLAUCK stellt sich die fast konstante Lokalisation des Fibrillierens an den Muskeln des inneren Fußrandes so vor, daß er annimmt, daß die in den Liquor cerebrospinalis gelangten Toxine mit dem Liquorstrom in die untersten Rückenmarkssegmente (L_5 - S_2/S_3) kommen und hier an den Vorderhornanglienzellen verankert werden. Die Annahme einer solchen Liquorzirkulation, die nach CUSHING und WEED nicht nur kraniocaudal, sondern auch in umgekehrter Richtung stattfindet, erklärt die Lokalisation in den unteren Segmenten noch keineswegs, abgesehen davon, daß eine Liquorzirkulation an sich durchaus noch problematisch ist (GAGEL). Eine statisch-mechanische Deutung des Toxinabsinkens scheint uns völlig undikutabel. Daß der nach SLAUCK lediglich in caudaler Richtung fließende Liquor sich in den caudalen Gebieten ansammelt und von hier aus dem Cerebrospinalkanal austritt und resorbiert wird, ist eine noch völlig unbewiesene Annahme.

Nach unserer Meinung nehmen die vom Herd in den Organismus gelangenden, das Bild der F.I. auslösenden Stoffe ihren Weg in erster Linie über die Lymphbahnen und Blutgefäße. Daß der Weg dabei auch entlang den perineuralen Lymphscheiden führen kann, soll keineswegs bestritten werden; daß es sich hier aber um eine starr gebundene Regel handeln soll, halten wir für ganz unwahrscheinlich.

Es ist das besondere Verdienst von SLAUCK, auf der Lehre ASCOLIS von der *Anakorese* in Zusammenhang mit der Lehre von der F.I. hingewiesen zu haben. *Anakorese* bedeutet Zusammenruf, d. h. Konzentrierung der Keime auf den entzündlichen Herd des Organismus. Jedes entzündliche Gewebe im Körper zieht Bakterien, welche im Blut kreisen, wie ein Magnet an und hält sie fest. Die in den Herd gelangten Bakterien können in diesem zugrunde gehen; die *Anakorese* kann somit von außerordentlich heilsamer Wirkung sein. Diese Tatsache hat man sich auch in der Tiermedizin zunutze gemacht. Es kann aber *durch die Anakorese* auch zu einer *Aktivierung des Herdes* kommen, wenn die Keimvernichtung ausbleibt. Es ist klar, daß diese „Reaktivierung“ der Herde für die Lehre von der Herdinfektion von größter Bedeutung ist. Wird ein Mensch mit vollkommen inaktiven Herden an den Zähnen, in den Tonsillen oder sonstwo im Organismus, von einer Infektionskrankheit, z. B. einer Grippe befallen, so können die bisher ruhenden Foci aktiviert werden. Tatsächlich sind derartige Beobachtungen außerordentlich häufig gemacht worden. PORDES hat schon 1924 darauf hingewiesen, daß 2—3 Wochen nach Ablauf akuter Infektionskrankheiten ruhende Zahnherde aktiviert werden können. Besonders bedeutungsvoll ist diese Feststellung der anakoretischen Beeinflussung im Zusammenhang mit

der Entfernung streuender Herde. Nach den Untersuchungen von OKELL und FISH, sowie von LEHMANN und PFLÜGER lassen sich in manchen Fällen einige Minuten nach einer Extraktion eines infizierten Zahnes oder nach Ausschälung chronisch entzündeter Tonsillen Streptokokken im Blut nachweisen. Es wäre durchaus denkbar, daß es nach derartigen Sanierungsmaßnahmen, ebenso wie nach einer interkurrenten Infektionskrankheit, zu einer anakoretischen Konzentration der Bakterien in anderen Herden kommt, falls die Keime nicht durch die sehr starke bactericide Kraft des Blutes vernichtet werden. Ob es zur Aktivierung der ruhenden Herde immer der Anwesenheit von Bakterien bedarf, oder ob nicht auch andere unspezifische Reize eine derartige Fernaktivierung hervorrufen können, soll hier zunächst noch nicht näher erörtert werden. Es mag aber schon auf die Beobachtung hingewiesen werden, daß z. B. der unspezifische Reiz eines Moorbades (GALLWAS) oder einer diathermischen Durchstrahlung des Kiefers (TITZ) zu einer Aktivierung fokaler Erkrankungen führen kann.

In diesem Zusammenhang mag die Auffassung der Tonsillenfunktion von GINS, ROEDER u. a. noch kurz gestreift werden. Diese sehen in den Tonsillen ein Ausscheidungsorgan. Fanden doch GINS, HACKENTHAL und KAMENTZEWA am 3. Tage nach der Pockenimpfung das Vaccinevirus in den Tonsillen wieder, das sie im Hornhautversuch am Meerschweinchen nachweisen konnten. In gleicher Richtung gehen Untersuchungen von HENKE und LENARD, welche Farbstoffe, die in die Schleimhaut des Mundes oder der Nase injiziert worden waren, nach einiger Zeit angereichert in den Tonsillen wiederfanden. Ob den erkrankten und damit funktionsuntüchtigen Tonsillen aber tatsächlich auch noch in nennenswertem Maße die Funktion eines Ausscheidungsorgans zukommt, ist außerordentlich fraglich. Wenn sie zu dieser Ausscheidung nicht mehr imstande sind, so wären in der Tat bei der anakoretischen Konzentration von Keimen in den Tonsillen besonders günstige Möglichkeiten zur Fortentwicklung solcher Keime gegeben. So müssen wir den gegenseitigen Beziehungen zwischen den Vorgängen im Organismus und den Herden sicherlich ebenso große Aufmerksamkeit schenken wie den Rückwirkungen des Herdes auf den Organismus.

2. Die allergische Theorie.

Die aufschlußreichen Ergebnisse der Allergieforschung, welche, zurückgehend auf den Schöpfer der ursprünglichen Fassung des Allergiebegriffes v. PIRQUET, und in Beziehung gesetzt zu den Forschungen von RICHTER und ARTHUR über die Anaphylaxie, in den letzten Jahren von DOERR, RÖSSLE, KLINGE, SIEGMUND, GERLACH u. a. erzielt worden sind, ergaben für die Lehre der F.I. ganz neue Gesichtspunkte. Sicher ist schon heute, daß die Anwendung der Allergielehre auf die F.I. ein wesentlich besseres Verständnis für die wechselvollen Erscheinungen beim Herdinfectionsproblem vermittelt.

Allergie bedeutet eine erhöhte oder herabgesetzte Bereitschaft, auf irgendwelche Reize zu reagieren. Im Mittelpunkt des Interesses bei der F.I. steht die als Überempfindlichkeit (Hyperergie) bezeichnete Form der Allergie, welche den Körper infolge Bildung spezifischer Antikörper instand setzt, auf eine schubweise sich wiederholende Zufuhr desselben Antigens oder Allergens stärker als bei der ersten Berührung mit dem Antigen zu reagieren. Als Allergene können praktisch alle Stoffe wirken; von besonderer Bedeutung sind körperfremde oder durch Abbau oder Umbau körperfremdgewordene Eiweißkörper.

Das Charakteristikum der allergischen (hyperergischen) Reaktion ist die Bindung von Antigen und Antikörpern, die sich nach DÖRR vornehmlich an den Gefäßcapillaren und der glatten Muskulatur abspielt. RÖSSLE und seine Schule (FRÖHLICH, GERLACH), sowie KLINGE und seine Mitarbeiter haben das pathologisch-anatomische Geschehen des allergischen Vorgangs untersucht und deutliche Unterschiede im Gewebsverhalten des sensibilisierten, hyperergisch reagierenden Organismus im Vergleich mit dem des nicht sensibilisierten, normergisch ansprechenden Tieres gefunden. Als erstes sichtbares Kennzeichen der hyperergischen Entzündung ist nach diesen Untersuchungen eine fibrinoide Verquellung (Primärinfekt) des Bindegewebes und eine Stase in den kleineren Gefäßen anzusehen. Diesen Erscheinungen folgt entweder die Rückbildung oder eine celluläre Reaktion nach Art granulomatöser Bildungen, und im Falle der Heilung die bindegewebige Narbe. Das Verhalten der Organismen bei der allergischen Beantwortung von Reizen ist unter dem Einfluß endogener (konstitutionell angeborener und dispositionell erworbener) Eigenschaften und exogener Bedingungen verschieden; die einen neigen infolge stärkster Antikörperbildung zu heftigsten Abwehrreaktionen krankhaften Charakters, die bis zum Auftreten schwerer örtlicher Entzündungen führen können, die anderen sprechen infolge allmählicher und dosierter Absättigung der Antigene überhaupt nicht an (positive Anergie) und befinden sich in einem Zustand schützender Immunität oder stummer Feiung (z. B. nach Schutzpockenimpfung), und wieder andere sind dem Angriff von Antigenen infolge Mangels jeder Antikörperbildung schutzlos ausgeliefert und erliegen ihm, wie bei einer foudroyant verlaufenden, zum Tode führenden Sepsis (negative Anergie). Obwohl nun die Antigen-Antikörperreaktion beim allergischen Gewebsgeschehen eine immerhin recht regelmäßige Erscheinung darstellt, ist ihre ursächliche Rolle hierbei durchaus bestritten. Die Antikörper sind nicht einmal in allen Fällen vorhanden (s. KALBFLEISCH); trotzdem ist an ihrer diagnostischen Bedeutung nicht zu zweifeln. Unumgänglich notwendig zur Auslösung einer allergischen Gewebsreaktion aber ist das Nervensystem, und insbesondere das Gefäßnervensystem, nach dessen Ausschaltung (Durchschneidung, Narkose) Überempfindlichkeitsreaktionen nicht zustande kommen können¹.

Der Vorgang der Sensibilisierung, wie er durch wiederholte parenterale Zufuhr von Antigenen im Tierversuch zur Erzeugung hyperergischer Reaktionen benutzt wird, hat nach unseren derzeitigen Vorstellungen sehr große Ähnlichkeit mit dem Verhalten eines Fokus. *Wir können einen solchen Fokus ja definieren als einen bakterienhaltigen, mit toxischen Produkten angefüllten Entzündungsherd, dessen Inhalt durch einen lebenden und deswegen reaktionsfähigen cellulären Wall von der normalen Umgebung mehr oder weniger dicht abgeschlossen ist und deshalb zu Zeiten keine Verbindung mit dem Organismus hat, zu anderen Zeiten hingegen in das Gewebsspaltensystem der Umgebung und damit ins*

¹ Bei der Antigen-Antikörperreaktion wird Komplement verbraucht. Dieser Komplementschwund, der bei septischen Erkrankungen nicht eintritt, ist nach VEIL und BUCHHOLZ eine charakteristische Begleiterscheinung der Herdinfektion. Wahrscheinlich hängt der Komplementschwund mit einer Leberschädigung zusammen (HEILMANN), die wiederum als charakteristisch für die Hyperergie des Organismus angesehen wird (vgl. KÄMMERER). Vielleicht liegen den von KNÜCHEL festgestellten typischen Änderungen des WELTMANNschen Koagulationsbandes, die nur bei der Fokalttoxikose (nach SLAUCK) auftreten sollen, ähnliche Vorgänge im kolloidchemischen Geschehen des Blutes zugrunde.

Lymph- und Blutgefäßsystem auszutreten in der Lage ist. Analog dem Sensibilisierungsvorgang beim Tier ist also im Fokus gleichsam ein Depot von Antigenen im Körper vorhanden, das je nach der zeitlich wechselnden Membrandichtigkeit des Herdwalls vom Organismus abgeschlossen ist oder mit ihm in kommunizierender Verbindung steht. Dabei ist es einerseits gleichgültig, ob der Fokus in der toten Pulpa, im Zahngranulom, in einer Kieferosteomyelitis, oder in einer chronisch entzündlichen Nebenhöhle, in den Tonsillen, im chronisch erkrankten Wurmfortsatz oder an anderen Stellen des Körpers sitzt. Es ist aber andererseits auch unwesentlich, ob als Fokusantigen die eine oder die andere Art von Bakterien, deren Endo- oder Exotoxine, oder körperfremd gewordene Eiweißkörper fungieren, weil jeder körperfremde Stoff, also auch das im Blut oder im Gewebe zugrunde gehende Bacterium, als Antigen zu wirken in der Lage ist (BERGER) und weil alle Antigene und Allergene, gleichgültig welcher Herkunft und welcher stofflichen Zusammensetzung, gleiche Reaktionen im Körper hervorbringen können. Es besteht also keine Schwierigkeit für die Annahme, daß von einem primären Herd aus sowohl die Sensibilisierung der Gewebe als auch die Auslösung einer allergischen Entzündung in den verschiedenen Organen des Körpers bewerkstelligt wird. Auf der anderen Seite haben die Sekundärlokalisationen bei F.I. eine bis ins Einzelne gehende Ähnlichkeit mit jenen hyperergischen Reaktionen und Erkrankungen, wie sie bei Sensibilisierungen im Tierexperiment erzeugt werden können. Wir erinnern an die Serumendokarditis von KLINGE, die Phlebitis und Angiitis von DIETRICH und SIEGMUND, die Endokarditiden und Arthritiden hochsensibilisierter Pferde (BIELING) und die allergische Nephritis (MATSUGI) u. a. Es sei weiter in diesem Zusammenhang erwähnt, daß bei der F.I. auch menschliche Krankheitsbilder beobachtet werden, wie sie bei der großen Gruppe der durch Exoallergene hervorgerufenen allergischen Krankheiten in Erscheinung treten, wie die Rhinitis vasomotoria, die Neurodermitis allergica, das QUINCKESCHE Ödem, gewisse Ekzemformen, die allergische Purpura u. a., und es mag zum Schluß hinzugefügt werden, daß KLINGE den menschlichen Rheumatismus ebenso wie die Arteriosklerose, durch sehr ausgedehnte Tierversuche fundiert, mit guten Gründen als Erkrankungen auffaßt, in deren Pathogenese und bei deren Verlauf die Allergie eine nicht unwesentliche Rolle spielt.

Es gibt also sowohl aus der menschlichen als auch aus der tierischen Pathologie eine große Zahl von Beobachtungen, die die Einordnung der Sekundärerkrankungen der F.I. in die Gruppe der allergischen Phänomene nicht nur ermöglichen, sondern ihre Betrachtung unter diesem Gesichtspunkt geradezu nahelegen. Und so hat denn in jüngster Zeit besonders BERGER neben KLINGE, VEIL u. v. a. sich für die allergische Bewertung der F.I. energisch eingesetzt. BERGER rechnet bei der F.I. durchaus mit der Streuung von Bakterien aus dem Herd ins Blut, eine Annahme, die durch die bakteriologischen Untersuchungen zwar nicht absolut bewiesen, aber auch nicht widerlegt ist.

Außer durch die Ähnlichkeit des Übertrittes von Antigenen ins Blut aus dem Primärherd und die Kongruenz der sekundären Organkrankheiten bei der F.I. mit dem Sensibilisierungsexperiment im Tier kann das allergische Geschehen bei der F.I. noch durch drei weitere Beobachtungsergebnisse wahrscheinlich gemacht werden. Es ist nach BERGER *erstens* gelungen, im Vitroversuch bei der F.I. humorale Antikörper nachzuweisen. Beim Fokalinfizierten kann man

zweitens mit Fokalantigen Hautreaktionen wie bei der Tuberkulinimpfung erzeugen. GRUMBACH zeigte an Hand von Versuchen mit Intracutantesten von abgetöteten Streptokokken, die aus dem Fokus isoliert worden waren, daß „so gut wie jede der beim Menschen vorkommenden Erregerformen gelegentlich gestreut werden und zur Allergisierung führen kann“. *Drittens* ist es nach BERGER möglich, durch Behandlung mit Autovaccine aus dem Primärherd die Empfindlichkeit der Herde soweit herabzudrücken, daß ein einer klinischen Heilung gleichkommender Zustand erreicht wird.

So beruht also die Allergielehre der F.I. heute auf einer durchaus tragfähigen Grundlage. Daß diese Lehre auch bei Betrachtung der Entstehung und des Verlaufes der F.I. viel Überzeugendes für sich hat, ergibt sich u. a. aus der klinischen Beobachtung, daß z. B. die erste Angina fast nie zu einer fokalen Erkrankung führt, daß hingegen häufig wiederkehrende Anginen schließlich Nierenentzündungen, Gelenkrheumatismus u. a. Sekundärlokalisationen oft genug zur Folge haben. Auch die Tatsache, daß der Gelenkrheumatismus in frühester Kindheit überaus selten ist, daß muskelrheumatische Erscheinungen im gleichen Alter so gut wie nie beobachtet werden, spricht sehr dafür, daß der Organismus erst langsam sensibilisiert werden muß, bevor sekundäre Organkrankheiten bei Bestehen eines Fokus in Erscheinung treten.

In ähnlicher Weise hilft die allergische Bewertung der F.I. den Unterschied verstehen, der zwischen der Ausbildung einer oralen Sepsis im echten Sinne SCHOTTMÜLLERS und dem Zustandekommen einer F.I. besteht. In beiden Fällen findet sich ein primärer, bacillär besiedelter Herd. Im Falle der Sepsis werden so viele Bakterien gestreut, daß der Organismus zu einer Abwehrreaktion überhaupt nicht kommt, weil weder im Blut noch in den Geweben genügend Antikörper gebildet werden können, wie sie zur Keimauflösung nötig wären. Wegen der fehlenden Antigen-Antikörperreaktion kommt es auch nicht zum Komplementschwund (VEIL). Der Körper ist im Zustand negativer Anergie und erliegt der Infektion. Es ist hierbei nicht einmal nötig, eine besondere Virulenz der Erreger zu unterstellen, wie denn ja auch die tödlich verlaufende Sepsis lenta beweist, deren Streptococcus viridans heute als wenig virulente Standortvariante angesehen wird. Im Falle der F.I. werden Erreger (oder deren Allergene) aus dem Herd offenbar nur in geringen Mengen und in zeitlichen Intervallen in den Säftestrom des Körpers abgegeben. Der Organismus hat also Zeit zur Immunisierung, gerät dabei aber gleichzeitig in den Zustand der Sensibilisierung, so daß er bei anhaltender und wiederholter Streuung schließlich mit einer hyperergischen Gewebsreaktion anspricht und sekundäre Organschädigungen davonträgt.

Aber noch eine Reihe anderer klinischer Beobachtungen, die bei der rein bakteriellen und bei der rein toxischen Theorie der F.I. nicht oder doch nur schwer verständlich wären, gewinnen Leben, wenn man dem allergischen Geschehen innerhalb der F.I. genügend Geltung zukommen läßt.

Wieviel leichter verständlich wird das so oft beobachtete Aufflackern einer ruhenden Gallenblasenentzündung oder einer seit langem stummen Appendicitis, aber auch einer Tuberkulose, unter dem allergisierenden Einfluß eines Zahn- oder Tonsillenherdes, wenn man weiß, daß man dieselben Vorgänge auch im Verlauf einer Proteinkörpertherapie erreichen kann. Wie plastisch wird auch der umgekehrte Vorgang, daß nach einer akut entzündlichen Appendicitis oder

Cholecystitis ohne oder mit operativer Entfernung der akuten Entzündungs-herde eine protrahierte Rekonvaleszenz einsetzt, während der bisher ruhende Mundherd zu streuen beginnt und Herdnephritiden, Rheumatismen u. a. sekundäre Organerkrankungen setzt, die erst verschwinden, wenn der Mundherd ausgerottet ist. Eine durch den entzündlichen Appendix- oder Gallenblasenprozeß verursachte Allergisierung des bis dahin dichten Zellwalles um den Mundherd hatte die Schranke und damit den Abschluß des Herdinhalts gelockert. Auch vom Sekundärherd dürften bei längerem Bestehen Allergene ausgehen und am Zellwall des primären Herdes die reparativen Schließungsvorgänge durch hyperergische Reaktionen daselbst empfindlich stören. So können wir verstehen, daß einerseits Fokalinfektionen oft jahrelang sekundäre Organerkrankungen unterhalten und daß trotz so langen Bestehens von Sekundärleiden dieselben oft schlagartig verschwinden, wenn der Primärherd saniert ist. Da die Abkapselungstendenz des Primärherdes im großen und ganzen erheblich ist, sollte man doch annehmen, daß die Abgrenzung im Laufe längerer Zeit auch bewerkstelligt wird, und daß die sekundäre Organschädigung entweder abklingt oder selbständig fortbesteht. Die schnelle Heilungsfähigkeit auch jahrelang bestehender Organerkrankungen nach der Fokalsanierung spricht unseres Erachtens für die dauernde, gegenseitige Beeinflussung von Primär- und Sekundärherd. Da es einerseits Menschen mit zahllosen Herden in der Mundhöhle ohne sekundäre Organerkrankungen gibt und andererseits unter Umständen ein einziger Herd verheerende Folgen für den Gesamtorganismus haben kann, so erscheint uns die Annahme naheliegend, daß der einmalige Durchbruch der cellulären Schranke des Primärherdes und seine nachfolgende Streuung mit dem Zustandekommen einer Sekundärerkrankung geradezu den Schnittpunkt in dem Krankheitsgeschehen setzt, nach dem der primäre Fokus nicht mehr zur Ruhe kommt; sehr oft können wir die Beobachtung machen, daß nach Entfernung des einen Fokus die sekundäre Organerkrankung sich zwar bessert, aber nicht völlig heilt, und daß bei erneuter Untersuchung ein oder zwei weitere Foki entstanden sind an Stellen, die früher stumm oder überhaupt als unverdächtig angesehen worden waren. Solche Beobachtungen können verstanden werden, wenn wir nicht nur eine allergisierende Wirkung des Primärherdes, sondern auch eine rückläufige antigene Beeinflussung vom sekundär befallenen Organ auf den Primärherd unterstellen.

Daß die Körperbeschaffenheit für das Angehen und den Ablauf der F.I. von großer Bedeutung ist, daß auch exogene Milieubedingungen, wie Klimafaktoren, kosmische und terrestrische Einflüsse eine Rolle spielen, daß Abkühlungen, Erkältungen und Durchnässungen von Belang sind, wird später noch ausgeführt werden; im Rahmen der allergischen Betrachtung erscheinen uns noch folgende Beobachtungen von Interesse.

BERGER erwähnt die Tatsache, daß Exoallergene und Endoallergene sich in ihrer Wirkung auf den Organismus summieren, so daß z. B. ein Asthma bronchiale auch nach Ausschaltung des Exoallergens solange nicht heilt, als nicht der gleichzeitig streuende Fokus mit seinen Endoallergenen ausgeschaltet ist; ja, es bietet dem Verständnis keine Schwierigkeiten, daß ein an sich ruhender Fokus beim Auftreten einer Exoallergose erst zum streuenden Endoallergenspender wird, ebenso wie nach unseren Erfahrungen irgendeine von außen herangetragene Infektion (Grippe, Erysipel u. a.) infolge der jetzt ablaufenden und sich

auch an der bis dahin dichten Herdbegrenzung abspielenden hyperergischen Entzündung zur Sprengung des Herdwalles führen kann, so daß die F.I. vielleicht erstmalig beginnt. Daß solche Abläufe auch über die Anakorese *Ascolis* erklärt werden können, ist uns klar, schwächt aber den Wert unserer Betrachtungsweise keineswegs ab.

Aus der Allergielehre kennen wir schließlich auch die Beobachtung, daß Menschen, die zunächst nur gegen ein Allergen überempfindlich sind, im Laufe der Zeit und besonders mit der Häufung allergischer Reaktionen auch gegen andere als das ursprüngliche Allergen mit Überempfindlichkeitsreaktionen reagieren. Aus der Monoallergie wird die Polyallergie. Wieviel klarer wird uns unter Berücksichtigung solcher Verhältnisse die immer wieder zu machende Beobachtung, daß der fokalinfiizierte Mensch im Laufe der Zeit immer anfälliger wird, daß er jeden Schnupfen seiner Umgebung bekommt, daß er jeder Grippe-welle sein Opfer bringen muß, daß er ein Ekzem nicht los wird und interkurrent auch eine Otitis, eine Cystitis und andere entzündliche Lokalisationen der verschiedenen Erreger in einer nicht abreißenen Kette von Niederlagen zu ertragen hat. Wir meinen, solche Verhältnisse lassen sich besser verstehen, wenn man sie als allergische und polyallergische Reaktionen auffaßt, als wenn man sich immer mit dem vagen Begriff der Abwehrlosigkeit begnügt. In das Gebiet der polyvalenten Allergie scheint uns schließlich auch die Beobachtung hineinzugehören, daß beim Morbus Bechterew neben dem streuenden Fokus auch stets eine Gastroenteritis mit starker Indikanurie als Ausdruck der enteralen Toxineinschwemmung besteht. Beide Allergene des Darm- und des Fokustoxins scheinen hier zusammenzuwirken. Schaltet man eines aus, so sind die therapeutischen Erfolge schlechter, als wenn man beide Giftquellen verstopft. Hierher gehören auch die Beobachtungen, daß eine durch einen Fokalinfekt hervorgerufene Sensibilisierung manche Organe krankhaft reagieren läßt, wenn noch andere Schädlichkeiten auf den Organismus einwirken, die *an sich* keine Störungen hervorrufen würden. So ist es zu verstehen, daß jüngere Menschen mit chronischer Tonsillitis anginöse Herzbeschwerden nach Tabakrauchen bekommen, oder daß ein durch Granulome propagiertes Ekzem aufflackert, wenn z. B. Nahrungsmittel gegessen werden, gegen die *an sich* keine Allergie besteht, die aber durch das Vorhandensein des sensibilisierenden Fokus allergisch wirksam werden.

Es ließen sich noch viele andere Beispiele für die allergische Genese der F.I. aus klinischen Erfahrungen hinzufügen. Sehr interessante Parallelen liegen z. B. zwischen der Tuberkulose und der F.I. vor; konnte doch KUTSCHERA AICHBERGEN nicht selten den Tuberkelbacillus als Keim in den Tonsillen nachweisen. Wir wollen hier aber abschließen und nur noch zusammenfassend betonen, daß die allergische Theorie der F.I. vor der bakteriellen und vor der toxischen eine Vorrangstellung insofern einnimmt, als sie einerseits besser fundiert ist und andererseits die klinischen Erscheinungen dieses vielgestaltigen Krankheitsbildes noch am besten zu erklären in der Lage ist. Wir wollen uns aber nicht verhehlen, daß auch die allergische Theorie noch ihre großen Lücken aufweist und daß auch mit ihr nicht alle Vorgänge, die sich beim F.I. abspielen, zu erfassen und zu erklären sind. Wir sind deswegen auch nicht der Meinung, daß alles, was bei der F.I. an Erscheinungen zu beobachten ist, über den Weg der Allergie zustande kommt, wie wir überhaupt nicht glauben, daß sich Lebensvorgänge

auf eine festgefügte Formel bringen lassen. Nicht das Entweder-Oder, sondern das Sowohl-Als-auch bestimmt im Leben. Und so werden auch bei der F.I. sowohl der allergische als auch der toxische als auch der bakterielle Einfluß eine Rolle spielen und wahrscheinlich auch noch viele andere, bisher noch mehr oder weniger unbekannt Einflüsse von Bedeutung sein. Dieses Eingeständnis bedeutet wohl ein Bescheiden, aber kein Verzichten auf die synthetische Erfassung der Krankheit F.I.; es hält vielmehr die Wege für weitere, unbedingt notwendige Forschungen auf diesem so wichtigen und interessanten Gebiet der Krankheitslehre offen.

3. Die Bedeutung des Organismus bei der Entstehung der Fokalinfektion.

Wenn wir bisher bei Besprechung der bakteriellen und der toxischen sowie der allergischen Theorie der F.I. im wesentlichen die von außen einwirkenden Schädlichkeiten betrachtet haben, ohne den Organismus, auf den der Angriff erfolgt, genügend zu berücksichtigen, so sollte damit keineswegs ein Werturteil über die exogenen Noxen einerseits und den Organismus in seinen Abwehrfunktionen andererseits gefällt werden. Denn welche entscheidende Bedeutung dem Organismus in seiner Abwehr gegenüber dem angreifenden Gift zukommt, beweist die Tatsache, daß zahlreiche Menschen Träger pathogener Keime sind, ohne krank zu werden. Die Zeiten der Überbewertung rein bakteriologischer Diagnostik, wie sie begrifflicher Weise den bedeutsamen Entdeckungen ROBERT KOCHs folgten, sind heute abgelöst von einer Periode ruhiger Abwägung zwischen der Bedeutung der angreifenden Erreger und dem angegriffenen und sich wehrenden Organismus. Wir sehen heute Werden und Ablauf der Krankheit nicht nur von der Erregerseite her, sondern wir betonen, vielleicht wieder ins Extrem fallend, die Gegenmaßnahmen des Körpers besonders stark und suchen seine Teilfunktionen, die er exogenen Angriffen gegenüber einsetzt, systematisch und immer tiefer zu ergründen. Schon bei Besprechung der hyperergischen Reaktion sahen wir den Organismus in der Antigen-Antikörperbindung seine höchste Aktivität entfalten und ihn gleichsam zum Angreifer gegenüber den auf ihn eindringenden Schädlichkeiten werden.

Die Bildung von Antikörpern kann als eine wesentliche Funktion für die Bekämpfung exogener Noxen angesehen werden. Die Antikörper sind aber nur *eine* Waffe unter den vielgestaltigen Abwehrkräften, für deren Förderung oder Schwächung endogene und exogene Bedingungen verantwortlich zu machen sind. Eine dieser exogenen Bedingungen ist zweifellos die *Ernährungslage des Organismus*. Fragen wir aber, welche Ernährung den Organismus vor dem Auftreten einer F.I. besonders feilt, so befinden wir uns bereits in Schwierigkeiten. So ist es völlig unbekannt, ob eine reichliche oder karge Ernährung, ob ein Viel oder Wenig an Fett, Eiweiß oder Kohlehydraten zur Verhinderung einer F.I. günstig ist. Auch bei der Frage, ob und welche Mineralien der Entwicklung einer Herdinfektion günstig oder ungünstig sind, tapen wir noch ganz im Dunklen. Vernunftgemäß sollte man meinen, daß eine möglichst vielgestaltige und unverfälschte Nahrung die Abwehrkräfte des Körpers optimal gestaltet. Etwas mehr wissen wir schon von den *Vitaminen*. Sie haben Einfluß auf die allergischen Reaktionen und die Infektionsbereitschaft. Vitamin-C-frei ernährte Meerschweinchen werden dem anaphylaktischen Shock gegenüber unempfindlicher, während Vitamin-C-reich ernährte Meerschweinchen eher eine

gesteigerte Reaktionsfähigkeit aufweisen. Zusätzliche Ascorbinsäurefütterung verstärkt die Shockempfindlichkeit (SCHÄFER, WALTHER). So sah WALTHER an unserer Klinik den anaphylaktischen Shock nach Ascorbinsäureinjektion früher auftreten, intensiver verlaufen, aber auch schneller abklingen, als bei den Kontrolltieren. Die Ursache für dieses Verhalten dürfte in der gesteigerten Antikörperbildung unter Vitamin C zu suchen sein. Nach den Untersuchungen von TONUTTI ist der Vitamin-C-Gehalt maßgebend bei der Zellfunktion beteiligt, auch die Bildung der Antikörper dürfte auf irgendeine Weise an den Vitamin-C-Gehalt der Körperzellen gebunden sein. Man kann sich vorstellen, daß es infolge der maximalen Steigerung der Vitamin-C-Zufuhr zu einer schnelleren und stärkeren Ausprägung der Antigen-Antikörperreaktion kommt. Ist die Bildung der Antikörper gering, wie es bei der C-Hypovitaminose angenommen werden könnte, dann werden auch weniger Antigene gebunden, d. h. die Abwehr wäre herabgesetzt. Die C-Hypovitaminose würde demnach zu größerer Infektionsbereitschaft führen (JUSATZ). Die C-Vitaminzufuhr ist somit von großer Bedeutung für die Abwehrfunktion des Organismus. Die Feststellung eines Vitamindefizits im Harn bei fokaltoxischen Erkrankungen (GEHLEN) würde somit auf einen erhöhten Vitamin-C-Verbrauch als Folge der verstärkten Abwehr hinweisen. Bei der F.I. müßte also eine C-Hypovitaminose die Bildung des perifokalen Zellwalles hintanhaltend, den Keimeinbruch in die Blutbahn fördern und damit die Gefahr einer septischen Erkrankung in die Nähe rücken. Eine Hypervitaminose wäre aber auch nicht günstig, weil die Steigerung hyperergischer Reaktionen sowohl am Primärherd als auch bei den sekundären Organerkrankungen zwar die Sepsis verhindern, die Krankheitsäußerungen bei der F.I. aber intensivieren und wahrscheinlich auch verlängern würde. So hat denn auch die C-Behandlung beim Asthma, Heufieber (HUNT, GOTH), Rheumatismus (PARSONS, JETZLER) versagt. Ja, man kann sogar die Häufigkeit der Tonsillitis durch reichliche intravenöse Ascorbinsäurezufuhr steigern (WRIGHT).

Inwieweit auch die anderen, bekannten Vitamine bei der Entstehung der F.I. eine Rolle spielen, ist heute noch nicht zu übersehen. Vitamin A hat nach den Untersuchungen von JUSATZ und HANKE keinen Einfluß auf die spezifische Antikörperbildung. Vitamin A schützt, soweit wir heute wissen, das Gewebe lokal vor Sekundärinfektionen im Sinne einer Verminderung der Durchgängigkeit der Haut und Schleimhäute für Krankheitserreger. Über einen etwaigen spezifischen Einfluß auf die Abwehrkräfte des Blutes im fokalinfinzierten Organismus ist bisher nichts Sicheres bekannt.

Vitamin D steigert, besonders in Kombination mit dem Vitamin-B-Komplex, die Bactericide. Es verstärkt nach JUSATZ in kleinsten Dosen am vitaminarm ernährten Tier die keimfeindlichen Kräfte des Blutes, ohne eine Steigerung spezifischer Antikörper gegen artfremdes Eiweiß zu erzeugen. Erschöpfung der Vitamin-D-Vorräte lähmt die Infektionsresistenz des Körpers, während andererseits Überdosierung des Vitamin-D die Antikörperbildung verhindert. So kommt es, daß Tiere im Stadium der schweren D-Hypervitaminose die sonst unschädliche Immunisierung mit kleinen Dosen normalen Pferdeserums nicht mehr vertragen, während mit kleinen Mengen Vitamin D, vielleicht infolge der Blutkalkhöhung (SCHÄFER), beim Meerschweinchen ein gewisser Schutz vor dem tödlichen anaphylaktischen Shock erreicht werden kann. Demnach hat der C- und D-Vitamineffekt große Ähnlichkeiten; bei Überdosierung zeigen sich

insofern Unterschiede, als Vitamin-C-Überdosierung im Tierversuch die Abwehrbereitschaft steigert, während die Vitamin-D-Überdosierung eine Herabsetzung der Abwehrkräfte des Organismus hervorruft.

Die synergistische Wirkung von Vitamin-B und -D (JUSATZ) fordert auch schon, wie erwähnt, eine genügende B-Vitaminzufuhr beim F.I. Zwar kommt dem wasserlöslichen, in der Hefe enthaltenen Vitamin des B-Komplexes *allein* keinerlei Wirkung auf die Ausbildung der Abwehrfunktion des Organismus im Tierversuch zu, und doch erwies sich das Vitamin-B₂ (Lactoflavin) im Infektionsversuch an der weißen Maus nach LAUBER zur Erhaltung der Abwehrkräfte als unbedingt notwendig.

Fassen wir die bisherigen Ergebnisse hinsichtlich der Rolle der Vitamine bei der Abwehrleistung des Organismus zusammen, so können wir sagen, daß *ein ausgeglichener, ausreichender Gehalt an Vitaminen notwendig ist, um die Abwehrkräfte des Körpers optimal zu gestalten*. Insbesondere scheinen Vitamin-C und -D entscheidende Bedeutung zu haben. Die praktische Erfahrung hat gezeigt, daß die Ernährung mit frischen Gemüsen einen wichtigen Faktor darstellt, um die Entwicklung infektiöser und wohl allergischer Krankheiten möglichst aufzuhalten. Daß der Aufenthalt in Licht, Luft und Sonne, der unter dem Einfluß einer richtig dosierten Ultraviolettbestrahlung eine genügende Vitamin-D-Bildung zur Folge hat, sich günstig auf die Gesamtverfassung des Organismus auswirkt, dürfte kaum einem Zweifel unterliegen.

Neben Ernährungs- sind *Witterungseinflüsse* für die Abwehrbereitschaft des Makroorganismus von entscheidender Bedeutung. Wir erinnern zunächst an den Frühjahrgipfel bestimmter allergischer Krankheiten, wobei möglicherweise die Änderung der Ultraviolettbestrahlung eine Rolle spielt (DE RUDDER). Daß das Klima z. B. für die Entstehung rheumatischer Krankheiten von größter Bedeutung ist, lehrt die außerordentliche Seltenheit solcher Erkrankungen in den Tropen, weiterhin die Beobachtung gehäufte rheumatischer Erkrankungen bei Kindern in Bayern (München), während diese in Pommern (Greifswald) viel seltener auftraten (DE RUDDER). Die Bedeutung der Wetterfronten, Unstetigkeitsschichten der Witterung und der verschiedenen Luftkörper für die Auslösung von Halsentzündungen oder rheumatischen Beschwerden ist wohl jedem Menschen und besonders den „Anfälligen“, d. h. den Überempfindlichen, aus eigener Erfahrung, zur Genüge bekannt. Nach HAAG steigert sinkender Luftdruck die anaphylaktische Reaktionsbereitschaft, während steigender sie hemmt. Daß der Rheumatismus, dessen Beziehungen zu fokalen Infektionen noch zu besprechen sein werden, bei Kälte und Nässeinwirkungen leicht zur Entstehung gelangt, ist ebenso geläufig wie die Abhängigkeit der Ischias und anderer Neuralgien von lokalen Abkühlungen. Auch zwischen der diffusen Glomerulonephritis und der „Erkältung“ bestehen Zusammenhänge. Wenn wir auch heute noch weit davon entfernt sind, die Beziehungen von Erkältung zu Erkältungskrankheiten zu erfassen, so gibt es doch eine ganze Reihe von Beobachtungen, die der Temperaturregulation im Körper und ihren Beziehungen zu Durchblutungsstörungen und nachfolgenden Gewebsschädigungen eine hervorragende Bedeutung bei den Abwehrbestrebungen des Körpers zuweisen. Solche Durchblutungsstörungen treten nicht nur am Ort der Abkühlung auf, sondern wirken sich auch durch nervös reflektorische Vorgänge in fernliegenden Gefäßgebieten aus, eine Tatsache, die u. a. durch Untersuchungen von SCHMIDT und KAIRIS sicher-

gestellt ist. So führt die Abkühlung der Füße reflektorisch zu einer Verminderung der Blutversorgung in den Schleimhäuten der Halsorgane, deren Temperatur meßbar abfällt und besonders bei Menschen mit Erkältungsneigung abnorm lange Erholungszeiten benötigt (Arteriokonstriktion IPSEN). Hierdurch werden die Gewebefunktionen herabgesetzt und der Angriff von Bakterien und Toxinen begünstigt. (E. F. MÜLLER). So findet die Entstehung von Schnupfen bei kalten Füßen eine Erklärung, und so ist es verständlich, daß bei chronischer Tonsillitis und Pulpitis eine Durchblutungsstörung im Bereich der Mundorgane den gerade noch ausreichenden Rest von Gewebimmunität zu Fall bringt, damit die Möglichkeit zur Aufnahme von Toxinen oder Bakterien aus dem bis dahin ruhenden Herd in den Körper gibt und so den Fokus aktiviert. In gleicher Weise wird auch das Auftreten und die Lokalisation von sekundären Organerkrankungen bei der F. I. in jenen Gewebengebieten begünstigt, die infolge von Kälteschäden eine mangelhafte Blutversorgung aufweisen. Daß dabei die Abkühlung gar nicht das erkrankte Organ direkt zu treffen braucht, ist einleuchtend, wenn man sich der eigenartigen und bedeutungsvollen Gefäßkoppelungen erinnert, denen die verschiedenen Gefäßgebiete unterworfen sind. Haut-, Nieren- und Herzgefäße kontrahieren sich gleichsinnig, die Arterien der Bauchorgane gegensinnig (MORAT-DASTRESche Regel). So ist es verständlich, daß bei streuenden Fokalherden unter dem Einfluß von Hautabkühlungen in den durchblutungsgedrosselten Organen Herz und Niere mit Vorliebe entzündliche Sekundärherde auftreten, eine Überlegung, die durch klinische Beobachtungen mehr als genug belegt ist. So können wir heute als gesicherte Tatsache buchen, daß bei der fokalen Infektion lokale Abkühlungen krankheitsfördernd wirken und daß eine optimale Temperaturregulierung einen Schutz gegen rheumatische Erkrankungen bedeutet. Deshalb spielt auch die Abhärtung, die eine gut eingespielte Durchblutung im Körper erzielt, in der Prophylaxe fokalbedingter Krankheiten eine so bedeutsame Rolle.

Aus der Pathologie der Abnutzungserkrankungen ist die Tatsache bekannt, daß *viel beanspruchte Organe leichter erkranken als Organe, welche stärker geschont werden*. Ähnliches gilt auch für die F. I. Gelenkerkrankungen befallen häufig diejenigen Gelenke am frühesten und stärksten, welche durch die Berufsarbeit besonders stark in Anspruch genommen werden. Junge Menschen bemerken ihre fokal bedingte Herzstörung erst dann, wenn sie sich stark körperlich oder sportlich betätigen. Zur Zeit geringerer körperlicher Beanspruchung bleibt das fokal bedingte Herzleiden latent und verursacht keine subjektiven Erscheinungen; es wird manifest, verursacht Beschwerden und schreitet fort, wenn das Herz stärker beansprucht wird. Besonders augenfällig werden derartige Zusammenhänge, wenn eine nach beruflicher Überbeanspruchung auftretende und auf sie zurückgeführte Störung nach Sanierung vorhandener Herde verschwindet. So sahen wir eine beruflich mitbedingte Neuritis vollständig verschwinden, nachdem die eitrigen Tonsillen entfernt worden waren. Derartige Feststellungen zeigen, daß es niemals nur eine Ursache für derartige Störungen gibt, sondern daß immer verschiedene Bedingungen erfüllt sein müssen, um eine Störung zustande kommen zu lassen, die zur Erkrankung führt.

Einer der wichtigsten Faktoren für das Auftreten einer F. I. ist die *Körperverfassung*, die aus zwei Teilfaktoren resultiert, 1. der *ererbten Anlage*, 2. der aus dem Zusammenwirken von Erbanlage und im Laufe des Lebens auf den

Körper einwirkenden Einflüssen entstandenen *augenblicklichen Konstitution*. Die *Bedeutung der Erbanlage* für die Entstehung fokaler Infektionsbilder beweisen Beobachtungen über das Konkordanz-Diskordanzverhältnis solcher Erkrankungen bei erbgleichen und erbungleichen Zwillingen, sowie das gehäufte familiäre Vorkommen solcher Krankheitsbilder (HANGARTER, CLAUSSEN und STEINER, SIEBECK und CURTIUS, JAUP). Von nicht minder großer Bedeutung ist die *erworbene Abwehrlage des Organismus als Resultante der Erbanlage und der diese formenden exogenen Einwirkungen*. Es ist für die Entstehung und den Ablauf einer F.I. keineswegs gleichgültig, welche Erkrankungen in einem Organismus vor dem Auftreten von Herdbildungen abgelaufen sind. Halten wir z. B. die Sensibilisierung der Gewebe für eine wichtige Vorbedingung zum Manifestwerden allergisch-hyperergischer Reaktionen, so wird die Berührung des Makroorganismus mit den Keimen und Giften der Streptokokkenreihe oder anderer Erreger während des bisherigen Lebens eine große Bedeutung für die Entstehung der Hyperergiebereitschaft bei der F.I. haben müssen. Das Überstehen anderer Erkrankungen und deren Einwirkung auf die besonders mit der Abwehr beschäftigten Zellen des Organismus, insbesondere des Reticuloendothels, können von entscheidender Bedeutung für den Ablauf der späteren fokalen Infektion werden.

Hinsichtlich der Bedeutung der Konstitution für die Bereitschaft zu allergisch-hyperergischen Reaktionen finden sich nach HAAG bei den einzelnen Menschen angeblich Unterschiede: Menschen mit „empfindsamer“ Körperverfassung sind durch eine niedrige Reizschwelle, starke Reaktionsfähigkeit und große Fähigkeit zur Antikörperbildung ausgezeichnet und erfüllen somit die Voraussetzung zur Sensibilisierung. Ähnlich verhält sich die „erregbare“ Körperverfassung, während bei „schlaffer“ Körperverfassung allergische Erscheinungen so gut wie unbekannt sein sollen.

Auch das *Alter der Menschen* spielt eine gewisse Rolle. In den ersten Lebensjahren sind allergisch-hyperergische Reaktionen in der Regel selten, wahrscheinlich weil der Sensibilisierungszustand erst nach und nach eintritt. Die Allgemein disposition zu Allergien nimmt mit dem Alter zu (KÄMMERER).

Die *Bedeutung des Nervensystems* für das Zustandekommen der Abwehrreaktionen des Körpers ist unbestritten. Der Einfluß der seelischen Verfassung tritt besonders sinnfällig bei den allergischen Krankheiten im engeren Sinn, wie z. B. beim Asthma bronchiale, in den Vordergrund. Der Weg ist nach KÄMMERER: Psyche-Steuerung des vegetativen Nervensystems-Beeinflussung des Zellebens und Gewebstoffwechsels. Allgemeinnarkose (Äther, Urethan) vermag, wahrscheinlich durch Dämpfung der zentral-nervösen Regulationen, den anaphylaktischen Shock beim Meerschweinchen aufzuheben; deshalb werden Luminal, Magnesiumsalze usw. zur Verhütung des Shocks bei Seruminjektionen empfohlen.

Im Mittelpunkt des allergisch hyperergischen Geschehens steht *das vegetative Nervensystem*. Die engen Zusammenhänge zwischen der allergischen Reaktionslage und dem autonomen Nervensystem kennen wir insbesondere durch pathologisch-anatomische Untersuchungen. Abgesehen von der klinischen Erfahrung, daß Tonusänderungen und Innervationseinflüsse des parasympathischen Anteils für die Entstehung allergischer Reaktionen — man denke z. B. an die Colitis mucosa, das Asthma bronchiale und urticarielle Erschei-

nungen — eine Rolle spielen, konnte vor allem durch die Untersuchungen von KAISERLING am KLINGESchen Institut die überragende Bedeutung vegetativer Nerveneinflüsse für das Zustandekommen und den Verlauf allergisch-hyperergischer Gewebsreaktionen im Tierexperiment klargestellt werden. Sympathicusausschaltung beschleunigt den Verlauf einer hyperergischen Entzündung im ganzen Bindegewebsgefäßapparat. Ebenso wie Sympathicusausschaltung führt Vagusreizung im Allergieversuch zu einer allergischen Wurmfortsatzentzündung, während nach Vagusdurchschneidung diese Reaktion des Wurmfortsatzes ausbleibt. Der Angriffspunkt des vegetativen Nervensystems ist besonders das Gefäßsystem. Adrenalin wirkt gefäßverengernd und damit der allergisch-hyperergischen Entzündung entgegen; Atropin lähmt die Vagusendigungen, damit die parasympathisch innervierte, glatte Muskulatur, so daß ein etwaiger Spasmus gelöst wird. Neben der primären bakteriellen Entzündung von der Schleimhaut aus (ASCHOFF) sind somit vegetativ-nervös gesteuerte Kreislaufstörungen (im Sinne von RICKER) von entscheidender Bedeutung. Auf die fokale Infektion angewandt, lehren derartige Feststellungen, daß einmal die vor Eintritt der Fokalinfektion bestehende vegetative Ausgangslage die Reaktionsweise des befallenen Organismus entscheidend beeinflussen wird; andererseits lassen sie daran denken, daß auch die Einwirkungen, welche vom Fokus auf das vegetative System ausstrahlen, für die Gestaltung und den Ablauf des Krankheitsbildes der fokalen Infektion von entscheidender Bedeutung sind.

In Anbetracht der engen Beziehungen zwischen vegetativem Nervensystem und innerer Sekretion ist es recht wahrscheinlich, daß auch *zwischen dem Inkretsystem und der Manifestation der Fernreaktionen des Organismus* auf einen Fokus *enge Beziehungen* bestehen. Jedem Arzt sind die Zusammenhänge zwischen fokalbedingten Herzerscheinungen, Gelenksbeschwerden oder neuralgischen Symptomen auf der einen und inkretorischen Umstellungen des Lebens auf der anderen Seite bekannt. SYLLA hat z. B. auf die Bedeutung der F.I. bei der Entstehung endokriner Gelenkerkrankungen hingewiesen. KÄMMERER und, soweit die Schilddrüse in Frage kommt, ABELIN wiesen auf die mannigfachen Beziehungen zwischen endokrinem System und den allergischen Erkrankungen hin. Aus tierexperimentellen Untersuchungen wissen wir bisher noch nicht viel Gesichertes über den *Einfluß der innersekretorischen Drüsen auf die Abwehrreaktion des Organismus*. Über die Wirkung der Hypophyse besteht noch keine Klarheit (HAJOS und HAAG, HAAG). Durch Nebenschilddrüsenzufuhr wurde die anaphylaktische Reaktionsbereitschaft deutlich herabgesetzt. Vielleicht spielt die Beeinflussung des Kalkstoffwechsels durch das Epithelkörperchenhormon bei der Verringerung der Abwehrrscheinungen eine Rolle. Über das Nebennierenrindenhormon liegen noch keine eindeutigen Resultate hinsichtlich der Beeinflussung der Abwehrlage des Organismus vor. Nebennierenlose Tiere sowie Addisonkranke (THADDEA) weisen eine erhebliche Steigerung der Empfindlichkeit auf; andererseits ist der ausgesprochen anfallkupierende Effekt des Adrenalins im anaphylaktischen Shock bekannt. Ovarialpräparate scheinen die anaphylaktische Reaktionsbereitschaft im Tierexperiment zu steigern (SCHÄFER), während männliche Sexualhormone bei Normaltieren keinen Einfluß im Sinne einer Empfindlichkeitssteigerung zu haben scheinen. Kastrierung männlicher Meerschweinchen unmittelbar vor oder nach der Sensibilisierung setzt bei der Reinjektion die Überempfindlichkeit gegenüber Normal-

tieren herab, während kastrierte weibliche Tiere auffallenderweise keinerlei Veränderungen in der Überempfindlichkeit aufzuweisen haben (SCHITTENHELM und BAUER). Das Fehlen der Schilddrüse setzt die allergische Empfindlichkeit hochgradig herab (SCHITTENHELM und BAUER); umgekehrt vermag Thyroxinbehandlung nach manchen Autoren die Reaktionsfähigkeit zu verstärken (KÄMMERER, HAJOS, PLATONOW, URBACH). Insulin hat anscheinend einen shockdämpfenden Einfluß; mehrfach wiederholte Insulinshocks sind ohne Wirkung. Es mag auch noch darauf hingewiesen werden, daß die Milz, deren hormonale Wirkungen wohl kaum anzuzweifeln sind, einen Einfluß auf die allergischen Reaktionen des Organismus zu haben scheint, zumal sie im reticuloendothelialen System eine besonders wichtige Rolle spielt. Nach den experimentellen und klinischen Untersuchungen von GRIEBEL soll Milzextraktzufuhr bei sensibilisierten Tieren die Regulationsstörung des Kohlehydratstoffwechsels deutlich herabsetzen. Durch die therapeutische Anwendung von Milzextrakten bei allergischen Krankheiten wurde ein promptes Absinken der Eosinophilenwerte bei der Rhinitis vasomotoria und gleichzeitig auch eine Besserung der Krankheit selbst erreicht. Freilich waren bei anderen, ausgesprochen allergischen Krankheiten wie Heuschnupfen und Asthma die Erfolge viel weniger günstig oder überhaupt nicht feststellbar. Von der Leber ist zu sagen, daß sie nach WOLF die anaphylaktischen Reaktionen hemmt; dazu würde die bereits erwähnte Beobachtung passen, daß Insulin, und besonders Insulin und Traubenzucker, wohl durch Auffüllung der Glykogendepots, die im allergischen Geschehen so bedeutungsvolle Leberfunktion günstig beeinflussen. Auch Campoloninjektionen sollen hypergisierend wirken. Schließlich müßte die Blockade des reticuloendothelialen Systems die Bildung der Antikörper hemmen. Tatsächlich haben die Injektionen von Kongorot, Eisenzucker, Trypanrot, Tusche usw. shockhemmende oder sogar shockverhütende Wirkung (SCHITTENHELM und ERHARDT), während umgekehrt Reizung des reticuloendothelialen Apparates zu einer Steigerung der Shockbereitschaft führt.

C. Die Herde.

In einer oben gegebenen Zusammenstellung derjenigen Herde, welche im Organismus als Ausgangspunkt der Krankheitsbilder der fokalen Infektion angesehen werden, fällt besonders die Verschiedenartigkeit derartiger fokaler Ausgangspunkte auf. Weitaus die wichtigsten und zahlenmäßig bedeutungsvollsten sind die Tonsillen und die Zähne. Nicht jeder lokale Entzündungsherd im Organismus ist ein Fokus und damit geeignet, das Krankheitsbild der F.I. auszulösen. So brauchen wir also eine Definition für das, was als „Fokus“ in Frage kommt. Wir wollen die an anderer Stelle gegebene Definition hier noch einmal wiederholen: *Unter Fokus verstehen wir einen bakterienhaltigen, mit toxischen Produkten angefüllten Entzündungsherd, dessen Inhalt durch einen lebenden und deswegen reaktionsfähigen, cellulären Wall von der normalen Umgebung mehr oder weniger dicht abgeschlossen ist und deshalb zu Zeiten keine Verbindung mit dem Organismus hat, zu anderen Zeiten hingegen in das Gewebsspaltensystem auszutreten in der Lage ist.* Wichtige Kennzeichen für einen solchen „Fokus“ sind also einerseits die Abgeschlossenheit des Infektionsherdes und seine Umgrenzung mit einer entzündlichen, also lebenden Abdichtung, und andererseits die temporäre Unvollkommenheit dieser Abdichtung

(RÖSSLE), wodurch eine zeitweise Kommunikation des Herdinhaltes mit dem Saftspaltensystem des Körpers gewährleistet ist. Bei dieser Definition handelt es sich aber weit mehr um einen klinisch funktionellen Begriff, als um einen anatomischen; denn es ist keinem Herde von außen oder durch mikroskopische Untersuchung mit Sicherheit anzusehen, ob er nun wirklich dieser Definition entspricht. Ungeachtet dessen sei im folgenden eine kurze Beschreibung der beiden, weitaus wichtigsten Herdgebiete gegeben, nämlich der Tonsillen und Zähne.

Die *chronische Mandelentzündung*, Tonsillitis palatina chronica, ist ein begrifflich schwer faßbares Krankheitsbild. Das für die Krankheit charakteristische objektive Symptom ist die Anwesenheit pathologischen Sekrets in der Tonsille und in der Fossa supratonsillaris. Dieses Sekret kann dünnflüssiger Eiter oder ein trüber, schmieriger oder bröcklicher Brei oder ein ziemlich fester Pfropf sein. Häufig ist es übelriechend. Schon die normalen Lacunen der Tonsillen enthalten oftmals Pfröpfe, ohne daß man daraus das Vorhandensein einer chronischen Tonsillitis erschließen könnte. Die Mandelpfröpfe bestehen aus abgestoßenen Epithelzellen, Leukocyten, Zelldetritus und zahlreichen Bakterien. Häufig findet man Cholesterinkristalle und zuweilen Niederschläge von phosphorsauren Kalk- und Magnesiumsalzen in ihnen vor; diese können bekanntlich zur Bildung von Mandelsteinen führen. Die Bakterienflora des Krypteninhaltes zeigt keine konstante Zusammensetzung. Es sind dieselben Erreger, die auch in der Mundhöhle vorhanden sind, besonders Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, auch Influenzabacillen, Diphtheriebacillen und verschiedene Pilzarten, wie z. B. Leptothrix. Die Größe der Mandel ist für die Diagnose einer chronischen Tonsillitis nicht unbedingt entscheidend. Zuweilen sind die Tonsillen oder ist eine Tonsille vergrößert und durch tiefe Krypten gefächert; ebenso oft hat sie aber normale Größe und zeigt eine glatte Oberfläche; manchmal ist sie aber auch so klein, daß sie hinter dem vorderen Gaumenbogen verschwindet (versenkte Mandel). Eine Vergrößerung der Mandel braucht bei der chronischen Tonsillitis nicht vorzuliegen. Doch sind die bakterienhaltigen Krypten in der Regel um so tiefer, je größer die Tonsillen sind. Infolgedessen kann schon eine einfache Hyperplasie zur Sekretverhaltung mit sekundären Entzündungsprozessen führen (RÖSSLE). Oftmals geht eine Hyperplasie mit ständig sich wiederholenden Mandelentzündungen und Rachenkatarrh einher. Nach SCHÜTZ ist die chronisch-hypertrophische Tonsillitis mit reaktiver Hyperplasie des lympho-epithelialen Apparates von der chronisch-atrophischen Form mit Atrophie des lymphatischen Apparates, bei vorherrschender Reaktion des Gefäßbindegewebssystems und der peritonsillären Entzündung, zu unterscheiden. Die letztere Form ist die gefährlichere. Bei der chronisch-atrophischen Form geht Tonsillensubstanz verloren, wobei die Krypten sich teilweise unregelmäßig erweitern. Damit ist eine der Vorbedingungen für die Bildung und Verhaltung von Pfröpfen gegeben und so eine Disposition für entzündliche Schübe geschaffen. Ein wichtiges Zeichen dafür, ob entzündliche Vorgänge über das Mandelparenchym hinausgegriffen haben, ist die Luxierbarkeit der Tonsille. Je stärker die Kapsel durch entzündliche Vorgänge und nachfolgende Vernarbenungen mit der Umgebung verwächst, um so geringer ist die Beweglichkeit der Mandel (ZANGE). Eine Rötung der Mandel und der Nachbarschaft kann vorhanden sein, ist aber nicht obligat. Subjektive Beschwerden im Hals, von denen noch an

anderer Stelle die Rede sein wird, können vollständig vermißt werden. Auch der Druckschmerz bei Fingerpalpation der Tonsille kann fehlen; ist er vorhanden, so ist dieses Symptom wertvoll. Wichtig ist die Tatsache, daß der chronischen Tonsillitis eine große Neigung zu Nachschüben innewohnt. Diese sind nach LEHNHARTZ auf autogene Infektionen mit den im Lacuneninhalt vegetierenden Anginabakterien zurückzuführen. So kann es kommen, daß manche Kranke mit chronischer Tonsillitis unter immer wiederkehrenden Halsschmerzen und akuten Exacerbationen zu leiden haben. Insbesondere verschleppt verlaufende Anginen, bei denen man auf mangelhafte

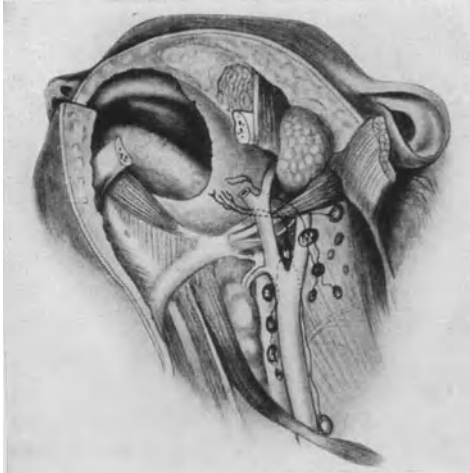


Abb. 1. Die Lymphbahnen der Gaumenmandeln.
(Nach MOST.)

Entlastung der Mandel nach außen infolge Verhaltung durch chronisch entzündliche Absperrungen schließen darf (ZANGE), sind für das Vorliegen einer chronischen Tonsillitis bezeichnend. Bei frischen Schüben schwellen die Halsdrüsen und werden schmerzhaft, während sie in der Latenzzeit der chronischen Tonsillitis lediglich vergrößert sind.

In der nebenstehenden Abb. 1 sind die *Lymphabfußbahnen und die zugehörigen Drüsen der Gaumenmandeln* dargestellt. Wir folgen dabei den Angaben von MOST (Abb. 1, vgl. auch Abb. 19). Nach MOST sammelt sich die Lymphe der Gaumenmandeln und der angrenzenden Schleimhautpartien an der lateralen Seite der Tonsillen und durchbricht das peritonsilläre Bindegewebe. Hier durchsetzen die Abflußgefäße mitunter kleinste Schaltdrüsenchen und sammeln sich in 3—5, selten mehr Stämmen, welche die Fascia bucco-pharyngea passieren. Dann ziehen die Lymphstämme hinter dem Biventer und Hypoglossus und vor der Carotis interna nach vorn seitwärts und abwärts zu der vorderen oberen Gruppe der Glandulae jugulares, die am Venenwinkel gelegen ist. Diese Drüsengruppe liegt abwärts vom lateralen Biventerbauch und dicht vor dem vorderen Rand des Kopfnickers. Ferner treten einige kommunizierende Lymphbahnen zu der zweiten Gruppe der tiefen Halsdrüsen hinüber, welche an und auf der Jugularis interna sowie lateral von ihr liegt. Von dieser ersten Etappe ziehen abführende Gefäße zu den übrigen tiefen Halsdrüsen, die entlang und seitlich von den großen Halsgefäßen liegen. Diesem anatomischen Befund entsprechen auch die klinischen Tatsachen. Bei Angina follicularis ist fast stets die erstgenannte Drüsengruppe am Venenwinkel schmerzhaft und geschwollen. Tumor und Schmerzpunkt liegen dann am vorderen Rand des Kopfnickers dicht unterhalb des lateralen Biventerbauches. In schweren Fällen sind auch die vom Kopfnicker gedeckten Drüsen an den Vena jugularis interna und die unter dem Kopfnicker entlang der Vena jugularis communis herabziehenden Drüsenkörper geschwollen. Dieselbe Lokalisation der Drüsenumoren beobachtet man auch bei Metastasen echter Geschwülste und tuberkulöser Infekte der Tonsillen.

tonsilläre Bindegewebe. Hier durchsetzen die Abflußgefäße mitunter kleinste Schaltdrüsenchen und sammeln sich in 3—5, selten mehr Stämmen, welche die Fascia bucco-pharyngea passieren. Dann ziehen die Lymphstämme hinter dem Biventer und Hypoglossus und vor der Carotis interna nach vorn seitwärts und abwärts zu der vorderen oberen Gruppe der Glandulae jugulares, die am Venenwinkel gelegen ist. Diese Drüsengruppe liegt abwärts vom lateralen Biventerbauch und dicht vor dem vorderen Rand des Kopfnickers. Ferner treten einige kommunizierende Lymphbahnen zu der zweiten Gruppe der tiefen Halsdrüsen hinüber, welche an und auf der Jugularis interna sowie lateral von ihr liegt. Von dieser ersten Etappe ziehen abführende Gefäße zu den übrigen tiefen Halsdrüsen, die entlang und seitlich von den großen Halsgefäßen liegen. Diesem anatomischen Befund entsprechen auch die klinischen Tatsachen. Bei Angina follicularis ist fast stets die erstgenannte Drüsengruppe am Venenwinkel schmerzhaft und geschwollen. Tumor und Schmerzpunkt liegen dann am vorderen Rand des Kopfnickers dicht unterhalb des lateralen Biventerbauches. In schweren Fällen sind auch die vom Kopfnicker gedeckten Drüsen an den Vena jugularis interna und die unter dem Kopfnicker entlang der Vena jugularis communis herabziehenden Drüsenkörper geschwollen. Dieselbe Lokalisation der Drüsenumoren beobachtet man auch bei Metastasen echter Geschwülste und tuberkulöser Infekte der Tonsillen.

Bei der *histologischen Beurteilung* chronisch entzündlicher Mandeln älterer Individuen müssen die Veränderungen berücksichtigt werden, die der physiologischen Involution zukommen. Diese bestehen vorzugsweise in einem Schwund der lymphatischen Elemente, besonders der Follikel, in Degeneration der Drüsen und in regressiven Veränderungen im Bereich des Stützgewebes. Diese Erscheinungen dürfen also nicht auf die chronische Entzündung bezogen werden (ZARNIKO).

Nach DIETRICH beobachtet man histologisch bei der chronischen Tonsillitis die Ausheilungserscheinungen der akuten Tonsillitis. Es entsteht ein erheblicher Umbau des Tonsillengewebes: Wir finden Narben in den Krypten oder im lymphatischen Gewebe, kompensatorische Hypertrophie der Follikel und gesteigerte Lymphocytenbildung, Regeneration der Epithelien und starke Durchsetzung mit Lymphocyten. Der chronische Reizzustand kann durch Vergrößerung des Organs ausgedrückt sein, durch Steigerung der Epithelabstoßung, durch fleckweise hornartige Umwandlung, durch eine völlige Auflösung des Epithels infolge von Leukocyte-einlagerung, vor allem aber durch herdförmige Lymphocyten-durchsetzung. Auffallend ist der besondere Reichtum an Plasmazellen, der gelegentlich bis zur überwiegend plasmacellulären Umwandlung des adenoiden Gewebes gehen kann (RÖSSLE). In der Umgebung der bakterienhaltigen Pröpfe in den Krypten finden sich alte und frische Reaktionserscheinungen in Gestalt chronisch entzündlicher Veränderungen oder in Form von Epithelabschuppungen nach Art der katarrhalischen Entzündung, Leukocytenansammlungen und Durchwanderungen, Ulcerationen nach Art des Primärinfektes. Diese Veränderungen leiten zu den in gesteigertem Maße vorhandenen Reaktionserscheinungen über, wie sie bei der rezidivierenden Tonsillitis oder der Tonsillitis chronica exacerbata bestehen, bei der sich mit alten Ausheilungs- und Rückbildungserscheinungen, sowie chronischen Reizzuständen alle Bilder der akuten Entzündung verbinden können, insbesondere die ulcerösen, phlegmonösen und abzedierenden Formen. So erhält man schwer zu deutende, oft geradezu verwirrende Bilder, durch die man nur bei genauer Analyse sehr vieler Schnitte hindurchfindet (DIETRICH).

Abschließend sei noch auf die von RÖSSLE besonders hervorgehobenen hyalinen und elastoiden Sklerosen der kleinen Blutgefäße bei chronischer Tonsillitis aufmerksam gemacht.

Zur Illustration lassen wir einige mikroskopische Abbildungen folgen, die einen gewissen Einblick in das überaus mannigfaltige Bild der chronischen Tonsillitis geben (die Abbildungen verdanken wir Herrn Prof. ZANGE, Jena).

Zunächst das Bild der gesunden Mandel (Abb. 2).

Erläuterung. Man sieht das überall breit bis zur Kapsel reichende follikelreiche lymphatische Parenchym. Die Kapsel ist normalerweise dünn. Das Parenchym wird von einem schmalen gefäßführenden Bindegewebe durchzogen. Zahlreiche Krypten reichen in vielfachen fjordartigen Verzweigungen bis tief zur Kapsel; sie stellen die bekannten Schlupfwinkel der Keime dar, von denen aus die chronischen Entzündungen der Mandel entstehen und späterhin weiter unterhalten werden.

Einen Einblick in das weitverzweigte System der Krypten gibt ein Wachsplattenmodell einer gesunden Mandel, wie es ZÖLLNER hat anfertigen lassen (Abb. 3).

Das Modell demonstriert den Bau des gesamten epithelialen Kryptensystems unter Fortlassung des dazwischen liegenden Parenchyms. Man sieht nach



Abb. 2. Mikroskopischer Schnitt durch die normale Gaumentonsille. (Nach ZANGE.)

Wegnahme der Kapsel hinein. Es liegt ein fast unübersehbares System vielfältig verzweigter, verschieden breiter Spalten vor, die in allen Raumrichtungen

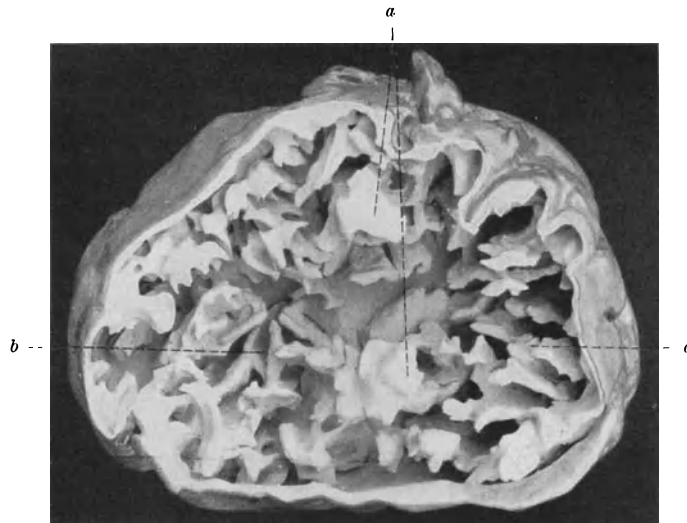


Abb. 3. Das Kryptensystem der gesunden Tonsille. (Wachsplattenmodell nach ZÖLLNER.)

gebogen und geknickt, auch untereinander in Verbindung tretend, nahe der Kapsel nicht selten cystisch enden. Bei *a* sieht man 2 solche cystische Erwei-

terungen, bei *b* die Spaltnatur und starke Faltung der vielfach auch untereinander verbundenen Krypten.

Von der chronischen Tonsillitis sei zunächst das Beispiel einer allmählichen, stummen, ohne irgendwelche lokale Beschwerden einhergehenden Mandelverödung demonstriert, die trotzdem als Quellherd einer Allgemeinerkrankung (Gelenkrheumatismus) anzusehen war. Die Mandeln erwiesen sich bei der Untersuchung als klein, völlig reizlos, sie waren hinter den Gaumenbögen verborgen, noch luxierbar, aber etwas hart, und entleerten auf Druck aus wenigen noch erkennbaren Krypten nur einige winzige gelbe Pröpfchen. Nach der Tonsillektomie, die auch keine nennenswerten Verwachsungen der Mandeln mit der

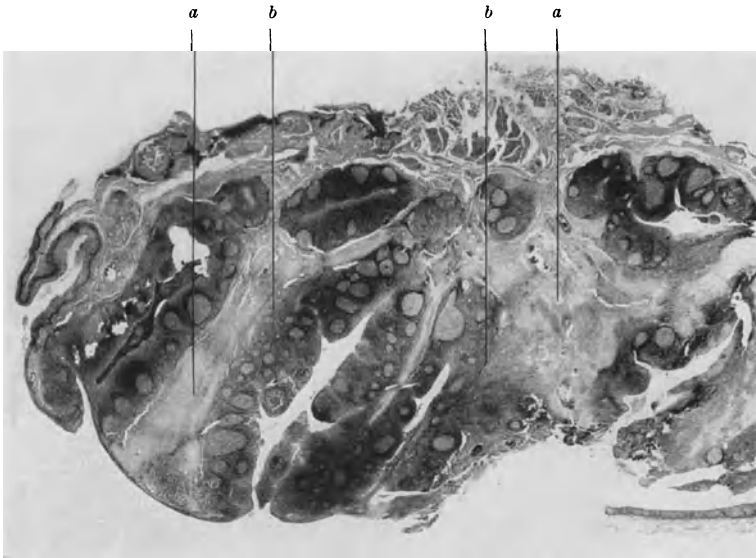


Abb. 4. Chronische Tonsillitis. (Nach ZANGE.)

Umgebung aufdeckte, verloren sich alle rheumatischen Erscheinungen bald vollständig und dauernd (Abb. 4).

Erläuterung. Lymphatisches Mandelparenchym und Kryptenzüge sind größtenteils bereits durch Narbenschwarten ersetzt (*a*), die an der Grenze zum erhaltengebliebenen Parenchym noch aus Granulationsgewebe als ihrer Vorstufe bestehen (*b*).

Als weiteres Beispiel einer vorwiegend stummen Mandelverödung bei chronischer Tonsillitis, aber unter gleichzeitiger Mitbeteiligung des umgebenden, peritonsillären Gewebes, wie dies meist der Fall ist, demonstriert Abb. 5. Bei dieser 43jährigen Frau bestanden chronische Gelenkschwellungen, keine eigentlichen Mandelbeschwerden, aber Schluckbeschwerden, gelegentlich Temperatursteigerungen, Kopfschmerz und allgemeine Mattigkeit. Die in der Abbildung demonstrierte Mandel war hart, eingemauert, schwartig mit der Umgebung verwachsen; erbsengroße, mit Pröpfen gefüllte Höhle. Das Gelenkrheuma verschwand nach der Entfernung völlig.

Erläuterung. Die Abb. 5 zeigt die trotz bereits weitestgehender narbiger Verödung immer noch zurückbleibenden kleinen keimhaltigen Eiter- und

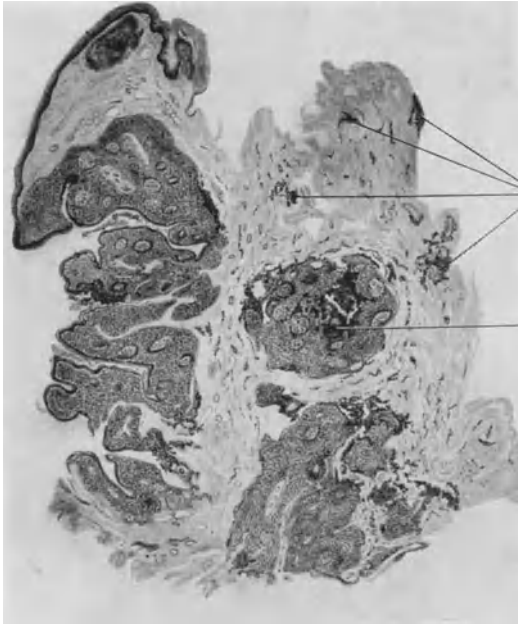


Abb. 5. Chronische Tonsillitis. (Nach ZANGE.)

Infiltrationsherde in einer restlichen Mandelkrypte (*a*), wie auch verstreut im umgebenden peritonsillären und tonsillären Narbengewebe (*b*).

Die folgenden Abbildungen demonstrieren vereiterte Kryptencysten. Namentlich die tief in der Tonsille gelegenen Krypten haben eine Neigung zur Bildung cystischer Hohlräume. Sie schnüren sich teils durch Anlage, teils vor allem unter dem Einfluß chronisch-entzündlicher, narbenbildender Prozesse ab, so daß der Inhalt keinen Abfluß mehr hat. Um die in den Krypten eingeschlossenen Keime herum kommt es zu Reaktionserscheinungen, so daß zu gegebener Zeit von hier aus Fokuswirkungen

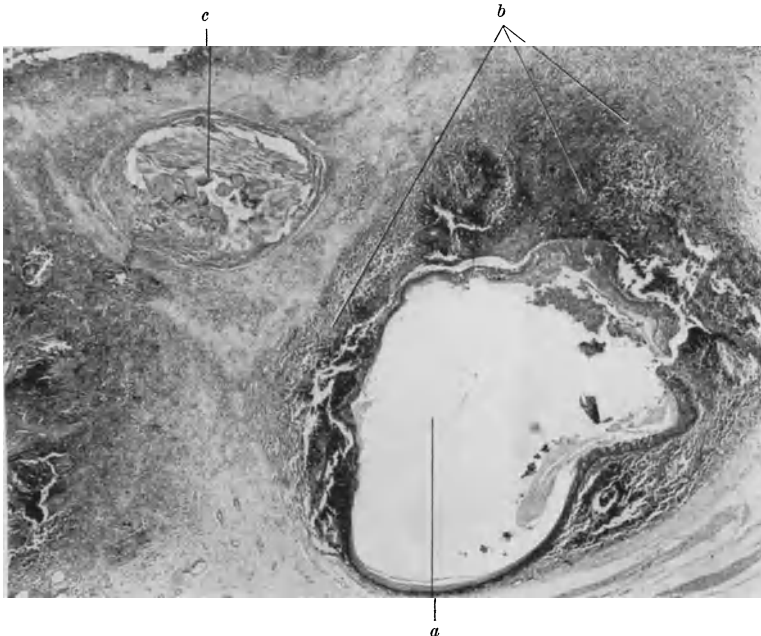


Abb. 6. Chronische Tonsillitis. (Nach ZANGE.)

ausgehen können. Es kommt dabei auch zur Versprengung von Krypteninhalten und Epithelien, so daß sich an anderen Stellen in gleicher Weise Abscesse bilden können.

Die vorstehende Abb. 6 betrifft die Tonsillen eines 53jährigen Mannes mit Arthritis des Schultergelenkes und einem Herzklappenfehler. Anginen oder irgendwelche Mandelbeschwerden hat der Kranke nie gehabt. Bei der Untersuchung der Tonsillen erwiesen sich diese als sehr klein und leicht verhärtet, sie entleerten nur wenig dünnflüssiges, graues Sekret. Bei der Auslösung der Mandeln durch die Tonsillektomie bestanden leichte Verwachsungen. Eiter entleerte sich bei der chirurgischen Entfernung nicht.

Erläuterung. Die Abbildung 6 zeigt starke schwartige Umwandlung der Mandel. Mitten im schwartigen Gewebe sieht man, vollkommen abgeschlossen, eine von Plattenepithel ausgekleidete Kryptocyste (*a*); die Auskleidung des Plattenepithels war ziemlich stark eitrig durchsetzt und zum Teil schon eingeschmolzen. Die Infiltration mit Eiterzellen setzt sich weiter in das umgebende Schwartengewebe fort (*b*), das an einer anderen Stelle (*c*) einen älteren Fremdkörperabsceß zeigt, der infolge früher hierhin bereits versprengten Cysteninhaltes entstanden ist. Auch in dessen Umgebung zeigten sich frischere Rundzelleninfiltrationen. In



Abb. 7. Chronische Tonsillitis. (Nach ZANGE.)

dieser Tonsille lagen erhalten gebliebene, nach außenhin offene Krypten, die nur Schuppenpröpfe und Lymphocyten enthielten.

Die obenstehende Abbildung (Abb. 7) demonstriert die Tonsille einer 22jährigen Patientin mit Myokardschaden, die nach einer Angina vor 7 Jahren gelegentlich über Druckgefühl und Schluckbeschwerden im Hals klagte. Absonderungen konnten aus den völlig reaktionslosen Mandeln nicht herausgedrückt werden. Bei der Ausschälung der ziemlich stark verwachsenen rechten Mandel öffnete sich in der Tiefe eine halbdattelkerngroße Eiterhöhle, die kulturell hämolytische Streptokokken enthielt.

Erläuterung. Im histologischen Schnitt zeigt sich wenig noch erhaltenes adenoides Gewebe, das von dem derben, schwartig umgewandelten der Mandelkapsel umgeben ist. In einer Krypte, die in eine große Cyste (*a*) umgewandelt ist und offenbar bei der Operation eröffnet wurde (daher Fältelung), fanden sich neben Schuppenmassen Leukocyten und Lymphocyten. Die nächste Umgebung

der Cyste (*a*) besteht aus einem, in jüngerer gefäßreiches Granulationsgewebe umgewandelten, spärlichen, adenoiden Gewebsmantel (*b*). Weiter davon entfernt findet sich jüngerer, von Rundzellen und auch Eiterzellen durchsetztes Narbengewebe, in dem (*c*) zwei größere Hohlräume liegen, die mit Schuppenmassen und Leuko- und Lymphocyten ausgefüllt sind, keinerlei Epithelauskleidung tragen und daher als durch ausgetretenen Cysteninhalte entstanden anzusehen sind. Der ganze Prozeß wird von der schwartig verdickten Mandelkapsel (*d*) umgeben.

Während die mikroskopische Diagnose der chronischen Tonsillitis in derartig ausgeprägten Stadien keine besonderen Schwierigkeiten bereitet, ist es oftmals keineswegs einfach, leichte Entzündungszustände als solche zu identifizieren. Man findet fließende Übergänge von dem normalen Tonsillenbefund zur beginnenden Entzündung. Es ist heute noch eine Streitfrage, wo der pathologische Befund beginnt und der normal-anatomische aufhört. Diese Schwierigkeit in der Beurteilung geht auf die Feststellung PH. STÖHR'S zurück, nach dessen Untersuchungen das Plattenepithel der Tonsillenlacunen normalerweise von Leukocyten durchwandert wird. RÖSSLE steht auf dem Standpunkt, daß diese Durchwanderung ein Zeichen dafür ist, daß Bakterien oder chemotaktisch wirkende Stoffe die Durchwanderung der Leukocyten veranlassen. Der Einwurf, daß auch beim Fetus schon solche Durchwanderungen stattfinden, obwohl doch eine Infektion der Krypten mit Bakterien noch nicht vorliegen könne, ist deshalb nicht unbedingt stichhaltig, weil auch hier chemotaktisch wirkende Stoffe im Spiele sein können. Diesen Durchwanderungen geht nach MOLLIER eine Auflockerung des Epithelverbandes durch einen Flüssigkeitsstrom aus dem darunter liegenden lymphoiden Gewebe voraus. Es ist dies ein Vorgang, der in gleicher Weise bei jeder serösen Entzündung vorkommt und den RÖSSLE früher als „physiologische Entzündung“ bezeichnet hat. Es gibt alle Übergänge von normal aussehenden Zuständen zu echten Entzündungen der Tonsillen. Solche Katarrhe, die mit Epithelverlusten einhergehen, führen zu Wundbildungen und sind ein gewöhnlicher Vorgang in den offenen und abgeschlossenen Kryptenwänden der Gaumenmandeln. Man kann mit RÖSSLE diese wunden Oberflächenpartien als „Ekzem“ der Krypten bezeichnen; sie haben Ähnlichkeit mit der Magenschleimhaut beim Verdauungsakt.

Wir heben nochmals hervor, daß man es einer chronischen Tonsillitis weder makroskopisch noch mikroskopisch ansehen kann, ob sie als Streuherd eines fokalen Krankheitsbildes in Frage kommt. Weder die Untersuchung des Bakterieninhaltes der Krypten, noch die Feststellung der pathologischen Veränderungen im Bereich oder in der Nachbarschaft der Tonsillen selbst oder der zugehörigen Lymphdrüsen, geben uns eine entscheidende Auskunft über die Frage der Pathogenität des Fokus. Deshalb sind auch Untersuchungen des Mandelabstrichs, wie sie SLAUCK empfiehlt, ziemlich bedeutungslos zur Entscheidung der Frage, ob der Fokus als Streuherd anzusehen ist oder nicht. Selbstverständlich wächst die Wahrscheinlichkeit der Annahme eines fokalen Infektionsherdes mit der Erheblichkeit der pathologischen Veränderungen in den chronisch entzündeten Tonsillen. Insbesondere wird das Vorhandensein von reichlich Eiter dazu beitragen, beim Vorliegen anderer wichtiger Anzeichen den Fokus als Streuherd zu charakterisieren. Fehlt aber der Eiter oder läßt sich nur wenig und zellarmes Sekret oder Detritus ausdrücken, so kann die Mandel trotzdem in ihrem Inneren erhebliche Veränderungen beherbergen. Das

Bestehen eines einfachen Katarrhs, der fast ans Physiologische grenzt, ist jedoch in der Regel als völlig bedeutungslos zu bezeichnen. Es kommt hinzu, daß ein Fokus zu gewissen Zeiten pathogen sein kann, während er es zu anderen Zeiten nicht ist; die Entscheidung hierüber liegt in allererster Linie bei dem Organismus, in dem der Fokus sitzt. Der Fokus selbst stellt lediglich die *conditio sine qua non* dar, d. h. die Vorbedingung dafür, daß überhaupt eine Fokalinfection eintreten *kann*.

Während bei der chronischen Tonsillitis die Forderung PÄSSLERs, daß es sich beim Fokus um einen im Körper liegenden, abgeschlossenen bakterienhaltigen Raum handeln muß, keineswegs immer erfüllt ist, da die Tonsillen einen Abfluß nach außen haben und erst beim Auftreten von Entzündungs- oder Eiterherden im Tonsillengewebe oder in seiner Nachbarschaft oder beim Stagnieren eitrigen Krypteninhalts die Vorbedingungen erfüllt sind, daß ein sog. „toter Raum“ im Sinne PÄSSLERs entsteht, liegen die Verhältnisse bei den Zahnherden einfacher. Hier gibt es vier Möglichkeiten der Herdbildung:

1. Die Parodontitis marginalis. 2. Der pulpatote Zahn. 3. Das Wurzelspitzengranulom. 4. Die progrediente Ostitis des Kiefers.

Die Alveolarpyorrhöe bzw. die mit entzündlichen Reaktionserscheinungen einhergehende Parodontose kann gelegentlich zum Fokus werden. In der Regel wird dies aber deshalb seltener der Fall sein, weil die Zahntaschen meistens nach außen Abfluß haben, so daß die sog. PÄSSLERschen „töten Räume“ nur schwer entstehen können.

Die Angriffe HUNTERs gegen die moderne Zahnheilkunde richteten sich besonders gegen die Tatsache, daß auf Grund der modernen Zahnerhaltungsmethoden mit den pulpatoten Zähnen im Organismus „tote Räume“ zurückblieben, die dem Organismus gefährlich werden könnten. In der Tat stellt der pulpatote Zahn ein sehr gutes Nährmedium für Bakterien dar. Die Angaben der verschiedenen Untersucher zeigen, daß alle, oder jedenfalls der größte Prozentsatz der wurzelbehandelten Zähne, infiziert sind. Durch den Verschuß einer pulpatoten Wurzel mittels zahnärztlicher Methoden wird die Wurzelhöhle zum „toten Raum“; es fehlt ihr die Abflußmöglichkeit nach außen. Weiter erschwert werden können die Dinge noch durch die Überkappung bzw. Überkronung eines solchen Zahnes, wodurch unter Umständen auch der Abfluß aus dem paradentalen Gebiet gehemmt werden kann. Diese Kronen sind es, die HUNTER als „goldene Mausoleen“ bezeichnete, die der Zahnarzt über den Infektionserregern im Zahninneren errichtet.

WANNENMACHER und viele andere namhafte Zahnärzte haben auf die großen Schwierigkeiten der Behandlung der Pulpa hingewiesen. Die häufigen Wurzelkrümmungen machen manche Gebiete des Kanals geradezu regelmäßig instrumentell unzugänglich, vor allem die Ramifikationen der Wurzelkanäle, so daß sich auch an den Mündungen solcher Nebenäste parodontitische Herde entwickeln können. Ein aseptisches Operieren in der Mundhöhle ist ziemlich unmöglich, und auch die peinlichste Antisepsis vermag die Bakterienfreiheit nicht sicher zu garantieren. Trotzdem betont WANNENMACHER, daß die Wurzelkanalbehandlung „nach bestimmten Gesichtspunkten“ einen besonders günstigen Einfluß auf die Infektionsverhinderung der Wurzelkanäle und damit auf die Verhütung bzw. Ausheilung periodontaler Herde habe. Man nimmt heute an, daß 80% der nichtwurzelbehandelten und 40—80% der wurzelbehandelten pulpatoten Zähne infiziert sind (WANNENMACHER). So müssen wir in der Tat



Abb. 8. Akute Dentin caries, Eindringen der Bakterien, Längsschnitt. Mittlere Vergrößerung. (Nach W. MEYER.)

zugeben, daß der Zahnerhaltungszuliebe durch die modernen Wurzelbehandlungen keimhaltige Räume in der Mundhöhle geschaffen werden, welche als Infektionsherde in Frage kommen können.

Auch ohne instrumentelle Zahnbehandlung kann es auf dem Weg über die Caries zur Pulpitis und damit zur bakteriellen Invasion in das Zahnlumen kommen. (Wir verdanken die folgenden Abbildungen Herrn Prof. Dr. EULER, Breslau und Herrn Prof. Dr. MEYER, Königsberg.) Abb. 8 demonstriert das Eindringen der Bakterien in die Dentinkanäle bei der Caries.

In der folgenden Abb. 9 sehen wir bereits die ausgeprägte abscedierende Pulpitis bei Caries.



Abb. 9. Pulpitis purulenta, fortgeschrittenes Stadium. H.-E.-Färbung, Übersichtsbild. (Nach W. MEYER.)

HÜBNER hat besonders darauf hingewiesen, daß eine Zahnpulpa nicht immer einem fortgeschrittenen Cariesherd zum Opfer fällt. Der Tod der Pulpa kann auch auf andere Weise, z. B. durch ein Trauma zustande kommen, ohne daß sich akut entzündliche Prozesse anschließen (SCHEERER). Die im Anfang sterile Pulpennekrose kann durch Infektion auf hämatogenem Wege oder durch Einwanderung von Mikroorganismen durch Schmelzlamellen oder -sprünge durch die Dentinkanälchen in gangränösen Zerfall übergehen und gibt dann einen ausgeprägten Nährboden für Bakterien ab. Auch chemische Agentien unter Silicatfüllungen können unter Umständen derartige Zustandsbilder



Abb. 10. Parodontitis apicalis chronica. H.-E.-Färbung, Übersichtsbild. Bindegewebsstränge um den Apex herum. Unter den Bindegewebssträngen und weiter im Markraum Entzündungsherde. (Nach W. MEYER.)

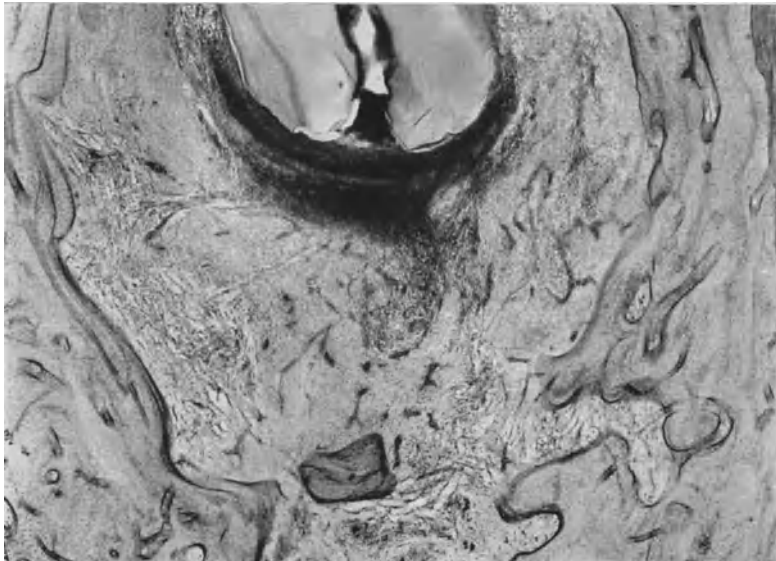


Abb. 11. Parodontitis apicalis chronica, H.-E.-Färbung, Übersichtsbild. Alveolenfundus erheblich erweitert. Nur geringfügige Entzündungserscheinungen in der Peripherie. Starke Abschmelzung der knöchernen Substanz. (Nach W. MEYER.)

verursachen. Solche Zähne sind in der Regel an der äußeren Verfärbung zu erkennen.

Die Folge der entzündlichen Vorgänge im Wurzelkanal ist die Entwicklung einer Entzündung an der Wurzelspitze. Beim Sonderfall einer solchen Entzündung, dem Granulom, liegt offenbar ein Versuch des Organismus vor, das Eindringen von Giftstoffen vom toten Zahnkanal aus zu sperren. Es handelt sich

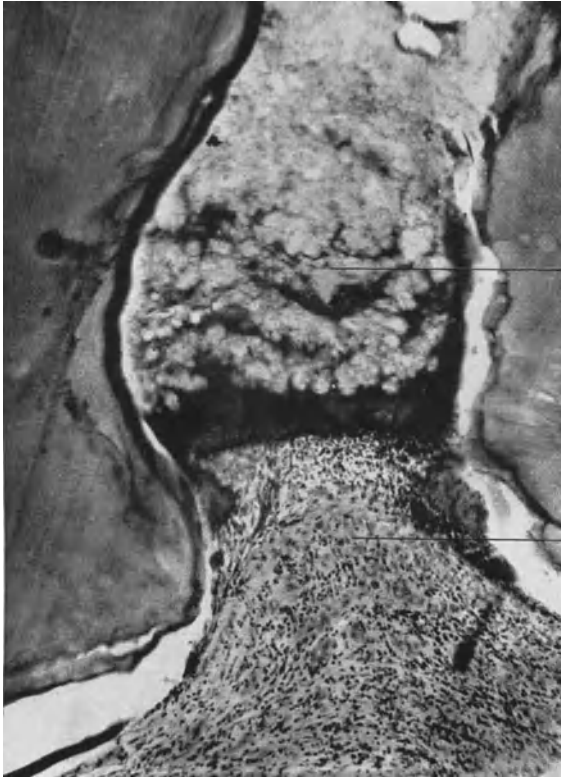


Abb. 12. Geringe reaktive Entzündung am Foramen apicale nach Pulpatod (nach Pulpa ulcerosa). N nekrotische Pulpa. P Periodontium. (Nach EULER-MEYER.)

um eine reaktive chronisch-entzündliche Veränderung infolge von infektiösen oder toxischen Reizen, die vom Wurzelkanal ausgehen. Die primäre Ursache für die Entstehung der apikalen reaktiven Veränderungen stellt somit der infizierte Zahn dar, von dem aus Bakterien durch das Foramen apikale ins periapikale Gewebe vordringen, hier im Granulom liegen bleiben, aber sich vermehren und zum Eintritt einer eitrigen Einschmelzung Veranlassung geben können. Nach den Angaben von EULER sind die Wurzelgranulome nicht immer als infiziert anzusehen. Man kann aus dem Bild der Ruhe an der Zahnwurzelspitze, d. h. aus dem Vorhandensein verhältnismäßig geringfügiger oder fehlender histologischer Reaktionen, darauf schließen, daß Bakterien im Be-

reich des periapikalen Gewebes keine Rolle spielen. Dieses Bild der Ruhe kann aber sehr wohl und schnell ein Ende finden, und an der Zunahme der Reaktion, insbesondere an dem Auftreten von Leukocyten im Bereiche des Granuloms, kann man feststellen, daß Infektionserreger an der Wurzelspitze stärker in Aktion treten. Es gelingt auch, die Kokken im histologischen Präparat nachzuweisen. Praktisch müssen wir also stets mit der bakteriellen Infektion bei der apikalen Parodontitis rechnen.

Die Parodontitis apicalis chronica braucht nun aber keineswegs, wie beim Granulom, abgegrenzt und lokalisiert zu sein. Wir finden vielmehr die verschiedensten Stadien des Prozesses vor (vgl. Abb. 10, 11); die Entzündung kann als Ostitis bis weit in den Kieferknochen vordringen.

Verfolgen wir nach dem biologischen Vorgehen EULERS den Verlauf und das Hin und Her der Herdentwicklung am Zahnsystem:

In der Abb. 12 erkennt man, wie ein langsam fortschreitender Pulpaerfall das Foramen apicale erreicht, ohne daß die Wurzelhaut bereits weitgehende Veränderungen erfahren hat. Die Ursache kann hier darin gesucht werden, daß das Pulpacavum nach der Mundhöhle zu offen geblieben war; vielleicht waren auch die Eigenschaften des infizierenden Keims nicht so wirksam wie die Widerstandsfähigkeit der Wurzelhaut. Als Gegenstück dazu demonstriert die nebenstehende Abb 13 stärkste Reaktion in der Umgebung der Wurzelspitze, hochgradige Leukocytenanhäufung bis weit in das Periodontium hinein, mit einer Abscedierung seitlich von der Wurzelspitze. Weil hier die Eigenschaften des infizierenden Keims, also offenbar seine Virulenz, von entscheidender Bedeutung sind, finden wir die stärkste Reaktion in der Umgebung der Wurzelspitze. Man kann somit an derartigen Bildern mit EULER die



Abb. 13. Sehr starke reaktive Entzündung am Foramen apicale nach Pulpatod. Die Leukocyten beherrschen das Bild. (Nach EULER.)

Bedeutung der verschiedenen Faktoren ermessen, die für den Ausgang eines derartigen Prozesses an der Wurzelspitze eine Rolle spielen. In diesem Spiel der Kräfte, von dessen Ausgang die Entstehung einer fokalen Infektion vom Zahn her maßgeblich beeinflusst wird, können 3 Faktoren als bedeutungsvoll angesehen werden.

1. Die Eigenschaften der aus dem Wurzelkanal kommenden infizierenden Keime.
2. Die Eigenschaften des Organismus im allgemeinen und des Parodontiums im besonderen und
3. die äußeren Umstände.

Wie die Verhältnisse sich weiter entwickeln, hängt davon ab, wie sich das Ergebnis des Zusammenwirkens der 3 genannten Faktoren gestaltet. Abb. 14

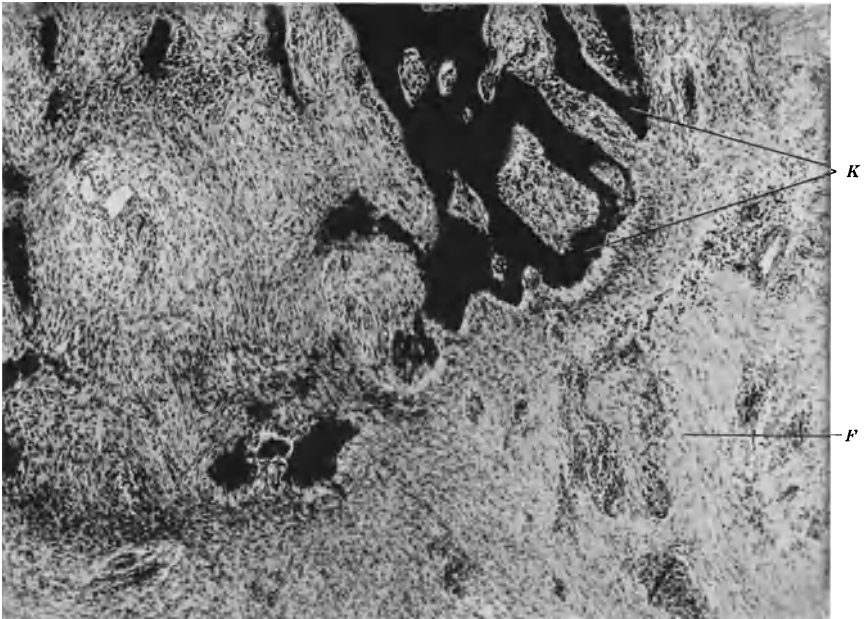


Abb. 14. Weitgehende Reifung des entzündlichen Granulationsgewebes am Foramen apicale. Regenerative Knochenbildung. *K* Knochen. *F* reifes fibrilläres Bindegewebe. (Nach EULER-MEYER.)

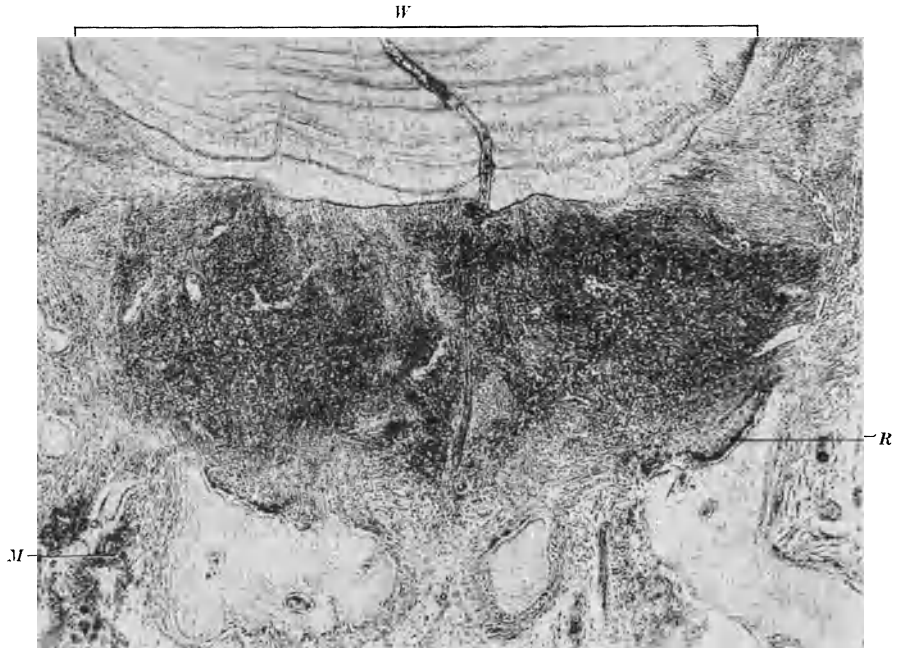


Abb. 15. Fortschreitende phlegmonöse Entzündung am Foramen apicale und in die Markräume (*M*), Knochenabbau, Riesenzellen (*R*). *W* Wurzel. (Nach EULER-MEYER.)

demonstriert das starke Überwiegen des Gewebefaktors gegenüber dem schädigenden Agens: Wir sehen ausgesprochen regenerative Vorgänge, die sich

in einer Reifung des Granulomgewebes zu Bindegewebe und sogar wieder zur Knochenbildung äußern. Abb. 15 demonstriert das absolute Gegenteil: Es besteht ein starkes Überwiegen des schädigenden Agens, das statt Bindegewebsneubildung fortschreitenden eitrigen Gewebszerfall und statt Knochenneubildung Knochenabbau zur Folge hat. Bei dem in der Abb. 14 zum Ausdruck kommenden Verhalten mit seinen ausgesprochenen regenerativen Vorgängen wird

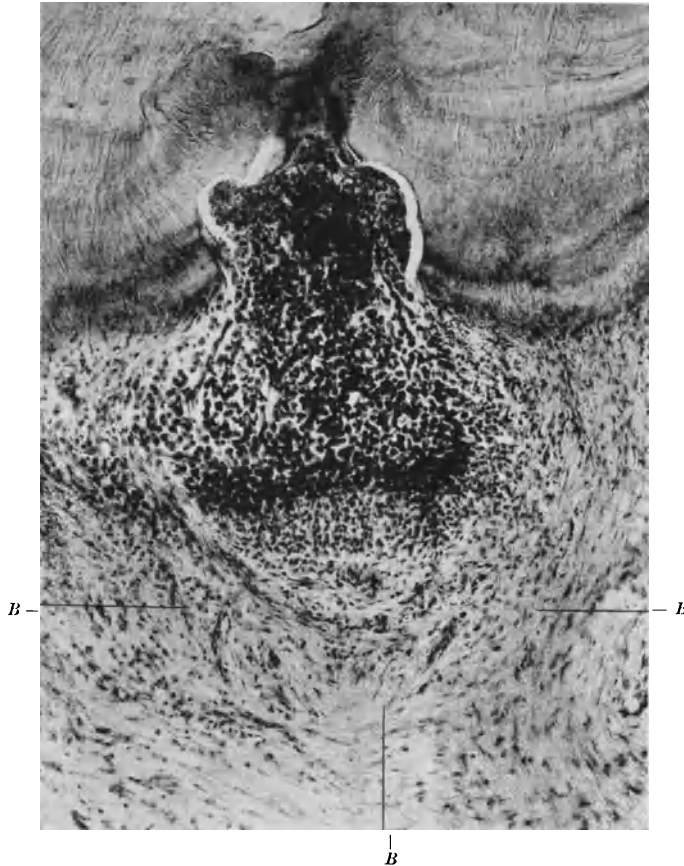


Abb. 16. Reaktive Entzündung am Foramen apicale mit frühzeitiger Demarkationstendenz. *B* Bindegewebszüge um den Entzündungsherd. Vorstadium des fertigen Granuloms. (Nach EULER-MEYER.)

das Suchen nach Bakterien im erkrankten Gewebe vergeblich sein, und es ist anzunehmen, daß dieses periapikale Geschehen der Entwicklung einer fokalen Infektion ungünstig ist; auf der anderen Seite wäre das Zustandsbild, das in der Abb. 15 zum Ausdruck kommt, der Entwicklung einer fokalen Infektion eher günstig; die Bakterienfärbung fällt in derartigen Fällen positiv aus. Aus dem mikroskopischen Zustandsbild des Parodontiums kann man somit mit großer Wahrscheinlichkeit Rückschlüsse auf die Pathogenität der Prozesse ziehen. Es handelt sich aber hier lediglich um ein Augenblicksbild; ob dieser Zustand, z. B. durch Nachschub neuer Bakterien aus dem toten Pulparaum und Änderung der Widerstandskraft des Organismus, in ein aktives Stadium übergehen kann, ist aus dem mikroskopischen Bild in der Regel nicht zu beurteilen.

Wenn im Verlauf des pathologischen Reaktionszustandes an der Wurzelspitze zunächst die Eigenschaften des infizierenden Keims überwiegen, so entsteht ein periapikaler Entzündungsherd, meist mit der Tendenz zur Einschmelzung. Kommt dann der Kampf zwischen Organismus und Infektionserregern zum Stehen, so erfolgt die Demarkation und bindegewebige Abkapselung des Entzündungsherdes (Abb. 16). Wir haben das Granulom vor uns (Abb. 17).



Abb. 17. Parodontitis apicalis chronica: Granulom. Übersichtsbild.
(Nach MEYER.)

In diesen Granulomen können sich, wie bereits betont, Bakterien halten, oder es können durch Nachschub aus dem infizierten Wurzelkanal erneut Keime in das Granulom eindringen. Auf der anderen Seite können diese Granulome auch über Jahrzehnte bestehen und klinisch durch eine völlige Reaktionslosigkeit ausgezeichnet sein.

Grundsätzlich können nach RÖSSLE 2 Arten der apikalen Granulombildung unterschieden werden. Zunächst tritt an der Wurzelspitze ein Exsudat auf; um dieses herum bildet sich eine säckchenartige Demarkation, die aus Granulationsgewebe besteht. Dieses Säckchen kann in späteren Stadien noch vom Granulom ausgefüllt werden und bis zur Zahnwurzelspitze vordringen. Nach primärer Abschmel-

zung des periapikalen Knochengewebes entsteht eine bindegewebige Ausfüllung der hier entstandenen Lücke und der benachbarten Markräume nach Art einer umschriebenen Ostitis fibrosa. Das endgültige Ergebnis des abgekapselten Exsudats an der Wurzelspitze ist eine „radikuläre Cyste“ mit bindegewebiger Wandung, der, wie RÖSSLE betont, irgendeine Besonderheit im Vergleich mit ähnlichen Bildungen des Körpers, etwa abgekapselten Abscessen oder Parasiten, nicht zukommt. Mit der Ausprägung dieses abgekapselten Herdes wird das Weiterschreiten der Infektion nach den Knochen hin und damit die Entwicklung einer Osteomyelitis des Kieferknochens aufgehalten und die Allgemeininfektion verhindert. Eine 2. Art der Ausprägung der Wurzelspitzenherde ist die Entwicklung einer Zahnwurzelcyste mit epithelialer Balgbildung. Die an der Entstehung dieses cystischen Raumes beteiligten Plattenepithelzellen entstammen den sog. MALASSEZschen Keimen, die nach HERTWIG Reste der

epithelialen Scheide darstellen, oder seltener, tief epithelialisierten Fisteltaschen des Paradontiums bei Alveolarpyorrhöe. Diese Plattenepithelien kleiden die Innenwand der Cyste aus, die selbst aus Detritus von zerfallenen Leukocyten und Plattenepithelien, aus lipidgefüllten Speicherzellen, Plasmazellen usw. besteht. Die Plattenepithelien der Cyste sitzen einem lymphoiden und narbigen Gewebe auf; RÖSSLE weist besonders darauf hin, daß sich durch diesen Zusammenschluß von Epithelien und lymphoiden Zellen Bilder ergeben, wie wir sie bereits in der Tonsille physiologisch vorfinden. So kann sich an der Wurzelspitze ein „toter Raum“ im Sinne PÄSSLERS formen, der als Fokus für eine Herdinfektion in Frage kommen kann, der aber ebenso gut, in Anbetracht der hermetischen

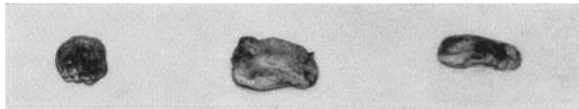


Abb. 18 a. Submandibulare Lymphknoten eines cariesfreien Individuums.



Abb. 18 b. Submandibulare Lymphknoten unter tiefcariösen Zähnen. (Nach W. MEYER.)

Abschließung des Binnenraumes vom übrigen Organismus, ohne jegliche Bedeutung für den Gesamtorganismus sein kann. Wie innig der Spitzenherd mit dem wurzelinfizierten Zahn zusammengehört, lehrt die Tatsache, daß das Säckchen bei der Extraktion des Zahnes in der Regel an der Wurzelspitze hängen bleibt und mit extrahiert wird.

Wir haben bereits an anderer Stelle betont, daß die paradentitischen Prozesse zu Rückwirkungen auf die zugehörigen Lymphdrüsen führen. Vergrößerungen der entsprechenden Lymphdrüsen geben uns wichtige Hinweise auf etwaige Zahnprozesse. In der abgebildeten Gegenüberstellung kommen die Größenverhältnisse der normalen und erkrankten Drüsen eindrucksvoll zur Geltung (Abb. 18).

Für die unteren Schneidezähne kommen die submentalen Glandulae (im Schema: *s*, siehe Abb. 20) in Betracht, für die unteren Eckzähne und Prämolaren, die vor der submaxillaren Speicheldrüse (Glandula submaxillaris) gelegene, von PARTSCH als Drüse *a* bezeichnete Lymphdrüse (Lymphoglandula submaxillaris anterior); für die unteren I. und II. Molaren die über der submaxillaren Speicheldrüse gelegene Drüse *b* (Lgl. submaxillaris media); für die unteren Weisheitszähne und auch die unteren II. Molaren die hinter der Speicheldrüse dicht vor dem Kieferwinkel gelegene Drüse *c* (Lgl. submaxillaris posterior). Für den Oberkiefer haben wir nur die eben geschilderten, sog. submaxillaren Lymphdrüsen zu berücksichtigen. Drüse *a* kommt für die oberen Schneidezähne, Eckzähne, Prämolaren und auch I. Molaren in Betracht, Drüse *b* für die II. Prämolaren, I., II. und III. Molaren und Drüse *c* meistens nur für die oberen

Weisheitszähne. Wenn sich diese Beziehungen hier auch oft überschneiden, so können sie uns doch einen wichtigen Anhalt bieten, falls die Druckempfindlichkeit und Konsistenz der Drüsen dazu Veranlassung geben (nach HÜBNER).

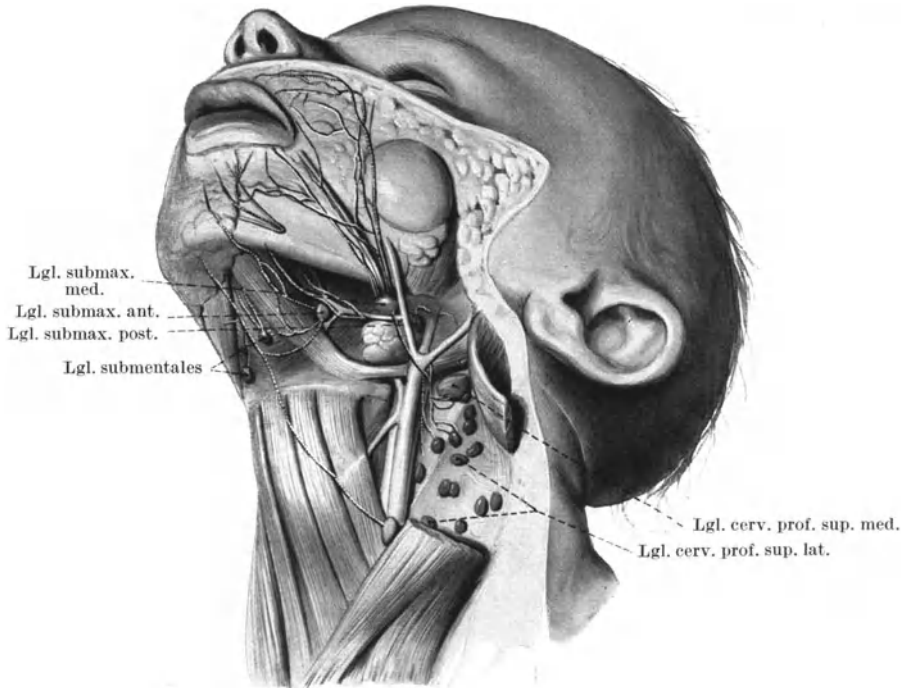


Abb. 19. Lymphgefäße und Lymphdrüsen des Kopfes und Halses. (Nach BARTHELS.)
(Aus H. SICHER und J. TANDLER: Anatomie für Zahnärzte. Berlin: Julius Springer 1928.)

Vorstehende Abbildung (nach BARTHELS) gibt die Abflußdrüsen der Zähne topographisch wieder (Abb. 19). Abb. 20 zeigt die Lymphdrüsen der Zähne schematisch.

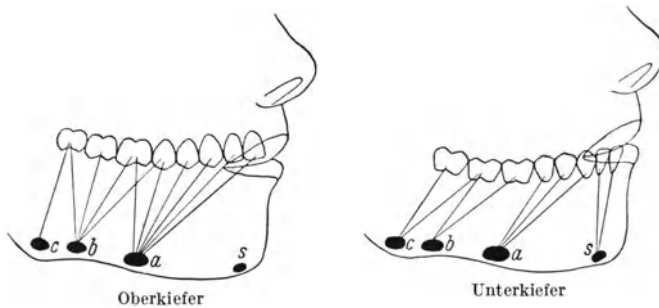


Abb. 20. Schematische Darstellung der Zahnlymphdrüsen. (Nach PARTSCH.)

Als weitere Herde kommen die präformierten Nebenhöhlen (Kieferhöhle, Siebbeinhöhle, Stirnhöhle) in Frage. Die Möglichkeit, daß sie zu toten Räumen im Sinne PÄSSLERs werden, ist bei chronischen Entzündungen bzw. Empyemen in diesen Höhlen bei Abschluß des Ausführungsganges nicht ganz selten gegeben. Auch das Mittelohr kann zum Fokus werden. Wie ZANGE gezeigt hat, bilden

sich auch hier unter Umständen abgeschlossene, cystenartige Räume im Gefolge chronisch entzündlicher Prozesse.

Ähnliches gilt von abgekapselten chronischen Entzündungen oder Eiterbildungen in der Gallenblase, in den Adnexen, in der Prostata, in der Pleurahöhle, in Abkapselungen von Geschoß- und Knochensplittern und vielleicht auch in den eiter- und bakteriengefüllten bronchiektatischen Räumen, sofern es zu einer vorübergehenden oder lange Zeit andauernden Eiterverhaltung in den vorgebildeten Höhlen der versenkten Herde kommt. Grundsätzlich können ähnliche Bedingungen gegeben sein wie etwa beim Vorhandensein eines versenkten Herdes in den Tonsillen.

D. Die Diagnose der Fokalinfection.

Schon PÄSSLER hatte eine große Reihe von klinischen Krankheitsbildern der F.I. zugerechnet und in seinen ersten Veröffentlichungen zusammengestellt. Die Vielzahl und die Mannigfaltigkeit dieser Krankheiten, die der F.I. zur Last gelegt wurden und die Tatsache, daß man den Kreis nicht begrenzte, sondern mehr oder weniger alles, was ätiologisch unklar war, in dem großen Topf der F.I. unterzubringen versuchte, hat zu manchen Enttäuschungen geführt und ist wohl einer der Gründe für den verzweifelten Kampf, den die Lehre von der F.I. gegen althergebrachte Anschauungen zu bestehen hatte. Um so verständlicher ist das in den letzten Jahren immer mehr hervorgetretene Bestreben, den Kreis der fokalbedingten Krankheitsbilder möglichst einzuengen und nur solche Krankheiten der F.I. ursächlich zuzuschreiben, bei denen die entscheidende Bedeutung eines Fokus auf Grund klinischer Erfahrungen einigermaßen sicher unter Beweis gestellt werden kann. Es ist dabei durchaus wahrscheinlich, daß sich mit wachsender Kenntnis dieser Verhältnisse der Kreis der Fokalerkrankungen in einzelnen Punkten noch erweitern, an anderen Stellen aber noch einengen wird, und es ist ohne weiteres denkbar, daß wir die fokale Ätiologie heute zu eng fassen. Andererseits muß beachtet werden, daß jene Krankheitsbilder, die heute gewöhnlich deswegen mit einer Herdinfektion in Zusammenhang gebracht werden, weil diese Ätiologie die häufigste ist, keineswegs in jedem Falle durch einen Herd hervorgerufen sein *müssen*. Vielmehr können auch andere Ursachen solche Krankheitsbilder zur Folge haben, ohne daß ein streuender Herd vorhanden ist. Es darf schließlich nicht vergessen werden, daß, wie überall in der Heilkunde, auch bei den Herdinfektionen der Fokus nicht *die* Ursache, sondern nur *eine* Bedingung zur Entstehung der Krankheit darstellt, wobei diese Bedingung oft besonders bedeutungsvoll ist, aber noch verschiedene andere endogene und exogene Umstände gegeben sein müssen, um die Störung zu manifestieren. Von diesen verschiedenen Bedingungen, die wir heute noch keineswegs übersehen, wurde bereits an anderer Stelle gesprochen. Ein von der Norm abweichendes krankhaftes Geschehen bezeichnen wir dann als „fokalbedingt“, wenn im ganzen Komplex der Entstehungsbedingungen der Erkrankung *der Herd die entscheidende Rolle* spielt, so daß seine Entfernung einen maßgebenden Einfluß auf das vorliegende Krankheitsbild ausübt. Dabei ist einschränkend zu sagen, daß beim Vorliegen schwerer, irreparabler Sekundärererscheinungen im Organismus, wie z. B. chronisch veränderter Gelenke, chronisch entzündlicher Herzstörungen oder einer chronischen Nephritis die Beseitigung des vorhandenen mehr oder weniger schweren Krankheitsbildes nicht möglich ist. Sind sekundäre

Organaffektionen erst selbständig geworden, dann spielt der Herd oftmals nur noch eine mehr oder weniger untergeordnete Rolle; er ist aus seiner primär entscheidenden Rolle durch die Entwicklung der sekundären Veränderungen verdrängt worden. Aber auch in solchen Fällen kann, wie klinische Erfahrungen lehren, mit der Entfernung des eigentlichen Streuherdes gelegentlich eine Rückbildung der Erkrankung oder wenigstens ein Stillstand derselben eintreten.

Die klinische Diagnose der F.I. ist zunächst eine Erfahrungsdiagnose insofern, als wir bei Krankheitsbildern, deren Ätiologie uns bekannt ist, und die nach unseren Kenntnissen gewöhnlich oder doch häufig im Verlauf einer F.I. auftreten, nach ihrer Abhängigkeit von einem im Körper vorhandenen Fokus fahnden. Werden ein oder mehrere solcher Herde aufgefunden, andere Ursachen aber ausgeschlossen, dann liegt die Berechtigung zur Annahme einer F.I. vor. In der Bewertung anderer Ätiologien darf nun aber kein allzu engherziger Standpunkt eingenommen werden. Wissen wir doch heute, daß zur Manifestierung von Krankheitsbildern nicht *eine* Ursache, sondern ein ganzer *Komplex von Bedingungen* gehört, in deren Rahmen der streuende Herd nur einen wichtigen Faktor darstellt. Zeigen die anamnestischen Erhebungen in solchen Fällen also Erkältungen, Abkühlungen, abgelaufene Infektionen, Überarbeitungen, Alterserscheinungen, vegetative Dysharmonien oder inkretorische Gleichgewichtsstörungen u. a. auf, so muß bei einem „fokal“ verdächtigen Krankheitsbild trotzdem nach dem Herd gesucht werden, der die Erkrankung vielleicht nicht allein verursacht hat, aber möglicherweise unterhält und ihre Heilung verzögert.

Bei Erkrankungen, die sich am mesenchymalen Apparat abspielen, ist die F.I. eine der häufigsten Bedingungen. Es handelt sich hierbei vor allem um das große Gebiet der „rheumatischen“ Krankheitsbilder. Ihre Lokalisationen in den Gelenken, den Muskeln, den Herzklappen, auch im perineuralen Bindegewebe sind variabel. Arthritiden und Polyarthritiden, rheumatische Endokarditis, Myalgie und Neuritis kommen hier in erster Linie in Betracht. Aber auch Störungen der Durchblutung, die sich bei lokalen oder allgemeinen, funktionellen oder anatomischen Gefäßerkrankungen auf dem Boden von Gefäßspasmen oder von Entzündungen und Degenerationen der Gefäßwand, wie bei der Thrombangitis obliterans, der Coronaritis u. a. einstellen, können in das fokale toxische Krankheitsbild hineingehören. Schließlich spielt bei gewissen hyperergischen Krankheitsbildern der Haut und Schleimhaut, wie z. B. bei Asthma, Urticaria, Ekzem u. a. der fokale Herd eine mehr oder weniger maßgebende Rolle. Ausführlicher soll auf die verschiedenen Krankheitsbilder im nächsten Abschnitt eingegangen werden. Für die Diagnostik der fokalen Infektion ist entscheidend, daß der Arzt beim Vorliegen derartiger Krankheitsbilder überhaupt an die Möglichkeit des Vorhandenseins eines Fokus denkt und den Organismus nach versteckten Herden absucht. Die Kenntnis des Zusammenhangs derartiger Krankheitsbilder mit einem Herd ist somit die wichtigste Vorbedingung für die diagnostische Klärung solcher Erkrankungen, für die Einleitung der richtigen Therapie und damit ihrer Heilung.

Bei der Vielgestaltigkeit der bei der F.I. auftretenden Krankheitsbilder hat es natürlich auch nicht an *Bestrebungen* gefehlt, die *Diagnose durch besondere Untersuchungen zu sichern*. So ist die *Untersuchung des Blutes* von verschiedenen Seiten herangezogen und als wichtig bezeichnet worden. Bei der

Annahme einer echten Infektion war es naheliegend, alle jene Zeichen im Differentialblutbild zu beachten, die nach SCHILLING je nach dem Stande des Abwehrkampfes im Organismus auftreten. Es kann nun in der Tat wie bei jeder Infektion

- die neutrophile Kampfphase,
- die monocytäre Abwehrphase, oder
- die lymphocytär-eosinophile Heilphase

je nach dem Stand der fokalen Infektion im Blutausschlag des Erkrankten erkennbar sein und damit einen Hinweis auf den Stand der Abwehr des Organismus gegenüber den Giften des Fokus geben. Nicht immer aber ist das Differentialblutbild in dem einen oder anderen Sinne verändert, ja solche Blutbildveränderungen werden gerade bei so mitigiert ablaufenden „Infektionen“ oft genug vermißt. Auch andere Methoden wie die Blutsenkungsreaktion, die Untersuchungen des dicken Tropfens auf basophile Punktierung und Polychromasie nach SCHILLING sowie die Verwendung des Gluttadiaphots nach MAYER-BIERAST-SCHILLING werden gern zur diagnostischen Sicherung angewandt. Über die letzteren stehen uns eigene Erfahrungen nicht zur Verfügung, während SCHILLING eine oder mehrere dieser Proben bei der F.I. im charakteristischen Sinn verändert findet. Die Blutsenkungsreaktion ist in vielen Fällen deutlich in mäßigem Grade beschleunigt; aber es kommen doch auch nicht selten normale und gelegentlich auch verlangsamte Blutkörperchensenkungswerte vor, eine Beobachtung, die bei der allergischen Form der F.I. nicht wundernehmen kann. Beschränkt man sich auf Fälle von Fokalinfektion sensu strictiori, schließen wir also Fälle von Sepsis aus, dann sind die Ergebnisse der Blutuntersuchung oft nicht eindeutig. An einem großen Material unserer Klinik (123 Fälle) wurde diese Frage durch ZÜR einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Dabei konnten eindeutige Veränderungen des Differentialblutbildes und der Blutsenkung bei Fokalinfektionsbildern nicht festgestellt werden. Zwar kommt gerade die lymphocytäre Heilphase bei der Fokalinfektion sehr häufig zur Beobachtung, sie ist aber keineswegs besonders charakteristisch ausgeprägt. Monocytosen und Eosinophilien, ebenso wie Neutrophilien haben wir verhältnismäßig selten beobachtet. Dabei soll besonders hervorgehoben werden, daß die nach BJÖRN HANSEN, STAHL und KOLBE angeblich häufig vorkommende Linksverschiebung der Segmentkernigen, die ein Zeichen für einen aktiven Herd sein soll, nach unseren Feststellungen ein ziemlich seltenes Ereignis ist. So kann das Blutbild zwar in manchen Fällen als ein diagnostisches Hilfsmittel mit Erfolg benutzt werden. Es können aber auch charakteristische Veränderungen völlig fehlen, obwohl eine F.I. vorliegt. Nach SLAUCK und Mitarbeitern soll das rote Blutbild bei der Fokaltoxikose charakteristisch verändert sein. Danach besteht bei der Fokaltoxikose im Gegensatz zu den hämatogenen Streuungsbildern regelmäßig eine Vermehrung der Reticulocyten; eigene Erfahrungen besitzen wir hierüber nicht.

Ähnlich steht es mit dem Fieber. Neben febrilen und besonders subfebrilen Schüben kommen auch völlig fieberfrei verlaufende F.I. vor. Temperaturerhöhungen scheinen uns eher von den Sekundärererscheinungen abzuhängen als von der F.I. an sich. So sehen wir Arthritiden oft, Myokarditiden selten mit Temperaturerhöhungen einhergehen. Ähnlich steht es auch mit anderen Befunden. Albuminurien, Urobilinurien, Erythrurien, Cylindrurien, Veränderungen

der Blutsenkungsgeschwindigkeit können, aber brauchen nicht regelmäßig vorhanden zu sein, so daß nach unseren bisherigen Erfahrungen irgendein charakteristischer und eindeutiger Befund von seiten dieser klinischen Hilfsmethoden bei der F.I. nicht besteht.

Für die Diagnose der F.I. ist natürlich das *Auffinden chronisch entzündlicher Herde* von Bedeutung.

Die Feststellung solcher Veränderungen an den Tonsillen und Zähnen und an den anderen, in Frage kommenden Herdgebieten bereitet heute im allgemeinen keine unüberwindlichen Schwierigkeiten mehr. Es ist in der Regel möglich, eine *chronische Tonsillitis*, insbesondere eitriger Art, durch genaue Inspektion und Palpation der Gaumenmandeln zu diagnostizieren. Das Vorliegen einer stark zerklüfteten Tonsille mit reichlichem, oft stinkenden Detritus oder gar das Hervorquellen von rahmigem Eiter bei Druck, die schlechte Luxierbarkeit der Tonsille infolge erheblicher Verwachsungen und Verbackungen, ist für die Diagnose der chronischen Tonsillitis von entscheidender Bedeutung. Anamnestiche Angaben über gehäufte Tonsillitiden sind beachtenswert und lassen auf einen chronisch entzündlichen Herd schließen, dessen ursächliche Bedeutung besonders klar zutage tritt, wenn mit der früheren Exacerbation der Tonsillitis auch die Sekundärerscheinungen (Rheumatismus, Neuralgien, Nephritiden, Myokarditiden u. a.) zum Aufflackern gekommen sind. Sehr wichtig sind die vergrößerten, oftmals schmerzhaften Drüsen. Sind seitliche Hals- und Kieferwinkeldrüsen geschwollen, so sind sie ein verdächtiges Symptom dafür, daß rezidivierende Tonsillitiden abgelaufen sind und daß sie die erste Filterstation gegen den Körper reaktiv beteiligt haben; sind sie dazu noch druckschmerzhaft, dann ist der Verdacht eines noch vorhandenen entzündlichen Herdes im Nasen-Rachenraum gegeben. In beiden Fällen hat eine besonders eingehende Inspektion der Tonsillen zu erfolgen. Dabei darf man sich nicht damit zufrieden geben, wenn sich Detritus und Eiter nicht entleeren, die Tonsillen klein und glatt oder hart und knorpelig verändert sind und an ihrer Oberfläche keine erkennbaren Entzündungserscheinungen aufweisen. Gerade diese kleinen, oberflächlich unverdächtigen, geschrumpften Tonsillen bieten der Herddiagnostik mit die größten Schwierigkeiten. Sind sie mit der Umgebung verbacken, so erkennt man die Reste peritonsillitischer Schübe; aber auch ohne solche Verwachsungen sind gerade diese kleinen, offenbar kryptenarmen und kriptenlosen Tonsillen der Ausdruck dafür, daß mancher Sturm über sie hinweggegangen ist. Ihre Kripten sind oberflächlich verschlossen, durch Bindegewebe überbrückt; deshalb ist ihre Oberfläche glatt; in ihrem Innern aber sind die Entzündungsprozesse oft keineswegs abgeschlossen, kleine Abscesse können daselbst lange konserviert werden und wirken nunmehr erst klassisch als nach außen abgeschlossene, in den Körper versenkte Herde. Subjektiv hört man von solchen Kranken, daß sie zwar früher, oft vor langen Zeiträumen, häufige Anginen durchgemacht haben, daß aber gerade in den letzten Jahren keine derartigen Leiden bestanden haben. Wenn man aber genauer fragt, dann kann man doch oft die Angabe herauslocken, daß zwar die lästigen Halsschmerzen aufgehört haben, daß aber morgens früh beim und nach dem Aufwachen ein trockenes, kloßiges Gefühl im Hals beim Leerschlucken vorhanden ist, das meist im Laufe des Vormittags verschwindet.

Schließlich läßt in manchen Fällen das Aufflackern von lokalen Entzündungserscheinungen an den Tonsillen mit dem Auftreten von Rötung, Schluck-

beschwerden und Fieber nach mechanischen Manipulationen (Absaugen, Ausquetschen) einen chronisch entzündlichen Zustand derselben erkennen.

So ist die Diagnose einer chronischen Tonsillitis zwar oft schon durch den einfachen Inspektionsbefund zu stellen. Gar nicht selten stößt sie aber auf große Schwierigkeiten und erfordert neben genauen anamnestischen Erhebungen eine gute klinische Beobachtung und eine reichliche ärztliche Erfahrung.

Bei den Zähnen ist die diagnostische Klärung eines entzündlichen Herdes im allgemeinen einfacher. Es gibt eine ganze Reihe klinischer Zeichen, die der Zahnarzt verwendet, um Zahnherde aufzufinden. MÜLLER hat diese Symptome folgendermaßen formuliert: „Leichte, selten stärkere, intermittierende Zahn- und Kiefersensationen, regionäre Drüsenschwellungen, Schwierigkeiten und Komplikationen bei der Wundheilung, Feststellung von Wurzelhautrekrankungen auch bei früher extrahierten Zähnen, Druckempfindlichkeit, Entzündungs- und Schwellungserscheinungen an Wurzelspitzen, Fistelbildungen usw.“

Einen großen Fortschritt für die Auffindung von entzündlichen Herdbildungen an den Zähnen stellt die *röntgenologische Zahnuntersuchung* dar. Sie ist heute unentbehrlich. Die Feststellung von Wurzelspitzengranulomen, sofern sie eine gewisse Größe erreicht haben, bedeutet heutzutage keine große Schwierigkeit mehr. Es muß aber betont werden, daß die Erkennbarkeit des Herdes sehr von einer guten Einstell- und Aufnahmetechnik abhängt. Besonders hingewiesen sei an dieser Stelle auch auf die von HÜBNER besonders hervorgehobenen interradikulären Herde. Mit der Diagnose eines „verbreiterten periodontalen Raumes“ und der Annahme eines Herdes in diesem Gebiet sollte man außerordentlich vorsichtig sein, zumal derartige Veränderungen durch gewisse Projektionsbedingungen vorgetäuscht werden können (WANNENMACHER). Bei einer solchen, den ganzen Zahn im Kiefer umgebenden, leicht verbreiterten Aufhellungszone muß man darauf achten, ob die Randeinfassung ununterbrochen, kontinuierlich verläuft oder ob sie unregelmäßig und unterbrochen verläuft und damit krankhaft verändert ist. Es ist fernerhin zu betonen, daß das Röntgenverfahren nicht alle Herde zu erfassen vermag (HÜBNER). Immerhin kann das Röntgenbild doch eine Reihe außerordentlich wichtiger objektiver Unterlagen vermitteln, die bei der Tonsillenuntersuchung in gleichem Maße nicht vorhanden sind. Dabei gibt besonders die Beachtung der periapikalen Knochenstruktur ein gutes Bild von den im Kiefer vorhandenen oder bereits abgelaufenen entzündlichen Reaktionsvorgängen und ermöglicht somit auch die Diagnose eines Herdes. Auch über die Frage, ob ein Herd abgegrenzt und möglicherweise ungefährlich ist oder ob ein solcher in die intermedullären Räume des Knochens fortschreitet und damit für die F.I. von größerer Bedeutung ist, vermag das Röntgenbild vielfach Auskunft zu geben. Doch müssen wir uns mit diesen kurzen Hinweisen bescheiden. Die Röntgendiagnostik der Zähne ist zu einem Spezialwissen geworden, das hier nicht in aller Ausführlichkeit behandelt werden kann und deswegen in den Lehr- und Handbüchern der Röntgenologie und der Zahnheilkunde nachgelesen werden muß.

Neben der Röntgenuntersuchung der Zähne benutzt der Zahnarzt zur klinischen Feststellung eines entzündlichen, noch lebenden oder toten Zahnherdes eine Reihe von Methoden, die im folgenden zusammengestellt werden.

1. Die *Thermometrie* (WALKHOFF). Durch Anspritzen verschieden temperierten Wassers wird festgestellt, ob die Pulpa lebt. Bei lebender Pulpa werden

die Temperaturunterschiede empfunden. Bei akuter Entzündung der Pulpa besteht eine Überempfindlichkeit gegenüber differenten Temperaturen. Das Fehlen jeglicher Temperaturempfindungen spricht dafür, daß die Pulpa tot ist. Nach MÜLLER versagt die Thermometrie in fast sämtlichen Fällen, wenn es gilt, einen Fokus sicher zu diagnostizieren.

2. *Die Perkussion.* Bei abgestorbener Pulpa und Veränderungen an der Wurzelspitze zeigen sich zuweilen Klopferschallveränderungen. Die Perkussion hat sich nach MÜLLER in vielen Fällen als brauchbar erwiesen.

3. *Die Druckempfindlichkeit.* Bei Prozessen an den Wurzelspitzen besteht zuweilen eine Druckempfindlichkeit.

4. *Das Wurzelschwirren.* Beim Klopfen gegen den Zahn und gleichzeitiger Palpation der entsprechenden Kieferpartie tritt an der entsprechenden Wurzelspitze im Bereich des Kieferknochens ein leichtes Schwirren auf. Dieses wird auf die Knochenresorption im Bereich der Wurzelspitze und damit auf die Raumerweiterung um die Wurzelspitze herum zurückgeführt, so daß es beim Beklopfen des Zahnes gewissermaßen zum Anschlagen der Wurzelspitze an den Knochen kommt.

5. *Faradische Reizung.* Die differente Elektrode kommt an den Zahn bzw. an die Krone, die indifferente liegt an Arm oder Gesäß. Vorbedingung ist dafür, daß der Zahn trocken abgedeckt wird. Bei lebender Pulpa tritt bei faradischer Reizung ein starker Schmerz auf. Nach MÜLLER ist die faradische Reizprobe besonders beim Fehlen eines sicheren Röntgenbefundes nicht zu entbehren.

6. *Die Anwendung der Diathermienadel nach TITZ.* MÜLLER empfiehlt diese von TITZ zuerst mitgeteilte lokale Provokationsmethode. Bei dieser Methode wird der Zahn auf Grund der verdächtigen Röntgenbefunde trepaniert, gereinigt und durchgängig gemacht. Nach einer Einlage von Chlorphenolcampher oder Rivanol bleibt der Zahn bis zum nächsten Tage in Ruhe. Am dem Morgen dieses Tages wird nüchtern ein Blutbild (eventuell auch Blutsenkung) angefertigt. Nunmehr erfolgt die Provokation. Nach Trockenlegung wird die Einlage entfernt und das Medikament wird aus dem Wurzelkanal abgesaugt. Es folgt die Freilegung des Kanals mit 2% Chloraminlösung und die Einführung der Diathermienadel. Die Dosierung wird so gewählt, daß nach etwa 7 Sekunden ein leichtes Wärmegefühl des Patienten eintritt, sodann wird der Strom abgestellt. Nach erneuter Füllung des Kanals mit dem Medikament erfolgt die zweite Stromabgabe. Nunmehr wird der Kanal mit Wasserstoffsperoxyd ausgespült und erhält eine neue Einlage. 2, 4, 8 und 24 Stunden nach der Provokation wird ein neues Blutbild angefertigt. Ein positives Ergebnis zeigt sich nach TITZ in einer Verstärkung der Sekundärerscheinungen; im Blutbild tritt Linksverschiebung und Erhöhung der Eosinophilenzahlen auf.

7. *Die Ableuchtung des Gebisses mit Ultraviolettlicht* (JUGELscher Filter bei der Hanauer Höhensonne) läßt tote und künstliche Zähne leichter erkennen (HERRMANN).

Es mag noch hinzugefügt werden, daß bei starker Ausdehnung der Füllungen mit Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer toten Pulpa geschlossen werden kann. Auch Verfärbungen der Zähne sind zu beachten, da sie auf Pulpatod hinweisen. Bei tief zerstörten Wurzeln erübrigt sich jede weitere Untersuchung der Pulpa, da der Befund klar liegt.

Alle diese Methoden vermögen neben der Röntgenuntersuchung zur Klärung der Frage nach einem entzündlichen Zahnherd beizutragen. Ihre Anwendung in der Hand eines erfahrenen Zahnarztes hilft zweifelsohne dazu, das Suchen nach einem Fokus zu erleichtern. Insbesondere ist die Feststellung, ob die Pulpa lebt oder tot ist, deswegen von besonderer Bedeutung, weil der pulpatote Zahn, wie oben erwähnt, zur Brutstätte von Bakterien wird und als Streuherd weit größere Bedeutung hat, als ein Zahn mit lebender Pulpa.

Ähnlich wie bei den Tonsillen legen wir der Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Drüsen im Lymphabflußgebiet der Zähne eine große Bedeutung als Hinweis auf das Vorhandensein von Zahnherden bei. Es handelt sich um die schon beschriebenen Unterkieferdrüsen, die in jedem Fall von Fokalinfectionsverdacht genau untersucht werden sollen. Sind sie geschwollen oder gar druckschmerzhaft, dann sollte man sich nie mit einem unbefriedigenden zahnärztlichen Befund zufrieden geben, sondern die restlose Klärung der Zahnherde mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln energisch anstreben. Gerade bei einem äußerlich gut aussehenden Gebiß, und vor allem beim Vorhandensein kunstvoll aufgebauter Kronen und Brücken stößt der Arzt in seinem Bestreben, den Patienten von entzündlichen Streuherden zu befreien, bei dem zu Rate gezogenen Zahnarzt nicht ganz selten auf erhebliche Schwierigkeiten. Es ist verständlich, wenn der Zahnarzt seine oft mit vielen zeitlichen und pekuniären Opfern für den Kranken verbundene Arbeit nicht gern wieder einreißen will. Dennoch muß der Arzt, der unter solchen Gebissen Zahnherde vermutet, alle Mittel anwenden, um das Vorhandensein von Herden nachzuweisen. Er darf den Widerständen des Zahnarztes nicht nachgeben, sondern muß energisch die restlose Herdsanierung durchsetzen.

Alle die genannten Methoden ermöglichen bei gewissenhafter systematischer Anwendung die Erkennung entzündlicher Zahnherde. Ja, es dürfte besonders durch die Anwendung der Röntgenuntersuchung heute im allgemeinen leichter sein, einen Zahnherd zu erkennen, als einen Tonsillenherd nachzuweisen. Trotzdem bleiben Fälle übrig, in denen auch der Zahnarzt nicht zur sicheren Diagnose eines entzündlichen Wurzelherdes kommen kann, ebenso wie solche diagnostische Lücken bei der Tonsillenuntersuchung übrig bleiben. In diesen Fällen kann dann nur eine weitere klinische Beobachtung, in der auf den Zusammenhang der „fokalen Infektion“ mit solchen fraglichen Herden besonders zu achten wäre, das Krankheitsbild klären. Solange der Beweis für einen solchen Zusammenhang aber nicht erbracht ist, soll nach anderen Entstehungsbedingungen gesucht werden. Wahllose und radikale Zahn- und Tonsillenenfernung nur auf Grund von Vermutungen muß ebenso energisch abgelehnt werden, wie die Erhaltung sicher erkrankter und für die fokale Infektion verantwortlicher Herde temperamentvoll bekämpft werden muß.

Es ist nun weder durch die Feststellung irgendeines Krankheitsbildes an sich, noch durch die Auffindung eines irgendwo im Körper gelegenen entzündlichen Herdes erwiesen, daß eine F.I. vorliegt. Ja, es kann die Diagnose einer F.I. auch dann noch nicht als gesichert gelten, wenn beide Bedingungen, nämlich das Bestehen eines fokalverdächtigen Krankheitsbildes *und* eines oder mehrerer entzündlicher Herde erfüllt sind. Und so hat es denn auch nicht an Bemühungen gefehlt, einerseits sichere Symptome aufzudecken, die beim Vorliegen irgendeiner Erkrankung klare Hinweise auf ihre fokale Entstehung geben, und andererseits Kennzeichen für bestehende Herde ausfindig zu machen, aus denen zu

ersehen ist, ob sich ein Herd im Ruhezustand befindet und offenbar vom Organismus abgeschlossen ist, oder ob ein aktiver Herd vorliegt, von dem aus Bakterien oder Toxinstreuungen ausgehen, die Sekundärerkrankungen hervorzurufen in der Lage sind. Es mag vorweggenommen werden, daß diese Bemühungen vorerst noch nicht zu einem vollen Erfolg geführt haben. *Weder die Symptomatik der Sekundärerkrankungen läßt einen sicheren Schluß auf das Vorliegen einer F.I. zu, noch gibt es bisher eine absolut sichere Methode zur Feststellung der Streuung eines irgendwo erkannten Herdes.* Auch heute noch wird die letzte Bestätigung für die Richtigkeit der Diagnose einer F.I. lediglich aus der Wirksamkeit der Herdsanierung abzuleiten sein, d. h. die endgültige Diagnose der F.I. kann erst ex juvantibus, d. h. nach vollzogener Therapie gestellt werden, eine Tatsache, die für den exakten Forscher unbefriedigend ist und wohl einen der Hauptgründe darstellt, warum die F.I. auch heute noch in vielen Ärztekreisen eine Zurückhaltung erkennen läßt, die sie in Wirklichkeit nicht verdient und die ihrer Bedeutung nicht entspricht.

Um die *Auffindung von Symptomen*, die das Krankheitsbild einer F.I. charakterisieren, hat sich SLAUCK in den letzten Jahren zweifellos große Verdienste erworben. Schon an einer anderen Stelle wurde das von SLAUCK für das Vorliegen einer Fokaltoxikose für charakteristisch angesehene *Symptom des Muskelfibrillierens* ausführlich beschrieben und über seine Pathogenese, wie sie von SLAUCK gesehen wird, berichtet. SLAUCK hält auch heute noch dieses Symptom für ein entscheidendes Merkmal der fokalen Intoxikation. Während nun SLAUCK das Muskelfibrillieren bei der Fokaltoxikose regelmäßig nachweisen konnte, sind Nachuntersucher doch zu wesentlich anderen Resultaten gekommen. So konnten GATZMEYER und FREIBERG (unveröffentlichte Untersuchungen unserer Klinik) das regelmäßige Vorkommen des Fibrillierens bei der fokalen Infektion nicht bestätigen. Ebenso konnte das Verschwinden des Fibrillierens nach Sanierung der Herde nicht in allen Fällen gefunden werden, in denen eine Fokaltoxikose sicher vorlag. Möglicherweise ist die Diskrepanz in den Befunden SLAUCKs und anderer Untersucher darin zu suchen, daß sich das Krankengut SLAUCKs wohl ganz vorwiegend aus Rheumatikern zusammensetzt, bei denen das Fibrillieren möglicherweise deswegen häufiger vorkommt, weil der Rheumatiker mit seinen Durchblutungsstörungen in der Muskulatur und seiner vermehrten Ansprechbarkeit auf Kältereize zum Auftreten des Muskelfibrillierens stärker neigt als andere Fokalinfizierte.

Doch auch abgesehen von den unterschiedlichen Befunden in der klinischen Beobachtung verschiedener Untersucher erfährt die Deutung der Pathogenese des Muskelfibrillierens durch Untersuchungen von GRUND eine erhebliche Erschütterung, so daß die theoretischen Grundlagen, die SLAUCK für dieses Symptom gegeben hatte, erheblich ins Schwanken geraten sind. Wenn GRUND dieses Symptom auch bei völliger Ausschaltung der Vorderhornanglienzellen durch Lumbalanästhesie zustande kommen sah, so dürfte die Ansicht SLAUCKs über das Zustandekommen des Muskelfibrillierens durch eine Reizung der Vorderhornanglienzellen doch wesentlich an Boden verloren haben.

So konnte also weder von klinischen Nachuntersuchern noch durch experimentelle Untersuchungen eine genügend breite Grundlage gefunden werden, um dem von SLAUCK für die Fokaltoxikose so viel Wert beigelegten Symptom

des Muskelfibrillierens Hausrecht in der Diagnostik der F.I. bzw. Fokalttoxikose (nach SLAUCK) zu verschaffen.

Die Bemühungen schließlich, einem erkannten Herd seine funktionelle Bedeutung für das Zustandekommen und die Aufrechterhaltung einer F.I. anzusehen, haben zu zweierlei Auswirkungen geführt, die man unter dem Begriff der *Provokation* zusammenfassen kann.

1. Das Auftreten von *Fernreaktionen bei mechanischer Reizung* der Herde. Bei der üblichen Untersuchung der Tonsillen mit dem Spatel, gelegentlich auch bei den Manipulationen an den Zähnen, treten zuweilen infolge der Erschütterung der Herde Reaktionen auf, die sich am Herde selbst oder an den sekundär erkrankten Organen oder als Allgemeinbeeinflussungen äußern können. So sehen wir gelegentlich nach solchen Maßnahmen vorübergehende oder längere Zeit andauernde Anstiege der Temperatur, das Aufflackern einer chronischen Tonsillitis oder einer Wurzelhautentzündung, Gelenkerscheinungen mit Schmerzen, neuritische Beschwerden können sich steigern oder erneut in Erscheinung treten, Herzbeschwerden, Angina pectoris oder arrhythmische Störungen exacerbieren, nachdem sie vorher bereits geschwunden waren. So beobachteten wir Kranke, bei denen nach kräftigem Drücken der Mandeln stark gehäufte Extrasystolen oder anginöse Zustände im Verlaufe der nächsten Stunden auftraten, während zu gleicher Zeit die chronische Tonsillitis aufflammte. In einem anderen Fall trat nach Ausquetschung der Tonsillen bei chronischer Tonsillitis mit einer gleichzeitigen Temperatursteigerung ein heftiger Migräneanfall auf, während die Tonsillektomie die Migräneerscheinungen später zum Aufhören brachte.

Diese *Methode der mechanischen Reizung*, die auch für die Zahnaffektion gilt, versagt aber in vielen Fällen, man kann sagen: in den meisten Fällen, trotz Bestehens einer sicheren F.I. Sie ist deshalb nur bei positivem Ausfall zu werten, während sie bei negativer Reaktion nicht gegen das Vorliegen einer vom gereizten Herd ausgehenden Fokalinfection spricht.

2. Eine weitere Reihe von Bemühungen, einen aktiven von einem inaktiven Fokus zu unterscheiden, hat zur Ausbildung von *Provokationsmethoden* geführt, die den Zweck haben, durch eine bestimmte Behandlung des Herdes entweder Fernsymptome am sekundär erkrankten Organ oder Allgemeinerscheinungen zur Auslösung zu bringen.

Die älteste von ihnen stammt von ERNST MAYER, der die *Reizung des verdächtigen Zahnes mit Hilfe von Hochfrequenzströmen* anstrebte. Bei dieser Methode wurde ein erkrankter Zahn als Streuherd betrachtet, wenn nach der Hochfrequenzbestrahlung eines Zahnes innerhalb der nächsten 1—3 Tage Temperaturerhöhungen oder Steigerungen der charakteristischen Krankheitssymptome auftraten, oder wenn sich lokale Reizzustände am Zahn selbst einstellten. Nachprüfungen von HÖFT haben jedoch keine sichere Bestätigung der MEIERSchen Befunde ergeben. Zudem haften der Methode auch andere Mängel an, die sie für den praktischen Gebrauch als unzweckmäßig erscheinen lassen. Die Benützung subjektiver Symptome, wie der Steigerung der charakteristischen Allgemeinbeschwerden zur Feststellung eines Herdes sind, weil sie sich an die Glaubwürdigkeit und die Selbstbeobachtung des Kranken wenden, ebenso unzuverlässig, wie die Anwendung von Hochfrequenzströmen, die den kranken Herd nur dann durchfluten, wenn er auf dem Wege des geringsten Widerstandes

gelegen ist. Beide Bedingungen sind aber keineswegs immer gegeben, denn der Kranke ist psychischer Beeinflussung ausgesetzt und der Herd liegt oft in unmittelbarer Nachbarschaft von Zahn und Knochen, um die die Hochfrequenzströme im allgemeinen herumgeleitet werden. Auf die Gefährlichkeit der Methode, die zu unbeabsichtigten Funkenüberschlägen und Verbrennungen führen kann, haben GUTZEIT und KÜCHLIN hingewiesen. Wegen dieser methodischen Unzulänglichkeiten hat sich diese Untersuchungsart nicht einführen können und ist wohl heute kaum noch in Gebrauch.

Die Unzulänglichkeit des subjektiven Testes und der Benützung von Hochfrequenzströmen schaltet *die Methode der Ultrakurzwellenprovokation des Herdes* nach GUTZEIT und KÜCHLIN aus. Bei diesem Verfahren werden der verdächtige Zahn bzw. die verdächtige Tonsille — grundsätzlich kann jeder Herd in dieser Weise untersucht werden — durch Anlegen von 2 Elektroden in ein Ultrakurzwellenfeld gebracht und einige Minuten mit Hilfe von Kurzwellen durchflutet. Die Durchflutung dauert beim Zahn 10—12 Minuten, bei der Tonsille 7—8 Minuten. Dabei kommt es zu einem ausgesprochenen lokalen Wärmegefühl. *Als Test für die Feststellung der Aktivität oder Inaktivität eines Herdes bedient sich diese Methode erstmalig der Blutkörperchensenkung.* Sowohl unmittelbar vor als auch 2 und 4 Stunden nach der Reizung mit Ultrakurzwellen wird beim nüchternen Patienten die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bestimmt und aus einem Anstieg der Senkung nach der Provokation auf eine vom Herd ausgehende toxisch-infektiöse Streuung geschlossen, bei einem Gleichbleiben der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit eine Inaktivität des Herdes angenommen. Geringfügige, wenige Millimeter betragende Änderungen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit werden, als in die Fehlergrenze der Methode fallend, nicht verwertet. Die Methode bedient sich also der Schwankungen im kolloiden Gleichgewicht der Serumeiweißkörper, deren Verschiebung nach der grobdispersen Seite wie bei jedem Infekt die charakteristische Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bedingt. Steht ein Herd mit dem Körper in streuender Verbindung, so wird infolge der bei mäßiger Durchwärmung auftretenden Hyperämie des Herdes sein Inhalt in größerer Menge in den Lymphstrom und das zirkulierende Blut austreten und eine Eiweißverschiebung des Serums nach der grobdispersen Seite hervorbringen. Ist hingegen ein solcher Herd durch eine genügend dichte Membran vom Körperkreislauf abgeschirmt, so wird auch eine diathermische Mehrdurchblutung keine wesentlichen Toxinmengen dem Herde entlocken können, so daß eine Änderung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ausbleibt. Diesem, der Methode zugrunde liegenden Gedanken hat RÖSSLE mit dem Gegenargument widersprochen, daß auch bei einem ruhenden Herd infolge der Durchwärmung eine Membranlockerung und eine Streuung auftreten könnte, so daß die Methode zur Unterscheidung von schädlichen und unschädlichen Herden nicht geeignet sei. Dem ist entgegenzuhalten, daß zur Lockerung oder Auflösung von wirklich abschirmenden, also relativ festen Membranen sicherlich eine längere Zeit als 2—4 Stunden nötig ist, während so frühzeitig auftretende Blutsenkungsbeschleunigungen wie beim positiven Ausfall der Reaktion nur bei schon vorhandener Undichtigkeit des Herdwalles zu erwarten sind. Wesentlich belangreicher wäre unter der Voraussetzung seiner Richtigkeit der Einwand KARPFS, daß die Methode deswegen unbrauchbar wäre, weil schon die Durchwärmung gesunder Zähne

nach seinen Untersuchungen Steigerungen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit hervorbrächte. Dieser Einwand ist aber schon deswegen unrichtig, weil KARPFF zur Nachprüfung der Resultate der Methode von GUTZEIT und KÜCHLIN sich einerseits einer anderen Ultrakurzwellenapparatur und andererseits auch ganz anderer Elektroden zur Provokation bedient hat, so daß ein Vergleich dieser Untersuchungen mit den Befunden der Originalmethode gar nicht möglich ist. GUTZEIT und KÜCHLIN haben außerdem schon in ihrer Erstveröffentlichung bei Reizung gesunder Zähne eine Änderung der Blutsenkung ausdrücklich ausgeschlossen. HÜBNER sowie NEUTHARD und KIRCHNER haben diese Untersuchungen bestätigt, und in einer Nachprüfung dieser Befunde haben GUTZEIT und BETTGE an einem weiteren, größeren Material gesunder Zähne erneut den völlig negativen Ausfall der Provokation bestätigt gefunden. Damit kann der Einwand KARPFFs gegen die Methode als ungerechtfertigt zurückgewiesen werden. Ähnliche Einwände hat kürzlich STOPPELHAAR gemacht. Auch er fand Blutsenkungsbeschleunigungen bei der Kurzwellendurchflutung normaler Kiefer. Er wandte zwar die gleiche Elektrode, aber eine andere Apparatur zur Kurzwellenerzeugung an als GUTZEIT und KÜCHLIN. Außerdem handelte es sich durchweg um Tuberkulosekranke. Es wäre denkbar, daß der tuberkulöse Organismus anders reagiert, eine Annahme, die noch der Nachprüfung bedürfte. Wahrscheinlicher ist aber, daß sich Fehler in der Methode der Blutkörperchensenkung eingeschlichen haben, die vermeidbar sind, wenn Doppelbestimmungen angesetzt werden.

KIEBLER, HERRMANN, sowie NEUTHARD und KIRCHNER sehen zwar den positiven Ausfall der Reaktion als beweisend für die Streuwirkung des Herdes an, glauben aber bei negativem Ausfall der Provokation eine Allgemeinwirkung des Herdes nicht ablehnen zu können. Worauf sich diese Annahme stützt, wird jedoch von diesen Autoren nicht angegeben.

Es ist klar, daß die von GUTZEIT und KÜCHLIN angegebene Kurzwellenprovokationsmethode alle Mängel eines biologischen Testes hat, und daß mit gewissen Fehlerquellen zu rechnen ist, die nach Möglichkeit durch Kontrollbestimmungen ausgeschaltet werden müssen. Unter Berücksichtigung dieser Fehlerquellen ist sie aber bisher die einzige Untersuchungsart, die es gestattet, aus einer objektiv feststellbaren Allgemeinreaktion Unterschiede im Herdverhalten bei örtlicher Wärmeapplikation festzustellen, die Schlüsse auf die Schädlichkeit resp. Unschädlichkeit solcher Herde nahelegen. Es ist natürlich aus einem einmaligen, negativen Ausfall der Reaktion nicht zu erschließen, ob der untersuchte Herd nicht früher oder später doch einmal körperwirksame Eigenschaften annimmt. Für die Zeit der Untersuchung aber glauben wir nach den Erfahrungen der Breslauer Klinik bei negativem Ausfall der Provokation mit einem stummen Herdverhalten rechnen zu können. Jedenfalls hat sich die Methode in der Breslauer Medizinischen Universitätsklinik bisher sehr gut bewährt. Ein endgültiges Urteil über diese Methode wird sich erst abgeben lassen, wenn bei genügend lange durchgeführten Nachuntersuchungen von Kranken, bei denen die provokatorisch positiv reagierenden Herde, und nur diese, saniert worden sind, sich ergeben haben wird, daß die F.I. verschwunden ist und damit der positiv reagierende Herd, und nur dieser, als Streuherd mit Sicherheit charakterisiert ist. Solche langfristigen Beobachtungen stehen aber zur Zeit noch aus.

Die Provokationsmethode von GUTZEIT und KÜCHLIN stellt somit einen ersten großen Fortschritt für die Erkennung körperwirksamer Herde dar. Sie läßt allerdings nur die Herdeinflüsse auf das Kolloidverhalten der Serumweißkörper erkennen, vermag aber infolge Mangels an Herdreaktionen am erkrankten Organ nicht darüber Auskunft zu geben, ob ein Herd bestimmte sekundäre Krankheitserscheinungen ausgelöst hat. Die Frage der fokalen Bedingtheit lokaler Krankheitserscheinungen bleibt also auch bei Anwendung dieser Methode unbeantwortet. Wenn man jedoch bedenkt, daß diese Frage heute durch keine Untersuchung sicher beantwortet werden kann, ja, daß nicht einmal auf histologischem Wege nachweisbar ist, ob ein Herd streut und ob Organveränderungen eine fokale Genese haben, so wird man diesen Mangel der geschilderten Provokationsmethode gern in Kauf nehmen, solange es keine bessere Methode gibt. Die letzte Bestätigung dafür, ob eine F.I. vorliegt und ob ein verdächtiger Herd Urheber dieser F.I. ist, kann auch heute nur aus der Beobachtung entnommen werden, daß nach Sanierung des oder der verdächtigen Herde das Krankheitsbild verschwindet. Eine solche *ex juvantibus*-Diagnose ist aber unbefriedigend, und der Weg zu ihr ist mit großen Opfern von seiten des Kranken gepflastert. Viele Entzündungsherde sind und bleiben das ganze Leben lang unschädlich und mancher kleine, seiner Lage und Größe nach unscheinbare und vernachlässigte Herd spielt eine entscheidende, krankmachende Rolle. Ohne Provokationsmethode *muß* radikal saniert werden und der Kranke oft schweren, unnötigen und schädigenden Eingriffen, Operationen und Extraktionen unterzogen werden; mit der Provokationsmethode kann dem Kranken viel an solchen Opfern erspart werden. Schaden haben wir in der Breslauer Klinik bei solchem, auf den Ausfall der Provokation gegründeten Verhalten bisher nicht gesehen, aber wir haben viele Kranke vor einer unnötig radikalen Sanierung bewahrt, so daß es sich aus ärztlichen Gründen lohnt, die Provokationsmethode in die Diagnostik der F.I. regelmäßig einzubauen. Aufgabe weiterer Forschung aber wird es sein, das Vorliegen einer F.I. an sich zu sichern, die Erkennung der streuenden und ihre Unterscheidung von nichtstreuenden Herden zu fördern und die Beziehungen allgemeiner oder organgebundener Krankheitsbilder zu einem oder mehreren Primärherden einwandfrei nachzuweisen. Erst wenn das gelungen ist, wird die Diagnostik der F.I. die Höhe erreichen, die heute bei vielen anderen Erkrankungen bereits erreicht ist, hinter der die F.I. aber zur Zeit noch weit zurücksteht.

E. Die Klinik der Fokalinfektion.

Die Klinik der F.I. hat eine Reihe von Eigentümlichkeiten dieses Krankheitskomplexes zu berücksichtigen, die aus der Anamnese, den Entstehungsbedingungen, dem Verlauf der verschiedenen Krankheitsbilder und dem Verhalten des Fokus gestaltet werden. *Die Anamnese* führt oft in frühere Jahre vor dem eigentlichen Krankheitsbeginn zurück. Sie zeigt nicht selten über lange Zeiten in Schüben abgelaufene Erkrankungen, die auf eine fokale Bedingtheit hinweisen. Schübe von Anginen mit oder ohne nephritische Erscheinungen, rheumatische Erkrankungen wie die akute Polyarthritis, aber auch nur eine gewisse Bereitschaft zu Myalgien (Lumbago, Schulterrheumatismus), wellenförmig auftretende Neuralgien, Migräne in Abhängigkeit von Alkohol- oder Nicotinabusus oder von Kälteschäden als auslösender Bedingung,

Endo- und Myokarditiden, Pleuritiden, Iritiden, Iridocyclitiden finden sich in der Anamnese entweder gehäuft in monotoner Gleichmäßigkeit oder im Krankheitsbild wechselnd, wobei die Nephritis nach Pausen relativen Wohlbefindens von Myalgien, und diese von allergischen Bildern wie Asthma, Ekzem, Colitiden u. a., und diese wieder von entzündlichen Lokalisationen der serösen Häute usw. abgelöst werden. Dabei kann der Fokus oder mehrere Foki, also z. B. eine Angina, gleichsam als Auftakt für das neue Krankheitsdrama merkbar in Erscheinung treten und dem Kranken als auslösende Ursache bewußt werden; er kann aber auch in stummer, aber unheimlicher Tätigkeit im Hintergrund lediglich die unsichtbaren Fäden spinnen, deren Verwicklung dann plötzlich den Schlag in die physiologischen Funktionen setzt und das Krankheitsbild wie aus heiterem Himmel entschleiert. Aber nicht immer sieht man solche wegweisenden Vorzeichen, die über Monate und Jahre den Lauf der Ereignisse weisen. Manchmal ist es nur *eine* akute Angina oder *eine* Nebenhöhlenentzündung u. a., welche dem fokalbedingten Krankheitsgeschehen unmittelbar vorausgeht, nicht selten mit einer Zwischenzeit von einigen Wochen relativen, aber doch fast immer gedämpften Wohlbefindens. Man soll solche Vorkrankheiten (Angina, Zahneiterungen, Sinusitiden u. a.), auch wenn sie vom Kranken als unwichtig, als nur vorübergehende und störungslos verlaufende Episode gern bagatellisiert werden, in der ätiologischen Betrachtung nie vergessen; oft sind sie abgelaufen, gröbere Befunde nicht mehr zu erheben, und doch wirken sie im Hintergrund oft nach, auch ohne daß sie noch lokale Beschwerden verursachen.

In einer anderen Reihe von Erkrankungen tritt weder im Beginn der vorliegenden F.I., noch auch für die mannigfachen Vorkrankheiten, deren schubweises Kommen und Gehen oben Erwähnung fand, der Fokus als Störungsfaktor in Erscheinung. Wenn er wirklich einmal zwischendurch bemerkbar wurde, hat er im Verhältnis zum Sekundärleiden (Arthritis, Angina pectoris, Nephritis u. a.) eine so mitigierte Form, daß Patient und Arzt über sein Vorhandensein hinwegsehen, ihn übersehen und vergessen, bis eine genaue Anamnese sein Mitbestehen dennoch aufdeckt. In diesen Fällen wird man geradezu durch die bestimmte Benennung anderer vom Kranken für die Sekundärkrankheit ursächlich angeschuldigter Anlässe von der Annahme eines Fokus als Ursache abgedrängt, weil es ja durchaus wahrscheinlich erscheint, daß ein Gelenkrheumatismus, eine Nephritis, eine Neuralgie oder Myalgie durch Nässe und Kälte, ein Asthma, ein Ekzem, ein QUINCKESCHES Ödem durch Unverträglichkeit von Nahrungsmitteln oder chronische Störungen der Verdauungstätigkeit, eine Neuritis, eine Hepatitis oder Pleuritis auf dem Boden einer vorangehenden Infektion (Tuberkulose, Gonorrhöe) entstanden sind. Solche Beispiele, in denen ein bestimmter ätiologischer Faktor wie Abkühlung, Trauma, Infektionskrankheit, Überarbeitung, Klima, Jahreszeit, Avitaminose u. v. a. geradezu aus der Anamnese herausspringt und sich für das vorliegende Krankheitsbild als Ursache direkt aufdrängt, könnten beliebig vermehrt werden. Und doch steckt hinter dem ganzen ätiologischen Geschehen, das aus richtiger Beobachtung heraus in der Tat den letzten Anlaß zur Aufrollung des Krankheitsdramas darstellen kann, als unerkanntes Etwas der Fokus oder die Herde, nach deren Entfernung alle diese soeben genannten Teilmomente, wie Kälte, Klima, Trauma u. a. ihre Wirksamkeit verlieren. Diese waren deswegen für die Auslösung der F.I.

nicht gleichgültig, aber sie waren nicht ihre Ursache, wie oft angenommen, sondern nur eine Bedingung, deren andere und häufig wesentlichere der unbemerkte Fokus war. So ist der Fokus geradezu oft die Leitschiene für das Wirksamwerden von Ernährungs-, Klima-, Bakterien-, mechanischen, chemischen, aktinischen u. a. Einflüssen. Der Herd ist nicht die einzige, sondern eine Bedingung zum Ausbruch der F.I. Diese Verhältnisse bedürfen in der Anamnese gewissenhafter Berücksichtigung.

Der Verlauf einer F.I. ist ausgesprochen wellenförmig und periodisch. Trotz Weiterbestehens eines Fokus kann die unter seinem Einfluß gesetzte Sekundärerkrankung, der Rheumatismus oder die Nephritis, erscheinungsfrei werden. Sie muß nicht, aber sie kann heilen. Das ist kein Beweis gegen die Bedeutung der fokalen Streuung, aber oft ein Anlaß, die fokale Genese einer Erkrankung aus den ätiologischen Erwägungen zu verdrängen, sehr zum Schaden für den Kranken; denn der nächste Krankheitsschub, aus dem gleichen Herd geboren, wird meist schwerer, oft so schwer, daß die gesetzten Schädigungen irreparabel sind. Dieses periodische Kommen und Gehen der Sekundärerkrankungen ist typisch für die F.I. Ihre Kenntnis hat deshalb auch die Therapie zu bestimmen.

Wenn wir nunmehr nach Betonung der Bedeutung anamnestischer Erhebungen bei der F.I. uns den Krankheitsbildern zuwenden, so kann eine rechte Auswahl nur stattfinden, wenn wir die *Fokalinjektion von der Sepsis* (auch oralen Ursprungs) *streng abtrennen*, wie wir das früher bereits eingehend besprochen. Wenn auch, wie RÖSSLE betont, zwischen einem Sepsisherd, der dauernd und reichlich Bakterien streut und nach SCHOTTMÜLLER in offener Verbindung mit der Blutbahn steht, und einem Fokus, der zwar nicht immer, aber wahrscheinlich doch oft Bakterien und Toxine in die Blutbahn austreten läßt, nur ein quantitativer Unterschied besteht, so daß die F.I. nach RÖSSLE als eine abgeschwächte Sepsis bezeichnet werden kann, so ist doch die organische Reaktion auf solche quantitativen Unterschiede derartig unterschiedlich und das Krankheitsbild sowie der Krankheitsverlauf von Sepsis und F.I. erscheinungsgemäß um so vieles anders, daß die Klinik diese beiden Erkrankungen streng voneinander abtrennen muß. Von der Sepsis soll hier nicht die Rede sein.

Wenn wir weiterhin die Definition PÄSSLERS für die F.I. als einer Erkrankung zugrunde legen, bei der von einem im Organismus vorhandenen, abgeschlossenen, bakterienhaltigen Herd Fernstörungen ausgehen, so müssen wir auch *Erkrankungen in der Nachbarschaft des Herdes ausschließen, wenn sie mit dem Herd in unmittelbarer Verbindung stehen, d. h. per continuitatem entstanden sind.* Eine Osteomyelitis des Kiefers, eine von einer vereiterten Zahnwurzel ausgehende Mundbodenphlegmone, oder eine mit einer Erkrankung eines Oberkieferzahnes oder der Kieferhöhle zusammenhängende Entzündung im Bereich des Auges ist keine F.I. Leider werden, wie wir schon an anderer Stelle betont haben, diese Unterschiede in zahlreichen Publikationen keineswegs scharf beachtet, so daß unter der Bezeichnung F.I. von ärztlicher und zahnärztlicher Seite immer wieder derartige Krankheitsbilder registriert werden. Wenn in der Nachbarschaft des Herdes sich manifestierende Störungen als fokalbedingt bezeichnet werden sollen, so dürfen sie mit diesem Herd nicht direkt, sondern nur indirekt im Sinne der Fernwirkung in Zusammenhang stehen.

Die Ausbreitung der vom Herd ausgehenden Wirkstoffe geschieht, wie wir bereits ausgeführt haben, wahrscheinlich in erster Linie auf dem Lymph-,

seltener auch auf dem Blutwege. Sicherlich wird die Entscheidung, ob ein septisches Zustandsbild im klassischen Sinne oder eine F.I. vorliegt, nicht immer leicht zu treffen sein. Diese Fälle sind aber nach unseren Erfahrungen verhältnismäßig selten. Bei den in der Literatur festgelegten, hochfieberhaften Erkrankungen, die nach der Entfernung eines eitrigen Zahnes, vereiterter Tonsillen oder der Sanierung der Nebenhöhlen ihr Fieber völlig verloren und ausgeheilten, handelt es sich fast regelmäßig um eine Sepsis oder vorübergehende schwere Bakteriämie, also ein Krankheitsgeschehen, das nicht als F.I. im strengen Sinne anzusehen ist. Daß eine F.I. in das Bild einer Sepsis übergehen kann, ist nach unseren früheren Ausführungen ohne weiteres verständlich. Die Möglichkeit dazu ist dann gegeben, wenn die Bakterien die den Fokalherd abdichtende Schranke durchbrechen und offen mit dem Blutstrom in Verbindung treten.

Die von PÄSSLER aufgeführte Reihe von Krankheiten, deren fokale Genese damals postuliert wurde, muß heute nach den seither gemachten klinischen Erfahrungen einer eingehenden Revision unterzogen werden. PÄSSLERs Aufstellung umfaßte folgende Krankheitsbilder:

Rezidivierende Anginen. Entzündungen des Rachens, Neigung zu „Erkältungen“, zu „Grippe“. Lymphadenitis (besonders regionäre Drüsen, nicht-tuberkulöser Anteil der Skrofulose).

Allgemeine „kryptogene“ Sepsis und septische Zustände. Labile Körpertemperatur, subfremile Zustände sonst unbekannter Ätiologie.

Labile Herzstätigkeit, viele sog. „Herzneurosen“. Labile Gefäßreaktion, „Vasomotoriker“. Neigung zu allgemeinem Frieren, zu kalten Händen und Füßen. Herzpalpitationen (auch mit Glanzaug). Herzschmerzen. Herzmuskelschwäche (reversibel). Extrasystolie (Myokarditis?). Endokarditis mit und ohne Keimansammlung an den Klappen. Rekurrierende Endokarditis. Phlebitiden.

Ernährungsstörungen (Unterernährung, pastöser Habitus, „asthenischer Habitus“ (manche Formen). Stoffwechselstörungen. (Oxydationshemmungen, Milchsäurezunahme, Wasserretention u. a.).

Psychische und nervöse Störungen (Reizbarkeit, Ermüdbarkeit, Mangel an Konzentrierungsfähigkeit, Schreckhaftigkeit, Verstimmung, Launenhaftigkeit). Schlafstörungen, allgemeine Unruhe.

Abnorme Hauttrockenheit und (häufiger) Neigung zu Schwitzen. Neigung zu Herpes labialis. Acne, Acne rosacea. Seborrhische Zustände. Ekzeme. QUINCKESCHES Ödem. Urticaria.

Neigung zu Kopfschmerzen. Chorea, choreatische Zuckungen. Neuralgien (Trigeminus, Ischiadicus u. a.). Multiple Sklerose?

Nephritis (wahrscheinlich *nicht* die Kriegsnephritis). „Dysurie“ (Reizblase, anfallsweise Pollakisurie und Polyurie, Phosphaturie, Ammoniturie, Enuresis, desquamat. Kat. der Harnwege).

Gastralgie (ohne objektiven Befund), Sekretionsanomalien des Magens, Dyspepsie, Ulcus ventriculi, Gastritis: Gastroenteropathia parainfectiosa („Ulcuskrankheiten“), Dünndarmdurchfälle. Dickdarmdurchfälle (Colitis simplex und Colitis ulcerosa, Colitis mucomembranacea). Habituelle, namentlich spastische Obstipation. Rezidivierende Appendicitis und Cholecystitis.

Conjunctivitis-Blepharitis. Iritis „rheumatica“. Hypochrome Anämien.

Wenn man diese Vielzahl und die Vielgestaltigkeit der Störungen überblickt, die PÄSSLER in die F.I. eingereiht wissen will, so ist es verständlich, warum diese Lehre in Deutschland so schwer an Boden gewann. Dies um so mehr, als man in Amerika auch die Geisteskrankheiten als fokalbedingt ansah und die Insassen der Irrenhäuser kritiklos zu sanieren begann. Und doch setzt es in Erstaunen und spricht für die scharfe klinische Beobachtungsgabe PÄSSLERs, wie viele dieser Störungen, deren Nomenklatur heute allerdings oft anders lauten würde, auch heute noch ihre Stellung im Rahmen der F.I. erhalten haben.

ROSENOW rechnet sogar erregerbekannte Infektionskrankheiten und andere Leiden unter die F.I., so daß man der ablehnenden Haltung SCHOTTMÜLLERs unbedingt zustimmen muß, die multiple Sklerose, die epidemische Poliomyelitis, die Encephalitis lethargica, den epidemischen Singultus, den spastischen Schiefhals, die Pyelonephritis, Blasenulcera, ja selbst eine „Epidemie von Ulcus duodeni“ in das Krankheitsbild der H.I. (durch Streptokokken) einzureihen. Auf der anderen Seite darf man nicht verkennen, daß im Bedingungskomplex zur Entstehung auch dieser Krankheiten die H.I. auch einmal eine mitbedingende Rolle spielen kann. Aber ebensowenig wie wir eine F.I., die durch ein Trauma zufällig manifest wird, deswegen zu den traumatischen Erkrankungen rechnen, wird man eine Viruskrankheit, wie die Poliomyelitis, als fokalbedingt ansehen, nur deswegen, weil ein streuender Fokus die Abwehrfähigkeit eines Menschen verringert und damit die Haftfähigkeit bestimmter Erreger im Körper verbessert.

VEIL hat die fokalbedingten Krankheitsbilder unter dem großen Gesichtspunkt der „rheumatischen Infektion“ zusammengefaßt und in ihr den Ausdruck der streptomykotischen Symbiose zwischen den pleomorphen Streptokokken und dem Organismus gesehen.

Wir unterscheiden bei der H.I. als häufigste Lokalisationen:

1. Erkrankungen der Knochen, Gelenke, Muskeln, Sehnen und serösen Häute.
2. Erkrankungen des Herz- und Gefäßsystems.
3. Erkrankungen der Nieren.
4. Erkrankungen des Nervensystems.
5. Erkrankungen nach Art klassischer Allergien (Asthma, QUINCKESCHES Ödem, Ekzem).
6. Einige andere Lokalisationen.

Bei den *Gelenkerkrankungen* handelt es sich um den klassischen Typ der rheumatischen Infektion. Sowohl bei akuten als auch bei chronischen Formen des Gelenkrheumatismus muß nach den Herden der fokalen Infektion gefahndet werden. GÜRICH hat, wie schon an anderer Stelle ausgeführt, wohl als erster auf Grund seiner Beobachtungen am Krankenbett auf die klassischen Zusammenhänge mit dem Gelenkrheumatismus aufmerksam gemacht. Bei dem akuten Gelenkrheumatismus und dem sekundär-chronischen Gelenkrheumatismus werden Foki in der Regel häufiger gefunden als beim primär-chronischen Gelenkrheumatismus. Die Tatsache, daß die akute Polyarthritits oftmals besser und schneller heilt, daß der chronische Gelenkrheumatismus nicht weiter greift und sich sogar bessert, wenn der Fokus saniert ist, weist auf die Bedeutung des Herdes hin. Freilich sind die Resultate der Herdsanierung gerade bei der sekundär-chronischen Form des Gelenkrheumatismus oftmals keineswegs befriedigend.

Das liegt daran, daß die sekundären Veränderungen an den Gelenken in der Regel irreparabel geworden sind, so daß eine restitutio ad integrum nicht mehr zu erwarten ist. Trotzdem darf eine Herdsanierung nicht unterbleiben, weil man es keinem Krankheitsprozeß vorher ansehen kann, wie weit er noch besserungsfähig ist. Und oft gelingt es noch bei hochgradigen sekundären Gelenkveränderungen, durch Ausschaltung neuer entzündlicher Schübe eine erhebliche, oft erstaunliche und nicht voraussehbare Besserung zu erzielen. Unter 42 Patienten mit akuter Polyarthrit, die durch KAPUSTE an unserer Klinik nachuntersucht wurden, fanden sich nach der Sanierung 25 = 59,5% Geheilte, 9 = 21,4% fast Geheilte oder wesentlich Gebesserte, 5 = 11,9% Gebesserte und 3 = 7,2% Ungebesserte. Mithin ein Erfolg in 80,9% der Fälle. Der primär-chronische Gelenkrheumatismus ist nach unseren Erfahrungen der Besserung durch die Herdsanierung nur in den allerseltensten Fällen zugänglich. Diese Tatsache weist darauf hin, daß die H.I. in diesen Fällen wohl keineswegs eine entscheidende Rolle spielt.

Zu den fokalbedingten Gelenkerkrankungen gehört auch die Sonderform der *Spondylarthritis ancylopoetica (Morbus Bechterew)*. SLAUCK erkennt die fokale Genese in allen Fällen an. Auch nach unserer Ansicht spielt sie eine hervorragende Rolle, doch als einzige Bedingung reicht die F.I. auch in diesen Fällen nicht aus. Das beweist schon die Tatsache, daß die Heilung eines Morbus Bechterew nach Sanierung der Herde in den weitaus meisten Fällen nicht gelingt, auch nicht in allen Fällen, wo diese Sanierung frühzeitig, also vor der irreparablen Versteifung der Wirbelsäule, vorgenommen wird. Untersuchungen des einen von uns (GUTZEIT) haben gezeigt, daß beim Morbus Bechterew fast niemals, jedenfalls nicht seltener, als ein Fokus auffindbar ist, *hochgradige Verdauungsstörungen* mit Indicanurie infolge einer Gastroenteritis vermißt werden und daß die Besserung im Beschwerdebild viel schneller und durchgreifender zu erreichen ist, wenn neben der Herdsanierung eine energische Darmbehandlung durchgeführt wird. Es kann dahingestellt bleiben, ob die F.I. zunächst die Darmerkrankung setzt und nun mit einer intestinalen Autointoxikation zusammen das Krankheitsbild des Morbus Bechterew erzeugt, oder ob die Darmerkrankung unabhängig von der F.I. entsteht. Die *Kombinationswirkung von Darmtoxin und fokalen Herdstoffen* ist offenbar für die Ausbildung einer Spondylarthritis ancylopoetica von ausschlaggebender Bedeutung. Das haben auch Nachprüfungen unserer Untersuchungen durch KUHLMANN bestätigt. So haben wir es beim Morbus Bechterew mit einem ausgesprochenen Kombinationsschaden zu tun, bei dem die sonst nicht immer so klar in Erscheinung tretende Teilwirkung eines Fokus eine Bedingung, aber nicht die Ursache der Erkrankung darstellt.

Es ist weiter erwähnenswert, daß ein nicht ganz kleiner Teil der als *Osteoarthrosen* bezeichneten, also degenerativ entstandenen Gelenkerkrankungen, zu denen auch die *Spondylarthrosis deformans* gehört, durch eine F.I. unterhalten und gesteigert, vor allem aber in ihren entzündlichen Nebenerscheinungen maßgebend beeinflußt werden kann. Solche durch Verschleiß, Trauma oder Ernährungsstörungen bedingten Gelenkveränderungen, die oft im Alter zu erheblichen Funktionsbehinderungen der Gelenke führen, machen oft über lange Zeit gar keine Beschwerden. Erst ihre sekundär aufgepfropften Entzündungen führen zu mehr oder weniger hochgradigen Funktionsausfällen und Schmerzen, die nach Sanierung der bestehenden Herde schlagartig verschwinden können. Hierfür hat VEIL besonders eindrucksvolle Beispiele beigebracht.

Wir sahen einen Kranken, der nach einer Prellung des Kniegelenks, die zu osteoarthrotischen Veränderungen daselbst führte, in 2—3jährigen Abständen zunächst eine Monarthrit des gleichen Kniegelenks mit entzündlichem Erguß und später auch schubweise auftretende akute Schwellungen anderer Gelenke bekam. Nach Tonsillektomie blieben alle weiteren Schübe aus; selbst das arthrotisch veränderte Kniegelenk wurde wieder völlig funktionstüchtig und beschwerdefrei.

Neben der Polyarthrit können auch *monarthritische Gelenkerscheinungen* fokalbedingt sein. Zuweilen kann eine Gonorrhoe mit einer gleichzeitig vorhandenen chronischen Tonsillitis oder einem Infektionsherd am Zahn das Krankheitsbild zur Auslösung bringen.

Wir selbst sahen eine Monarthrit des Kniegelenks, bei der die Komplementablenkung auf Gonorrhoe im Blut stark positiv war, während Gonokokken in den Genitalorganen nicht gefunden wurden. Die Entfernung der beschwerdefreien, aber chronisch entzündeten Tonsillen führte zur völligen Beseitigung der schmerzhaften, bereits fierten Monarthrit.

SYLLA hat schließlich auf die Einflüsse der F.I. auf *endokrine Gelenkstörungen* in letzter Zeit besonders aufmerksam gemacht und auf eine Reihe eigener Beobachtungen hingewiesen, in denen erst nach Sanierung des Herdes die endokrine Therapie die Beseitigung der Gelenkerscheinungen ermöglichte.

Diesen Gelenkerkrankungen an Bedeutung gleichartig sind fokalbedingte *Schädigungen und Funktionsstörungen des Herzens und der Gefäße*. Am Herzen kommen Veränderungen, sowohl am Endokard, als auch am Myokard und an den Kranzgefäßen vor. Die rheumatische Endokarditis als Ausdruck der F.I. kann den Gelenkrheumatismus begleiten, aber auch ohne Gelenksymptome verlaufen. In frischen Stadien heilbar, können fortgeschrittene anatomische Veränderungen an den Herzklappen auch durch die Herdsanierung nicht beseitigt werden. Rezidive und frische endokarditische Schübe aber werden häufig nach der Entfernung des streuenden Herdes verhindert.

Die *rheumatische Myokarditis* ist in den letzten Jahren mehrfach Gegenstand von Veröffentlichungen gewesen (VEIL, ASSMANN, PARADE, WEICKER u. a.). Die klinische Diagnostik der rheumatischen Myokarditis stützt sich neben klinischen Symptomen und der gelegentlich vorhandenen Tachykardie vor allem auf elektrokardiographische Veränderungen. Die Erregungsausbreitung im Herzen, sei es, daß diese die Sinus-Vorhofleitung, die Vorhof-Kammerleitung oder die intraventrikuläre Leitung betrifft, ist bei der F.I. oft gestört; besonders häufig treten Veränderungen der Vorhof-Kammerleitung im Elektrokardiogramm in Erscheinung. Sie können auf der Höhe der F.I. vorhanden sein und später wieder verschwinden. Sie können zu schweren Blockerscheinungen führen und unter Umständen erst durch körperliche Belastung, d. h. durch stärkere Beanspruchung des Leitungssystems, manifest werden (PARADE). Daneben finden sich Veränderungen der Nachschwankung des Elektrokardiogramms und insbesondere Negativitäten in der 2. und 3. Ableitung der Herzstromkurve bei der F.I. Sie können über Monate und Jahre andauern, nach Sanierung des Herdes vollkommen verschwinden und damit die Beteiligung des Myokards am Fokalinfekt aufzeigen. Gelegentlich gelingt es nicht, trotz Besserung der subjektiven Herzbeschwerden, sie zu beseitigen. Neben diesen Störungen der Erregungsausbreitung im Herzen, spielen auch Reizbildungsstörungen bei der F.I. eine nicht ganz geringe Rolle. Quälende Extrasystolen, ja Anfälle gehäufte Extrasystolen bis zur paroxysmalen Tachykardie (PARADE), können fokalbedingt sein und nach Herdsanierung zuweilen vollkommen verschwinden. Ihr

Bestehenbleiben nach der Sanierung beweist, daß entweder der beseitigte Herd nicht die Ursache darstellt oder daß die sekundären Veränderungen im Herzen schon eine derartige Selbständigkeit erworben haben, daß die Beseitigung der Störung nicht möglich war. Oftmals vergehen viele Monate, ja Jahre, bis die Extrasystolie dann doch noch vollkommen verschwindet.

Die häufig bei F.I. auftretenden anginösen Herzbeschwerden, insbesondere auch bei jungen Menschen, weisen auf die Coronargefäße als Lokalisation der Fernreaktionen hin. Aber auch bei alten Menschen, bei denen das Vorliegen einer Angina pectoris an sklerotische Veränderungen der Coronargefäße denken läßt, können, wie GUTZEIT an eindrucksvollen Beispielen gezeigt hat, auch fokale Wirkungen im Spiele sein. Den Beweis hierfür ergibt die Tatsache, daß die Herdsanierung die Angina pectoris beseitigt oder zum mindesten lindert. Unter Umständen kommt es bei der rheumatischen Infektion zur Ausprägung von echten Infarktelektrokardiogrammen, so daß das Vorliegen einer Coronaritis nahegelegt wird (PARADE). In diesem Zusammenhang seien die Tierversuche von WEICKER erwähnt, der durch Injektion von Bakterienmaterial aus chronisch entzündeten Tonsillen von Myokarderkrankten ähnliche Veränderungen der Herzstromkurve beim Tier erzeugen konnte, wie sie die Träger der exstirpierten Tonsillen aufgewiesen hatten. Diese, mit großen Bakterienmengen angestellten Tierversuche können natürlich nicht ohne weiteres in Analogie zur menschlichen F.I. gesetzt werden. PARADE und WALTHER sahen bei mit Pferdeserum sensibilisierten Kaninchen bei der Erfolgseinjektion schwerste elektrokardiographische Veränderungen auftreten, die sich in hochgradigen Rhythmusstörungen, aber auch in schweren Veränderungen der Nachschwankung, ähnlich wie beim akuten Coronarinfarkt des Menschen, ausdrückten.

Nicht selten findet man *Beschwerden, die an eine Herzneurose* erinnern: Leichte Beklemmungen, Herzklopfen, Angstgefühl, Ziehen in der Herzgegend, ohne daß die Herzuntersuchung, insbesondere das Elektrokardiogramm, den geringsten pathologischen Befund ergibt. Trotzdem schwinden nach Sanierung der Herde die Herzbeschwerden nicht selten völlig. Es handelt sich in solchen Fällen offenbar um rein funktionelle Störungen der Herztätigkeit und der Gefäßfunktion mit vorübergehenden leichten Durchblutungsstörungen des Herzmuskels. Daß tatsächlich von einem Herd aus in herdfernen Gebieten *passagere Durchblutungsstörungen* hervorgerufen werden können, lehrt eine von PARADE mitgeteilte Beobachtung, bei der 3 Tage vor Ausbruch einer Appendicitis ein Spasmus der Fingerarterien mit dem klassischen Syndrom des *doit mort* bestand, der sich nach Entfernung des erkrankten Appendix schlagartig und für immer löste. Man muß bei arteriellen Durchblutungsstörungen und vaso-neurotischen Zuständen (BOHN) immer an die Wirksamkeit eines Fokus denken. Diese Zusammenhänge hat RATSCHOW neuerdings mit Hilfe einer Methodik, die die periphere Gefäßdurchblutung objektiv zu fassen gestattet, bei der F.I. vor und nach der Herdsanierung einer genaueren Untersuchung unterzogen.

An Hand einiger eindrucksvoller Fälle konnte GUTZEIT zeigen, daß auch *cerebrale Durchblutungsstörungen*, Störungen der Merkfähigkeit, Vergeßlichkeit, Schwindelerscheinungen, ebenso wie andere periphere Durchblutungsstörungen nicht selten durch Entfernung eines oder mehrerer Herde völlig geheilt werden können. Insbesondere bei jüngeren Menschen sollen solche Zusammenhänge

immer ernstlich erwogen werden, aber auch bei älteren Kranken sollten derartige Erscheinungen nicht einfach reflexartig auf eine Arteriosklerose bezogen werden. Gerade die Beobachtungen von GUTZEIT, daß derartige Störungen nach der Herdsanierung auch bei älteren Menschen verschwinden können, weisen eindeutig auf die therapeutischen Möglichkeiten hin, die in dem Augenblick verbaut werden, wo die Arteriosklerose leichthin als schicksalhafte Ursache angesehen wird. Wie bei der Angina pectoris alter Leute ist eine Sklerose der Gefäße auch in diesen Fällen zweifellos vorhanden. Nach der Wirksamkeit der fokalen Therapie aber darf angenommen werden, daß zusätzlich entzündliche Gefäßveränderungen die cerebralen, ebenso wie die coronaren Durchblutungsstörungen manifestieren und wahrscheinlich die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen auf die Dauer auch verstärken.

VOLHARD hat als einer der ersten auf den *Zusammenhang zwischen den diffusen Nierenentzündungen und der F.I.* hingewiesen. In der Tat geht bekanntlich der akuten Glomerulonephritis häufig eine Angina tonsillaris voraus. Man findet sowohl bei akuten als auch bei chronischen Nephritiden in einem hohen Prozentsatz der Fälle chronisch entzündete Foki, deren Sanierung bei der akuten Glomerulonephritis auf den weiteren Verlauf einen günstigen Einfluß ausübt. Bei chronischen Formen sind die Ergebnisse der Fokalsanierung weit schlechter. Während nach unseren Untersuchungen alle Fälle von akuter Glomerulonephritis restlos ausheilten, wobei der Herdsanierung ein eindeutiger, wenn auch keinesfalls der einzige Einfluß zuzuschreiben ist, weil diätetische Maßnahmen nicht unterlassen wurden, so sind unsere Behandlungserfolge bei der chronischen Nephritis nur gering. Wir haben aber auch bei den nicht geheilten Fällen den Eindruck, daß die Fokalsanierung das weitere Fortschreiten der Erkrankung hemmt. Seitdem wir jedoch bei solchen chronischen Glomerulonephritiden mehrfach im unmittelbaren Anschluß an die Herdsanierung (Tonsillektomie) eine erhebliche und richtunggebende Verschlimmerung des Krankheitsbildes erlebt haben, sind wir mit der aktiven Sanierungstherapie zurückhaltender geworden. Wenn man sie durchführt, sollte man, wie das von einigen Seiten empfohlen wird, gleichzeitig *Prontosil* als Schutz verabreichen. Uns fehlen hierüber genügend Erfahrungen. Bei der primären und sekundären Form der Schrumpfniere ist ein Erfolg der Herdsanierung nicht zu erwarten.

Auch bei der *Herdnephritis* findet man außerordentlich häufig orale Herde. Die Heilungstendenz dieser Erkrankung ist aber an sich schon derartig gut, daß die Frage, ob die Herdsanierung das Krankheitsbild der Herdnephritis entscheidend zu beeinflussen vermag, nicht mit Sicherheit beantwortet werden kann.

Neben den sog. rheumatischen Erkrankungen der Muskeln und Gelenke spielt die F.I. bei *Erkrankungen des Nervensystems* eine heute anerkannte, nicht geringe Rolle. Neuralgien und Neuritiden verdanken ihre Entstehung so oft der Wirksamkeit eines Fokus, daß die radikale Herdsanierung heute eher zu oft als zu selten vorgenommen wird. Im Vordergrund steht insbesondere Ischias; aber auch Trigemini-, Occipital-, Brachialneuralgien u. a. machen keine Ausnahme. Sowohl die sensiblen als auch rein motorische Neurone können betroffen sein, so daß Bilder ähnlich wie die spinale Muskelatrophie zur Entstehung gelangen können (vgl. auch SLAUCK). Dabei ist es auch in diesen Fällen wieder auffallend, wie oft andere Teilbedingungen bei der Auslösung der Erkrankungen eine mitbestimmende Rolle spielen. Bei den sensiblen Neuritiden sind es äußere

Faktoren, wie Abkühlung, Durchnässung, Zugluft, die im Entstehungskomplex oft enthalten sind. In anderen Fällen sind Überanstrengungen von mitbestimmender Bedeutung vor allem für die Lokalisation der Nervenerkrankung. Für die Ischias sind diese Verhältnisse nur zu bekannt, trotzdem heilen solche Neuritiden nach der Herdsanierung völlig aus. Um so unverständlicher ist, daß an die Herdinfektion gerade bei Ischias heute immer noch nicht genügend gedacht wird.

So wurde bei einem Kranken aus unserem Beobachtungsgut eine schwere Ischias von 12 verschiedenen Ärzten mit den bekannten hydriatischen Prozeduren, Schwitzkuren, mit Bädetherapie und den üblichen Einspritzungen, kurzum mit allen örtlich und allgemein angreifenden Mitteln über Jahre ohne den geringsten Erfolg behandelt. Nur die Tonsillen waren noch niemals eingehend untersucht worden. Sie entleerten auf Druck reichlich rahmigen Eiter, ohne daß der Patient angeblich jemals besondere Halsbeschwerden gehabt hatte. Die Tonsillektomie führte — nach vorübergehender, schwerer Exacerbation 3 Tage nach der Tonsillektomie — zur vollständigen, über Jahre anhaltenden Beseitigung des schweren Ischiasleidens.

In gleicher Weise sollten Trigeminus-, Intercostal- u. a. sensible Neuralgien wie jede andere *Form der Neuritis* stets zur genauen Fahndung nach entzündlichen Herden veranlassen, wobei selbstverständlich das Suchen nach anderen toxischen Einwirkungen nicht vernachlässigt werden darf. Die Annahme solcher anderer Wirkungen, oft beruflicher Art, darf aber die Bewertung fokaler Einflüsse nicht herabsetzen, wie das gerade bei vermeintlichen Berufsschädigungen nicht ganz selten geschieht.

So wurde uns ein Zahnarzt mit einer neuritischen Atrophie der Daumen-Kleinfingerballen- und kleinen Handmuskulatur der rechten Hand zugesandt mit der Frage, ob eine Berufsschädigung durch Blei, Quecksilber oder Arsen vorliegen könnte. Das Krankheitsbild, bei dem schon Entartungsreaktionen und fibrilläre Zuckungen in der erkrankten Muskulatur vorlagen, sah aus wie eine beginnende spinale Muskelatrophie. Ein Blick in den Mund, in dem unter Kronen und Brücken ein Trümmerfeld von eiternden Wurzeln in Erscheinung trat, deckte die Genese schlagartig auf, zumal andere Symptome einer Metallvergiftung fehlten. Es war erschreckend und beschämend, in welchem trostlosen Zustande dieses Gebiß eines Zahnarztes sich befand, der infolge der Muskelatrophie seiner rechten Hand nicht einmal mehr die Extraktionszange führen konnte und berufsunfähig geworden war. Die Zahnsanierung brachte im Verlaufe eines Vierteljahres volle Heilung und Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit.

Außer der Tragikomik dieses Erlebnisses ist an ihm die auch sonst oft beobachtete Tatsache wichtig und interessant, daß die fokale Schädigung sich in jenen Muskelgebieten isoliert auswirkte, die infolge des Berufs die stärkste Beanspruchung erfahren hatten. Ein eindrucksvolles Beispiel für die lokalisationstheoretische Bedeutung der Beanspruchung für die F.I.

Zu den häufigen Folgen der F.I. gehören die *Myalgien*, die nach unserer heutigen Auffassung ja nur eine bestimmte Lokalisation der rheumatischen Infektion darstellen. Auch bei ihnen spielen Zugluft, Erkältungen, Durchnässungen u. a. eine auslösende Rolle. Herdsanierung bessert oft schlagartig jede Neigung zu solcher Anfälligkeit, ja vielfach bedeutet das Vorhandensein oder die Neigung zu muskeltumorähnlichen Erscheinungen geradezu das Signal zur Suche nach dem Herd, dessen Auffindung gleichzeitig den therapeutischen Erfolg einschließt.

Seltener haben gewisse *Hauterkrankungen allergischer Natur* Beziehungen zur Wirksamkeit eines Fokus. Doch sieht man hartnäckige *Ekzeme*, *Urticaria*, das *QUINCKESche Ödem* zuweilen verschwinden, wenn die Herdsanierung stattgefunden hat. Auch das *Erythema nodosum*, das bekanntlich der rheumatischen

Infektion sehr nahe steht, findet sich nicht ganz selten beim Vorliegen einer fokalen Infektion.

Wir selbst sahen einen Fall, bei dem die Entfernung der chronisch vereiterten Tonsillen eine wesentliche Besserung, aber keine Heilung des Krankheitsbildes brachte. Erst die radikale Sanierung des Gebisses, das an mehreren Stellen Granulome aufwies, führte nach und nach zur völligen Heilung.

Eine offenbar nicht allzu seltene Lokalisation der F.I. stellen die Augen dar. *Iritiden, Iridocyclitiden, Chorioiditiden usw.* sind von vielen Autoren bereits als fokal bedingt beschrieben worden und konnten nach Herdsanierung teilweise auffallend schnell geheilt werden. Dem Direktor der Universitäts-Augenklinik in Breslau, Herrn Prof. Dr. DIETER, verdanken wir selbst die Kenntnis von Herdbildungen im Netzhaut-Aderhautbereich bei Fokalinfektionen, die nach einer Sanierungstherapie mehr oder weniger schnell heilbar sind, bei längerem Bestehen aber auch irreparable Gesichtsfeldausfallserscheinungen zurücklassen können. Bei diesen Fällen werden zwei Arten von Bildern beobachtet: Einerseits kleine Herdbildungen, die von der Choriocapillaris ausgehen, sich gegen die Netzhaut entwickeln und sektorförmige Gesichtsfeldausfälle erzeugen, die, da es sich in der Netzhaut lediglich um eine ödembedingte Schädigung der Faserschicht handelt, nach Schwinden des Netzhautödems zurückgehen können. Diese Erkrankung wird von DIETER als Retinochorioiditis bezeichnet. Diese Herde machen den Eindruck echter septischer Metastasen, sie sind praktisch regelmäßig peripapillär angeordnet und von der Größe einer halben Papille. Andererseits gibt es Herdbildungen größeren Ausmaßes, die vorwiegend oder nur in der Netzhaut gelegen sind, viel seltener als die ersteren auftreten und nicht das Bild von Metastasen erkennen lassen. Vielmehr handelt es sich hierbei um rein entzündliche Netzhautödeme mit entsprechenden Gesichtsfeldausfällen vom Typ der Retinitis hyperergica. Die Tatsache, daß beide Erkrankungen nach Entfernung der Herde restlos abheilen können, berechtigt ihre Zuteilung zur F.I.

Wir würden diese Lokalisationen nicht besonders herausheben, wenn sie uns nicht klarer, als wir das an inneren Organen erkennen können, fast anatomisch genau zu zeigen scheinen, daß bei der F.I. in der Tat zwei Arten von Sekundärerkrankungen pathogenetisch möglich sind, *die bakteriell metastatische Entstehung* und *die hyperergisch entzündliche*. Wenn auch in den Bildern der Chorioretinitis und der Retinochorioiditis die Bakterien im Sekundärherd nicht direkt nachgewiesen wurden, so muß doch die Ähnlichkeit solcher Herde mit bakterienembolischen Bildungen pyämischer Provenienz diesen Entstehungsmechanismus wenigstens zur Diskussion stellen; auf der anderen Seite ist die rein entzündliche Genese der Retinitis als hyperergische Gewebsreaktion durchaus naheliegend. Die früher diskutierte Frage, ob bei der F.I. bakterielle Metastasen oder hyperergische Reaktionen zum Auftreten der Sekundärerkrankungen Anlaß sind, würde also nach diesem fast anatomisch genau sichtbaren Test der Augenkrankungen dahingehend zu beantworten sein, daß beide Formen der Pathogenese möglich sind und daß nicht, wie wir früher schon darlegten, das Entweder-Oder, sondern, wie so oft in der Medizin, das Sowohl-Als-Auch den wahren Ablauf biologischer Erscheinungen allein zu erklären vermag.

Schließlich sei noch eine weitere Beobachtung erwähnt, die wir ebenfalls Herrn Prof. DIETER verdanken, und die wegen ihrer Seltenheit Interesse verdient.

Es handelt sich um eine ausgedehnte entzündliche Netzhautablösung bei einem Patienten in mittleren Jahren, deren Prognose nach augenärztlichen Erfahrungen als völlig infaust zu bezeichnen ist. Die Tonsillektomie und die nachfolgende Vaccinierung mit aus der Tonsille gezüchteten Influenzabacillen, gegen die der Patient mit einer Cutanreaktion ansprach, führte im Laufe von knapp 8 Wochen ein völliges Anlegen der Netzhaut herbei und ließ bei dem hochgradig amblyopen Auge die Wiederherstellung voller Sehschärfe erreichen.

Von den Erkrankungen, deren Zugehörigkeit zur H.I. heute durchaus noch strittig ist, sollen zum Schluß noch *gewisse Magen-Darmleiden* erwähnt werden. ROSENOW hat, besonders im Hinblick auf seine Tierversuche, das runde Magengeschwür mit der F.I. in Verbindung gebracht. Wenn wir auch gegen seine tierexperimentelle Beweisführung größte Bedenken haben, so ist doch andererseits nicht zu leugnen, daß beim Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwür hyperergische Reaktionszustände eine Rolle spielen können. Wie wäre sonst der Fall v. BERGMANNs zu erklären, bei dem unmittelbar nach einer zweiten Injektion von Tetanusserum ein akutes Ulcus auftrat, während gleichzeitig an der Haut eine Serumurticaria abließ! Allergische Geschehnisse sind, wie wir sehen, bei der Appendicitis von nicht geringer Bedeutung; es gibt allergische Reaktionen der Darmschleimhaut nach Sensibilisierung durch Pferdeserum (KAISERLING, FISCHER). Die Colitis ist oftmals allergischen Ursprungs. V. ALBERTINI sah in 30% aller Fälle von Bronchiektasen *Ulcera peptica ventriculi* oder *duodeni*. VEIL hält das *Ulcus ventriculi* für fokalbedingt, wengleich die von ihm beigebrachten Belege nicht ohne weiteres überzeugend sind. Auch wir sind der Ansicht, daß die Sensibilisierung, und damit die Überempfindlichkeit, für die Entstehung gastritischer, enteritischer und vor allem auch ulceröser Veränderungen des Magen-Darmkanals, und zwar auch für die Entstehung des *Ulcus rotundum*, von Bedeutung sein können.

Zum Schluß sei nur mit wenigen Worten noch einer *Reihe von hämorrhagischen Diathesen* gedacht, die sowohl in Abhängigkeit von Thrombopenien als auch infolge von Capillarschädigungen auf dem Boden einer F.I. entstehen oder doch unterhalten und verstärkt werden können.

Im Rahmen dieser Darstellung konnten nur die wichtigsten und bekanntesten Erkrankungen besprochen werden, die bei der F.I. vorkommen. Wir haben den Kreis möglichst eng gezogen und nur jene Erkrankungen dargestellt, bei denen die F.I. in der Ätiologie heute allgemein anerkannt wird. Wie schon die aus der Augenheilkunde gewählten Beispiele erkennen lassen, gibt es sicherlich noch andere Störungen, deren Zusammenhang mit einem Fokus möglich oder gar wahrscheinlich ist. Den Kreis der fokalen Erkrankungen aber so zu erweitern, wie das von manchen Seiten geschieht, geht über die Grundlagen gesicherter Beobachtungen weit hinaus und erscheint uns vorläufig noch nicht spruchreif. Es kann für die Lehre von der F.I. und ihre Segnungen, die sie gebracht hat, nur günstig sein, wenn man ihr kritisch gegenüber steht, denn ihre Übertreibung hat schon einmal für viele Jahre ihre Kenntnis nahezu ausgelöscht. Trotzdem sind wir verpflichtet, bei jedem Leiden auf das Vorhandensein fokaler Entzündungen gewissenhaft zu achten, einerseits um in der Forschung dieser ungeheuer verbreiteten Volksseuche voranzukommen und andererseits, weil bei vielen, nicht direkt fokal bedingten Leiden die Wirksamkeit eines Fokus, wie STAHL sich ausdrückt, „das Zünglein an der Wage“ darstellt, das den Ausschlag für den Krankheitsverlauf gibt.

F. Die Therapie.

Die Behandlung der fokalbedingten Krankheiten kann konservativ und chirurgisch sein. Bei infizierten Zähnen und Tonsillen, deren Entfernung in der Regel eine verhältnismäßig einfach zu bewerkstellende Angelegenheit ist, wird die chirurgische Maßnahme die häufigere sein.

Die *konservative Therapie* bedient sich verschiedener Wege, von denen oftmals mehrere gleichzeitig beschritten werden. Einmal wird versucht, die Erreger am *Herd* zu *beseitigen* bzw. ihre Funktion herabzusetzen, zum anderen richten sich die Bestrebungen darauf, die *Abwehrkraft des Organismus* zu *steigern*.

Die konservative Behandlung des Fokus besteht bei den Tonsillen in verschiedenen Maßnahmen. Die Tonsillen können abgesaugt werden, um die Entfernung der schädlichen Bakterien und Giftstoffe nach Möglichkeit zu erreichen. Das *ROEDERSche Absaugverfahren* befriedigt oftmals sehr wenig. Das ist verständlich. Liegen doch die Bakterien und ihre Gifte nur allzu häufig im Innern oder in der Nachbarschaft der Tonsillen, abgeschlossen von der Mundhöhle. Eine täglich geübte Absaugung wird daher lediglich die mit der Mundhöhle in Verbindung stehenden Räume der Tonsillen reinigen können, nicht aber die im Innern vorhandenen, von der Mundhöhle abgeschlossenen Herde, beeinflussen. Es besteht sogar die Möglichkeit, daß die mechanischen Manipulationen an der Tonsille zu einem Aufflackern und zu einer erneuten Streuung des Prozesses führen. Das Absaugverfahren stellt somit, wie wir an Hand eigener zahlreicher Beobachtungen feststellen konnten, keine Maßnahme dar, die uns in der Therapie der fokalen Infektion entscheidend vorwärts bringt.

Von konservativen Verfahren kommt weiter die Behandlung der chronisch entzündeten Mandel durch *desinfizierende Maßnahmen* in Frage. Hier steht vielleicht die sog. „chronische Kochsalztherapie“ am meisten im Vordergrund. Sie besteht darin, daß der Kranke täglich mehrfach mit einer nicht übermäßig hochkonzentrierten Lösung von Kochsalz gurgelt, um damit eine gewisse Desinfektion und Ausspülung der Tonsillen zu erzielen. Auch andere Desinfizientien, wie z. B. Chinisol- oder Silberlösung, können zur täglichen Desinfektion benützt werden. Die chronische Kochsalztherapie stellt bei sehr leichten Fällen oder dann, wenn aus irgendwelchen Gründen die Fokalsanierung noch nicht vorgenommen werden kann oder soll, eine sehr zweckmäßige Maßnahme dar. Es gilt aber für sie das Gleiche wie für das eingreifendere Absaugverfahren: auch mit Hilfe der Spülung durch Desinfizientien ist es unmöglich, die in der Tiefe liegenden, von der Mundhöhle abgekapselten Herde zu erreichen.

Die Behandlung der chronischen Tonsillitis durch tägliches *Ausdrücken der Mandelpröpfe* scheint uns wenig angebracht. Wie wir bereits in einem früheren Kapitel darlegten, provozieren die mechanischen Manipulationen an den Tonsillen nicht selten den Herd und sind daher imstande, das Krankheitsbild der F.I. zu verschlimmern. Dieses Verfahren muß daher abgelehnt werden.

Bei den Zähnen könnte man, ebenso wie bei den Tonsillen und anderen Herden, durch *Behandlung mit Kurzwellentherapie* nach SCHLIEPHAKE den Versuch einer günstigen Beeinflussung der Herde machen. Aus der von GUTZEIT und KÜCHLIN angegebenen Provokationsmethode mit Kurzwellen geht hervor, daß die vorübergehende Kurzwellendurchflutung eines Herdes Veränderungen im Bluteiweißbild hervorruft, welche auf das Eintreten von Abwehrmaßnahmen des Körpers schließen lassen. Während die einmalige Durch-

flutungen im Sinne einer gewissen Aktivierung des Herdes wirken kann, sind vielleicht häufig wiederholte imstande, durch Mobilisierung der Abwehrkräfte des Organismus eine Isolierung des Herdes und damit eine Ausheilung der allgemeinen Erkrankung hervorzurufen. Die Erfahrungen über diese Methode sind zu gering, um ein endgültiges Urteil zu erlauben. Es erscheint uns aber sicher, daß man damit lediglich eine Konservierung des Herdes erreichen würde, ohne daß dieser selbst endgültig verschwindet. Besonders bei den Zähnen, aber auch Tonsillen, besteht immer wieder die Möglichkeit des Nachschubs neuer Bakterien aus der Mundhöhle und auch aus dem Organismus (ASCOLI). Änderungen der Abwehrlage des Organismus (durch interkurrente Krankheiten, falsche Ernährung, Erkältung usw.) sind imstande, die Resistenz des Organismus herabzusetzen und damit eine neue Streuung des Herdes zu ermöglichen. Eine derartige Therapie kann man daher nicht als genügend sicher bezeichnen.

Von seiten verschiedener Zahnärzte (WALKHOFF, WANNENMACHER u. a.) wird immer wieder mit besonderem Nachdruck betont, daß *eine lege artis durchgeführte Wurzelbehandlung* imstande sei, ein Granulom an der Wurzelspitze günstig zu beeinflussen, ja unter Umständen die Resorption des Granuloms zu erreichen. Die Ansichten der Zahnärzte über diese Sanierungsaussichten scheinen geteilt zu sein. Hier mag nur auf diese Möglichkeit hingewiesen und betont werden, daß es das Ziel der konservierenden Zahnheilkunde sein muß, den Organismus in seinem Heilungsbestreben so zu unterstützen, daß auch ohne chirurgische Maßnahmen, wie Wurzelspitzenamputation oder gar Zahnextraktion, eine Beseitigung des Herdes erreicht, bzw. die Entstehung eines Herdes überhaupt verhindert wird. Bei der Alveolarpyorrhöe ist die Verhinderung der Infektion und damit die Herdentstehung offenbar leichter zu erreichen als bei den versenkten Herden; deshalb wird hier die konservierende Behandlung in jedem Fall die Oberhand behalten. Auch die Pulpitis ohne stärkeres Fortschreiten in das Paradentium ist wohl in erster Linie Sache der konservierenden Therapie.

Daß die *sog. Kappung der Mandeln* eine *völlig unzulängliche Maßnahme* darstellt, ja unter Umständen durch Schaffung von Verschielungen und Verwachsungen die Einnistung und Fixierung der in der Tiefe liegenden Tonsillenherde nur noch fördert, ist leider noch nicht genügend bekannt. Eine derartige Maßnahme zur Therapie der fokalen Infektion muß daher, ebenso wie die Schlitzung der Mandeln, die zu ähnlichen Verschwartungen führt, abgelehnt werden.

Die *Spülung chronisch erkrankter Nebenhöhlen* ist von entscheidender Bedeutung für die Säuberung eines Herdes. Wann bei der Therapie chronischer Infekte der Nebenhöhlen die chirurgische Ausräumung indiziert ist, ist Sache des Facharztes. Die Erfolge gerade der chirurgischen Anheftung derartiger Nebenhöhlenherde scheinen, wie SLAUCK hervorhebt, nicht gerade übermäßig überzeugend zu sein. Die Therapie der Nebenhöhleninfektionen, von denen eine fokale Wirkung ausgeht, ist nicht immer befriedigend. Es scheint, daß die konservativen Maßnahmen hier zunächst genügend erschöpft werden sollten, ehe man zur chirurgischen Intervention schreitet. Die Entscheidung über die Therapie liegt selbstverständlich beim Facharzt.

Zu den konservierenden Maßnahmen haben wir fernerhin die *Röntgenbestrahlung der Herde*, und insbesondere der zugehörigen beteiligten Drüsen, zu rechnen. DUES berichtet über sehr gute Erfolge. Er fand in 85% der Fälle eine Heilung der chronisch-rezidivierenden Angina. Ob allerdings auch die

F.I. heilt, ist eine ganz andere Frage. Das ist aber das Entscheidende. Auch MEIER hat kürzlich über Erfolge berichtet, während JUNG auf Grund pathologisch-anatomischer Nachuntersuchungen röntgenbestrahlter Tonsillen völlig negative Resultate sah. Er stellte fest, daß nach der Röntgenbestrahlung noch schwerste pathologisch-anatomische Veränderungen in den Tonsillen vorhanden waren. Die Ansichten über den Wert der Röntgenbestrahlung der erkrankten Tonsillen sind also durchaus geteilt. Auch wir stehen dieser Methode der Herdsanierung skeptisch gegenüber.

Häufiger wird die *Röntgenbestrahlung der zugehörigen Drüsen im Verein mit der chirurgischen Herdsanierung* angewandt. Beim Bestehenbleiben schmerzhafter, vergrößerter Drüsen im Abflußgebiet des fokalen Lymphstromes empfiehlt sich eine Röntgenbestrahlung der veränderten Drüsen, wenn die Ausheilung der F.I. trotz der chirurgischen Herdsanierung nicht eintritt. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit, daß die regionären Drüsen selbst zum Herd geworden sind und auch nach der Entfernung der primären Herde von sich aus die weitere Aufrechterhaltung der F.I. unterhalten. In derartig gelagerten Fällen kann die Röntgenbestrahlung der Drüsen durchgeführt werden. Wir pflegen auf die Drüse mehrfach 30% der H.E.D. zu applizieren.

Diese Behandlung hat aber auch nur geringe Erfolgsaussichten. In einem Fall einer extrasystolischen Arrhythmie, bei der die Tonsillektomie versagte, konnte mit einer gewissenhaft durchgeführten Röntgentherapie keine Besserung des Herzbefundes erzielt werden. Interessant war die Beobachtung, daß die Kurzwellenprovokation des Tonsillenbettes sowohl vor als auch nach der Röntgenbestrahlung eindeutige Steigerungen der Blutsenkungsgeschwindigkeit zur Folge hatte.

Weitere konservierende Maßnahmen zielen auf eine *Änderung der allgemeinen Abwehrlage des Organismus* ab. Aus früheren Ausführungen geht hervor, von welcher überragenden Bedeutung der Zustand des Organismus ist, der den fokalen Infekt in sich trägt. Deshalb sind alle Maßnahmen, welche die Abwehrkraft des Organismus steigern, geeignet, den Herd abzuriegeln und das Auftreten von Streuungen zu verhindern, oder doch zumindest einzuschränken. In diesem Sinne wird eine *Änderung der Lebensweise* von großer Bedeutung für die Abwehrlage des Organismus werden können. *Verhütung von Erkältungen, optimale Ernährung*, die sich besonders auch auf die Vitaminversorgung des Organismus bezieht, *Fernhaltung von Schädlichkeiten*, wie z. B. des Nicotins bei fokalbedingten Gefäßschäden, *geistige und körperliche Ausspannung* usw. können von allergrößter Bedeutung für die Gestaltung des Abwehrkampfes sein. Auch dann, wenn die Fokalsanierung durch chirurgische Intervention stattfindet, dürfen diese allgemeinen Maßnahmen auf keinen Fall übersehen werden, zumal wir wissen, daß irgendwelche Reizungen im Fokalbereich zu neuer Aktivierung des ganzen Prozesses führen können. Da z. B. fokalbedingte Herzstörungen bei körperlicher Betätigung verstärkt werden können, ist die *Vermeidung von körperlichen Anstrengungen, Sport u. dgl.* eine unbedingte Voraussetzung für die Ausheilung derartiger Schädigungen (vgl. v. NEERGARD). Die Schonung der Niere bei fokalbedingten Nierenerkrankungen, d. h. also die Fernhaltung von besonderen Belastungen der Niere, die die Sekretions- und Verdünnungsleistung beanspruchen, sollte im Stadium der Ausheilung fokalbedingter Nierenstörungen beachtet werden. Die Ruhigstellung frisch entzündeter Gelenke oder akut geschädigter Muskeln und Nerven soll angestrebt werden, wenn gleichzeitig gegen den Herd vorgegangen wird. Auf der anderen Seite wird beim Vorhanden-

sein mehr chronischer Veränderungen, etwa an den Gelenken, geradezu eine vorsichtig dosierte Bewegungstherapie nötig sein, um Versteifungen zu verhindern. Es versteht sich von selbst, daß die allgemeinen Maßnahmen in die spezielle Therapie derartiger Erkrankungen eingebaut werden müssen.

Besondere Erwähnung bedarf ein Verfahren, das bereits von ROSENOW propagiert und offenbar auch gelegentlich mit Erfolg angewendet worden ist, nämlich die *Vaccinetherapie der fokalen Infektion*. Diese Behandlung geht von dem Gedanken aus, daß die Applikation einer aus dem Herd hergestellten Vaccine den Organismus allmählich in den Stand setzt, durch Anregung offenbar spezifischer Abwehrkörper der fokalen Infektion Herr zu werden. Mitunter wird die Vaccinebehandlung auch durch eine polyvalente Streptokokkenvaccine durchgeführt, von dem Gedanken ausgehend, daß die Streptokokken im Herd in der Regel die entscheidende Rolle spielen. Wir selbst besitzen keine Erfahrungen mit dieser Behandlungsmethode, verweisen aber auf die z. B. von BERGER angegebenen guten Erfolge. Theoretisch sind diese schwer verständlich, aber mit der Annahme der Festigung des Herdwalls möglicherweise erklärbar. KUTSCHERA-AICHBERGEN, der in einigen Fällen von F.I. die Tuberkelbacillen als Herdkeime anschuldigt, fand bei der Injektion von Tuberkulin in derartigen Fällen häufig erhebliche Reaktionen am Herd und an den sekundär erkrankten Organen, eine Tatsache, die im Hinblick auf die Erfolgsaussichten der Vaccinetherapie zu denken geben sollte. Neben der Behandlung mit spezifischen oder polyvalenten Vaccinen kommt auch die *Verabfolgung von Eiweißstoffen*, wie z. B. Caseosan, Aolan usw. in Frage. Wir haben aber auch gegen diese Behandlungsmethode aus oben dargelegten Gründen gewisse Bedenken (Parallergie). Schonender und günstiger mag die *Behandlung mit Eigenblutinjektionen oder mit Bluttransfusionen* sein. Alle diese Methoden sind vielleicht geeignet, nach erfolgter chirurgischer Sanierung die Heilungstendenz des Organismus zu unterstützen, daß sie aber allein ohne Herdsanierung erfolgversprechend sind, halten wir für völlig ausgeschlossen. Wir glauben aber, daß derartige Maßnahmen, wenn sie nicht *außerordentlich vorsichtig* und *zurückhaltend* gehandhabt werden, in manchen Fällen den Prozeß eher provozieren und Fernherde zur Aufflackerung bringen, als die Heilung begünstigen werden.

An der Spitze der Therapie der F.I. steht die chirurgische Ausräumung der Herde (VOSS, VOGEL u. a.). Ist eine chronische Tonsillitis mit Wahrscheinlichkeit als Streuherd diagnostiziert, so empfiehlt sich die radikale chirurgische Entfernung beider Tonsillen. MOSER empfiehlt neuerdings die Elektrokoagulation und berichtet über dieselben guten Erfolge wie bei der Tonsillektomie. Nach seinen Angaben ist die Koagulation einfacher auszuführen, für die Kranken weniger eingreifend und weniger gefährlich. Schädigungen, insbesondere Trockenheit im Halse, Halsbeschwerden und „Erkältungskrankheiten“, wie sie nach der Ektomie gelegentlich auftreten (HABEDANK), sollen nach Koagulation nicht beobachtet worden sein. Bei den Zahnherden kommt die Amputation der Wurzelspitze und damit die Entfernung des Herdes in Frage, wenn es sich um Vorderzähne einschließlich der Prämolaren handelt. Ist dies nicht möglich, oder im gegebenen Falle nicht zweckmäßig, so muß unter Umständen der Zahn geopfert werden. Dem Zahnarzt muß es überlassen werden, welches Vorgehen ihm am richtigsten erscheint. Das Ziel ist und bleibt die vollständige Entfernung des Herdes. Das etwaige chirurgische Vorgehen bei den übrigen, selteneren

Herden, wie den Nebenhöhlen, den Adnexen, der Prostata, der Gallenblase, der Appendix, den Geschoßsplittern oder den Bronchiektasen, muß dem Operateur in jedem Einzelfall überlassen werden. Er entscheidet auch über die Methodik der Intervention.

Außerordentlich häufig sieht man *in den ersten Tagen nach der chirurgischen Sanierung Reaktionen des Organismus* auftreten, die auf eine vorübergehende neue Aktivierung der Fernherde hinweisen. Abgesehen von den zu erwartenden Verschiebungen des Blutbildes und der Blutsenkungsreaktion und von Temperatursteigerungen, kommt es nicht selten zu schmerzhaften Sensationen im Bereich der sekundär erkrankten Organe. Angina pectoris-Beschwerden verstärken sich, zuweilen begleitet von typischen Veränderungen des Elektrokardiogramms. Überleitungsstörungen des Herzens werden verstärkt, Extrasystolen treten erneut in Erscheinung, Gelenkbeschwerden nehmen zu, Schwellungen der Gelenke kommen vorübergehend oder für längere Zeit zur Beobachtung. Bei Nephritis steigt die Eiweißausscheidung im Harn an. Erythrocyten und Zylinder treten erneut auf oder werden vermehrt ausgeschieden. Der Blutdruck, als wichtigstes Symptom der Glomerulonephritis, erfährt einen Anstieg oder wird überhöht. Nervenschmerzen erfahren eine erhebliche Verstärkung. Diese Exacerbationen sind im allgemeinen ohne Belang, sie stören den Heilungsverlauf selten. Gelegentlich aber sind sie auch ernsterer Natur und können recht langwierige Rezidive einleiten. So sahen wir in einigen Fällen von Nephritis nach der Herdsanierung erhebliche zusätzliche Nierenschädigungen auftreten. In einem Falle entwickelte sich aus einer Herdnephritis eine diffuse Glomerulonephritis, im anderen Fall traten bei einer diffusen Glomerulonephritis Niereninsuffizienzerscheinungen auf. Gelegentlich treten nach Zahnextraktionen Schüttelfröste auf, in einem Fall sahen wir sie an zwei aufeinander folgenden Tagen in Erscheinung treten. Sie sind wohl die Folge von Bakteriämien und dürften wegen der Gefahr der Sepsis nicht ganz ungefährlich sein. Aber solche Komplikationen sind glücklicherweise sehr selten. Vielleicht kann man sie vermindern, wenn man regelmäßig Prontosil prophylaktisch verabreicht. Das müßte jedoch schon vor der operativen Intervention geschehen und wird in der Tat von einigen Autoren empfohlen (STOLTE). Es ist wichtig, daß der Arzt, der einem Kranken die chirurgische Sanierung anrät, diese Nachreaktion kennt, um den Patienten vorher von der Möglichkeit eines vorübergehenden erneuten Aufflackerns oder einer Verstärkung der Beschwerden unterrichten zu können. Eine derartige Reaktion kann durchaus in dem Sinne gewertet werden, daß der entfernte Herd die Ursache der F.I. war, da seine Aktivierung (durch den operativen Eingriff) charakteristische Fernwirkungen hervorrief. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß es sich um den einzigen Herd gehandelt hat. Wenn wir an die ASCOLISCHE Lehre von der Anakorese denken, so müßte eine genaueste Nachuntersuchung der etwa noch im Körper zurückgebliebenen Herde erfolgen, da durch den operativen Eingriff eine sekundäre Aktivierung etwa noch vorhandener, vorher vielleicht stummer Herde hervorgerufen werden könnte. In der Praxis wird der weitere Verlauf der Erkrankung lehren, ob durch die Sanierung des betreffenden Herdes wirklich die Beseitigung der fokalen Infektion eingetreten ist. Es ist deshalb unbedingt notwendig, daß fokalsanierte Patienten in den nächsten Wochen und Monaten weiter genau beobachtet werden, um den Erfolg der Sanierung festzustellen oder neu aufgetretene oder übersehene Herde später noch anzugehen.

Bei einer nicht geringen Anzahl von Kranken unseres Beobachtungsgutes führte die Sanierung eines oder mehrerer Herde vorübergehend zum Erfolge, während später das Leiden erneut zum Ausbruch kam. In derartigen Fällen konnte man dann bei nochmaliger sorgfältiger Absuchung der in Frage kommenden Gebiete oft oder wieder einen Herd finden, dessen Sanierung dann die endgültige Heilung herbeiführte.

Es gibt keinen schlüssigeren Beweis für das Vorliegen einer fokalen Infektion als den, daß die Herdsanierung zur Beseitigung der krankhaften Erscheinungen führt.

Schluß.

Wir können unsere zusammenfassende Darstellung der F.I. nicht abschließen, ohne noch einmal jenes Mannes zu gedenken, dem es zuerst gelungen ist, mit genialer Konzeption die klinischen Zusammenhänge zwischen Herd und zahlreichen Sekundärkrankheiten klar zu erkennen.

Es war HANS PÄSSLER (1869—1938), der Kliniker und Arzt, der mit dieser Zusammenschau ein großes Krankheitsgebiet ätiologisch zu klären ein bleibendes Verdienst sich erworben hat. Das Jahr 1909 mit PÄSSLERS Referat auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin stellte gewissermaßen das Geburtsjahr für Lehre und Forschung auf dem Gebiet der F.I. dar. Wie groß inzwischen das Interesse für diese Erkrankung und ihre Bedeutung für die praktische Medizin geworden ist, geht daraus hervor, daß die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin innerhalb eines Zeitraumes von 9 Jahren dieses Thema zweimal: 1930 und 1939, zur Grundlage einer großen Aussprache gemacht hat. Zwar steht die heute kaum mehr übersehbare Zahl der Veröffentlichungen über dieses Gebiet in einem gewissen Mißverhältnis zu den Ergebnissen der zahlreichen Forschungen, und doch ist heute eine gewisse Klärung der widersprechenden Ansichten eingetreten, eine Klärung, die im großen und ganzen PÄSSLER recht gegeben hat und immer deutlicher aufgezeigt hat, daß die Fokalinfection neben den großen Volksseuchen: Lues, Tuberkulose und Carcinom nicht nur bestehen kann, sondern eine weit größere Bedeutung für unsere Volksgesundheit hat als diese. Wenn wir nun die Tatsache in Erwägung ziehen, daß der jährliche Zugang an Rheumatikern zu den Krankenkassen und der durch ihn bedingte Arbeitsausfall den Abgang an Arbeitskraft infolge Lues, Tuberkulose und Carcinom übertrifft, und wenn bedacht wird, daß der Rheumatismus zum allergrößten Prozentsatz seine Entstehung der F.I. verdankt, so wird die gesundheitspolitische Bedeutung der F.I. schlagartig klar. Nach einer Statistik der Berliner Polikliniken stehen jeweils 100 tuberkulosekranken Volksgenossen 388 Rheumakranke gegenüber. Diese Kenntnis verpflichtet. Sie verpflichtet zur schonungslosen Aufklärung der Ärzteschaft und der Zahnärzte über die Gefahr, die von seiten der F.I. der Volksgesundheit droht. Sie verpflichtet jeden Arzt, die leider immer noch bestehende Scheu vor der gewissenhaften Herdauffindung und der radikalen Herdsanierung zu überwinden und die in Laienkreisen immer noch vertretene Ansicht von den Schäden einer Tonsillektomie oder dem Unglück eines verlorenen Zahnes energisch zu bekämpfen. Eine Goldkrone und eine noch so formvollendete Brücke wiegt die Gefahren nicht auf, die von den unter ihnen gleichsam im Verborgenen wirkenden Kieferherden dem Träger dieser Kunstwerke ständig drohen. So ist die Suche nach dem Herde heute aus keiner

ärztlichen und zahnärztlichen Untersuchung mehr wegzudenken. Auf der anderen Seite aber muß auch auf diesem Gebiet der Medizin dem Grundsatz: „Vorbeugen ist besser als Heilen“ noch viel größere Bedeutung beigelegt werden. Wissen wir doch, wie schwer es ist, den richtigen Herd zu finden, wie große Eingriffe oft nötig sind, um eine Herdsanierung zu erreichen, wie viele Widerstände zu überwinden sind, eine solche Therapie wirklich umfassend durchzuführen, und wie oft alle diese Eingriffe doch schließlich versagen müssen, weil wir zu spät kommen. So ist die Vorbeugung der bessere Teil des Heilens. Wir kennen heute die große Bedeutung der Abwehrkräfte des Organismus für die Verhinderung der bakteriellen Infektion und damit auch für den Kampf gegen die F.I. Alles, was diese Abwehrkräfte steigert, beugt der F.I. vor. Es gilt, die Anpassungsfähigkeit des Organismus gegen seine Umgebung zu erhöhen. Der beste Weg hierzu ist die Gestaltung eines gesunden natürlichen Lebens. Nicht Schonung, sondern Übung, nicht Verzärtelung, sondern Abhärtung; Sonne, Wasser, Luft und Sport, das sind die besten Hilfen, das Angepaßtsein des Menschen an seine Umgebung zu erhalten und zu fördern. Wer, abgehärtet gegen Kälte und Zugluft, eine gute Regulation seiner peripheren Durchblutung besitzt, „erkältet sich nicht“ und bekommt keine Angina. Auch eine tonsillo gene F.I. kann sich bei ihm nicht so leicht entwickeln. Auf die große Bedeutung einer gesunden, ausreichend aus Frischkost bestehenden Ernährung für das Zahnsystem hat EULER seit Jahren aufmerksam gemacht. Die verheerende Ausbreitung der Zahncaries ist zu einem gut Teil Ernährungssünden der zivilisierten Welt zuzuschreiben. Möglichst unverkünstelte, grobe, an natürlichen Vitaminen reiche Nahrung verhindert die Caries und die Alveolarpyorrhöe. Beide sind die Vorläufer der F.I. So ist also auch die dentale F.I. eine Zivilisationsseuche, die durch Ernährungseinflüsse mitbedingt ist und durch eine gesunde natürliche Lebensführung verhindert werden kann. Wenn es dazu noch gelingt, eine Wurzelbehandlung zu finden, die die Keime vernichtet, statt sie zu konservieren, dann wird auch der dentalen F.I. wirksam vorgebeugt werden können. Die Ärzte hätten dann ihr Teil zu dieser Aufgabe getan. Doch leider ist das Problem nicht nur ein ärztlich-zahnärztliches, sondern vielleicht noch mehr ein wirtschaftliches. In einer Zeit, in der die Gesundheitsführung unseres Volkes einen so wichtigen Bestandteil der staatspolitischen Aufgaben darstellt, geht es nicht an, daß die Kostenträger für die ärztliche, zahnärztliche und Krankenhausbehandlung immer noch in ihrer Kurzsichtigkeit verharren, für unheilbare Krankheiten ein Vermögen auszugeben und für die Gebißsanierung nur begrenzte Verpflichtungen zu übernehmen. Es geht nicht an, der wirtschaftlichen Lage des Einzelnen das Risiko zuzuschieben, ob eine F.I. entsteht und dieser Einzelne um Jahre zu früh der Arbeitskraft des Volkes verloren geht. Die ständige und immer wieder überprüfte Gebißkontrolle sowie die frühzeitige, verantwortungsbewußt durchgeführte Sanierung aufgetretener Schäden muß endlich zur vordringlichen Aufgabe der Kostenträger werden. Sie würde der Gesunderhaltung besser dienen, als die Betreuung vieler Rheumatiker, von denen die Mehrzahl doch frühzeitig Invalide werden. Auch auf diesem Gebiet ist Vorbeugen besser als zu spät Handeln und nicht mehr Helfen können. Große Teile des Volksvermögens würden, richtig angesetzt, nicht Krankheiten heilen, sondern eine Unzahl von Krankheiten verhindern können. Das gilt sicherlich besonders für die Fokalinfektion!

XII. Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma¹.

Von

SVEN MOESCHLIN und KARL ROHR-Zürich.

Mit 37 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	723
I. Überblick über die bisherigen und heutigen Auffassungen zum Leukämieproblem	727
II. Eigenes Beobachtungsgut	730
1. Gruppierung unserer Leukämiefälle	731
2. Leukämie und Tumor	733
a) Zusammentreffen von Leukämien und Malignomen	733
b) Myelosen mit ausgesprochener Bildung von leukämoiden Tumoren	737
3. Beziehungen zwischen absoluter Leukämiezellenzahl und Milzgröße	761
4. Leber- und Lymphknotenbeteiligung	764
5. Die Rolle der Infekte	765
6. Zellmorphologie der akuten Myelosen	766
7. Morphologische Eigenschaften der Leukämiezellen im Sinne von Tumorzellen	770
8. Akute Myelosen mit ausgesprochener Differenzierungstendenz der Zellen und sog. Monocytenleukämie	777
9. Allgemeine Veränderungen des Blutbildes bei akuten Myelosen	784
10. Erythroleukämien und Erythrämien	787
11. Der zeitliche Ablauf einer akuten Myelose unter dem Gesichtspunkte eines metastasierenden Tumors	798
12. Myelosen mit Remissionen und ihre Differentialdiagnose gegen die Agranulocytosen und Aleukien	811
Zusammenfassung	819

Literatur.

- AHLBERG, P. G. u. N. G. NORDENSON: Akute Myelose und Agranulocytose. Fol. haemat. (Lpz.) **60**, 258 (1938).
- AIBARA: Nagoya J. med. Sci. **5 II** (1931). Zit. nach BOCK.
- ANDRES, A. H. u. P. J. SHIWAGO: Karyologische Studien an myeloischer Leukämie des Menschen. Fol. haemat. (Lpz.) **49**, 1 (1933).
- APITZ, K.: Die Leukämien als Neubildungen. Virchows Arch. **299**, 1 (1937).
- ARDASHNIKOW, S. N.: Hygiene **37**, 286 (1937).
- ARENDT, J. u. W. GLOOR: Resultate der Röntgenbestrahlung bei chronischen Leukämien. Strahlenther. **44**, 715 (1932).
- ARZT, L. u. H. FÜSS: Hauterkrankungen bei Leukosen und Leukoblastomen sowie verwandte Zustände. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8. Teil I. Berlin: Julius Springer 1929.

¹ Aus der Medizinischen Universitätsklinik, Zürich. Direktor: Prof. Dr. W. LÖFFLER.

- ASCHOFF: Persönliche Mitteilung.
- AUBERTIN, C.: Leucémie myéloïde chez les radiologistes. Bull. Soc. franç. Electrother. et Radiol. méd. **40**, 218 (1931).
- BANTI: Siehe NÄGELI.
- BARGMANN, W.: Über den Feinbau der Knochenmarkscapillaren. Z. Zellforsch. **11**, 1 (1930).
- BASERGA, A.: La mielosi eritremica acuta (Malattia di di Guglielmo). Bibliotheca „Haematologica“. Pavia 1938.
- BERNARD, J.: Polyglobulies et Leucémies provoquées par les injections intra-médullaires de GOUDRON. Paris: G. Doin & Cie. 1936.
- BOCCHINI: Zit. nach BASERGA.
- BOCK, H. E.: Zur Differentialdiagnose der myeloischen Leukämie. Z. klin. Med. **122**, 323 (1932).
- BONSDORF, B. v.: Ein Fall von atypischer Leukose mit multiplen tumorähnlichen Wucherungen. Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 426 (1937).
- BUENGLER, W.: Die experimentelle Erzeugung von Leukämien, aleukämischen Myelosen, Lymphadenosen und Lymphosarkom. Klin. Wschr. **1932 II**, 1982.
- BÜRGER, M. u. R. UIKER: Über leukämieartige Gewebsveränderungen nach Injektion von Gallensubstanzen. Klin. Wschr. **1937 I**, 334.
- BYKOWA, O.: Retikuloendotheliale Leukosen mit Affektion der Haut. Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 96 (1931).
- CURSCHMANN, H.: Über familiäre Leukämie. Klin. Wschr. **1936 I**, 185.
- DELORE et BERGAMANO: Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique. J. Méd. Lyon, 20. April 1928. Zit. nach BERNARD.
- DEUTSCH, V.: Die Bedeutung der Konstitution für die Entstehung der lymphatischen Leukämie. Mschr. Kinderheilk. **51**, 280 (1931).
- DUBINSKAJA, B. u. M. BAKALTSCHUK: Zur Frage über die Monocytenleukämie. Fol. haemat. (Lpz.) **50**, 97 (1933).
- EICHHORST, H.: Über Erkrankung des Nervensystems im Verlauf der Leukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **61**, 519 (1898).
- ENGELBRETH-HOLM, J.: Übersicht über die Leukoseforschung der letzten Jahre. Klin. Wschr. **1938 I**, 993.
- — Übersicht über die Leukoseforschung der letzten Jahre. Erg. inn. Med. **56**, 267 (1939).
- EVENSEN, O. K. u. H. SCHARTUM-HANSEN: Monocytenleukämie. Acta med. scand. (Stockh.) **96**, 129 (1938).
- FALCONER, E. H.: Instance of lymphatic leukemia following Benzol poisoning. Amer. J. med. Sci. **186**, 353 (1933).
- FIESCHI, A.: Forschungen über die Leukämien im Licht der ätiopathogenetischen Probleme. Erg. inn. Med. **51**, 394 (1936).
- FISCHER-WASELS: Allgemeine Geschwulstlehre. BETHES Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14/2. Berlin: Julius Springer 1927.
- FLEISCHHACKER, H. u. R. KLIMA: Beitrag zur Kenntnis des multiplen Myeloms. Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 5 (1937).
- FORKNER, C. E.: Leukemia and allied disorders. New-York: Macmillan & Co. 1938.
- FURTH, J.: Zit. nach ENGELBRETH. J. of exper. Med. **63**, 127 (1936).
- GENNARO, A. DE di A. GRAZIA: Sull'insorgenza di leucemie in topi trattati con idrocarburi policiclici oncogeni. Haematologica (Palermo) **18**, 707 (1937).
- GLOOR, W.: Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukämie. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 1096.
- GOODWIN, A. F.: Some new observations on AVER bodies in acute myelogenous leukaemia. Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 359 (1934).
- GOSAU, J.: Chronisch myeloische Leukämie mit Sepsis tuberculosa acutissima. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 271 (1934).
- GROAT, W. A.: Leukemias showing haploid Leukoblasts undergoing mitotic division in circulating blood. Amer. J. med. Sci. **185**, 624 (1933).
- T. C. WYATT, S. M. ZIMMER and R. E. FIELD: Acute basophilic Leukemia. Amer. J. med. Sci. **191**, 457 (1936).
- GUGLIELMO, G. DI: Le Eritremie (Mielosi eritremiche). Haematologica (Palermo) **17**, Fasc. VI (1926) u. IX (1928).

- HENNING, N.: Beobachtungen zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 538 (1936).
- HENSCHEN, C.: Über hochziffrige Eosinophilämien und Neutrophilämien usw. Dtsch. Z. Chir. **243**, 1 (1934).
- HERXHEIMER, G.: Über eine Myeloblastenleukämie mit geschwulstartigen Wucherungen besonders in der Haut. Virchows Arch. **254**, 613 (1924).
- HESS, W.: Atmung und Gärung bei der experimentellen Benzol-leukämie. Frankf. Z. Path. **47**, 522 (1935).
- HEWER, T. F.: Zit. nach ENGELBRETH. J. of Path. **45**, 383 (1937).
- HÜLSE, W.: Zur infektiösen Ätiologie der Leukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 667 (1931).
- HUEPER, W. C.: Leukaemoid and leukaemic conditions in whit mice with spontaneous mammary carcinoma. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 167 (1934).
- ISAACS, R.: Development of the myeloblast in chronic myelogenous Leukemia. Arch. of Path. **9**, 1298 (1930).
- JACKSON, H. J., G. P. ROBB and H. A. CURTIS: A case of acute leukemia with a five months remission. Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 30 (1931).
- — — Acute leukemia with remissions. Amer. J. Cancer. **26**, 194 (1936).
- JOACHIM, G.: Über Mastzellenleukämien. Dtsch. Arch. klin. Med. **87**, 437 (1907).
- JUGENBURG, A. u. K. TSCHOTSCHIA: Neue Ergebnisse zum Verständnis des Leukämieverlaufes. Strahlenther. **41**, 86 (1931).
- KATSUNUMA SEIZO: Intrazelluläre Oxydation und Indophenolblausynthese. Jena: Gustav Fischer 1924.
- KLIMA, R. u. H. SEYFRIED: Ungewöhnliche Krankheitsbilder bei myeloischer Leukämie und ihre Erkennung durch die bioptische K.M.-Untersuchung. Klin. Wschr. **1937 I**, 422.
- KORTEWEG, R.: Eine überimpfbare Leukosarkomatose bei der Maus. Z. Krebsforsch. **29**, 455 (1929).
- KRACKE, R. R. and H. GARVER: The differential diagnosis of the leukemic states. J. Amer. med. Assoc. **104**, 697 (1935).
- KREBS, C., H. C. RASK-NIELSEN and A. WAGNER: The origin of lymphosarcoma tosis and its relation to other forms of leukosis in white mice. Stockholm: P. A. Norstedt and Somer 1930.
- KRESS, H. v.: Die Leukämien im Rahmen allgemeiner pathologischer Probleme. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 359 (1934).
- KRUMMEL, E. u. R. STODTMEISTER: Über die klinische Beurteilung von Knochenmark und Blutbild. 3. Mitt. über sog. Monocytenleukämien. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 273 (1936).
- LAZZARO: Zit. nach BASERGA.
- LEVINE, V.: Monozytic leukemia. Report of 9 cases. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 305 (1934).
- LIGNAC, G. O. E.: Die Benzol-leukämie bei Menschen und weißen Mäusen. Krkh.forsch. **9**, 403 (1932).
- Die Benzol-leukämie bei Menschen und weißen Mäusen. Klin. Wschr. **1933 I**, 109.
- MCCOWEN, G. R. and H. B. PARKER: A case of acute eosinophilic Leukemia. J. roy. Nav. M. Serv. **18**, 131 (1932).
- MCDOWELL, E. C. and M. N. RICHTER: Mouse Leukemia. The rôle of heredity in spontaneous cases. Arch. of Path. **20**, 709 (1935).
- MCINTOSH, J.: On the nature of tumors induced in fowls by injection of tar. Brit. J. exper. Path. **14**, 422 (1933).
- MINOT, G. R. and R. ISAACS: Chronic myelogenous leukemia, age incidence, duration and benefit derived from irradiation. J. amer. med. Assoc. **82**, 1489 (1924).
- MORAWITZ, P.: Erblichkeit und Konstitution bei Leukämien. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1201.
- NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931.
- NIELSEN, J.: Chronic occupational ray poisoning, a discussion based on a case of leucemia in a radium worker. Acta radiol. (Stockh.) **13**, 385 (1932).
- NORDENSON, N. G.: Intravitale Studie der Knochenmarksretikulumzellen usw. Acta path. scand. (Københ.) **15**, 362 (1938).
- OLIVER, S. and B. KATZMANN: On the relationship between Leucocytosis and Leucemia. Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 289 (1938).

- OSGOOD, E. E. and W. C. HUNTER: Plasma cell leukemia. *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 369 (1934).
- PENATI: Zit. nach BASERGA.
- PETRI, S.: Über das familiäre Auftreten der Leukämie. *Acta path. scand. (Københ.)* **10**, 330 (1933).
- PICENA, J. P.: La biopsia de la medula osea. Edit. Ruiz, Rosario 1937.
- PLUM, P. and S. THOMSEN: Three cases of monocytic leukemia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **97**, 578 (1938).
- RIBBERT: Siehe NAEGELI.
- RIETTI, F.: Die akuten Leukämien. *Erg. inn. Med.* **54**, 411 (1938).
- RÖSSLE, R.: Bemerkungen zur vergleichenden Statistik der Blutkrankheiten. *Comptes rendus, III-ième Conf. internat. Path. géograph.*, p. 219. Helsingfors 1937.
- ROHR, K.: Knochenmarksmorphologie des menschlichen Sternalpunktates. *Klin. Fortbildg. Erg.-Bd. 4*, 498 (1936).
- Blut- und Knochenmarks-Morphologie der Agranulozytosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **55**, 305 (1936).
- Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1939.
- u. E. HAFTER: Untersuchungen über postmortale Veränderungen des menschlichen Knochenmarks. *Fol. haemat. (Lpz.)* **58**, 38 (1937).
- u. R. HEGGLIN: Tumorzellen im Sternalpunktat. *Arch. klin. Med.* **179**, 61 (1936).
- RÖSSLE, R.: Bemerkungen zur vergleichenden Statistik der Blutkrankheiten. *Comptes rendus, III-ième Conf. internat. Path. géograph.*, p. 219. Helsingfors 1937.
- ROTH, O.: Über einen eigentümlichen cytologischen Blut- und Knochenmarksbefund bei einer Promyeloblastenleukämie. *Helvet. med. Acta* **4**, 758 (1937).
- SABRAZÈS, J. u. R. SARIC: Angines lympho-monozytaires, Agranulozytoses, Leucémies leucopéniques. Paris: Masson & Cie. 1935.
- SCHILLING, V.: Der Monozyt in trialistischer Auffassung und seine Bedeutung im Krankheitsbild. *Med. Klin.* **1926 I**, 563.
- SEDAT, H.: Un cas de réticuloendothéliose leucémique. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 232.
- SEGERDAHL, E.: Ein Fall von Leukopenie mit akut myeloischem Endstadium. *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 68 (1934).
- Über Sternalpunktionen. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **64** (1935).
- SHECKET, H. A. and A. E. PRICE: Fatal granulocytopenia following administration of Sulfanilamid. *J. amer. med. Assoc.* **112**, 823 (1939).
- SIMONDS, J. P.: Leukemia, pseudoleukemia and related conditions in the Slye stock of mice. *J. Canc. Res.* **9**, 329 (1925).
- SLYE, M.: The relation of heredity to the occurrence of spontaneous leukemia, pseudo-leukemia, lymphosarcoma and allied diseases in mice. *Amer. J. Canc.* **15**, 1361 (1933).
- STEINBERG, B.: Experimental production of an aleukemic leukemic condition. *Arch. of Path.* **9**, 1299 (1930).
- STEINER, F.: Familiäre Leukämie. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1822.
- STEPHENS, D. J.: Acute eosinophilic Leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 387 (1935).
- STERNBERG: Zit. nach NAEGELI.
- STORTI, E. u. R. STORTI: Blut und Gewebsveränderungen leukämischer und erythrämischer Art durch ins Knochenmark eingespritztes 1,2-Benzpyren. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 1082.
- TAREEV, E. M. and N. M. NIKULENKO: Zit. nach FORKNER.
- THOMSEN, O. u. J. ENGELBRÆTH-HOLM: Experimentelles Hervorrufen von leukotischen Zuständen bei Hühnern. *Acta path. scand. (Københ.)* **8**, 121 (1931).
- TISCHENDORF, W.: Beobachtungen über subakute Myeloblastenleukämien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **181**, 147 (1937).
- TOUW, J. F., G. NIEUWENHUIS and J. A. NAUTA: Two cases of leukemia with tumor-formation. *Acta med. scand. (Stockh.)* **97**, 376 (1938).
- UEHLINGER, E.: Aleukämische Reticulose. *Beitr. path. Anat.* **83**, 719 (1930).
- VOIT, K. u. G. LANDES: Zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukämie. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 885.
- WARD: Zit. nach FORKNER.
- WARREN: Zit. nach FORKNER.
- WASHBURN, A. H.: Chloroma report of a case with recovery following roentgenotherapy with a review of the literature. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 330 (1930).

- WEIL, P. E.: La leucémie post-benzolique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 48, 193 (1932).
— La leucémie myélogène à polynucléaires neutrophiles. Sang 7, 445 (1933).
WEITZ, W.: Über einen von Anfang an beobachteten Fall von myeloischer Leukämie bei einer Rtg.-Laborantin. Klin. Wschr. 1938 II, 1579.
WIENBECK, J.: Das Reticuloendothel bei Leukämie. Fol. haemat. (Lpz.) 61, 15 (1938).
WILLI, H.: Die Leukosen im Kindesalter. Abh. Kinderheilk. 1936, H. 43.
WYSCHEGORODZEWA, W. D.: Zur Ätiologie der Reticulo-Endotheliosen. Fol. haemat. (Lpz.) 53, 253 (1935).

In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, die akute und chronische Myelose in klinischer und morphologischer Hinsicht unter dem Gesichtspunkte eines Neoplasmas zu untersuchen. Die Einführung der Sternalpunktion hat es ermöglicht, bei den Leukosen neben den bisherigen Blutkontrollen auch die Veränderungen im Knochenmark intravital zu verfolgen und damit neue Wege für ihre Erforschung eröffnet. Wir beschränken uns deshalb in der vorliegenden Arbeit mit wenigen Ausnahmen nur auf solche Fälle, bei denen vitale Knochenmarksuntersuchungen vorliegen.

Die Literatur über die Myelosen ist im letzten Jahrzehnt sehr stark angewachsen. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit hierüber umfassende Angaben zu bringen. Wir beschränken uns auf diejenigen Publikationen, die im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen von Interesse sind und verweisen im übrigen auf die ausführlichen Literaturangaben in den Arbeiten von NAEGELI (1931), SABRAZÈS und SARIC (1935), WILLI (1936), APITZ (1937) und in den kürzlich erschienenen Zusammenstellungen von FORKNER, RIETTI und ENGELBRETH-HOLM (1938).

I. Überblick über die bisherigen und heutigen Auffassungen zum Leukämieproblem.

Seit langem stehen sich 3 Auffassungen über die Pathogenese der Leukosen scharf gegenüber, die Infektionstheorie (STERNBERG, KRESS u. a.), ferner die Auffassung der Leukosen als Systemaffektionen auf Grund einer irreparablen Regulationsstörung (NAEGELI, FIESCHI u. a.) und die schon früh vertretene Ansicht, es handle sich bei diesen Affektionen um eigentliche Tumoren des blutbildenden Apparates (BANTI, RIBBERT usw.). Es ist nicht die Aufgabe dieser Arbeit auf alle Gründe einzugehen, die für und wider die verschiedenen Theorien sprechen (s. ROHR). Die Infektionstheorie wird heute fast allgemein (NAEGELI, BOCK, WILLI u. a.) abgelehnt. Bemerkenswert sind allerdings in dieser Hinsicht die Tierversuche von STEINBERG (1930) und HÜLSE (1931), die durch Inoculation von Bakterien aus dem Blute menschlicher Leukämien beim Kaninchen „leukämieähnliche“ Bilder erzeugen konnten. Die durch zellfreie Filtrate übertragbaren Hühnerleukämien, die als durch ein Ultravirus verursachten Leukosen aufgefaßt wurden, können auf Grund der Untersuchungen über die Natur dieses „Ultravirus“ (ENGELBRETH-HOLM, Lit.-Ang.) heute nicht mehr zu den infektiös bedingten Leukosen gerechnet werden, sondern müssen ebenfalls in die Gruppe der neoplastisch bedingten Leukosen einbezogen werden. Die chemischen Untersuchungen dieser Autoren führten zu dem Ergebnis, daß wir in dem sog. „Ultra-Virus“, ein an ein Protein gekuppeltes Lipoid vor uns haben. Es ist noch unsicher, ob diese Lipotide den Sterolen, deren cancerogene

Eigenschaften bekannt sind, nahestehen. Das *gereinigte* Lipoid ist bei der Übertragung inaktiv, erlangt aber seine Aktivität durch Hinzufügen von frischem Muskelpreßsaft wieder zurück.

In den letzten Jahren sprechen vor allem zahlreiche tierexperimentelle Arbeiten immer mehr für die Tumornatur der Leukosen, auch die Beobachtungen über das Auftreten von Myelosen beim Menschen durch chronische Einwirkung von Röntgen- oder Radiumstrahlen weisen in der gleichen Richtung.

Die Leukosen der Säugetiere zeigen eine weitgehende Ähnlichkeit mit den gleichartigen Erkrankungen des Menschen. Interessanterweise gelang es SIMMONDS (1925) und M. SLYE (1933) Mäusestämme zu züchten, die in einem hohen Prozentsatz an Spontanleukämien erkrankten. McDOWELL (1935) züchtete sogar einen Stamm, bei dem 90% aller Mäuse, die mehr als 6 Monate alt wurden, an Leukosen in der einen oder anderen Form erkrankten. Zeigt sich in diesen Untersuchungen eine weitgehende Abhängigkeit von erbten Faktoren, so geht andererseits aus den Tierversuchen durch carcinogene Substanzen Leukosen an sonst leukämiefreien Mäusestämmen hervorzurufen oder durch protrahierte Röntgenbestrahlung die Entwicklung von Leukosen an leukämiedisponierten Stämmen zu begünstigen, deutlich die Abhängigkeit von äußeren Einflüssen hervor. So gelang es KREBS, BASK-NIELSEN und WAGNER (1930), dann HUEPER (1934) sowie FURTH (1936) durch protrahierte schwache Röntgenbestrahlungen an leukämiedisponierten Stämmen in einem hohen Prozentsatz Leukosen auszulösen. Unter den zahlreichen tierexperimentellen Arbeiten mit cancerogenen Substanzen müssen wir zwischen „leukämoiden Reaktionen“ und „sicheren Leukosen“ unterscheiden.

Es ist das große Verdienst von LIGNAC (1926, 1932), erstmals den Einfluß einer toxischen Substanz auf das Knochenmark durch Einspritzung von Benzol in den Markraum bei Mäusen untersucht zu haben, wobei es ihm gelang, sichere Leukosen zu erzeugen. Von 54 Mäusen starben 2 an einer Lymphosarkomatose, 1 an einer Lymphoblastenleukämie mit mediastinälem Tumor, 2 an einer Mastzellenleukämie und 3 Mäuse an einer myeloischen Leukämie. THOMSEN und ENGELBRETH-HOLM (1931) untersuchten die Einwirkung von Teer auf das Knochenmark bei Hühnern. Die leukämoiden Reaktionen, die dabei auftraten, sind allerdings wohl kaum als eigentliche Leukosen zu deuten. Im Jahre 1932 gelang es jedoch BUENGELER mit Indol ebenfalls sichere Leukämien bei Mäusen hervorzurufen. Interessant ist auch an diesen Versuchen wieder, daß in der gleichen Serie sowohl Lymphadenosen wie Myelosen auftraten, unter den letzteren neben leukämischen auch aleukämische Formen. McINTOSH (1933) bestätigte die Versuche von ENGELBRETH-HOLM, doch spritzte er in seinen Versuchen die Teeraufschwemmung intramuskulär ein. W. HESS hat 1935 die Versuche von LIGNAC reproduzieren können. BERNARD gelang es (1936), mit intramedullär eingespritztem Teer an Ratten leukämoide Reaktionen hervorzurufen, sichere Leukämien liegen in seinen Versuchen wohl nicht vor. Das gleiche gilt für die Untersuchungen von BÜRGER und UIKER (1937) mit eingespritzten Gallensubstanzen und für die experimentellen Arbeiten von E. STORTI und R. STORTI (1937) sowie DE GENNARO und DI GRAZIA, welche die Wirkung des 1,2 Benzpyrens untersuchten. Auch OLIVER und KATZMANN (1938) gelang es im Tierversuch, „leukämoide Reaktionen“ mit Nucleinsäure- und Gallensäure-

derivaten zu erzeugen, doch keine eigentlichen Leukämien. Aus diesen letzteren Arbeiten muß die interessante Tatsache festgehalten werden, daß es gelingt, mit der gleichen chemischen Substanz in einem Falle eine reversible, überschießende Zellproduktion des Knochenmarks hervorzurufen und im anderen Falle direkt eine abwegige, irreversible Zellwucherung auszulösen. Hier findet sich also eine deutliche Parallele zu den, auch bei der Einwirkung cancerogener Substanzen auf andere Gewebe zu beobachtenden Erscheinungen.

Die Ergebnisse in der experimentellen Erforschung der Tierleukosen zeigen somit eine weitgehende Analogie mit den bei den Tumoren überhaupt bis jetzt festgestellten Beobachtungen. Auch hier tritt einerseits die Rolle eines disponierenden hereditären Faktors und andererseits die Möglichkeit durch bestimmte Stoffe (cancerogene) Neubildungen hervorzurufen in den Vordergrund. Trotzdem könnte man immer noch im Zweifel sein, ob diese für die Säugetierleukosen festgestellte Tumornatur auch für die Leukosen des Menschen von Gültigkeit ist. Neben zahlreichen klinischen und pathologisch-anatomischen Tatsachen, welche die neoplastische Theorie der Leukosen nahelegen, und auf die wir vor allem an Hand unserer Untersuchungen näher eingehen werden, sind es nun besonders Beobachtungen über das Auftreten von Myelosen bei Menschen, die eines wiederholten und über lange Zeit sich hinziehenden Einwirkung von Benzol und in anderen Fällen von Röntgen- oder Radiumstrahlen ausgesetzt waren, die es berechtigt erscheinen lassen, den Analogieschluß zwischen den erwähnten Tierleukosen und den menschlichen Leukosen zu ziehen. So wurde eine als Folge chronischer Benzoleinwirkung aufgetretene Myelose von DELORE und BERGANAMO (1928) und ein weiterer Fall 1932 von EMILE WEIL veröffentlicht. Zwei chron.-lymphat. Leukämien, die auf die gleiche Noxe zurückgeführt werden, sind von TAREEV und FALCONER (1933) beschrieben worden. Diese Fälle stehen noch vereinzelt da und sind somit nicht beweisend, häufiger wurden dagegen Leukosen nach chronischer Röntgen- und Radiumeinwirkung beobachtet. So konnten wir in der Literatur 27 publizierte Fälle auffinden. AUBERTIN (1931) beobachtete in 19 Jahren allein 5 Myelosefälle bei Röntgenologen. NIELSEN (1932) errechnete für Dänemark die Häufigkeit der Leukose pro 50000 Todesfälle der Bevölkerung auf einen Fall, die Zahl der Todesfälle an Leukämien unter dem Röntgenpersonal betrug aber in Dänemark in einem Zeitraum von 20 Jahren allein 14. Leukopenien und Anämien unter dem Röntgen- und Radiumpersonal, sowie bei Benzolarbeitern sind nicht selten und es ist von großer Bedeutung, daß solche chronische das Knochenmark schädigende Einflüsse schließlich zu einer Leukose führen können. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang eine von WERTZ (1938) publizierte chronische Myelose einer Röntgenlaborantin, bei der über 7 Jahre regelmäßige Blutkontrollen vorliegen. Die Patientin zeigte 4 Jahre nach Aufnahme ihrer Beschäftigung erstmals eine Eosinophilie von 17%, deren Genese zuerst unklar blieb, im folgenden Jahre neben 2—6% Eos. Ansteigen der Basophilen auf 8—15% und erstmals 2% Myelocyten, bis sich schließlich unter langsamer Zunahme der Leukocytenzahl und der unreifen Elemente eine typische chron. Myelose entwickelte, die zum Tode führte.

Wir finden also hier beim Menschen eine Bestätigung dafür, daß die chronische Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen neben Carcinomen und Sarkomen auch Leukosen auslösen können.

Seitdem überhaupt der Streit zwischen den verschiedenen Theorien über die Natur der Leukosen besteht, bildeten die Leukämien, die mit Bildung lokalisierter Tumoren (Chlorome, sarkoide Tumoren, knotige Hautleukämoide usw.) in den verschiedensten Organen einhergehen, ein schwer zu widerlegendes Moment für die Auffassung der Leukose als Neoplasma. Path.-anat. finden sich alle Übergänge von Leukosen, die im Sinne einer „Systemaffektion“ angeordnet sind, bis zu den mit stark aggressivem und infiltrativem Wachstum einhergehenden und von STERNBERG als Leukosarkomatosen abgetrennten Gruppen. APITZ ist in einer sehr schönen Arbeit dieser Frage an Hand von 10 eigenen Fällen vom path.-anat. Gesichtspunkte aus nachgegangen und er bringt darin histologisch den Nachweis der Malignität der leukämischen Wucherungen. Wir werden noch bei der Besprechung unserer Fälle auf seine Ausführungen näher zurückkommen. Auf morphologische Untersuchungen der Leukämiezellen im Hinblick auf ihre Tumornatur werden wir weiter unten eingehen. Alle Versuche im Stoffwechsel der Leukämiezellen wesentliche Anhaltspunkte für ihre Tumornatur zu finden, haben bis heute zu keinen sicheren Ergebnissen geführt. Zahlreiche Arbeiten mit widersprechenden Resultaten stehen sich vorläufig noch gegenüber. (Näheres hierüber in den Arbeiten von FORKNER FISCHER-WASELS, ROHR.)

II. Eigenes Beobachtungsgut.

Mit der vorliegenden Arbeit verfolgen wir den Zweck, die Myelosen einmal in klinischer Hinsicht vom Gesichtspunkte eines Tumors aus zu untersuchen und dabei auf verschiedene Analogien ihres Verlaufs und ihrer Auswirkungen im Vergleich mit den Geschwülsten hinzuweisen. Wir haben deshalb in unserer Untersuchung alle diejenigen Momente zu berücksichtigen versucht, die bei der Beurteilung dieser Fragestellung von Bedeutung sind, wie klinischer Ablauf, morphologisches Verhalten der verschiedenen Zelltypen im Sternalmark und im Blut und die Sektionsbefunde. Das Ausgangsmaterial für unsere Arbeit bildeten die seit Einführung der Sternalpunktionen zur Beobachtung gelangten Myelosefälle unserer Klinik. Im ganzen verfügen wir über 40 *akute* und 23 *chronische Fälle*, bei denen eine genaue klinische Untersuchung samt Sternalpunktion vorliegt (Anmerkung der verschiedenen Kliniken), davon haben wir 12 Fälle von anderen Kliniken zur Beurteilung des Sternalpunktates erhalten. Außerdem verfügen wir noch über die Sternalpunktate von insgesamt 34 *Myelosefällen*, die uns von Ärzten und Kliniken mit kürzeren klinischen Angaben zur Differenzierung überwiesen wurden. Die letzteren Befunde haben wir für die morphologische Bearbeitung mit herangezogen, sie wurden nur ausnahmsweise speziell angeführt. Aus Platzmangel verzichteten wir darauf, eine vollständige Kasuistik unserer Fälle zu bringen und führen nur die Protokolle einiger wichtiger Myelosefälle an. Einzig die gleichzeitig erhobenen Blut- und Sternalmarksbefunde der akuten Myelosen und der akuten Myeloblastenschübe der chronischen Myelosen sind in einer Tabelle vollständig aufgeführt. Für die Untersuchungen wurden neben dem Sektionsprotokoll nach Möglichkeit auch die postmortalen Abstriche und histologischen Schnitte vom Knochenmark, Milz und Leber mit herangezogen¹. Bei den insgesamt 63 klinischen Fällen liegt in 50 Fällen eine

¹ Prof. v. MEYENBURG, Direktor des pathologischen Instituts der Universität Zürich, sprechen wir für die Überlassung der Sektionsprotokolle unseren besten Dank aus.

Sektion vor. Blut- und Knochenmarksdifferenzierungen unserer Fälle finden sich, soweit sie hier besprochen werden in Tabelle 2 und 3 zusammengestellt. Die akuten Fälle sind in Tabelle 2 mit römischen, die chronischen Myelosen in Tabelle 3 mit arabischen Ziffern aufgeführt.

1. Gruppierung unserer Leukämiefälle.

Die Verteilung der Myelosen auf die verschiedenen Altersgruppen zeigt ein gesetzmäßiges Verhalten. Die akuten myeloischen Leukosen treten am häufigsten im jugendlichen Alter auf, die chron. Myelosen dagegen sind beim Kinde außerordentlich selten, nehmen aber im mittleren Alter deutlich zu. Unsere Fälle sind nach Altersgruppen in der vorliegenden Tabelle zusammengestellt, zum Vergleich ist in reduziertem Maßstab die von FORKNER und WARD gefundene Altersverteilung ebenfalls kurvenförmig eingetragen. Unsere Alterskurve der akuten Myelosen zeigt durch das Überwiegen von Erwachsenen in unserem Krankengut einen zu flachen Verlauf zwischen 1—15 Jahren.

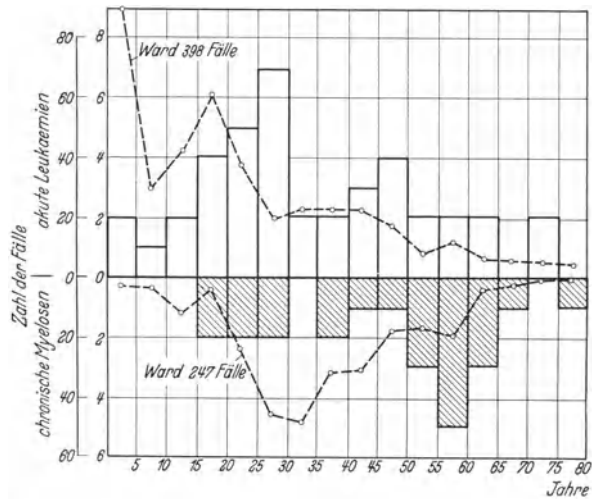


Abb. 1. Verteilung der akuten und chronischen Myelosen auf die verschiedenen Altersstufen.

Untersucht man die Verteilung der Myelosen auf die beiden Geschlechter, so findet man ein deutliches Überwiegen der Erkrankungsfälle bei Männern. Von unseren 40 akuten Myelosen entfallen 25 (= 62%) auf Männer, bei den chron. von 22 Fällen 13 (= 59%). MINOT und ISAACS fanden in ihren Zusammenstellungen für die a. M. 79% (von 57 Fällen), für die chron. M. 60% (bei 605 Fällen).

Gewöhnlich unterteilt man die ak. M. nach ihrem klinischen Verlauf in 3 Gruppen. Von den 40 untersuchten Fällen entfallen 23 (58%) auf die aleukämischen, 4 (10%) auf die subleukämischen und 13 (33%) Fälle auf die leukämischen Formen. Das Überwiegen der aleukämischen Formen bei den untersuchten Myelosen mag vielleicht damit zusammenhängen, daß durch die Vornahme der Sternalpunktion in allen diagnostisch zweifelhaften Fällen noch Myelosen aufgedeckt wurden, die bisher unter anderen Diagnosen, wie Panmyelophthise, Aleukie usw. verkannt wurden. Auf diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten werden wir später nochmals zurückkommen.

Betrachten wir die Verteilung der ak. Myelosen auf die verschiedenen Myeloblastentypen, so ergibt sich folgendes Bild:

Mikromyeloblasten Lk.	18 (= 45%)
Promyelocytoide Lk.	5 (= 13%)
Polymorphe Mbst. Lkc.	9 (= 23%)
Monocytoide Lk.	8 (= 20%)

Diejenigen Autoren, welche die Existenz einer akuten lymphatischen Leukämie verfechten (FORKNER, WILLI u. a.) werden vielleicht einwenden, die hohe Zahl der Mikromyeloblastenleukämien beruhe auf der Einbeziehung der ak. lymph. Lkm. Wir sind der Auffassung, daß man die Existenz der ak. lymph. Lkm. aus verschiedenen Gründen, die wir im Kapitel über die Zellmorphologie erörtern werden, ablehnen muß. Solche rein morphologischen Streitfragen spielen für das Leukämieproblem selbst eine unwesentliche Rolle, da man heute letzten Endes sämtliche Leukosen als eine pathogenetische Einheit aufzufassen hat.

Die Krankheitsdauer der Myelosen haben wir in der folgenden Tabelle graphisch zusammengestellt. Da der Beginn einer Leukämie anamnestisch immer schwer

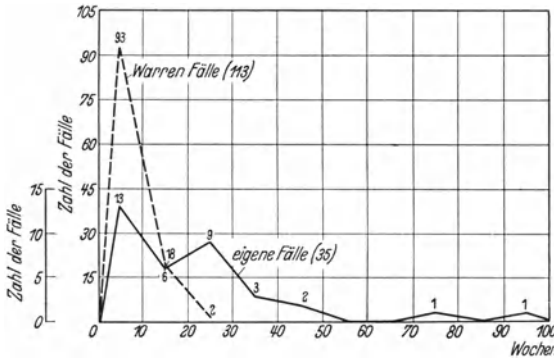


Abb. 2. Krankheitsdauer der akuten Myelosen.

zu erfassen ist, haben solche Kurven einen ziemlich spekulativen Charakter.

Bei unseren Fällen haben wir den Beginn gewöhnlich aus den Angaben des Pat. über die ersten subjektiven Erscheinungen, wie z. B. das erstmalige Auftreten starker Müdigkeit, Fieber, Nasenbluten usw. festzulegen versucht. Trotz den etwas unsicheren Angaben erscheint es uns von Interesse, die Zeitkurve unserer akuten

Myel. mit derjenigen von WARREN (1929) in der Arbeit v. FORKNER zu vergleichen. Der ausgesprochene Unterschied ist unseres Erachtens auf verschiedene Momente zurückzuführen, einerseits finden sich in unserem Material zahlreiche aleukämische Formen (58%) und diese zeigen nun durchschnittlich nach unseren Berechnungen eine längere Lebensdauer als die leukämisch verlaufenden Formen (s. Tabelle 1), andererseits sind die Unterschiede vielleicht durch das Überwiegen Erwachsener in unserem Krankengut bedingt. Die Unterschiede in der Therapie spielen wohl nur eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 1. Zeitdauer der akuten Myelosen von den ersten Symptomen an.

1. Leukämische Formen:	
durchschnittlich	16 Wochen = 4 Monate
Minimal	3 „
Maximal	25 „ = 6 „
2. Aleukämische Formen:	
durchschnittlich	26 Wochen = 6 Monate
Minimal	3 „
Maximal	100 „
3. Verschiedene Zelltypen:	
Mikromyeloblastenmyelosen	26 Wochen = 6 Monate
Monocytoide Myelosen	51 „ = etwa 1. Jahr
Übrigen Zellformen	11 „

Soweit wir in der Literatur feststellen konnten, bestehen noch keine Angaben über die Unterschiede in der Krankheitsdauer der verschiedenen Myeloseformen. Aus der nachfolgenden Aufstellung geht hervor, daß jede Leukämieform eine

kürzere oder längere Morbiditätsdauer bis zum Eintreten des Todes zeigen kann, doch finden sich in der Durchschnittsdauer interessante Unterschiede. Die leukämisch verlaufenden Formen führen allgemein rascher zum Tode als die aleukämischen; geht man vom beobachteten Zelltypus aus, so zeigt sich ein ganz maligner Verlauf bei den ausgesprochen polymorphzelligen akuten Myelosen. Eine ebenfalls ziemlich kurze Lebensdauer bei den mikromyeloblastären Formen, und ein eher langsamer Verlauf bei den monocytoiden Leukosen.

Die *Krankheitsdauer der chron. myel. Leukosen* klinisch zu erfassen, ist noch schwieriger als bei den ak. Myelosen, im Durchschnitt ergab dieselbe bei unseren Fällen $2\frac{3}{4}$ Jahre, zeigte aber von Fall zu Fall große Schwankungen. So betrug die Minimaldauer nur 5 Monate, die maximale Dauer 6 Jahre. Diese Werte liegen deutlich unter den Durchschnittszahlen anderer Untersucher (MINOT 3,5 Jahre). Neben der relativ kleinen Zahl unserer Fälle hängt dies damit zusammen, daß gerade die schwereren Fälle die Klinik aufsuchen, während leichtere Fälle in hausärztlicher und poliklinischer Behandlung bleiben. Aus verschiedenen Arbeiten (s. NAEGELI, FORKNER) geht leider hervor, daß die Einführung der Röntgentherapie die Lebensdauer der chron. Myelosen *nicht* verlängert hat, oder jedenfalls nur in so unwesentlichem Maße (ARENDE und GLOOR), daß die Abweichungen noch innerhalb der Fehlergrenze liegen, wenn diese Therapie auch in bezug auf die Besserung des Allgemeinbefindens einen großen Fortschritt bedeutet.

2. Leukämie und Tumor.

a) Zusammentreffen von Leukämien und Malignomen.

Wenn wir die Leukämien als ein Neoplasma auffassen, so lohnt es sich einmal der Frage nachzugehen, wie es bei den Leukämikern mit dem familiären Auftreten von Tumoren steht und ob bei Patienten mit einer Myelose gleichzeitig noch andere Geschwülste beobachtet werden können. Was das familiäre Auftreten von Malignomen betrifft, so finden sich unter unseren 40 akuten Leukämiefällen in 4 Fällen anamnestiche Angaben über das Auftreten eines Carcinoms, nämlich im Fall 6: 2 Brüder an Magen-Ca. gestorben, der Patient selbst wies bei der Sektion außer der Myelose ebenfalls ein Magen-Ca. auf. Im Fall 8 und 13 ist der Vater an Magen-Ca. ad exitum gekommen. Unter den 22 Fällen chronischer Myelose besteht in 3 Fällen eine analoge Angabe, Fall XV: ein Bruder an Magen-Ca. gestorben. Fall XIII: Vater an Ca. gestorben und im Fall XXIII starb eine Schwester mit 29 Jahren an einem Leber-Ca. In mehreren Fällen waren über die Angehörigen keine genauen Angaben mehr zu erhalten, so daß der absolute Prozentsatz von familiären Ca.-Fällen sicher höher ausfallen würde. Der für unsere Krankheitsfälle gefundene Prozentsatz beträgt somit nur etwa 10%.

Nicht so selten beobachtet man bei Leukämikern das Auftreten von anderen Tumoren, d. h. nicht leukämischer Natur. Von unseren 50 autoptisch kontrollierten Myelosen zeigten 5 folgende Tumoren: Bei den *akuten Myelosen* Fall 6 ein Magen-Ca., Fall 15 ein Fibroadenomyxoma metastaticans der Parotis, Fall 24 ein Paragangliom der Nebenniere, Fall 34 ein Mamma-Ca., unter den *chron. Myelosen* Fall VII ein Hypernephrom.

Diese Zahlen stammen von einem zu kleinen Ausgangsmaterial, so daß sie nicht ohne weiteres mit Statistiken über die allgemeine Tumormorbidität

Tabelle 2. Akute myeloische Leukämien

Fall-Nr.	Name	Alter	Datum	Blut															
				Rotes Blutbild				Leuko- cyten		Myeloblasten		Myelocyten		Neutrophile		Lymphocyten		Thrombo- cyten	
				Hb. %	Erythro- c. (Mill.)	Pl.	Normobl. pro 100 Lke.	%	ab- solut	%	ab- solut	Stab. %	Segm. %	ab- solut	%	ab- solut			
1	B. L.	34 ♂	28. 3. 37	77	3,4	1,13	+	75 900	97,5	74 000	—	—	2,5	—	1 900	—	—	15 400	
2	B. L.	23 ♀	23. 4. 37	90	?	?	+	10 000	38	3 800	0,5	50	23,5	21,5	4 500	10,5	1 050	zahlreich	
3	B. B.	47 ♀	13. 11. 37	22	1,04	1,1	1	7 600	93	7 150	0,5	38	0,5	—	38	5,5	420	spärlich	
4	B. A.	55 ♀	22. 9. 34	32	2,0	0,8	+	22 400	76	17 000	8,5	1 900	14,5	—	3 250	1	220	„	
5	B. E.	15 ♂	25. 12. 33	15	0,86	0,88	+	4 560	68	3 100	6	270	5,5	—	250	18	320	„	
6	B. J.	60 ♂	16. 7. 34	37	1,93	0,97	—	124 400	98	121 900	0,5	620	0,5	—	620	0,5	620	11 500	
7	B. J.	64 ♂	9. 8. 34	29	1,88	0,8	2,5	154 400	89,5	138 100	3,5	5 400	1	—	1 540	5,5	8 400	spärlich	
7	B. J.	64 ♂	21. 3. 35	48	2,9	0,82	+	16 000	52,5	8 400	—	—	41	—	6 500	4,5	720	vermindert	
8	Ch. T.	43 ♀	29. 5. 37	54	2,6	1,02	+	102 400	90	92 100	2	2 050	1	2	3 070	4	4 100	15 000	
9	D. H.	45 ♂	2. 10. 33	60	3,4	0,88	—	11 500	72,5	7 890	—	—	6,5	—	750	20	2 300	10 400	
10	D. H.	45 ♂	23. 10. 33	27	1,1	1,2	+	3 300	56	1 850	26	860	11	—	360	7	230	vereinzelt	
11	D. M.	32 ♀	14. 10. 36	51	2,6	0,98	4	2 900	33	960	1	29	11	9	580	37	1 073	spärlich	
10	D. E.	43 ♂	19. 8. 37	39	2,7	0,72	—	75 900	73	55 400	6	4 550	8	5	9 860	5	3 800	9 500	
12	E. J.	8 ♂	27. 7. 37	44	2,09	1,07	—	2 300	16?	(370)	—	—	8	3	250	70?	1610?	5 400	
13	F. P.	18 ♂	8. 2. 38	70	2,3	1,25	—	30 500	26	7 930	1	300	68	—	20 700	2,5	762	vermindert	
14	F. E.	26 ♀	11. 2. 37	58	4,0	0,96	—	5 000	74,5	3 730	1	50	13,5	4	890	7	350	160 000	
14	F. F.	49 ♂	23. 10. 36	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
15	F. F.	49 ♂	16. 11. 36	46	2,5	0,92	+	2 900	3	87	25,5	740	22,0	17,0	1 130	25	730	vermindert	
15	F. F.	49 ♂	30. 11. 36	41	2,2	0,93	2	5 400	6	320	22	1 190	22	10	1 730	25	1 350	26 000	
15	F. F.	49 ♂	15. 2. 37	49	2,7	0,89	—	9 700	17	1 650	30	2 900	15	17	3 100	12	1 160	78 000	
16	F. R.	29 ♂	25. 9. 37	37	1,4	1,3	—	11 100	4,5	500	0,5	56	21,5	59,5	9 000	12,5	1 390	vermindert	
17	G. L.	39 ♂	28. 11. 33	78	3,0	1,3	4	15 300	4	610	14,5	2 240	51	—	7 700	26	3 980	3 000	
17	G. L.	39 ♂	9. 12. 33	56	3,7	0,75	+	4 100	64	2 600	3	120	22	—	900	4,5	185	3 000	
18	G. A.	73 ♂	5. 9. 34	17	0,7	1,13	4	4 000	2,5	100	1	40	52,5	—	2 100	36	1 440	vermindert	
18	G. A.	73 ♂	24. 9. 34	26	1,1	1,19	+	1 500	3,3	50	2,3	35	47,6	—	720	34,3	520	selten	
18	G. A.	73 ♂	5. 11. 34	25	1,2	1,0	1	11 800	29	4 250	6	710	42	—	4 960	12	1 420	„	
18	G. A.	73 ♂	16. 11. 34	24	1,5	0,8	+	10 300	23	2 370	4	410	56	—	5 770	12	1 240	„	
19	H. O.	40 ♂	26. 2. 37	62	2,6	1,19	1	12 700	34?	etwa 4 000	2	250	27,5	16	5 530	20,5	2 600	260 000	
20	H. J.	26 ♂	13. 10. 34	51	2,5	1,0	+	37 700	98,6	37 200	—	—	0,3	—	130	1,0	380	7 600	
21	H. A.	19 ♀	9. 2. 37	26	1,05	1,24	2	36 200	95,0	34 400	0,3	120	—	—	—	4,5	1 360	15 700	
22	J. A.	12 ♂	22. 12. 37	66	2,9	1,14	—	7 000	66,5	4 700	—	—	5,5	4,0	670	17,0	1 190	vermindert	
23	K. H.	63 ♂	21. 6. 37	117	5,9	0,99	—	20 600	33,0	6 800	0,5	100	31,0	2,5	6 900	30,5	6 300	„	
23	K. H.	63 ♂	5. 7. 37	118	—	—	—	8 900	45,5	4 050	—	—	27,0	8,5	3 250	14,0	1 250	„	
24	K. C.	59 ♂	7. 12. 37	77	4,2	0,91	16	4 800	12	580	7	340	1	68	3 300	7	340	19 000	
25	K. L.	16 ♂	22. 7. 37	30	1,48	1,34	+	4 400	75	3 300	—	—	14,5	7,5	970	1,5	66	reichlich	
26	L. W.	5 ♂	18. 11. 37	32	—	—	—	6 000	(1)	(60)	0,5	30	26,5	29,5	3 400	(29,5)	1 170	vereinzelt	
27	L. H.	25 ♂	22. 12. 31	42	2,15	1,0	—	37 400	27	10 000	2,0	750	41	—	15 300	30	11 200	vermindert	
28	M. O.	24 ♂	4. 8. 33	96	4,8	0,98	+	5 400	9,5	500	7,5	400	46	—	2 500	31,5	2 200	normal	
28	M. O.	24 ♂	30. 8. 33	73	3,6	1,0	3	4 000	27,5	1 100	3,0	120	47	—	1 900	22,0	900	vermindert	
29	G. F.	19 ♂	4. 9. 33	62	3,6	0,85	1,5	2 700	20,0	540	0,5	14	49	—	1 300	25,0	680	„	
29	G. F.	19 ♂	13. 8. 38	95	3,4	0,72	—	2 900	50,0	1 450	1,0	29	13,0	11,0	990	9,0	260	106 000	
29	G. F.	19 ♂	17. 2. 36	28	1,1	1,27	84	12 900	5,5	709	1	130	65	—	6 400	20,5	2 640	spärlich	
29	G. F.	19 ♂	29. 2. 36	35	—	—	—	3 600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	26 000	
30	N. F.	31 ♀	14. 3. 36	38	2,2	0,86	5,3	1 800	1,5	27	0,5	9	62	—	112	30,5	550	spärlich	
30	N. F.	31 ♀	9. 6. 36	29	1,5	0,66	4	22 000	2	440	1,0	220	13,5	80,5	20 700	3	660	„	
31	R. W.	5 ♂	12. 4. 37	35	2,1	0,86	5,5	4 300	5,5	240	1,5	65	32,5	14,5	2 000	42,5	1 830	reichlich	
32	O. E.	22 ♂	16. 4. 37	68	2,57	1,31	2,5	6 600	91	6 000	0,5	33	2	0,5	1 650	6,0	400	59 000	
33	O. A.	28 ♂	17. 10. 33	35	1,5	1,16	+	15 800	89,5	14 000	8,5	1 300	—	—	—	1,5	230	vereinzelt	
34	S. A.	48 ♀	5. 7. 33	45	2,5	0,9	2	8 500	77	6 550	—	—	12	—	1 020	10,5	890	1 200	
35	S. R.	52 ♀	14. 2. 30	47	3,3	0,69	2	419 200	65	272 000	20	84 000	9	—	37 000	1,0	4 000	vermindert	
36	W. H.	23 ♂	19. 11. 36	58	2,8	1,03	1	39 600	84	33 300	2	790	3	3,5	25 700	7,5	29 700	„	
36	W. H.	23 ♂	26. 11. 36	41	2,5	0,82	2	2 000	40,5	810	5,5	110	11,5	20,5	640	18,0	360	5 000	
37	B. M.	30 ♀	17. 10. 32	27	1,7	0,75	—	3 900	50	1 950	8,5	300	34,5	—	1 200	6,5	260	1 000	
38	S. H.	15 ♀	17. 2. 30	64	4,9	0,65	—	4 200	9	360	—	—	59	—	2 400	28	1 200	vermindert	
39	F. W.	19 ♂	26. 4. 34	30	1,61	0,93	+	21 600	87	18 800	1	220	0,5	—	110	12	2 600	„	
40	W. H.	28 ♀	31. 3. 37	79	3,6	1,1	—	3 700	(15?)	(500)	1	37	22	39	2 260	(32?)	1 180	60 000	

(gleichzeitig erhobene Sternalmarks- und Blutbefunde).

Sternalmark											Markcharakter	Zelltypus im Blut (Paramyelo-blasten)	Bemerkungen	Exitus am
Reticulumzellen	Erythroblasten	Myeloblasten	Myelocyten				Neutrophile	Lymphocyten	Mitosen (Myeloblasten)					
			unreife	halbreife	reife	Meta-								
0,8	5,0	89,8	0,6	1,8	0,8	1,8	5,2	—	+	dicht	polymorph	postmortale Pkt. (6 Std.) nicht diff.	23. 3. 37	
0,2	2,8	94,8	—	0,2	0,4	0,6	3,6	0,2	+	„	mikromyelo-blastär		?	
0,3	(+)	97,2	—	—	—	—	2,8	—	+	„	promyelo-cytoid		20. 11. 37	
—	1,4	99,2	—	—	—	—	—	0,8	++	locker	mikro-		25. 9. 34	
0,4	3,6	99,8	—	—	—	—	0,2	—	++	dicht	mikro-		27. 12. 33	
0,4	1,4	100	—	—	—	—	—	—	14% ₁₀₀	„	pro-		9. 12. 34	
0,2	0,4	92,6	—	0,2	—	—	5,2	2,0	+	„	myelocytär	im Drüsenpunktat	9. 12. 34	
(+)	(+)	94,7	—	—	0,7	0,7	1,9	—	+	„	polymorph	fast alles Myeloblast.	?	
0,4	1,0	81,6	5,6	1,4	0,2	1,6	3,2	1,6	++	„	monocytoid		5. 6. 37	
—	4,6	85,6	3,4	0,8	0,8	1,4	2,2	0,6	+	„	monocytoid	Pkt. 1/2 Std. post m.	23. 10. 33	
3,8	4,2	83,6	1,6	—	—	—	1,4	12,6	++	mittel-dicht	polymorph		30. 3. 37	
—	0,8	90,4	0,2	0,4	0,2	0,8	6,0	1,2	+	„	mikro-		11. 9. 37	
—	0,8	97,4	—	—	—	—	1,0	1,2	+	locker	mikro-	† Zuhause	?	
1,4	2,6	72,4	0,2	—	0,6	1,2	22,6	1,0	+	dicht	promyelo-cytoid		? 2. 38	
—	1,0	97,7	1	—	—	0,3	1,0	—	+++	mittel	monocytoid		13. 12. 37	
4,3	11,9	4,0	8,3	5,0	2,0	3,3	28,8	44,0?	—	locker, fettreich	monocytoid		27. 4. 37	
—	5	5	2	9	6	29	27	40	—	„	monocytoid		27. 4. 37	
[7,4	0,8	5,2	3,0	2,8	3,4	4,2	21,8	59,2	—	„Milzpunktat] locker	monocytoid		27. 4. 37	
2	3	41	1	6	—	4	28	17	—	dicht	promyelo-cytoid	Tumorfall	6. 5. 34	
—	19,5	75,5	1	—	—	1	17,5	4,5	+	dicht	polymorph	Tumorfall	9. 12. 33	
0,1	3,4	93,7	0,4	0,3	0,5	0,7	3,9	0,3	++	dicht bis locker	polymorph	Pkt. 10 Min. p. m. zerdrückt	9. 12. 33	
2,3	1,3	98,8	—	—	0,2	—	0,4	0,2	++	dicht	polymorph	nicht zu differenz.	16. 11. 34	
1	4	17	13	13	15	11	28	—	+	„	polymorph		16. 11. 34	
13	11	67	5	—	2	2	17,5	1,0	++	„	polymorph		16. 11. 34	
—	10,3	81	5,6	1,6	2,6	2,3	3	—	++	„	polymorph		13. 11. 34	
0,2	34	19,0	3,6	5,4	6,0	9,8	46,0	6,6	++	„	monocytoid		?	
1,0	0,25	99,5	—	—	0,25	—	0,25	—	+++	„	polymorph		17. 10. 34	
0,2	2,6	82,6	2,0	—	0,2	0,4	0,8	0,8	++	sehr zellarm	monocytoid	wegen Zellarmut nicht differenzierbar	20. 2. 37	
0,4	4,2	93,0	0,4	1,0	2,0	2,2	1,4	—	+	dicht	mikro-	Mediastinaltumor	10. 9. 37	
0,4	0,6	90,4	0,4	—	0,2	—	8,0	0,4	+	wenig Mark	polymorph	postmortal fast reines Myeloblastenmark	13. 12. 37	
—	0,6	98,6	—	—	—	0,2	1,0	—	+	dicht	mikro-		? 7. 37	
0,2	0,6	88,6	—	—	0,2	—	4,0	6,4	+	postmortaler Abstrich, mbst.-reich	mikro-	keine Sternal-Pkt. nur p. m. Abstriche	18. 12. 37	
0,4	—	97,4	—	—	—	0,2	0,8	1,6	+	dicht	mikro-		23. 12. 31	
—	0,6	24	1	—	—	—	30,0	40,0	—	fast kein Mark, Blut. Zellarm	polymorph			
—	30,6	83,6	0,6	2,0	0,6	3,8	5,8	3,6	++	dicht	mikro-	Tibiapunktion (Tumorfall)	16. 10. 33	
6,0	23,0	57,0	9,0	7,0	1,0	1,0	21,0	3,0	+	„	mikro-		2. 11. 38	
1,0	345,0!	16,0	1,5	5,0	12,0	24,0	32,0	3,0	++	„	polymorph			
—	209,0	40,5	4,0	2,0	8,0	13,0	24,0	—	++	dicht	polymorph	Erythroleukämie	11. 6. 36	
1,5	127,0	21,0	1,5	2,0	10,5	28,0	28,5	1,5	++	„	polymorph			
2,7	31,3	16,7	3,7	10,0	8,7	18,7	37,7	0,3	+	„	mikro-		27. 5. 37	
0,4	23,8	90,2	0,6	1,2	1,0	2,2	2,4	—	+	„	mikro-		? 4. 37	
0,8	0,4	99,2	—	0,4	—	—	0,2	—	+	„	mikro-		20. 10. 33	
0,2	0,4	92,2	3,4	1,6	—	0,4	0,4	1,0	+	„	promyelo-cytoid		9. 7. 33	
—	3,8	95,2	—	0,2	—	—	0,2	4,2	+	„	polymorph		14. 2. 30	
1,0	0,6	95,2	1,4	0,4	0,4	1,0	1,4	—	+	„	monocytoid		12. 1. 37	
0,2	1,2	99,0	0,2	—	—	—	0,6	0,2	(+)	„	polymorph			
3,4	0,2	99,0	—	—	—	0,2	0,8	—	(+)	locker	mikro-			
10,4	—	87,0	1,8	0,6	1,4	2,0	6,6	0,4	+	mittel	monocytoid		28. 10. 32	
—	—	—	vorwiegend Myeloblasten				—	—	—	—	?	mikro-	Pp. verloren gegangen	20. 2. 30
—	1,2	96,8	—	—	—	—	—	3,2	+	dicht	mikro-		6. 5. 34	
—	(,4	89,2	—	—	0,2	0,4	9,2	0,8	+	mittel	mikro-		22. 6. 37	

Tabelle 3. Chronische myeloische Leukaemien mit akutem Blut

Fall-Nr.	Name Alter	Datum	Rotes Blutbild				Leuko- cyten	Myelo- blasten		Myelo- cyten		Neutrophile			Basophile		Lympho- cyten		Thrombo- cyten
			% Hb.	Erythro- cyten (Mill.)	Fl.	Normotl. pro 100 Lgc.		%	ab- solut	%	ab- solut	Stab.	Segm.	ab- solut	Basophile	Eosinophile	%	absol.	
IV.	B. K. 18 ♂	4. 11. 33					226 400	99,3	224 000	—	—	—	—	—	0,6	—	—	—	vereinzelt
XI.	R. B. 52 ♀	6. 11. 35	713,6	0,98	1	203 000	2,5	5 000	41,5	84 000	46,5	94 000	6,5	1,5	2	4 000	—	vermindert	
		31. 10. 36	653,6	0,91	1	463 000	94,0	435 000	1,6	7 400	1	3,6	19 900	0,3	1,3	—	—	spärlich	
		14. 6. 33	874,7	0,92	—	6 800	—	—	1,5	102	74,5	5 060	0,5	1	11,0	750	—	reichlich	
XIV.	S. F. 58 ♀	1. 9. 34	564,5	0,62	0,3	163 000	1,3	2 100	27,0	44 000	67	109 000	1,3	0,6	2,3	3 700	—	vermindert	
		26. 2. 35	633,6	0,88	1	345 000	1,0	3 400	55,0	189 000	33	53 900	3,5	5,0	2,5	8 600	—	wenig	
		17. 6. 35	855,1	0,77	—	215 000	91,6	197 000	2,5	5 600	5,6	10,0	34 600	—	—	0,5	2 900	—	vermindert
XVI.	W. W. 39 ♂	2. 10. 34	362,9	0,62	+	66 400	34,5	22 900	13,5	9 000	47,5	31 200	1,0	2,5	1,5	10 000	—	vermindert	
		21. 7. 38	684,7	0,72	0,6	433 600	76,3	330 900	9,7	42 000	11,7	1,3	56 000	0,3	0,3	—	—	19 000	
		23. 7. 38	804,1	0,96	2,6	435 200	79,2	344 700	11,0	47 900	6,0	—	26 100	1,5	1,5	—	—	19 000	
XVIII.	H. M. 26 ♂	25. 7. 38	804,1	0,96	0,6	485 800	81,0	393 500	9,6	46 700	7,4	1,4	42 800	—	0,6	—	—	—	selten
		13. 8. 38	391,5	1,25	+	19 500	96,0	18 700	0,5	9 800	2,0	—	390	0,5	1	200	—	11 000	
		13. 8. 38	391,5	1,25	+	19 500	96,0	18 700	0,5	9 800	2,0	—	390	0,5	1	200	—	11 000	
XXII.	S. A. 19 ♂	22. 11. 32	170,84	1,06	+	3 900	5,0	200	2,0	78	76,5	3 000	—	1,0	14	550	—	spärlich	
XXIII.	M. E. 49 ♀	7. 12. 35	281,6	0,8	7	8 000	50,0	4 000	9,5	760	7	15	1 800	0,5	—	17,0	1 360	—	spärlich

verglichen werden können. Späteren Untersuchungen wird es vorbehalten bleiben, diese Frage definitiv zu beantworten und im Hinblick darauf sind unsere zahlenmäßigen Angaben aufzufassen. Schon heute kann man aber feststellen, daß ein Zusammentreffen von Myelosen mit andersartigen Tumoren relativ häufig zu sein scheint.

Im Zusammenhang mit der Frage über die Tumordisposition ist es von Interesse, auf die zwar ziemlich seltenen Fälle von *familiärer Leukämie* hinzuweisen. PETRI hat 1933 aus der Literatur 33 Fälle gesammelt, von denen er jedoch nur 11 als sichere Beobachtungen anerkennt. Weitere Fälle und Beiträge zu dieser Frage wurden publiziert von DEUTSCH (1931), STEINER (1933), MORAWITZ (1933), CURSCHMANN (1936), ARDASCHNIKOW (1937). Zusammen mit diesen neueren Publikationen dürfte die Gesamtzahl der veröffentlichten sichergestellten Fälle bisher 30 nicht übersteigen. Wir führen deshalb hier noch einen weiteren selbst beobachteten Fall von familiärer myel. Leukämie an; der Vater war 63jährig an einer chron. myel. Leuk. gestorben und der Sohn kam mit 25 Jahren an einer akuten myel. Leuk., die mit ausgesprochenen Hautinfiltraten einherging, ad exitum.

L. A., 63j. Mann, wurde 1928 von der Med. Poliklinik Zürich wegen einer chron. myel. Leuk. 3 Wochen behandelt. F. A. Mutter mit 48 Jahren an einem Herzleiden gestorben, keine Blutkrankheiten in der weiteren Familie. P. A. In der Vorgeschichte keine ernsteren Krankheiten. Beginn des Leidens schleichend: zunehmende Müdigkeit und Blässe. Blutbild vom 7. 1. 28: Leuko. 156 000, davon 2,2% Myeloblasten, 22,0% Myelocyten, 6,4% Meta-myelocyten, 56,4% segmentkernige, 1,8% Eosinophile, 6,4% Basophile, 2,4% Mono., 1,8% Lympho., 0,6% Normoblasten. — In einer späteren Kontrolle vom 9. 6. 28: Leuko. noch 10700, davon 0,5 Myeloblasten, 1,5 Promyelocyten und 6,5 Myelocyten. Klinisch war eine große Milzschwellung festgestellt worden, der übrige Befund ohne Besonderheiten. Der Patient kam Ende des gleichen Jahres zu Hause ad exitum.

Myeloblastenschub (gleichzeitig erhobene Sternalmarks- und Blutbefunde).

Sternalmark													Markcharakter	Zelltypus	Bemerkungen	Exitus am
Reticulumzellen	Erythroblasten	Myeloblasten	Myelocyten				Basophile	Eosinophile	Neutrophile	Lymphocyten	Mitosen					
			unreife	halbreife	reife	Meta-M.										
—	—	99,0	—	—	—	—	—	0,2	—	—	+	nicht sicher Mark, da keine Erythroblasten	Mikro-		9. 11. 33	
—	0,6	1,0	5,6	11,0	5,3	7,0	1,0	0,3	4,3	1,3	(+)	locker	norm. Mb.		2. 11. 36	
8,0	6,2	43,0	0,6	3,0	8,0	6,0	1,2	2,2	34,0	2,0	(+)	dicht	polymorphe Mb.			
—	7,6	0,2	14,0	6,6	2,6	7,8	0,2	1,4	63,8	2,3	Myc. +	„	norm. Mb.			
0,3	3,7	1,7	8,0	10,0	8,3	3,3	0,7	2,0	64,7	0,3	3 ⁰ / ₁₀₀	„	„			
—	0,2	—	15,2	7,4	6,2	9,6	0,8	1,8	57,8	0,3	(+)	„	„			
0,6	0,8	68,8	1,8	1,8	0,8	2,2	0,2	1,6	21,6	0,6	selten	„	Mikro-Makro-Mb.			
+	(+)	82,8	1,4	1,6	3,6	2,4	—	1,2	6,4	0,6	+	„	vorwiegend Mikro-Mb.	1 Stunde post mortem	24. 6. 36	
0,5	5,5	39,5	6,5	4,5	1,5	2,5	5,0	14,5	20,0	5,0	+	„	vorwiegend Mikro-Mb.	Sternal-Pkt. 30 Min. p. m.	2. 10. 34	
—	2,4	80,4	1,0	5,2	2,6	2,2	0,6	0,6	7,4	—	6 ⁰ / ₁₀₀	„	polymorphe Mb.			
—	0,4	89,8	0,2	1,6	0,4	1,8	0,4	0,2	5,4	—	4 ⁰ / ₁₀₀	„	fast alles Mikro-			
—	1,4	89,9	0,2	1,6	1,8	0,8	0,8	0,2	4,8	—	6 ⁰ / ₁₀₀	„	Mikro-			
—	0,8	99,6	0,2	—	—	—	—	—	0,2	—	+++	„	„	Sternal-Pkt. 10 Min. p. m.		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	wenig Material nicht differenzierbar	vorwiegend Mikro-myeloblasten	Milzpunktion 10 Min. p. m.	13. 8. 38	
0,6	23,8	71,4	0,6	1,6	1,2	1,8	0,4	0,8	19,4	3,2	+	mittel	vorwiegend Mikro-Mb.		22. 11. 32	
7,6	23,6	51,3	1,0	0,6	1,0	1,0	0,6	1,3	23,3	19,3	+	locker	monocytoide Mb.	„Erythro-leukämie“	24. 1. 36	

Der Sohn L. H. erkrankte Sommer 1931 im Alter von 25 J. und kam am 23. 12. 31 ad exitum. Ausführliche K. G. siehe bei den tumorösen Leukämien S. 758.

b) Myelosen mit ausgesprochener Bildung von leukämoiden Tumoren.

Schon früh ist man auf Leukämiefälle aufmerksam geworden, die neben den allgemeinen leukämischen Veränderungen auch zur Bildung von lokalisierten Tumoren führten. Eine Zusammenstellung der älteren Literatur findet sich bei EICHHORST (1898); die neuere Kasuistik ist von NÄGELI, FORKNER, APITZ und TOUW gesammelt worden. Die Tumornatur dieser umschriebenen Geschwülste bei einzelnen Leukosen wurde aber von denjenigen Forschern, welche die Leukämien als Systemaffektionen auffaßten, bestritten (NÄGELI u. a.). Zahlreichen Forschern war es gelungen, gerade bei diesen mit lokalisierten Tumorbildungen einhergehenden Lk. typische Zeichen „malignen Wachstums“ festzustellen, wie infiltratives Einwachsen in die Nachbargewebe, Gefäßeinbrüche (BANTI u. a.), Arrosionen des Knochens (Chlorome) usw. NÄGELI u. a. untersuchte in dieser Hinsicht auch die Leukosen, die ohne umschriebene Geschwulstbildung einherging und kam dabei zu der Feststellung, daß fast alle Lk. dieses infiltrative Wachstum in wechselndem Grade aufweisen, indem sich in den Gefäßwandungen oft starke Zellinfiltrate und an leukämisch veränderten Lymphknoten oft Kapseldurchbrüche und infiltratives Wachstum in die Umgebung nachweisen lassen. Da aber NÄGELI eine Auffassung sämtlicher Leukämien als Neoplasma ablehnte, glaubte er, aus dem *allgemeinen* Vorkommen solcher path.-histologischer Befunde die Verwertung dieser Feststellungen im Sinne der Tumorphypothese auch für die selteneren Leukämieformen mit umschriebener Geschwulstbildung, ablehnen zu können.

STERNBERG hat diese Gruppe der Lk. als „Leukosarkomatosen“ von den übrigen Myelosen absondern wollen. Nach seiner Auffassung liegt in diesen Fällen eine sarkomatöse Entartung des leukämischen Gewebes vor, aus der primär nicht geschwulstartigen „Systemaffektion“ geht also nach seiner Meinung in seltenen Fällen sekundär eine tumoröse Neubildung hervor, wobei gewissermaßen beide Krankheitsprozesse nebeneinander weiterbestehen können. Wie aber u. a. APITZ nachgewiesen hat, läßt sich zwischen diesen sog. „Leuko-sarkomatosen“ und den übrigen Leukosen keine scharfe Grenze ziehen, es bestehen hier nur graduelle Unterschiede, so daß man heute auch vom path.-anat. Gesichtspunkte aus die Tumornatur der Leukosen vertreten muß.

Bevor wir unsere Fälle anführen, möchten wir kurz die path.-anat. Arbeit von APITZ besprechen. Seine 10 ausführlich publizierte Fälle setzen sich nach seinen Angaben aus 3 myeloischen, 3 lymphatischen Lk. und 4 Lymphosarkomen zusammen. Nach der Beschreibung handelt es sich aber bei einem (Nr. 4) der als lymphatische Leukämie angesprochenen Fälle sehr wahrscheinlich um eine Mikromyeloblasten-Lk. und in einem weiteren Falle (5) nicht um eine chronisch lymph. Lk. sondern um ein Lymphosarkom mit Nieren- und Leisten-drüsenmetastasen, da das Blutbild für eine Lk. gar keine Anhaltspunkte (keine jungen myeloischen Elemente, keine absolute Vermehrung der Lymphocyten usw.) zeigt und auch keine Knochenmarksuntersuchung vorliegt. Fall 7 und 8 sind streng genommen auch nicht beweisend für eine Leukämie, da die klinische Blutuntersuchung in dem einen Falle (7) negativ ausfiel und in dem anderen Falle (8) überhaupt nicht vorliegt. Fall 9 ist wohl auf Grund der Beschreibung am ehesten als eine Mikromyeloblastenlk. (gekerbte Zellen von 3,6—8,4 μ Größe) anzusprechen. Die letzteren Fälle (7—9) werden von APITZ als Rundzellensarkome, die sekundär zu einer Leukämie führen, aufgefaßt. Wenn man sich auf den Standpunkt stellt, daß alle Leukämien pathogenetisch als Tumorbildungen aufzufassen sind, so ist eine Diskussion über die Möglichkeit, das Sarkome sekundär zu einer Leukämie führen können, im Grunde genommen ohne große Bedeutung. Doch möchten wir abgesehen davon, daß diese von APITZ hierfür zitierten Fälle aus den oben angeführten Gründen keineswegs beweisend sind, hierzu nur bemerken, daß wohl nur solche Tumoren zu Lk. (d. h. zu einer starken Vermehrung der pathol. Zellen im Blut) führen können, die aus den Zellen der blutbildenden Organe hervorgegangen sind, und die deshalb wohl in so großer Zahl aus dem Gewebsverbande sich loslösen und ins Blut übertreten sowie dort auch eine Weile weiter existieren, ja sich darin eventuell sogar vermehren können. (Positive Kulturen mit Lk.-Blut siehe FORKNER, Mitosen im strömenden Blut.) So hat man z. B. noch nie Malignomzellen anderer Gewebe in größerer Anzahl im Blut auftreten sehen, wohl aber ist diese Tatsache außer für die eigentlichen Lk. bei den Myelomen schon wiederholt beobachtet worden. Wir hatten letzthin Gelegenheit, einen Fall einzusehen, bei dem neben einem durch die Sternalpunktion festgestellten plasmacellulären Myelom (Knochenmark: 965 Myelomzellen auf 100 Leukocyten) auch im Blutbild reichlich plasmacelluläre Myelomzellen (15 $\frac{2}{3}$ %) der Leukocyten) vorhanden waren, welche durch die zahlreichen intracellulären AUER-Stäbchen sowie großen Nukleolen im Knochenmarks- und im Blutausschlag ihre Identität bekundeten (s. Abb. 3 und 4). STEINMANN wird den Fall ausführlicher publizieren.

Im Gegensatz zu den von APITZ publizierten Fällen beziehen sich die *nachstehenden Krankengeschichten nur auf klinisch sichergestellte Myelosen* und *nur auf diejenigen Fälle, bei denen es zu lokalen geschwulstartigen Bildungen kam*. Myelosen rein infiltrativen Charakters oder nur lokal destruierend wachsende Myelosen wurden hier nicht speziell aufgeführt. Unter unseren chron. Myel. fanden sich keine umschriebenen Geschwulstbildungen, wie sie in 2 eindeutigen Fällen von APITZ beschrieben wurden. Dagegen zeigten von den 40 ac. Myel. 7 Patienten lokalisierte Tumorbildungen. Davon sind 5 durch die Sektion oder Biopsie sichergestellt, in einem Fall konnte leider keine Sektion ausgeführt

Plasmacelluläres Myelom mit Myelomzellen im peripheren Blut.

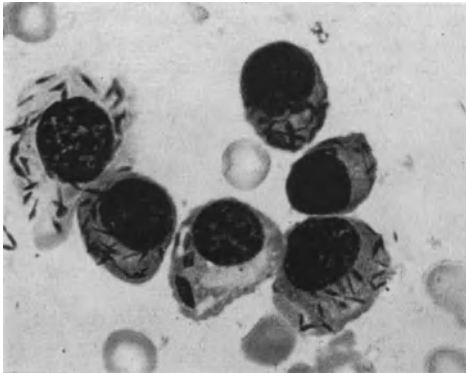


Abb. 3. Sternalpunktausstrich. Zahlreiche plasmacelluläre Myelomzellen mit typischen AVER-Stäbchen.

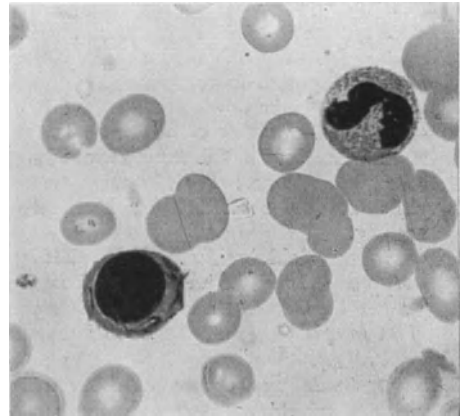


Abb. 4. Blutausstrich des gleichen Patienten. Auch hier die typischen Zellen mit AVER-Stäbchen.

werden und in einem anderen Falle fehlt bei der Sektion die genauere histologische Kontrolle wegen hochgradiger postmortaler Veränderung.

Auszug aus der K.G., Fall Nr. 17 (s. Abb. 11). G. L., 39j. Mann (28. 11.—9. 12. 33). F. A. Kein Ca., keine Blutkrankheiten in der Familie. P. A., 8j. Diphtherie. 1918 leichte Grippe. 1919 Comotio cerebri. Seither häufig Kopfschmerzen. In den folgenden Jahren ziemlich häufige Furunkeln und Sekundärinfektionen. In den letzten 2—3 Jahren zeitweise geschwollene Füße. 1931 Exzision des hintersten Molaren. Damals Periostitis. Seit 1932 Schmerzen in einem li. oberen Molaren, der 1920 plombiert worden war. Nach Entfernung der Plombe Entleerung von reichlich Eiter. Wegen Furcht vor der Exzision entzog sich der Pat. weiterer Behandlung. Später Schmerzen in beiden Knien und im Rücken. Mitte Nov. 1933 schließlich Exzision. Dabei auffallend starke Blutung, anschließend subfebrile Temp., Anschwellung der li. Gesichtshälfte und der linksseitigen Halsdrüsen. Starkes Nasenbluten. Einweisung in Chirurg. Klinik. — Dortiger Befund: Auffallend gelblichblasse Gesichtsfarbe, blasse Konjunktiven. Im Bereich der Zahnexzision schmutzig-braunes, leicht blutendes Granulationsgewebe. Röntg. Restgranulum in der erweiterten Alveole und oberflächliche Osteomyelitis des Alveolarfortsatzes. Zunehmender Subikterus. Serumbi. 2,9. Im Urin Bi. neg. Konsult. mit der Med. Klin.: Dabei fällt die starke hämorrhag. Diathese auf sowie eine vergrößerte derbe Leber. Der Blutbefund ergibt eine Lk. Verlegung auf Med. Klinik.

Befund beim Eintritt (28. 11. 33): Haut grau fahl, subikterisch. Zahlreiche Hautsugillationen und ausgedehnte Hämatome. Temp. 38,1, Puls 120. Subj. Klagen über Hitzegefühl, Durst, Druck im Epigastrium. Kraterförmige schmierig belegte Höhle im li. Oberkiefer. Drüsenschwellung am Hals bds. Vergrößerung der re. seitigen Inguinaldrüse. Leber stark vergrößert, mamillär 16 cm, gegenüber früher deutlich zugenommen, derb und stumpf. Milz perkuss. nicht vergrößert, nicht palpabel. Kein Ascites.

Blutbild 24. 11. 33: Hb. 82%, Erythro. 4,2 Mill., F. I. 0,95. Lkc. 7000, Anisocytose, Mikro- und Makroplanie, vereinz. basoph. Punkt. und polychromat. Normoblasten: 3/200 Lkc. Keine Megaloblasten und Megalocyten. Myeloblasten 1%, Myelocyten unreife 6%, halbreife 1%, Metamyelocyten 1%. Neutro. 43, Eos. 5%, Baso. 2%, Mono. 9 $\frac{1}{2}$ %, Ly. 31%, Plasmaz. $\frac{1}{2}$ %. Thrombocyten $2\frac{1}{3}\frac{0}{100} = 10720$, vereinzelt Riesenplättchen. Neutrophile basophil mit Vakuolen und vergrößerter Granulation. Beim Klinikeintritt Leukocyten 15300, Hb. auf 78% und Erythrocyten auf 3,06 Mill. zurückgegangen, bei jetzt deutlich erhöhtem F. I. von 1,3 und relativer und absoluter Zunahme der unreifen Zellen, 5% Myeloblasten, 13,5% Myelocyten, die Thrombocyten auf 3000 zurückgegangen.

Sternalpunktion fast ausschließlich Myelobl. 93,4%, Differenzierung siehe in der Spezialtabelle. Hochgradige Zurückdrängung der Erythro- und normalen Myelopoese. Sehr zellreiches Mark, Myeloblasten zum Teil geradezu in Zellkomplexen angeordnet. Myeloblasten meistens von der Größe der normalen Formen, jedoch ziemlich starke Schwankungen nach oben und unten, Kern im Verhältnis zum Plasma größer als bei normalen Zellen, chromatinreich, mit undeutlichen Nukleolen, 3—4, zum Teil groß, Kern rundlich, länglich, teilweise leicht gelappt, häufiger gekerbt. Plasma tiefblau, wie bei Plasmazellen, um den Kern gewöhnlich einen etwas helleren Hof, in der Peripherie dunkler, Plasmasaum meist schmal, starke Lädierbarkeit des Plasmas mit Bildung von Protoplasmaabschnürungen im Ausstrich. Zahlreiche Vakuolen sowohl im Kern, als im Plasma, zahlreiche Mitosen, soweit erkennbar mit normaler Chromosomenzahl. In ganz vereinzelt Zellen eine feine azurophile Granula nach Art der Promyelocyten. Peroxydasereaktion in den Myeloblasten negativ.

Die Myelobl. im Blut von der gleichen Form wie oben beschrieben. Die Myelocyten im Blutaussstrich zeigen im Gegensatz zu den Myeloblasten keinerlei pathologische Veränderungen, ihr Chromatin eher lockerer als in den Myeloblasten, die Nukleolen eher klein und nicht atypisch. Auch das Kernplasmaverhältnis hier im Bereich der Norm.

Verlauf. Senkungsreaktion 29 mm, Rest-N 78, Serumbilirubin 1,1. WaR. negativ. Röntgenaufnahme des rechten Oberschenkels: normale Knochenstruktur. Therapeutisch 2 Bluttransfusionen, täglich Acidum arsenicosum als subcutane Injektion, 2mal Thoramad. i. v. Temperatur remittierend, 38—39. *Blutbefund* zeigt sukzessiven Rückgang des Hb. bis 50%. Gesamtlkc. Z. zunächst zwischen 14000 und 19000, 2 Tage vor dem Exitus Absinken auf 5000, am folgenden Tag auf 4100. Unter ständiger Zunahme der Myeloblasten.

Blutbild vom 9. 12. 33: Lkc. 5100, Myelobl. 64% (= 2624), unreife Myeloc. 2%, halbreife 1%. Neutro. 22%, Eos. 2%, Baso. 2%, Mono. 2,5%, Lympho. 4,5%. Stark toxische Veränderung der Neutrophilen. Auch hier die typische Veränderung des roten Blutbildes mit vereinzelt Normoblasten, starker Anisocytose und teils hyperchromen und polychromatischen Makroplanen.

Starke Schmerzen und Schwellung des rechten Oberschenkels, radiologisch aber keine Anhaltspunkte für Periostitis. Starke Zunahme der Lebergröße. Aus dem Fisteleiter der Zahnextraktionsstelle werden *Pyococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* von *haemolyticus* gezüchtet. 2 Blutkulturen bleiben steril (Hyg. Inst. der Univ. Zürich). Unter zunehmender Verschlechterung mit Zirkulationsinsuffizienz Exitus am 9. 12. 33.

Klinische Diagnose. Leukaemia myeloica acuta. Osteomyelitis maxillae sin.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Path. Inst. der Univ. Zürich) Nr. 1303/33. „An der Wurzelspitze des rechten äußeren, unteren Schneidezahnes ist durch das Zahnfleisch eine Incision gemacht worden, diese führt in eine Höhle, die mit grauweißen Gewebmassen ausgefüllt ist. Rachenhinterwand flammend gerötet. Tonsillen messen 3:1,5:1,5 cm, bestehen auf Schnitt aus einem grauweißen Gewebe, das wenig milchigen Abstrichsaft gibt.

Leber. 4680 g, 34:29:12 cm, mächtig vergrößert, Ränder rund, die Oberfläche zeigt zahlreiche, verschieden große, grauweißliche, meist 1,5 cm im Durchmesser messende, zum Teil mit Blutungen durchsetzte, zum Teil blutig umränderte, zentral leicht eingedellte Knoten. Auf Schnitt ist das blaßbraungelbe Lebergewebe außerordentlich dicht und ziemlich gleichmäßig mit diesen durchschnittlich 1,5 cm, grauweißen, weichen, unscharf begrenzten, leicht über die Schnittfläche vorspringenden Knoten durchsetzt; Zeichnung des Lebergewebes deutlich, Läppchen sehr fettreich. GLISSONSche Scheiden schmal, Brüchigkeit und Konsistenz normal.

Histologisch. Das ganze Lebergewebe zum Teil diffus, zum Teil mehr herdförmig mit großzelligen Infiltraten durchsetzt. Die geschlossenen knotigen Infiltrate geben fast keine

positive Oxydasereaktion, während in den diffusen Infiltraten dieselbe größtenteils + ausfällt. Arteriolen zartwandig. Zentralen Leberzellen verschmälert, Capillaren entsprechend erweitert.

Nieren. 440 g, 14 : 7 : 5 cm. Die Oberfläche zeigt auf blaßgelbem Grunde mehrere flach vorspringende, unscharf begrenzte, grauweiße, $\frac{1}{2}$ cm große Knoten, Schnittfläche gelbrötlich, Rinde und Mark scharf getrennt. 8 mm mittlere Rindenbreite. Besonders in der Rindenmarkgrenze außerordentlich zahlreiche, $\frac{1}{2}$ —1 cm große, scharf begrenzte Knoten. Nierenbecken mittelweit, intakt.

Histologisch. Besonders die Grenzzone zwischen Rinde und Mark außerordentlich stark mit myeloblastenähnlichen Zellen durchsetzt, diese sind ziemlich groß, und besitzen große, rundliche, chromatinreiche Kerne, sie drängen die Nierentubuli auseinander ohne sie aber zu komprimieren. In einem Teil dieser Zellen finden sich im Protoplasma feine Fetttropfen, die meisten dieser Zellen geben eine + Oxydasereaktion. Ein Teil der Infiltrate liegt in den perivascularären Gebieten.

Herz so groß, wie die Faust der Leiche, 340 g. Beide Herzkammern deutlich erweitert. Im Septummyokard links findet sich ein ovalärer, grauweißer, ziemlich scharf umschriebener, 1 : $\frac{1}{2}$ cm messender Knoten.

Histologisch. Herzmuskelfasern mittelbreit, deutlich längs- und quergestreift, feintropfig verfettet. An umschriebener Stelle große rundliche Zellnester, mit runden, großen Zellen, mit kugeligen großen, chromatinreichen Kernen, alle Zellen ungefähr gleichartig gebaut. Sie geben vereinzelt positive Oxydasereaktion.

Milz. 510 g, 21 : 15 : 5 cm. Histologisch: Struktur fast ganz verwischt, von den Follikeln sind nur noch spärliche Reste erhalten. Pulpa sehr zellreich, enthält vorwiegend Myeloblasten und nur spärlich Eos. und Neutro., Myeloc. mit + Oxydasereaktion. Zentralarterien zartwandig.

Lymphknoten. Hiluslymphknoten 3—4 cm groß, auf Schnittfläche fleckig schwarz pigmentiert, zum Teil mehr grauweiß, markig, weich. Mesenterium, Lymphknoten ganz klein. Pararotale, abdominale inguinale, axilläre und cervicale Lymphknoten ganz klein, $\frac{1}{2}$ —1 cm groß, grauweiß, nicht miteinander verbacken.

Portale Lymphknoten 1—2 cm groß, bestehen aus dem gleichen grauweißlichen Gewebe von breiig weicher Konsistenz wie die Leberknoten.

Histologisch. Normale Struktur vollkommen verwischt, ausgedehnte Durchsetzung mit den gleichen Zellen wie oben.

Pankreas 110 g. Kräftig, zeigt auch vereinzelte grauweißliche Knötchen, die ungefähr so groß sind wie die Pankreasläppchen selber.

Knochenmark. In den Wirbelkörpern zum Teil rotes Mark, zum Teil Fettmark. Nirgends Knoten nachweisbar. In der proxim. Femurmetaphyse spärlich rotes Mark und einige KM-Blutungen, im übrigen ausschließlich Fettmark.

Histologisch. Femur, Wirbelkörper, Sternum, fast ausschließlich Myeloblasten, spärlich neutrophile und eosinophile Myelocyten und Metamyelocyten.

Oxydasereaktion. In der Milz findet sich eine sehr große Anzahl von Zellen, die eine positive Reaktion ergeben, diese sind mit Vorliebe in der Nähe der Trabekel angeordnet, hie und da auch in der unmittelbaren Umgebung der Follikel konzentriert. Die in der Leber beschriebenen intracapillären Zellen geben zum größten Teil positive Reaktion, während in den GLISSONschen Scheiben nur wenig positive Zellen zu finden sind. In den Lymphknoten fällt die Reaktion an einer großen Zahl von Zellen positiv aus. Nieren geben ein negatives Resultat, außer einigen positiven Zellen im Innern der Glomerulocapillaren.

Postmortale Ausstriche. Rippe: Fast ausschließlich Myeloblasten, die an den typ. Nukleolen als solche noch zu erkennen sind, Zellen aber stark pm. verändert, fast ohne Plasma.

Milzpunktion (sofort pm. ausgeführt). Hier die Zellen noch sehr schön erhalten, fast ausschließlich Myeloblasten vom oben im Stpkt. beschriebenen Typus.

Nieren-, Tonsillen-, Leberknotenabstriche: Auch hier die gleichen Zellen, doch zum Teil schon stark pm. verändert.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Akute myeloische Leukämie mit starker Vergrößerung der Leber, mäßiger Vergrößerung und verschieden starker myeloischer Metaplasie der Milz, Hyperplasie der Milzdrüsen, Tonsillen- und Zungengrundfollikel. Myeloische Metaplasie des Knochenmarks, Purpura cerebri im Bereiche der Basalganglien, Dilatatio

cordis, trübe Schwellung und Verfettung des Myokards, entzündliches Lungenödem. Bronchopneumonische Herde, chronische Pyelitis.

Epikrise. Es handelt sich somit um einen 39j. Mann, bei dem, nachdem er schon einige Wochen an Kreuzschmerzen gelitten hatte, im Anschluß an eine Zahnextraktion, eine *akute myeloische Leukämie* festgestellt wurde. Die Zahl der Leuko. überstieg während der 14tägigen Beobachtungszeit nie 7000 und es lag beim Klinikeintritt eine typische *aleukämische* Myelose vor mit nur 1% Myeloblasten im Blut und 93% Myeloblasten im Sternalpunktat, ante Exitum stieg die prozentuale Myeloblastenzahl auf 68% bei nur 4100 Lkc. im Gesamten. Die Sektion ergab reichliche *Myeloblasteninfiltrate* in Milz, Lymphknoten *und umschriebene Knoten* in der Leber, den periportalen Lymphknoten, dem Pankreas, dem Herzmuskel und in beiden Nieren. Histologisch bestanden dieselben aus großen, von den Myeloblasten nicht zu unterscheidenden Zellen. Es ist von großem Interesse, daß bei diesen mit umschriebener Geschwulstbildung einhergehenden Myelosen auch in den publizierten analogen Fällen (Touw) in der Regel ein *aleukämisches Stadium* dem finalen leukämischen vorausgeht, ev. kommt es wie in unserem Falle auch terminal nur zu einer relativ geringgradigen Myeloblastenausschwemmung ins Blut. Es ist von Bedeutung, sich bei diesen mit geschwulstartigen Bildungen einhergehenden Leukämien die Frage vorzulegen, wo in diesen Fällen der Beginn des neoplastischen Prozesses zu suchen ist und ob derselbe unilokulär oder multilokulär beginnt. Im vorliegenden Falle hat man eher den Eindruck, daß der *Prozeß der Neubildung im KM. eingesetzt* hat. Hierfür sprechen das anfängliche Fehlen von Myeloblasten im Blut bei deutlichen Zeichen der *Störung der normalen Blutregeneration* (Thrombopenie, Anämie) *durch die Überwucherung der pathologischen Myeloblasten im KM.*; erst sekundär, d. h. wohl metastatisch sind die Myeloblasteninfiltrate in anderen Organen (von den extramedullären oxydase-positiven Blutbildungsherden, die vikarierend einspringend, streng zu trennen!) und wohl auch die umschriebenen, geschwulstartigen Myeloblastenknoten in den anderen Organen aufgetreten.

Hervorgehoben sei bei unserem Falle, daß pathologisch-anatomisch noch ziemlich viel Fettmark festgestellt wurde, was vielleicht gegen den systematisierten Beginn einer Leukämie spricht und daß die Oxydasereaktion in den Leberinfiltraten teilweise positiv, in den umschriebenen Tumorbildungen jedoch negativ ausfiel. Die *Peroxydasereaktion* ergab *im vitalen KM.-Punktat unter den Myeloblasten keine oxydasepositiven Zellen!* Auf die Auslegung dieser Befunde werden wir weiter unten näher eingehen. Hier sei vorläufig nur darauf hingewiesen, daß wir annehmen, in solchen Fällen seien die oxydasepositiven Infiltrate gar keine Myeloblasteninfiltrate, sondern extramedulläre Blutbildungsherde, die durch die Anwesenheit von granulierten Zellen (Promyelocyten, Myelocyten) die positive Reaktion ergeben. Ein weiterer Beweis für diese Auffassung ergibt in diesem Falle die Anwesenheit zahlreicher Myelocyten im Blute (8% bei nur 1% Myeloblasten!). Das heißt mit anderen Worten, daß bei diesen Myelosen wahrscheinlich das KM. als erste Station von den Myeloblasten überwuchert wird, worauf die extramedullären Blutbildungszentren sekundär wieder einspringen, aus welchen dann unreife Zellen ins Blut gelangen können, währenddem der Übertritt von unreifen Blutzellen aus dem KM. wahrscheinlich nur beschränkt möglich ist, d. h. wenn es sich um direkte Gefäßeinbrüche pathologischer Zellen handelt. Nach den Untersuchungen von BARGMANN stellt das

KM. ein geschlossenes Gefäßsystem dar. Auch in dem vorliegenden Falle waren ja anfänglich fast gar keine Myeloblasten im Blutpräparate vom 24. 11. nachweisbar, ebenso am 28. 11. bei 93%! Myeloblasten im Sternalmark, wohl aber die schon oben erwähnten Myelocyten, die im Gegensatz zu den Myeloblasten einen ganz normalen Bau zeigten ohne alle die pathologischen Veränderungen, wie abnorme Nukleolen, abnormes Kernplasmaverhältnis usw. Auch hieraus kann gefolgert werden, daß diese Myelocyten nicht durch die Fortentwicklung aus dem pathologischen Myeloblasten entstanden sind, sondern ihren Ursprung in der normalen Entwicklungsreihe der extramedullären Blutbildungsherde nehmen.

Auszug aus der K.G. Fall Nr. 16, F. R., 29j. Mann (Med. Poliklinik d. Univ. Zürich). 25. 9.—3. 10. 37 †. F. A. keine Blutkrankheiten. P. A. nie ernstlich krank, sei immer etwas bleich gewesen. J. L. Seit Ende August 1937 zunehmende Müdigkeit. Am 19. 9. 37 Halsschmerzen, Temperatur 38. 22. 9. 37 Incision eines „Tonsillarabscesses“ links, es entleert sich nur wenig gelbliche Flüssigkeit. Nachher langandauernde Blutung. Temperatur bis 39,6. Zunahme der Schluckbeschwerden und der Tonsillarschwellung. Es bildet sich eine größere Nekrose an der Incisionsstelle aus. Als Notfall in Ohrenklinik eingewiesen und von dort auf Med. Poliklinik verlegt, da im Blut Myeloblasten festgestellt werden.

Befund und Verlauf. Schwerverkranker, sehr anämisch aussehender Pat. Temperatur 39,2, Puls 112. B. S. 78 mm 1. Stunde. Schwellung der Lymphknoten links am Hals und am Kieferwinkel. Mundsperrre. Rechter Gaumenbogen stark gerötet. Uvula ödematös, linker Gaumenbogen und Tonsillengegend mit pflaumengroßer, braun nekrotischer Partie, die um die Incisionsstelle herumliegt. Starker Foetor. Larynx, Herz und Lungen o. B. Keine anderen vergrößerten Lymphknoten, keine Hautinfiltrate. Milz perkutorisch nicht vergrößert, nicht palpabel. Leber nicht vergrößert. Blutkultur bleibt steril.

Blutbild. 25. 9.: Hb. 37%, Erythro. 1,4 Millionen, F. I. 1,33, Leukocyten 11 100. Myeloblasten 4,5%, vereinzelt mit Auer-Stäbchen. Myelocyten-, Metamyelocyten 0,5%. Neutrophile Stabkernige 21,5, Segmentkernige 59,5%. Eos.—. Baso.—. Monocyten 0,5%. Lymphocyten 12,5%. Plasma —. Normoblasten 2 pro 100 Leuko., basophil und polychromatisch. Blutplättchen nur vereinzelt etwas groß. Erythrocyten zeigen ausgesprochene Makro-, Mikro-, Anisocytose, zum Teil deutlich hyperchrom. Neutrophilen grobe Granula, zahlreiche Vakuolen mit schmutzig basophilem Plasma. Blutbilder vom 26. 9. und den folgenden Tagen zeigen ein Abfallen der Leukocyten auf etwa 3000, aber immer 2—3% Myeloblasten. Ante exitum Leukocyten noch 1000.

Sternalpunktion. 27. 9.: 75,5% Myeloblasten, genaue Differenzierung s. Tabelle 2.

Morphologie. Die Myeloblasten im Blut typische Mikrombst. mit 2—3 oft großen scharf abgegrenzten Nukleolen bei chromatinreichem dichten Kern, Plasma schmal, basophil, vereinzelt mit Auer-Stäbchen. Im Sternalmark die Myeloblasten größer und mit mehr locker gebautem Kern und etwas breiterem Plasmasaum. Im Kern neben einem größeren Nucleolus meistens noch 3—4 kleinere.

Zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Temperatur ständig um 40. Wiederholte Bluttransfusionen. Exitus am 3. 10. unter den Zeichen einer Kreislaufinsuffizienz. Klin. Diagnose lautete auf eine aleukämische Myeloblastenleukämie.

Sektionsprotokoll Nr. 1068/37, Pathol. Inst. Zürich (Auszug). (Sektion 6 Std. post mortem).

„*Rachen.* Rechte Tonsille mittelkräftig, o. B. Die Gegend der linken Tonsille ist sehr stark angeschwollen und die Tonsille sitzt einer buckligen Anschwellung auf. Ihre ganze Oberfläche ist schmierig, grün-schwarz belegt. Im vorderen Gaumenbogen findet sich eine etwa 1 cm lange Incisionsöffnung, deren Ränder ebenfalls mit schmierigen Massen belegt sind. Auf Einschneiden stellt man fest, daß die Tonsille selbst nicht besonders vergrößert ist, daß aber unter derselben im Tonsillarbett ein knotiger Tumor von etwa 2 cm Durchmesser sitzt. Dieser besteht aus mehreren, weißlichen, intensiv trüben Knoten, die zum Teil gegen das umgebende Gewebe scharf abgegrenzt sind. Das Geschwulstfiltrat greift nach oben auf den knöchernen Gaumen über. Dieser ist etwas zerstört. Die regionären Lymphknoten links sind etwas vergrößert, besonders die tieferen hinteren Cervicaldrüsen. Die entsprechenden rechts. Lymphknoten sind eher noch größer und zeigen auf Schnitt eine weißliche markige Beschaffenheit. Im ganzen sind aber die Lymphknoten nicht größer als 1 cm.

Histologie des Tumors im Tonsillarbett links: Der Tumor ist fast vollständig nekrotisch. In den zentralen Partien zeigt das Tumorgewebe keine Kernfärbung mehr. Die Tumorzellen sind noch angedeutet als kernlose Zellschatten. In den äußeren Bezirken finden sich reichlich Chromatintrümmer, in den tiefen Randpartien ein zellreiches Tumorgewebe aus kleinen Rundzellen, die zum großen Teil starke Pyknose der Kerne aufweisen, daneben Kariorexesis und Kariolysis. Innerhalb der noch erhaltenen Zellen erkennt man noch eine deutliche Polymorphie sowie eine Hyperchromasie der Kerne. Eine weitere Differenzierung des vorliegenden Tumors läßt sich wegen der schweren sekundären Veränderungen nicht durchführen.

Lymphknoten. Paratracheale, mesenteriale und paraortale nicht vergrößert.

Milz. 180 g. Histologisch ist die Struktur gut erhalten, Lymphknötchen mittelgroß, ohne Reaktionszentren, vorwiegend aus Lymphocyten bestehend. Pulpa enthält sehr viel Hämosiderin neben spärlichen Lymphocyten. Vereinzelt finden sich gelegentlich in Gruppen nebeneinander gelagerte größere mononucleäre Zellen (!), die aber wegen des schlechten Erhaltungszustandes nicht sicher zu beurteilen sind. Es handelt sich möglicherweise um unreife myeloische Zellen.

Leber. 1690 g. Histologisch keinerlei Infiltrate, makroskopisch ohne Knoten.

Thymus — ohne Infiltrate.

Knochenmark. In den Wirbelkörpern rotes Mark, im Femur nur im oberen Drittel etwas glasig aussehendes Mark.“

Pathologisch-anatomische Diagnose. „Nekrotisches Rundzellensarkom“ der linken Tonsille mit schwerer gangränöser Entzündung. Status nach Incision des vorderen Gaumenbogens. Gangränöse abscedierende Pneumonie der Basis des linken Oberlappens. Akut entzündliche Milzschwellung, Hämosiderose der Milz. Schwellung der cervicalen Lymphknoten bds. myeloische Reakt. im Km. und Milz, Dilatatio cordis, toxische Verfettung von Myokard und Leber.“

Epikrise. Zusammenfassend handelt es sich um einen 29j. Mann, der an einer „Angina“ erkrankt, nachdem er schon einige Wochen an starker Müdigkeit litt. Infolge der starken Schwellung denkt man an einen Tonsillarabsceß, auf die Incision entleert sich jedoch kein Eiter. Im Blutbild fanden sich 4,5% Myeloblasten, zum Teil mit AUER-Stäbchen, im Sternalmark 75% Myeloblasten, die Gesamtleukocytenzahl war anfänglich leicht erhöht, sank dann ante exit. stark ab. Die Blutkulturen waren negativ. Klinisch stellte man die Diagnose auf eine *aleukämische Myeloblastenleukämie*. Die Sektion ergab im Bereiche der Incisionsstelle unter der linken Tonsille einen Tumor von etwa 2 cm Durchmesser, der vom Pathologen histologisch als Rundzellensarkom angesprochen wurde. Nach dem ganzen klinischen Bild handelt es sich hier aber sicherlich um eine umschriebene Geschwulstbildung aus pathologischen Myeloblasten. Klinisch waren im Blut und KM. Myeloblasten vom Typus der Mikromyeloblasten nachgewiesen worden. In den postmortalen und fixierten Schnittpräparaten sind bekanntlich diese Mikromyeloblasten morphologisch nicht von sarkomatösen Rundzellen zu trennen. Die einzige Möglichkeit in solchen Fällen ev. histologisch weiterzukommen, besteht in der Anfertigung von Abstrichpräparaten solcher Tumoren, die dann wie Blutaussstriche gefärbt werden, wodurch in den Zellen noch feinere morphologische Unterschiede festzustellen sind. In dem vorliegenden Falle war jede genaue histologische Differenzierung durch die starken postmort. Veränderungen verunmöglicht. Bei diesem Patienten liegt eine *akute Myelose mit umschriebener Geschwulstbildung* vor, die *klinisch bis zum Tode aleukämisch* verlaufen ist. Interessanterweise zeigte hier das Sternalpunktat eine beginnende myeloblastäre Durchsetzung des KM., d. h. neben sicheren pathol. Mikromyeloblasten fand sich noch die *normale* Myelocytenreihe; ein wichtiges Moment in der pathogenetischen Beurteilung der Myelosen, auf

das wir weiter unten zurückkommen werden. Die beiden folgenden Fälle gehören zu der Gruppe der Leukämien mit Mediastinaltumoren.

Auszug aus der Krankengeschichte. Fall Nr. 28, M. O., 24j. Mann, 27. 7.—16. 10. 33. F. A. unbekannt. P. A. Angeblich früher immer gesund. Anfangs Juni 1933 Stechen auf der rechten Seite parasternal vorne und hinten unter dem Schulterblatt. Husten und Brechreiz, zeitweise Schwindelanfälle. Temp. 37,3—37,4. Später anfallsweise heftige Schmerzen im Bereiche des Thorax. Hierauf Untersuchung in der Med. Polikl., Verdacht auf Mediastinal-Pleuritis. Ständige Gewichtsabnahme, Schweiß. Am 24. 7. Ohnmachtsanfall, zunehmende Appetitlosigkeit, Klinikaufnahme 27. 7. Befund: 69 kg schwerer Mann von kräftigem Körperbau und in mäßigem E. Z. Macht keinen sehr schwerkranken Eindruck. Haut o. B. Tonsillen und Raschenschleimhaut ohne Infiltrate. Kleine indolente Cervicaldrüsen, Sternum in der Mitte äußerst druckempfindlich, ebenso die unteren Rippen in der Mamillarlinie. Unter dem Manubrium Sternum leichte relative Dämpfung, auch nach unten zu Verbreiterung der Mediastinaldämpfung. Herz nicht verbreitert, o. B. Lungen o. B. Abdomen weich, Leber nicht vergrößert, nicht palpabel. Milz perkussorisch nicht vergrößert, $9\frac{1}{2} \times 5$ cm, nicht palpabel. Keine Resistenzen zu fühlen. Keine Axillär- und Inguinaldrüsen. Extremitäten o. B.

Blutstatus. Blutbild vom 31. 7. 33: Hb. 96%, Erythro. 4,8 Mill., F. I. 0,98, Leuko. 5400. Vereinzelte Normoblasten, Mikro- und Anisocytose, vereinzelt polychromatische Makrocyten, keine Megalocyten. Myeloblasten $9\frac{1}{2}\%$ (= 500), Myeloblasten halbreife 3%, reife 2%, Metamyelocyten $2\frac{1}{2}\%$, Neutro. 46%, Eosino. 4%, Mono. 1%, Lympho. $31\frac{1}{2}\%$, Plasma $\frac{1}{2}\%$. Blutplättchen reichlich, zum Teil deutlich etwas vergrößert. Granula der Neutro. leicht vergrößert.

Sternalpunktat. Myeloblasten 97%. Differenzierung s. Tabelle 2.

Myeloblastenmorphologie. Myeloblasten etwas größer als Lymphocyten, ziemlich gleichmäßige Größe, Gestalt immer rund, Kern rundlich mit ziemlich feinem Chromatin und 3 bis 4 deutlich erkennbare Nukleolen, Kern stellenweise leicht gebuchtet und ganz vereinzelt quergeschnürt. Plasma schmal, stark basophil, Zeichen erhöhter Lädierbarkeit, d. h. Protoplasmaabschnürung, gar keine Granula nachweisbar, Oxydase negativ.

Tibia-Knochenmarkspunktat vom 30. 8. 1933: enthält nur Blut, da sehr zellarm und keine Markzellen nachweisbar.

Verlauf. Immer niedere Leukocytenwerte, sie sinken von 6600 beim Eintritt auf 1700 am 11. 10., die Myeloblasten steigen von 14% auf 50% am 11. 10., doch absolut bleibt ihre Zahl annähernd konstant, d. h. 900 und am 11. 10. 850. Das Hb. sinkt von 96% auf 46%. Bei der Durchleuchtung Verbreiterung des Mediastinalschatzens. „Röntgenologisch: Mediastinalschatzen hochgradig verbreitert, er hat einen Durchmesser von 10,5 cm auf der Höhe des Aortenbogens, dieser Schatten ist stark begrenzt und dehnt sich bis zum Thoraxeingang hinaus. Innerhalb dieses Schattens Aorta deutlich sichtbar. Herz nicht vergrößert“.

WaR. neg. Am 31. 7. Beginn der Arsenkur. Am 16. 8. Röntgenbestrahlung, Thorax. Darauf Absinken der Lk. bis 1100, Rückgang der Druckempfindlichkeit über dem Sternum.

Thoraxaufnahme vom 21. 8. „Gegenüber der letzten Aufnahme hat die Breite des Mediastinalschatzens deutlich abgenommen. Auf der Höhe des Aortenbogens Mediastinalschatzen noch 8 cm. Am 30. 8. auf der Höhe des Aortenbogens noch 7 cm. Aufnahme der Brust- und Lendenwirbelsäule o. B. Auch in den Aufnahmen des Beckens und der Extremitätenknochen keine Aufhellungen nachweisbar. Keine Osteoporose. Dauernd heftige Schmerzen in beiden Beinen, zeitweise auch an den Schultern. Verschiedene Bluttransfusionen, die den Zustand aber nur vorübergehend bessern.“

Blutbefund vom 22. 9. 33. Lk. 1200, wiederum starke Anisocytose. Zahlreiche Makrocyten, zum Teil hyperchrom, zum Teil polychromatisch. Reichlich Mikrocyten, vereinz. basoph. Punktierete. 39% (= 400) Myeloblasten vom gleichen Typus wie oben beschrieben. Myelocyten unreife 1%, halbreife 1%. Neutro. 17%, Lympho. 42% (= 500), Plättchen vermindert, zum Teil groß. Am 16. 10. wird der Pat. auf seinen eigenen Wunsch in schwerem A. Z. nach Hause entlassen. Dort am 23. 10. gestorben. Sektion konnte erst am 25. 10. ausgeführt werden.

Sektion Nr. 1139/33, Path. Inst. Zürich (25. 10. 33). Auszug: „Im vorderen Mediastinum findet sich ein Tumorfiltrat, das nach seiner Lokalisation genau der Thymus entspricht, es liegt über dem oberen Abschnitt des Perikards, reicht bis unten bis ungefähr auf Höhe der Herzbasis und dehnt sich herzförmig nach beiden Seiten aus, die seitlichen Lappen die

Trachea umgreifend. Nach oben reicht der Tumor bis an die unteren Pole der Schilddrüse. Der herauspräparierte Tumor hat ein Volumen von ungefähr Faustgröße, zeigt einen grobknotigen Aufbau und besteht auf Schnitt aus einem ziemlich derben, soliden, weißlichen Gewebe. Die Abgrenzung gegen die Umgebung ist unscharf. An einigen Stellen nekrotische Herde, kein Abstrichsaft.

Regionäre Lymphknoten im vorderen Mediastinum klein. Supra- und infraclaviculär, sowie cervical lassen sich ziemlich zahlreiche Lymphknoten nachweisen. Alle aber klein, höchstens kirschkerngroß, von graubrauner Farbe. Paratracheale und bronchiale Lymphknoten nicht vergrößert.

Schädelhöhle. „Die Dura haftet an mehreren Stellen fest an der Kalotte, besonders im Bereich des linken Stirnbeins eine ziemlich feste Adhärenz. Nach Lösung derselben findet man an der Duraaußenfläche *glasig-weißliche Massen* aufgelagert, in einem rundlichen Bezirk von etwa 2—3 cm! Die Innenfläche des Schädels ist unregelmäßig angeraut und rötlich verfärbt. Auch in der linken Occipitalgegend findet sich eine ähnliche Stelle, jedoch nicht so stark ausgebildet.

Milz. 206 g, 15 : 10 : 4 cm.

Leber. 27 : 20 : 7 cm.

Eine histologische Untersuchung konnte wegen den starken p. m. Veränderungen nicht mehr durchgeführt werden.

Pathologisch-anatomische Diagnose. „Lymphosarkom“ des vorderen Mediastinums (faustgroßer Tumor im Bereich des Thymus). Extradurale Metastasen unter dem linken Frontale und linken Occipitale. Hämosiderose der Milz, der supra- und infraclaviculären sowie der cervicalen Lymphknoten. Hämorrhagische Diathese. Hautblutungen im Gesicht.

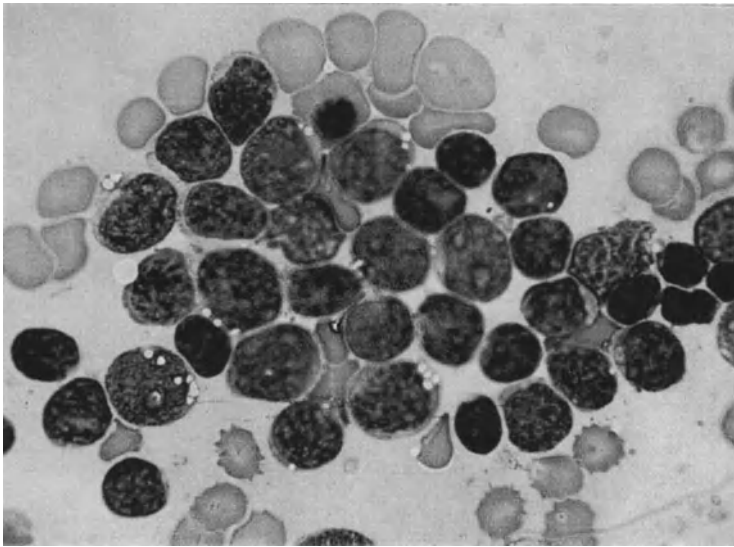
Epikrise. Zusammenfassend handelte es sich um einen 24j. Mann, der unter den Erscheinungen eines Mediastinaltumors und zunehmender Anämie erkrankte und bei dem die Blutuntersuchung eine aleukämisch verlaufende Myeloblastenleukämie aufdeckte. Im Sternalpunktat fand sich ein ausgesprochenes Überwiegen der patholog. Myeloblasten (97% und 83%) bei Zurückdrängung der normalen Myelopoese auf minimale Werte. Durch Bestrahlungen und Arsenkur nahm die Ausdehnung des Tumors deutlich ab. Da der Pat. eine Woche vor seinem Tode die Klinik verlassen hatte, konnte die Sektion leider erst viel später vorgenommen werden, so daß eine genaue histologische Beurteilung des Tumors nicht mehr möglich war. Doch zeigte die Skt. eine *große Geschwulst im Bereiche des Thymus und knotige tumoröse Auflagerungen auf der Duraaußenfläche* im Bereiche des Schädels. Die Tumoren wurden vom Pathologen als wahrscheinliches Lymphosarkom angesprochen. Auch in dem vorliegenden Falle handelt es sich wieder um eine *aleukämisch verlaufende Myelose* ohne terminalen Myeloblastenanstieg. Wenn auch streng genommen path.-anat. in diesem Falle die Myeloblastennatur der mediastinalen Tumorzellen aus äußeren Gründen nicht bewiesen werden konnte, so glauben wir doch nicht fehlzugehen, wenn wir die Bildung des Mediastinaltumors mit der Lk. in Zusammenhang bringen. Dies einerseits, weil hier Tumor und Myelose gleichzeitig in Erscheinung getreten sind und da andererseits neben dem Med.-Tumor, den man ja vielleicht nur als leukämisches Drüsenpaket oder leukämisch infiltrierte Thymus auslegen könnte, noch weitere umschriebene Geschwulstbildungen an der Außenfläche der Dura nachzuweisen waren.

Auszug aus der K. G. Fall Nr. 23. K. E. H., 63j. Mann, 20. 6.—8. 7. und 31. 8.—10. 9. 37). F. A. o. B. P. A. Keine Kinderkrankheiten. Nie ernstlich krank außer gelegentlichen Gichtanfällen der Großzehe. J. L. Anfangs Mai allmählich zunehmende Atemnot, keine Ödeme. Vom Arzt wird dem Mediastinaltumor festgestellt. Eine Bronchoskopie ergab keinen sicheren Befund. Zur Abklärung Klinikaufnahme 20. 6.

Befund. Mittelgroßer kräftiger Mann in reduziertem E. Z. Starke Dyspnoe, mäßige Cyanose. Haut trocken, keine Infiltrate. Rachen o. B. Keine Lymphknoten palpabel,

keine Struma. Im Bereiche des Sternums und nach rechts und links ausladend eine intensive Dämpfung, die sich von der Herzdämpfung nach unten zu nicht abgrenzen läßt. Links basal seitlich und dorsal intensive Dämpfung bei aufgehobenem Stimmfremitus und aufgehobener respiratorischer Verschieblichkeit. Im Bereiche derselben abgeschwächtes Vesiculärratmen. Abdomen meteoristisch, Leber palpabel, deutlich vergrößert, von ziemlich derber Konsistenz. Milz unterer Rand eben palpabel? Wegen der Dämpfung nach oben zu nicht abzugrenzen. *Röntgenbefund:* „Großer Mediastinaltumor maximal $14\frac{1}{2}$ cm breit, er reicht von den Clavikeln bis zum Hilus, der Medianabstand rechts beträgt $7\frac{1}{2}$, der Medianabstand links 7 cm. Die großen Gefäße sind innerhalb des Tumors nicht palpierbar. Homogene Verschattung des linken unteren Lungenfeldes.

Blutbefund. 21. 6. Hb. 117%, Erythro. 5,9 Mill., F. I. 0,99. Lkc. 20600, Globulinwert refrakt. 47. Etwas Polychromasie der Roten bei leichten Anisocytose. Keine ausgesprochene



Paramyeloblastentypen.

Abb. 5. Mikromyeloblastäre Formen, Sternalmarkausstrich. (Fall 23.)

Mykrocytose, nur vereinzelt etwas hyperchrome Erythrocyten. Myeloblasten 33%, Metamyel. $\frac{1}{2}$ %, stabk. 31%, segmentk. $2\frac{1}{2}$ %, Eos. $1\frac{1}{2}$ %, Baso. —, Mono. 1%, Lympho. $30\frac{1}{2}$ %. Plättchen mäßig zahlreich. Neutrophile nicht toxisch verändert. Morphologisch: Die Mikromyeloblasten sind schwer von den Lymphocyten abzugrenzen, meistens eine Spur größer als ein gewöhnlicher Lymphocyt, mit einem ganz schmalen Plasmasaum. Kern rund, nicht gekerbt. Chromatin sehr dicht, 2—3 Nukleolen mittlerer Größe, die in den meisten Zellen deutlich zu erkennen sind.

Sternalpunktat 21. 6. 37. Differenzierung s. Tabelle 2. Morphologisch: zeigen die 93% Mikromyeloblasten eine ziemlich wechselnde Größe, aber im großen und ganzen überwiegen doch die kleineren Formen von der Größe eines Lymphocyten, die etwas größeren Formen erreichen nicht ganz die Ausdehnung normaler Myeloblasten. Kern meistens rund, Chromatin dicht, selten eingeschnürte oder gekerbte Gestalt, 3—4 unscharfe, eher große Nukleolen. Plasmasaum schmal, ohne Granula, hellblau gefärbt. Mitosen sehr zahlreich, Chromosomen nicht sicher zu zählen. Neben diesen pathologischen Fällen finden sich sichere normale Myelocyten von der üblichen Größe und ohne persistierende Nukleolen in den verschiedensten Ausreifungsstadien. Sie heben sich eindeutig von der Reihe der patholog. Myeloblasten ab.

Sternalpunktat vom 5. 7. Gleiche Verteilung und gleiches morphologisches Bild, doch eine Zunahme der Myeloblastenmitosen. In den eingebetteten Schnittpräparaten dieser Sternalpunktion fast ausschließlich dicht aneinander liegende patholog. Myeloblasten.

Verlauf. Im Sed. des punkt. Pleuraergusses sind die gleichen Mikromyeloblasten nachweisbar wie im Blut. Sie werden bds. wiederholt punktiert und füllen sich rasch wieder nach. Hinzutreten eines Perikardialergusses. Zunahme der Leberdämpfung. Im weiteren Verlaufe traten höckerige Schwellungen im Bereiche der Leber median auf. Dieselben wurden am 26. 7. erstmals festgestellt. Wahrscheinlich lag ein infiltratives Einwachsen in die Leber vor. Auf Röntgenbestrahlung geht der Tumor röntgenologisch an Größe etwas zurück. Im Laufe des August jedoch rasche Verschlechterung, Auftreten von Beinödemen, Leberstauung, Dyspnoe. Direkte Entlastung der Beinödeme, wobei sich mehrere Liter entleeren. Unter der Röntgenbestrahlung des Mediastinums und der Leber sanken die Lk.-Zahlen auf den Minimalwert von 8500 am 10. 8. 37. Erythro. damals 3,4 Mill. F. I. 1,09.

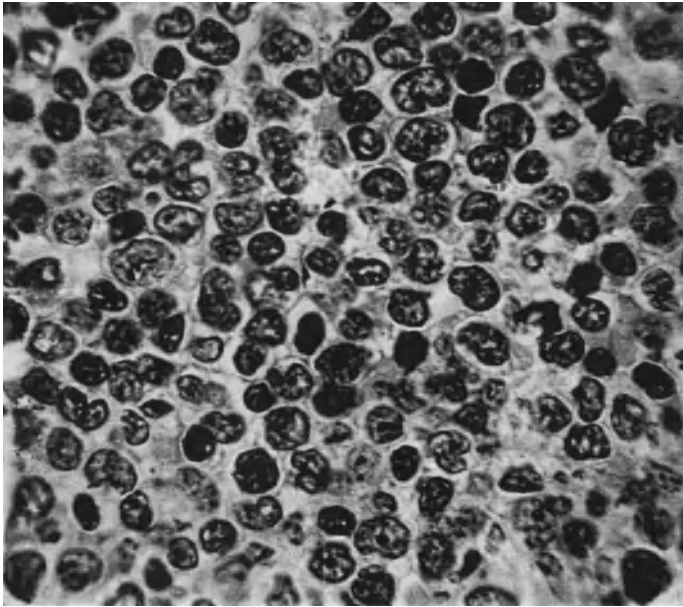


Abb. 6. Knochenmarksschnitt des gleichen Pat. wie Abb. 5, myeloblastäres Mark.

Deutliche Makroplanie teils hypochrome Elemente. 1% Normoblasten, 54½% Mikromyeloblasten. Im Übrigen ungefähr gleiche Verteilung, keine Myelocyten.

Letztes Blutbild vom 6. 9. 37: Lk. 14400, Myeloblasten 87% ! ½% unreife Myelocyten, 11% Neutroph. stabk., 0 segmentk., ½% Lympho. Plättchen vermindert. Exitus 10. 9. 37. Sektion wurde verweigert.

Die klin. Diagnose lautete auf Leucaemia myeloica acuta mit Mediastinaltumor und wahrscheinlichem infiltrativen Einwachsen im Perikard, Pleura und Leber.

Epikrise. Zusammenfassend handelte es sich um einen 63j. Mann, der unter den Zeichen eines großen *Mediastinaltumors* erkrankte, und bei dem die erstmalige Blutuntersuchung 1 Monat nach Auftreten der ersten subj. *Erscheinungen* eine *leukämisch verlaufende Mikromyel.-Lk.* ergab. Die Sternalpunktion bestätigte die Diagnose, indem das Mark hier fast vollständig (97%) von pathologischen Myeloblasten, zum größten Teil Mikromyeloblasten, überwuchert war. Das Sediment der Pleuraergüsse bestand vorwiegend aus Myeloblasten. Im Verlaufe der klinischen Beobachtung bildeten sich dann in der Leber derbe, deutlich palpable Knoten. Auf Röntgenbestrahlung des Mediastinums und der Leber sank die Gesamtzahl der Lk. doch unter prozentualem Ansteigen der Myeloblasten. Der Pat. kam 4 Monate nach Beginn des Leidens ad exitum. Eine

Sektion konnte leider nicht ausgeführt werden, so daß streng genommen der Fall nicht beweisend ist. Der ganze Ablauf, d. h. das gleichzeitige Auftreten der leukämischen Erscheinungen und des Med.-Tumors, das spätere Hinzukommen von palpablen Leberknoten, spricht sehr im Sinne von *leukämischen Geschwülsten*, so daß wir es doch für berechtigt halten, den Fall hier anzuführen. Die in der Literatur publizierten Fälle von Mediastinaltumoren mit Leukämie sind sehr zahlreich (Lit. bei APITZ, FORKNER, NAEGELI, TOUW und WILLI). Die meisten Fälle beziehen sich auf lymphat. Lk., darunter auch viele sog. akute lymphatische Lk. Wir halten vorläufig die Existenz der akuten lymph. Lk. nicht für bewiesen, aus Gründen auf die wir noch zurückkommen werden, doch ist es gerade im Zusammenhang mit dieser Frage von Interesse festzustellen, daß auch unsere beiden Fälle in die Gruppe der Mikromyeloblastenleukämie fallen. APITZ hat 3 Fälle von Mediastinaltumoren publiziert, davon ist einer (Fall 8) wohl eher als ein eigentliches Sarkom anzusprechen und muß, da überhaupt keine Blutuntersuchungen vorliegen, ausgeschlossen werden, der eine Fall (Nr. 7) wird als Lymphosarkom mit terminalem leukämischem Blutbild gedeutet, doch liegen keine Blutuntersuchungen vor, es wurden lediglich in den histologischen Schnitten intravasale Anhäufungen von Lymphoc. nachgewiesen. Der 3. Fall (Nr. 9) wurde klinisch als Mikromyeloblastenleukämie aufgefaßt, APITZ stellte pathologisch-anatomisch jedoch die Diagnose einer akuten Lymphadenose. Gerade dieser letzte Fall ist bezeichnend dafür, wie es patholog.-anatomisch unmöglich ist, die Frage Mikromyeloblastenleukämie oder lymphatische Lk. entscheiden zu wollen. Die morpholog. Differentialdiagnose ist nur aus frischen Blutaussstrichen klinischerseits möglich, sie bleibt auch dann noch oft sehr schwierig und in einigen Fällen unsicher, kann aber durch das St.P. meistens eindeutig geklärt werden. Auch in dem von TOUW, NIEUWENHUIS und NAUTA mitgeteilten Falle eines Mediastinaltumors bei „akuter lymphat. Leuk.“ scheint es sich eher um eine mikro-myelobl. Lk. zu handeln, doch fehlt eine morphol. Beschreibung der Zellen, so daß die Frage nicht zu entscheiden ist. Die drei von WILLI ausführlich mitgeteilten Fälle dieser Gruppe (Fall VII, VIII und IX), welche von ihm als akute Lymphadenosen aufgefaßt werden, sind auf Grund der morphol. Beschreibung der „Lyc.“ nach unserer Auffassung ebenfalls den Myeloblasten- bzw. Mikro-myeloblast.-Lk. zuzurechnen. Mit diesen Einwänden wollen wir keineswegs bestreiten, daß Mediastinaltumoren bei *chronischen* lymph. Lk. häufig sind, wir wenden uns nur gegen die als *akute* lymphat. Lk. veröffentlichten Fälle dieser Gruppe. In den meisten in der Literatur mitgeteilten pathol.-anat. untersuchten Fällen bezieht sich der Mediastinaltumor vor allem auf die Thymus, die mächtig vergrößert sein kann, und das myeloblastäre Tumorgewebe derselben greift dann von dieser aus meistens auf Perikard, Pleura (häufig mit Begleitpleuritis wie z. B. in unserem Falle, und in dem Falle von WILLI, „IX“) ev. durch das Zwerchfell auch auf das Abdomen über, z. B. Fall I von TOUW. In anderen Fällen kann der Mediastinaltumor seinen Ausgangspunkt auch von den mediastinalen Lymphknoten nehmen.

Bei den bisher angeführten umschriebenen Geschwulstbildungen unserer Myelosefälle handelte es sich um Tumoren, die sich noch ziemlich deutlich gegen das übrige Gewebe abgrenzen ließen, wenn auch pathologisch-anatomisch in diesen Fällen ein infiltratives Einwachsen des Tumors in die Umgebung, in der Randzone meistens nachzuweisen war. Der *folgende Fall* ist wegen seines *starken*

infiltrativen Wachstums von besonderem Interesse, er wurde vom Pathologen als eine Lymphosarkomatose aufgefaßt.

Fall Nr. 38. St. H., 15j. Mädchen v. 24. 9. 29—20. 2. 30 gest. *F. A.* unbekannt. *P. A.* stammt von rumänischen Eltern, bis Frühjahr 1928 gesund, Varicellen. 1929 im Januar Keuchhusten, seit dieser Zeit datiert eine allmähliche Verschlechterung der Gesundheit, wird zusehends blasser, nimmt an Gewicht ab. Mai 1929 Schmerzen im rechten Hüftbein und Oberschenkel, Temp. 37,6. Im Juli erneuter Schmerzanfall im Kreuz und in der rechten Hüftbeingegend. Im Sept. Temp. bis 40, seither ständig bettlägerig mit Temp. zwischen 37 und 38°. Am 20. Sept. Angina. Vom Hausarzt Hb.-Sturz auf 30% festgestellt. Gewichtsabnahme von etwa 8 kg im Laufe des Sommers. Einweisung mit Verdacht auf perniziöse Anämie am 24. 9. 29.

Befund. Mittelgroßes Mädchen, grazil gebaut, Körpergewicht 33 kg. Auffallend blasse und gelblich- bis hellbraune Hautfarbe, schwerer A. Z. Temp. 37,6. Leber deutlich vergrößert, mamillär 12 cm, leicht druckempfindlich. Milz deutlich palpabel, perkussorisch 13 cm. Inguinaldrüsen erbsengroß bis bohngroß, weich, indolent, gut verschieblich, auch sonst haselnuß-, bohngroße Lymphknoten gleicher Konsistenz submandibulär und axillär. WaR. neg.

Blutbefund. 24. 9. Hb. 15%, Erythro. 876000, F. I. 0,82, Lk. 1420, ausgesprochene Anisocytose bei guter Färbbarkeit der Roten, zahlreiche Makro- und Mikrocyten, die Ersteren zum Teil basophil punktiert, selten polychromatisch, meistens etwas hyperchrom. Keine sicheren Megalocyten, keine Megaloblasten, 1% Normoblasten. Neutro. 11%, Eos. —, Baso. 1%, Mono. 1%, „Lympho. 86%“, Plasmazellen 1%, Plättchen deutlich vermindert, zum Teil etwas groß. Unter den zuerst als Lymphocyten bezeichneten Zellen (1200) sind vereinzelte Mikromyeloblasten, man erkennt in einigen Zellen noch Nukleolen und der Kern ist andeutungsweise gekerbt, vereinzelt auch gespalten.

Verlauf. Wiederholte Bluttransfusionen, worauf die Roten Mitte Oktober auf 2 Mill. ansteigen, das Hb. auf 40%. Versuch mit Leberextrakten bringt kein Ansteigen des Hb. Gewichtsanstieg von 2 kg. Die Leuko. steigen sukzessiv von 1400 bis auf maximal 16200 am 25. 10. Damals auch die Mikromyeloblasten viel besser von den Lymphoc. zu differenzieren: 76½% (= 12000), ½% halbreife Myelocyten, nur 1% Neutro., ½% Mono. und 21½% (= 3300) Lympho. Die Gesamtleuko.-Zahl fällt dann ohne therapeutische Maßnahmen wiederum ab, am 4. 11. noch 4600 bei 32% Myeloblasten, das Hb. schwankt zwischen 40 und 25%, um nach wiederholten Transfusionen wieder auf 57% am 1. Jan. 30 anzusteigen. Ante exitum 64. Die Myeloblasten zeigen, soweit man sich auf die Differenzierung verlassen kann, einen Anstieg in absoluten Werten bis auf 1200 maximal am 25. 10., dann wiederum einen Abfall bis auf 0 anfangs Dezember und steigen in den letzten 3 Wochen langsam auf 500, absoluter Wert ante exitum 300.

Blutbild vom 25. 10. Hb 28%, Rote 1,4 Mill., F. I. 0,96, Lkc. 16200. Rote wie oben. Myeloblasten 76½% (= 12000), Myeloc. halbreife ½%, Neutro- 1%, Mono. ½%, Lymph. 21½% (= 3300).

17. 2. 30 (2 Tage ante exitum). Hb. 64, Rote 4,9 Mill. F. I. 0,65, Lkc. 4200, Myelobl. 9 (= 360), unreife Myeloc. 1, Neutro. 59% (= 2400), Eo. —, Baso. 1, Mono. 2, Lympho. 28%, Plättchen reichlich; Neutrophilen toxische Granula, Vakuolen, basophiles Plasma.

Sternalpunktion. 12. 2. Präparate verlorengegangen. Laut KG.: Die Großzahl der Zellen besteht ebenfalls aus gelapptkernigen Elementen mit Nukleolen und basophilem Protoplasma. Zahlreiche Elemente vakuolisiert. Daneben vereinzelte rundkernige Myelocyten, einzelne Neutrophile, wenige kernhaltige Rote. Es sind also die gleichen Elemente überwiegend, welche als pathologische Mbst. im kreisenden Blute vorkommen. Rundkernige Myelobl. vom gewöhnlichen Typ sind keine vorhanden.

Pat. während des ganzen Spitalaufenthaltes febril, 37—39, zeitweise bis 40. Frakt. Magen ergab maximale Säurewerte bis 23, freie bis 20. Im weiteren Verlauf stellt man röntgenologisch eine miliare Aussaat in die Lungen fest. Am 29. 1. auf der Thoraxaufnahme: typische miliare Knötchen. Am 17. 2. hat dieser Befund deutlich zugenommen. In den letzten Tagen Zeichen einer Meningitis tbc. Exitus 20. 2. 30. Blutsrumwerte o. B., Rest nie erhöht. Aminosäure 24 mg.-%. Ekg.: Sinusrhythmus, extraventrikuläre Systolen. Blutkulturen: keine Mikroorganismen. Agglutination auf Typhus-, Para-, Banggruppe negativ. Röntgenaufnahme der Knochen: überall normale Knochenstruktur.

Eine excidierte Lymphdrüse ergab folgenden path.-anat. Befund (10. 10. 29): „Die eingesandte Lymphdrüse zeigt histologisch zahlreiche, gut abgegrenzte Follikel. Markstränge breit, enthalten wenig eosinophile Lkc. In den weiten Sinus stellenweise einige eosinophile Lkc. und ziemlich große Zellen mit basophilem Protoplasma und großem, rundem Kern.“ Eine sichere Diagnose konnte nicht gestellt werden.

Die klinische Diagnose lautete: aleukämische Myelose mit Miliartbk. Meningitis tbc. Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 208/30. Path. Inst. Zürich (Skt. 1 Std. p. m.).

Nieren. Schon in situ fallen sie durch ihre Größe auf. Sie reichen nur wenig nach unten, besonders links. Ureteren zart. Fettkapsel der Niere spärlich, die fibröse Kapsel läßt sich leicht abziehen. Die linke Niere mißt $16 \times 7 \times 5$, die rechte $14 \times 6 \times 5$ cm. Die Oberfläche ist glatt, zum großen Teil blaßgrau-gelblich bis weißlich. Nur stellenweise sind deutliche Venenzeichnung und kleine, graurote Herde zu erkennen. Die Konsistenz beider Nieren ist fest, die Brüchigkeit nicht vermehrt. Auf Schnitt stark verbreiterte Rinde, im Mittel etwa 11–12 mm messend. Rinde blaßgrau-weiß, nur stellenweise von feinen Blutungen durchsetzt. Die BERTINSCHEN Säulen sind ebenso wie die Rinde stark verbreitert, die Papillen groß, in den Papillenspitzen radiäre, weißlich-gelbe Streifen. Nierenbecken mit zarter Schleimhaut.

Histologisch. „Lymphadenoides Sarkom der Nieren“: Lokalisation vorwiegend in der Rinde und den BERTINSCHEN Säulen. Die Papillen zum großen Teil frei. Das ganze Interstitium in den veränderten Abschnitten diffus durchsetzt von breiten lockeren Strängen aus einem zellreichen Gewebe, das vorwiegend runde Zellen vom Typus der Lymphoblasten und Lymphocyten aufweist. Vielfach zeigen die Zellen Mitosen, vielfach sind auch kleine atypische Zellen (sog. Mikrocyten) eingestreut, welche meistens nur Kerntrümmer enthalten. Außerdem finden sich vielfach große Zellen mit pyknotischen Kernen, die genannten Zellen liegen in einem spärlich entwickelten, feinfaserigen Reticulum mit spärlichen Reticulumzellen und verbreitern die interstitiellen Räume enorm. Die parenchymatösen Gewebsteile wie Glomeruli und Tubuli, sind weit auseinandergerückt, die Tubuli vielfach stark zusammengerückt, überall aber deutlich zu erkennen. Das Nierenbecken ist sozusagen frei von Infiltraten. An vereinzelt Stellen lassen sich ausgedehnte *Intimasarkomatosen* in großen Venen nachweisen.

Milz: 225 g, $12 \times 18 \times 3\frac{1}{2}$ cm. Kapsel zum Teil belegt mit Fibrinmembranen, nach Abziehen derselben findet man durch die Kapsel durchschimmernd in größere und kleinere Herde angeordnete gelbliche und weißliche Knötchen, und größere gelbe Nekroseherde. Neben den großen Käseherde liegen auch zahlreiche kleinere von 1–3 mm Durchmesser.

Histologisch. Die Lymphfollikel sind mittelgroß, entsprechend dem Alter; sie zeigen nur an vereinzelt Stellen noch Andeutung von Keimzentren. Die perifollikuläre Pulpazone ist fast überall auffallend leer, während sich in den Pulpasträngen an zahlreichen Stellen, zum Teil fast diffus ausgebreitet, zellige Infiltrate finden, die aus denselben Elementen bestehen, wie sie in den Geschwulstknoten nachgewiesen wurden. Die venösen Sinus sind im großen und ganzen schmal, oft enthalten sie Rundzellen, zum Teil lymphatischer, zum Teil myeloischer Natur. In den Trabekeln finden sich an mehreren Stellen ausgedehnte, massige Infiltrate aus dem beschriebenen zellreichen Gewebe eingelagert, hier kann man besonders zahlreiche Mikrocyten nachweisen.

Leber. 1645 g, $25 \times 23 \times 7$ cm. In der Leberkapsel teils glasige, teils verkäste Knötchen. Auf Schnitt ein eher blaßgraurotes Lebergewebe, das deutliche Acinuszeichnung zeigt und durchsetzt ist von zahlreichen Knötchen. Diese schen teils glasig, teils transparent, teils gelblich-trüb aus. Vielfach sind die Knötchen in den GLISSONSCHEN Scheiden gelegen, das Granulationsgewebe intensiv grünlich verfärbt. Die größten Knötchen haben bis zu 5 mm Durchmesser. Lebergewebe eher trübe, Konsistenz weich, Brüchigkeit erhöht.

Histologisch. Die GLISSONSCHEN Scheiden sind überall deutlich verbreitert durch Infiltrate, deren Zellen den oben beschriebenen Tumorzellen völlig gleichen. Die Ausdehnung der Infiltrate wechselt. Gegen die Peripherie sind die Infiltrate unscharf begrenzt, sie strahlen vielfach in Form von dichtgelagerten Strängen in die Acini ein, verlaufen dort fast ausschließlich entlang den Blutgefäßcapillaren. Gewisse Abschnitte des Leberparenchyms sind vollständig frei von diesen zelligen Infiltraten.

Lymphknoten. Retroperitoneale Lymphknoten stark vergrößert, zeigen hier zum Teil Verkäsung, zum Teil bestehen sie aus einem trüben weißlichen Gewebe, das keine bestimmte Struktur erkennen läßt und das nur vereinzelt durchsetzt ist von verkästen Knötchen.

Eine solche Drüse im Hilus der linken Niere mißt $3\frac{1}{2} \times 2 \times 1\frac{1}{2}$ cm. Mesenterium eher kleine Drüsen.

Histologisch. Die stark vergrößerten Lymphknoten im Nierenhilus bestehen in toto aus dem zellreichen Gewebe wie es in der Niere gefunden wurde. Die Lymphknotenstruktur ist vollständig verwischt, Sinus nicht nachweisbar.

Perikardiales Fettgewebe. Histologisch zeigt dasselbe kleinknotige Infiltrate aus dem bereits bei den Nieren beschriebenen Gewebe. Auch im Interstitium des *Myokards* sind vereinzelte herdförmige Infiltrate aus solchen Zellen nachweisbar.

Lunge. Histologisch sind große Teile des Lungengewebes frei von Infiltraten, die Gefäßcapillaren zeigen keinen besonderen Inhalt. An anderen Stellen dagegen finden sich ziemlich massige, teils knotenförmige Infiltrate aus dem genannten zellreichen Gewebe, an anderen Stellen nur strangförmige Verbreiterung der Alveolarsepten. Besonders ausgedehnt sind solche Infiltrate in der Umgebung älterer miliarer Tuberkel zu finden.

Knochenmark. Wirbelkörper. Im thorakalen Abschnitt zeigt derselbe graurotes, etwas trübes Mark, im 3. und 4. Lendenwirbelkörper dagegen ist die Spongiosa knotenförmig von einem weißlichen opalen Gewebe durchsetzt, das rote Mark ist dadurch vollständig verdrängt. Die Herde sind meist ziemlich scharf begrenzt.

Femur. Fast überall rotes Mark, im Kopf des Femurs ist die Spongiosa sehr dicht, auch hier durchsetzt von großen, weißlichen Herden, die zum Teil etwas unscharf begrenzt sind. Im oberen Teil des Schaftes fehlt die Spongiosa vollständig, es findet sich ein weiches, trübes, graurotes Mark, in das vereinzelte weißliche Knoten eingelagert sind. Der größte davon hat einen Durchmesser von 5 mm, ist ziemlich scharf begrenzt und besteht aus trüb grau-weißem Gewebe. Im Zentrum zeigt er eine Blutung. Ähnliche Herde finden sich auch im übrigen Femurschaft.

Histologisch. Lumbalis II: die makroskopisch weiß aussehenden Stellen bestehen aus massiven Zellinfiltraten, die in ihrem Aufbau den in der Niere beschriebenen zellreichen Gewebmassen entsprechen, dort wo sich diese Tumormassen finden, ist das myeloische Mark vollständig verschwunden. An den Stellen der Knoten zeigt die knöcherne Spongiosa zum Teil deutliche *Abbauerscheinungen*. Die Peripherie der Knoten ist stellenweise scharf begrenzt. Oft finden sich im umgebenden vielfach fibrösen Mark stark erweiterte Blutgefäße, die prall gefüllt sind. An anderen Stellen gallertiges Mark, in das myeloische Zellen und Megakaryocyten eingelagert sind.

Im Markabschnitt des *Femurschaftes*, dort wo sich makroskopisch weißliche Knoten vorfinden, zeigt das Mark histologisch ebenfalls circumscripte Knoten von typischem Aufbau, bestehend aus dem oben beschriebenen zellreichen Tumorgewebe. In diesen Abschnitten fehlen myeloische Elemente fast vollständig, nur vereinzelte Knochenmarksriesenzellen sind erhalten geblieben.

Oxydasereaktion. Im großen und ganzen läßt sich sagen, daß im Bereich der genannten zellreichen Geschwulstinfiltrate in allen untersuchten Abschnitten die Oxydasereaktion negativ ausgefallen ist, nur vereinzelte Zellen geben positive Reaktion. Deutlich ist der Unterschied im KM., wo die Geschwulstknoten vollständig frei sind, während in der Umgebung eine deutlich positive Reaktion nachweisbar, d. h. im verdrängten myeloischen Gewebe. In den Infiltraten der GLISSONschen Scheiben der Leber ebenfalls vereinzelte, positive Zellen, in der Milz dagegen ziemlich zahlreiche positive Zellen, verteilt in der Pulpa, dagegen nirgends angehäuft. Die positiven Zellen liegen zum Teil in dem venösen Sinus, zum Teil auch in den Pulpamaschen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Meningitis tbc. bei allgemeiner Miliartbc. (zum Teil ältere Konglomerattuberkel, ausgedehnte käsige Lymphknotentbc., mediastinal, bronchial, cervical und retroperitoneal). Mediastinitis tbc. posterior, mit Übergreifen auf den Ductus thoracicus mit Tbc. desselben. Diffuse *Lymphosarkomatosis* der Nieren, der abdominalen Lymphdrüsen und Lendenwirbelkörper. Hämatogene Metastasen in Leber, Milz, Lunge. Chordom des Clivus Blumenbachii. Appendicitis acuta phlegmonosa mit Koststein. Rotes KM.

Zusammenfassend handelte es sich um ein 15j. Mädchen, das unter den Zeichen einer schweren Anämie mit einer Leber- und Milzvergrößerung erkrankte. Beim Klinikeintritt bestand eine Leukopenie (1400) mit nur vereinzelten Myeloblasten, so daß die Diagnose anfangs unklar blieb. Im weiteren Verlauf stieg

jedoch die Gesamtleukocytenzahl vorübergehend bis auf 16200, worunter sich $76\frac{1}{2}\%$ Myeloblasten und nur 1% Neutrophile fanden. Später fiel die Leukocytenzahl wiederum ab. Terminal trat als Komplikation eine Miliartuberkulose auf, das Mädchen kam etwa ein Jahr nach dem Auftreten der ersten klinischen Erscheinungen ad Exitum. Die Sektion ergab eine hochgradige tumoröse Durchsetzung beider Nieren von dichten Zellinfiltraten aus großen, rundlichen Zellen und zahlreiche Tumorknoten aus den gleichen Zellen, in den abdominalen Lymphknoten, in der Leber, Milz, Lunge und in den Lendenwirbeln, sowie im Femurschaft. Außerdem fanden sich zahlreiche miliare Tuberkel in den meisten Organen. Die Komplikation einer Leukämie mit einer Miliartbk. ist sub finem keine Seltenheit, unter unseren 63 Fällen konnte diese Erscheinung 4 mal beobachtet werden. Der pathologische Anatom stellte in Anbetracht des ungewöhnlichen Gesamtbildes die Diagnose auf ein Lymphosarkom. Sicher handelte es sich aber auch hier um eine *multiple, umschriebene Geschwulstbildung aus pathologischen Myeloblasten*. Auch in dem vorliegenden Falle ging ein aleukämisches Stadium dem vorübergehenden leukämischen Stadium voraus, sehr stark war in diesem Falle schon zu Beginn des Leidens die Anämie und Granulocytopenie, die letztere nahm auch während der vorübergehend leukämischen Phase ständig zu. Die Sternalpunktion ergab fast ausschließlich Myeloblasten. Die Sektion ergab, daß die Myeloblastenanhäufungen auch im Knochenmark (Femur und Lendenwirbel) knotenförmige Anordnung zeigten. Diese herdförmige Anordnung der Myeloblasten im Knochenmark ist bei den Leukämien nicht unbekannt, im ganzen aber doch selten. Von der diffusen infiltrativen Durchsetzung des Knochenmarks bis zu den knotenförmigen Bildungen mit Tendenz zu Knochenarrosion wie in dem vorliegenden Falle, bestehen alle Übergänge. Diese leukämischen, umschriebenen Tumorbildungen wurden auch bei chronischen Myelosen beobachtet. Unter den hier besprochenen chronischen Leukämien fanden sich keine umschriebenen Tumorbildungen. TOUW, NIEUWENHUIS, NAUTA haben einen Fall eines 35jährigen Mannes mit chronischer Myelose publiziert, bei dem multiple umschriebene Tumoren mit starker Arrosion des Knochens und Spontanfrakturen in Erscheinung traten, die Geschwulstbildungen waren histologisch nicht den eigentlichen Chloromen zuzurechnen, sondern eher in die Gruppe der oben beschriebenen Myeloblasten- und Promyelocytengeschwülste, da sie nach der Beschreibung aus großen Zellen mit leicht gebuchtetem Kern bei positiver Oxydasereaktion aufgebaut waren. Im Blutbild bestand anfänglich bei 76000 Leuko. eine Myelocytose von 55%, die bis zum Auftreten der Tumoren auf 12500 Leuko. bei $3\frac{1}{2}\%$ Myelocyten zurückgegangen war, ohne Auftreten eines Myeloblastenschubes im Blut. Ein Myelom kann nach der Beschreibung ausgeschlossen werden. Man sieht also, daß sowohl die akuten als die chronischen Myelosen prinzipiell beide zu der Bedingung von umschriebenen Tumoren führen können, die aus pathologischen, den Myeloblasten nahestehenden Zellen, aufgebaut sind.

Bei der Betrachtung solcher mit einer multiplen Tumorbildung einhergehenden Fälle von stark infiltrativem und destruierendem Charakter versteht man, daß der pathologische Anatom geneigt ist, diese Fälle als eine sarkomatöse Entartung, einer als Systemaffektion aufgefaßten Leukämie hinzustellen oder sich sogar, wenn ihm die nötigen klinischen Daten über Blut- und Sternalmarksbefunde fehlen, die Frage stellt, ob ein primäres Sarkom (AFITZ) vorliegen könnte,

das sekundär leukämische Formen in bezug auf Ausbreitungsweg und ev. eine Überschwemmung der Blutbahn mit diesen pathologischen „Sarkomzellen“ angenommen hätte. Wie wir bereits oben ausgeführt haben, kann eine solche Möglichkeit nicht ohne weiteres abgelehnt werden, wir kennen analoge Vorgänge bei den Myelomen, wo sekundär Myelomzellen in großer Zahl im strömenden Blute nachweisbar werden können. Hierher gehören wahrscheinlich auch alle die als Plasmazelleukämien publizierten Fälle (OSGOOD und HUNTER, FLEISCHHACKER und KLIMA). Letzten Endes spielen diese Probleme, wenn man die Leukämien als Neubildungen auffaßt, keine große Rolle, doch halten wir an unserer Auffassung fest, daß nur diejenigen sarkomatösen Neubildungen „leukämischen“ Charakter annehmen können, die primär aus Zellen des blutbildenden Systems hervorgehen und deshalb auch über eine längere Lebensfähigkeit dieser „Sarkomzellen“ im strömenden Blut verfügen. Man muß sich aber im klaren sein, daß rein pathologisch-anatomisch diese Frage keineswegs entschieden werden kann, hier kann nur eine Zusammenarbeit mit den klinisch morphologischen Blut- und vitalen Knochenmarksuntersuchungen weiterführen. Und solange wir in solchen Fällen klinisch eindeutig das Bild einer Myelose mit den typischen Blutveränderungen vor uns haben, ist nicht einzusehen, warum man für diese Fälle mit umschriebener Geschwulstbildung, von denen außerdem alle Übergangsformen bis zu dem gewöhnlichen früher als „Systemaffektionen“ aufgefaßten Formen anzutreffen sind, eine spezielle Gruppe abtrennen soll.

Unter den Myelosen mit umschriebener Tumorbildung sind in der Literatur von jeher diejenigen Fälle, die mit *ausgedehnten Infiltraten oder Knotenbildungen der Haut* einhergingen, besonders beachtet worden. Von unseren 40 akuten Myelosen zeigten 2 Fälle solche histologisch kontrollierte Veränderungen.

Fall Nr. 40. v. W. H., 28j. Frau. Abs. 81, 27. 5.—22. 6. 37. F. A. Vater an progress. Paralyse mit 45 J. gestorben. Mutter gesund. Keine Blutkrankheiten in der Familie. P. A. Als Kind Varicellen, Masern, Keuchhusten, häufig Anginen. 1931, nach Geburt eines gesunden Kindes, wegen Lungendrüsen und linksseitigem angeblichem Spitzenbefund Kur in Arosa. Damals kein Sputum, keine Bacillen. Temp. max. bis 37,8. J. L. Sommer 1935 traten erstmals Knoten am rechten Oberarm auf von der Größe einer Walnuß. Im Dez. wurde deshalb der Arzt konsultiert. Blutuntersuchung auf Lues war neg. Die Knoten zeigten Rotlilafarbe. Es traten auch einzelne Drüsen auf. Behandlung mit Ichthyol. Im Aug. 1936 bläuliche Flecken mit Hautknotenbildungen im Gesicht. In London denkt man an Lues, WaR. auch nach Provokation negativ. Behandlung mit Jod ohne Erfolg. Hautexcision negativ. Behandlung mit Jod ohne Erfolg. Hautexcision ergab keine sichere Diagnose. Ende Sept. traten diese Infiltrate auch an den Armen stärker auf. Zuerst faßte man sie als Erythema nodosum auf, später vom Dermatologen als Lues angesprochen. Auf Behandlung mit Bismuth Verschlechterung, Gelenkschmerzen, starke Stomatitis. Die Knoten im Gesicht, auf der Stirn, am Kinn, den Wangen und den Ohren wurden schmerzhafter und größer.

Dez. 1936 2. Hautexcision. Die Meinung über den histologischen Befund differierten bei verschiedenen Pathologen wesentlich voneinander. Bald wurde Gumma, Sarkomatosis, Leukämie usw. angenommen, klinisch aber an der Diagnose eines Erythema nodosum festgehalten. *Histologischer Befund*: „1. Excision vom 10. 10. 36: zeigt einen großen Knoten, welcher die ganze Cutis bis auf eine schmale Zone unter der Epidermis einnimmt. Der Knoten ist fast einheitlich aus Zellen zusammengesetzt, mit einem rundlich-ovalen lockeren Kern und einen eher schmalen Protoplasmasaum.“

2. Excision vom 1. 12. 36 aus einem Hautknoten des rechten Armes: „Zeigt ausgedehnte Zellinfiltrate in der ganzen Cutis. Die Zellen sind in Nestern verschiedener Form und Ausdehnung, gewöhnlich dem Verlauf der Gefäße entlang angeordnet, und durch ein Netzwerk von Zellen, die die Zwischenräume der kollagenen Fasern infiltrieren, miteinander verbunden.“

Die Zellen sind von ovaler oder spindelförmiger Gestalt und zeigen einen dunkel gefleckten Kern und einen schmalen Protoplasmasaum. Lange, breite, dicht zusammenliegende Zellstränge finden sich entlang dem Verlauf von teilweise zerstörten Haarfollikeln. In den zentralen Partien dieser Zellhaufen zeigen die Zellen einen helleren Kern und etwas mehr Protoplasma. Tbk. oder Lues können ausgeschlossen werden. Es handelt sich um eine Geschwulst mesoblastischen Charakters wahrscheinlich vom reticuloendothel. System abstammend.“

Die Patientin wurde dann im Jan. 1937 zur Behandlung mit Radiumbädern und Radiumbestrahlung nach Joachimsthal geschickt. Nach der Heimkehr im Febr. seien in London die Schwellungen ziemlich rasch wiedergekehrt und auch die Gelenkbeschwerden hätten sich verschlimmert. Pat. wird deshalb Prof. NÄEGELI überwiesen.

Befund. Mittelgroße, etwas blaß aussehende Pat. in ordentl. E. Z. Keine Haut- und Schleimhautblutungen. Sensorium frei. Haut trocken. Generalisierte eigenartige Infiltrate. Im Gesicht über dem linken Augenbogen und unterhalb der Jochbeine 10 Rpf.-Stück große intracutane schwache Schwellung mit leicht rötlicher Verfärbung. Leichte Hautpigmentierung als Folge der Radiumbehandlung. Hals: bds. kleine gut bewegliche Drüsen. Rücken- und Bauchhaut übersät von kleineren, zum Teil konfluierenden, flachen, ziemlich derben, indolenten Infiltraten. An beiden Armen und Unterschenkeln sind die Infiltrate zum Teil wesentlich größer bis 5 Fr.-Stück groß und wesentlich stärker erhaben, sie zeigen zum Teil bläulich-hämorrhagische Verfärbung. Zum Teil handelt es sich um richtige Knotenbildungen. Wenn die Pat. steht, so verfärben sich die unteren Extremitäten in kurzer Zeit stark livid. Die Hautinfiltrate treten außerordentlich deutlich als blauschwarze Verfärbungen hervor. Schädeldecke erscheint bei der Palpation leicht uneben und höckerig. Zähne: Andeutung von HUTCHINSON-Typ. Tonsillen nicht vergrößert, nicht infiltriert. Rachen o. B. Knochen nicht druckempfindlich. Linkes Knie- und Ellbogengelenk etwas geschwollen, deutlicher Erguß. *Röntgenaufnahmen:* Brustwirbelsäule, Lendenwirbelsäule, Becken, linker Ellbogen vollkommen negativer Befund, keine Aufhellungen oder Arosionen. WaR. im Blut negativ, Kahn und Citochol negativ.

Verlauf. Blutbild beim Eintritt 28. 7. 37: Hb. 79%, Rote 3,6 Mill. F. I. 1,09, Leuko. 3700, Reticulo. $9\frac{1}{2}\%$, Myelocyten 1%, Segmentkernige 22%, Stabkernige 39%, Eosino. 1%, Baso. —, Mono. 5%, Lympho. 32% (wahrscheinlich zum Teil Myeloblasten, da nicht sicher abgrenzbar mitgezählt). Morphologisch: ausgesprochene Anisocytose der Roten, Hb.-Füllung im allgemeinen gut, zum Teil etwas hyperchrome Mikrocyten und auch vereinzelte Makrocyten, diese teilweise etwas polychromatisch, wenig Poikilocyten, keine Megalocyten. Thrombocyten leicht vermindert, zum Teil deutliche Riesenplättchen. (Thrombo. am 21. 4. bei nur noch 730 Leuko. nur noch 19500 = 8% .) Neutro. zum Teil etwas groß, mit mittelgrober Granula. Unter den als Lympho. gezählten Zellen finden sich zum Teil recht atypische und etwas große Elemente, die jedoch keine sicheren Nukleolen erkennen lassen, doch ist das Chromatin in diesen myeloblastenverdächtigen Zellen etwas feiner angeordnet, eine sichere Abgrenzung jedoch unmöglich.

Sternalpunktion vom 31. 3. Zellarmes Mark, 89% Myeloblasten, Differenzierung siehe Tabelle 2. Morphologisch: bestehen die Myeloblasten aus ausgesprochen polymorphen Zellen, vor allem was Größe und Kernform anbetrifft. Einerseits finden sich kleine Myeloblasten vom Typus der Mikromyeloblasten, fast lymphocytoiden Charakters, der Kern ist aber deutlich quergespalten oder gekerbt, seltener bläschenförmig. Chromatin ziemlich dicht, Nukleolen 3—5, mittelgroß, klein und etwas unscharf abgrenzbar. Diese kleineren Elemente zeigen alle einen sehr schmalen Plasmarand von hellblauer Farbe, in einzelnen Zellen feine Promyelocytengranula. Die übrigen Myeloblasten sind ziemlich groß, größer als normale Myeloblasten und von ausgesprochen monocytoidem Charakter. Der Kern ist teilweise leicht gelappt, auch hier Chromatin ziemlich dicht, 3—5 Nukleolen, hier und da aber auch nur ein einzelner sehr großer Nucleolus. Das Plasma bei diesen Zellen ist etwas breiter, doch ist das Verhältnis von Kern zu Plasma zugunsten des ersteren verschoben. Plasma ebenfalls hellblau mit vereinzelten Promyelocytengranula, keine AUER-Stäbchen, Mitosen dieser Zellen in mäßiger Zahl vorhanden. Chromosomenzahl nicht sicher zu beurteilen. Zwischen den klein- und großzelligen Myeloblasten bestehen alle Übergänge. Auffallend die starke Zurückdrängung der Erythropoese und der normalen Myelopoese. Einzelne im Blut beobachtete Zellen lassen sich deutlich mit den kleinzelligen Myeloblastentypen im Sternalmark identifizieren. *Eingebettete Knochenmarksschnitte:* Man erkennt deutlich sehr

dicht aneinanderliegende Myeloblasten von obigem Typus, daneben noch ganz vereinzelt normale Eosinophile und Stabkernige, kein Fettgewebe mehr nachweisbar.

In den folgenden Blutuntersuchungen sinkt die Gesamtleukocytenzahl allmählich ab, die im Blutbilde auftretenden Myeloblasten lassen sich nun deutlicher abgrenzen. Blutbild vom 15. 4. 37: Leuko. 1700, Myeloblasten 29%, unreife Myelocyten 1%, halbreife 1%, Stabkernige 25%, Segmentkernige 6%, Eosino. —, Mono. —, Lympho. 38%, im übrigen wie oben. Beginn mit lokaler Röntgenbestrahlung am li. Unterschenkel sowie Arseninjektionen. 2malige Ganzbestrahlung nach TESCHENDORF mit 5% HED. Hierauf starkes Fieber, 2 Wochen später leichte Erholung, dann aber wieder rapide Verschlimmerung mit schwerer Stomatitis. Die Leuko. sinken am 19. 4. auf 820, steigen dann wieder etwas an, überschreiten aber nie mehr 4000 und fallen dann bei ungefähr gleicher prozentualer Beteiligung der Myeloblasten ante Exitum auf den extrem niederen Wert von 55. Blutbild vom 21. 6. zeigte bei 51% Hb. (Bluttransfusionen) noch Leuko. v. 210, Myeloblasten 2%, keine Myelocyten, stabkernige 6%, segmentkernige 2% (= absolut 17 Neutrophile und Lympho. 9%). Abfall der Blutplättchen auf 6500, zunehmende Zahnfleischnekrosen, Exitus unter Lungenödem am 22. 6.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 700/37, Patholog. Inst. Zürich (Sekt. 13 Std. post mortem):

Milz 240 g, $16\frac{1}{2} \times 9 \times 4$ cm, Kapsel zart, Schnittfläche glatt, eher trocken, Zeichnung ganz verwischt, Abstrichsaft klar, blutig, mittlere Konsistenz, keine erhöhte Brüchigkeit. *Histologisch.* Kapsel und Trabekel mäßig kräftig entwickelt lymphatischer Apparat wenig ausgebildet, äußerst kernarm. Sinus und Reticulum als feinmaschiges Gerüst erscheinend, teils nekrotisch und faul, vereinzelt myeloblastäre Elemente.

Leber. 1630 g, Kapsel zart, keine Knoten erkennbar. *Histologisch* keine Infiltrate.

Lymphknoten. Im Mesenterium bis $\frac{1}{2}$ cm große Lymphdrüsen, die eine etwas gekörnte und grauweiße Schnittfläche zeigen.

Histologisch. Sämtliche Lymphknoten zeigen im wesentlichen gleichartige Veränderungen. Zellarm, nur ausnahmsweise Follikelbildung. Am Rand der Sinus meist nekrotische Bröckel, zahlreiche Bakterien. In dem lockeren Reticulum vereinzelt Lympho. und Plasmazellen, einzelne Bezirke und auch ganze Lymphknoten locker durchsetzt von Myeloblasten, meist Mikromyeloblasten, vereinzelt unreife, teils eosinophile, teils basophil gekörnte Myelocyten.

Nieren. Im Interstitium geringe Zellvermehrung, kleinere Myeloblasteninfiltrate um größere intakte Gefäße.

Herz- und Lungen. Keine Myeloblasteninfiltrate.

Tonsillen. Vorspringend, $1\frac{1}{2} \times 1 \times 1$ cm, zerklüftet und schmutzig grün-grau verfärbt.

Knochenmark. In den Ausstrichen der Wirbelkörper nur noch vereinzelt Kernbröckel erkennbar. Keine Schnittpräparate, da schlecht erhalten. Postmortale Abstriche. Femur: Zellen schlecht erhalten, doch im allgemeinen größtenteils als Myeloblasten anzusprechen, Reticulumzellen noch recht gut erhalten. Sternum fast keine Zellen, sonst gleich, reichlich Fett.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Aleukämische Myeloblastenleukämie, fast zellfreies (aleukämisches) Knochenmark mit nur noch ganz spärlichen Myeloblastengruppen. Status nach ausgedehnter Bestrahlung von myeloblastären Hautinfiltraten (bis auf wenige Rest verschwunden), geringe Milzschwellung mit geringgradiger myeloblastärer Metaplasie (Leber- und Niereninfiltrat frei), Anämie der Organe, Tonsillen- und Zahnfleischnekrosen, Nekrosen im Colon descendens und Rectum, hämorrhagische Diathese, schwere Blutungen in Haut und Knochenmark, Ödem- und geringe myeloblastäre Schleimhautinfiltrate des Rectums. Lungenödem.

Epikrise. Es handelte sich somit um eine 28j. Frau, bei welcher im Sommer 1935 erstmals Knoten in der Haut am rechten Oberarm sowie vereinzelt Lymphknotenschwellungen auftraten. *Histologisch* kam man zu keiner sicheren Diagnose, die Blutuntersuchung war damals negativ, es wurde eine Lues oder ein Erythema nodosum angenommen. Auf Radiumbäder anfängliche Besserung. 1937 wird die Pat. mit ausgedehnten Hautinfiltraten in die Klinik aufgenommen. Im Blutbild auf Mikromyeloblasten verdächtige Zellen bei einer Leukocytenzahl von 3700. Später steigen die Myeloblasten auf 29% bei einem Anfall der Gesamt-

leukocyten auf 1700. Im Sternalpunktat 89,2% sichere Myeloblasten, teilweise vom Typus gelappter Mikromyeloblasten. Auf vorsichtige Röntgenbestrahlung und Arsenkur anfänglich leichte Besserung, dann rapide Verschlechterung und Exitus etwa 2 Jahre nach Beginn des Leidens. Die Sektion ergab ein hypoplastisches Mark mit noch vereinzelt Myeloblasten. Histologisch bestanden die Hautknoten aus dichten Infiltraten mittelgroßer, polymorpher Zellen mit lockerem Kern und schmalen Protoplasmasaum, welche die ganze Cutis bis unter die Epidermis ausfüllten, zum Teil unter Zerstörung der Haarfollikel. Wir haben also hier wiederum einen Fall einer *Mikromyeloblastenleukämie*, die mit *Bildung ausgedehnter umschriebener Geschwülste von fast ausschließlicher Lokalisation in der Cutis* einherging. Solche „Hauttumoren“ sind vor allem für die chronisch lymphatische Leukämie beschrieben worden, ausgedehnte Literatur bei NAEGELI, ARZT und FUSS, sowie FORKNER.

BONSDORF hat einem den unsrigen analogen Fall publiziert, faßt dabei aber diese Krankheitsgruppe als eine Systemaffektion auf. Vielleicht sind zahlreiche Fälle, die in der Literatur als lymphatische Leukämien publiziert wurden, solche verkannte Mikromyeloblastenmyelosen. Von Interesse ist auch in diesem Falle der aleukämische Verlauf, den wir bis jetzt bei fast allen mit umschriebener Tumorbildung einhergehenden Myelosen feststellen konnten. Man kann sich fragen, ob diese Erscheinung nicht damit in Zusammenhang stehen könnte, daß gerade die Tendenz zur Bildung von geschwulstartigen Zellmassierungen ein Ausdruck für die Neigung solcher Leukämiezellen zu einer gewissen Seßhaftigkeit oder anders ausgedrückt, ein Zeichen für die geringe Ablösungsfähigkeit aus dem Zellverband und vielleicht auch für eine geringe Lebensfähigkeit solcher Zellen im Blute ist. Es erscheint uns in diesem Zusammenhange von Interesse, darauf hinzuweisen, daß KRESS für die aleukämisch verlaufenden Myelosen bei der Bestimmung der Harnsäureausscheidung höhere Werte fand als bei den leukämischen, dies dürfte möglicherweise im Sinne einer vermehrten Zerstörung solcher Zellen im Blute sprechen, wobei allerdings hinzugefügt werden muß, daß sich in der Blutharnsäure diese Unterschiede nicht feststellen ließen, was aber vielleicht auf der besseren Ausscheidungsfähigkeit nichtinfiltrierter Nieren beruhen könnte (s. die Untersuchungen über Niereninfiltration und Nierenstörung von JUGENBURG und TSCHOTSCHIA). Abgesehen von diesem Moment der verminderten Emigrationstendenz solcher Leukämiezellen, kann man sich noch die *Frage* vorlegen, *warum* in diesen Fällen, *gerade vorwiegend in der Haut umschriebene leukämische Geschwülste auftreten?* Liegt hier die Ausaat eines besonderen Zelltypus vor, der im Hautgewebe die geeignetsten Lebensbedingungen für das Angehen der Metastasen findet? Ähnliche Verhältnisse sind uns ja für die Metastasierung anderer Geschwülste (z. B. Prostata-Ca. in die Knochen) abgesehen von der Abhängigkeit des Ausbreitungsweges bekannt. Beim Klinikeintritt bestand sicherlich im vorliegenden Falle schon eine ausgedehnte Durchsetzung des Knochenmarks mit leukämischen Zellen, hierfür sprach das starke Überwiegen von Myeloblasten im Sternalpunktat. Wenn man die Leukosen als Neoplasma auffaßt, so stellt sich auch die Frage, wo die maligne Entartung dieser Zellen zuerst einsetzt, und ob das klinische Vollbild einer Leukämie, das wir zur Beobachtung bekommen, gewissermaßen aus der Metastasierung dieser entarteten Zellen in die verschiedensten Organe hervorgeht und das resultierende Spätstadium einer anfänglich ganz lokalisierten

malignen Degeneration darstellt. Oder müssen wir vielleicht wenigstens für einen Teil der Fälle nicht eine *unizentrische*, sondern eine *plurizentrische* maligne Entartung von Zellen, die dem blutbildenden Gewebe nahestehen, annehmen, d. h. also eine annähernd gleichzeitig einsetzende Wucherung aus homologen Stammzellen in verschiedenen Geweben. Schon APITZ hat diese letztere Möglichkeit erwähnt und auf die Parallele in der Pathogenese anderer multipler Tumoren, wie den Gliomen, Neurofibromatosen usw. hingewiesen. Gerade in einem solchen Falle mit multiplen leukämischen Hauttumoren, muß diese Möglichkeit erwogen werden. Wir wollten diese Fragen hier nur an Hand des interessanten Falles kurz streifen und werden darauf zurückkommen.

Fall 27. L. H., 25j. Mann, 4. 11.—7. 11. und 21. 12.—23. 12. 31. Der Vater ist an einer chronischen myeloischen Leukämie im Alter von 63 J. 1928 gestorben. Siehe darüber ausführl. Angaben S. 737.

P. A. Angebl. früher immer gesund. Früher nie Drüsenschwellungen und keine Hautaffektionen. J. L. Am 4. 10. 31 leichte Erkältung, am 5. 10. bemerkt Pat. eine Schwellung in der re. Wangengegend, die Schwellung fühlte sich derb an, war aber nicht druckempfindlich. 5 Tage später leicht schmerzhaft Schwellung hinter dem re. Ohr, später ditto unter dem Kinn unter der li. Wangengegend. Ende Okt. Temp. bis 38,6 abends. Pat. gibt an, daß er seit mindestens $\frac{1}{2}$ Jahr bemerkt hätte, daß sich die Haut über der Brust rau und verdickt anföhle, wie „höckerig“, anfängl. ohne Verfärbung, seit ungef. 4 Monaten rötliche Fleckung, die allmählich konfluerte. Auch auf der übrigen Haut stellte er einzelne Erhabenheiten fest, die jedoch nicht druckschmerzhaft waren und nie nach außen durchbrachen.

Befund vom 4. 11.: Kräftig gebauter Mann in blassem Aussehen. Pat. klagt über eine gewisse Müdigkeit, keine Schmerzen, kein Hautjucken. „Die Haut des Gesichtes ist bei der Inspektion in der Wangen- und Stirngegend wie infiltrierte. Beim Betasten zeigt sich in der Tat, daß es sich um flächenhafte Hautinfiltrate handelt, hauptsächlich auf der re. Wange, weniger links, dann ein kleineres auf der Stirne, ein weiteres am Kinn. Die Infiltrate sind nicht sehr scharf abgrenzbar, derb und mit der Haut innig im Zusammenhang. Die übrige Haut, insbesondere die des Stammes zeigt eine ähnliche noch weit stärker ausgeprägte Veränderung. Hauptsächlich das Gebiet von Brust und Abdomen ist ganz diffus durchsetzt von kleinen, oft bohnen- bis fünf frankstückgroßen Infiltraten. Die Oberfläche ist leicht rötlich verfärbt, an einzelnen Stellen weißlich mit bläulichem Unterton. Die Hautporen zeichnen sich stärker ab, wie man dies bei Lymphstauung der Haut sehen kann. Vereinzelt Effloreszenzen auch an den Ober- und Vorderarmen, das größte an der Innenseite des re. Oberarmes, welches stark erhaben ist und mindestens einen Durchmesser von 3 cm aufweist. An den unteren Extremitäten nur ganz vereinzelt bis etwa haselnußgroße Infiltrate. Im übrigen keine Exantheme, keine Ödeme. Temp. 37,6, Puls 92. Zähne teilweise stark cariös, Mundschleimhaut o. B. Tonsillen nicht vergrößert. Vermehrte und leicht vergrößerte bohnen- bis haselnußgroße Lymphknoten, die gegen die Unterlage verschieblich sind, am Hals, in den Axillae und beidseits in der Leistengegend. Milz 8 cm, palpatorisch nicht zu fühlen. Leber mamillär 12 cm, von weicher Konsistenz. Neurologisch o. B.

Blutbild vom 5. 11. Hb. 61%, Rote 3,2 Mill., F. I. 0,97, Leuko. 1980, Neutro. 16% (= 320), Eos. 4%, Baso. $\frac{1}{2}$ %, Mono. 2%, lymphocytoide Zellen 77% (= 1540), hiervon mindestens 60% Mikromyeloblasten, Plasmazellen 3%. Plättchen kaum vermindert.

Morphologisch neben Zellen, die sich nur unsicher von Lymphocyten abgrenzen lassen, finden sich auch Mikromyeloblasten mit deutlich gekerbtem, teils gespaltenem Kern mit ziemlich dichtem Chromatin und 2—3 kleineren, kaum zu erkennenden Nukleolen. Plasma schmal, hellblau, ohne jede Granulation, keine Mitosen dieser Zellen im Blut. Normoblasten lassen sich nicht nachweisen, dagegen zeigt das rote Blutbild eine starke Anisocytose und reichlich Mikrocyten von teils hypochromem Charakter und einzelnen Makrocyten. Die Oxydasereaktion in den Megaloblasten ist negativ.

WaR., Kaln und Citochol negativ. Thoraxaufnahme: helle Lungenfelder.

Adrenalinversuch am 7. 11. ergibt Ansteigen der Leuko. von 2230 auf 3100, jedoch ohne Veränderung in der Zellzusammensetzung. Auf Wunsch des Pat. am 7. 11. Entlassung nach Hause.

Wiedereintritt am 21. 12. 31 in schwer dekompensiertem Zustand, war zu Hause mit Arseninjektionen behandelt worden, die Hautinfiltrate stark zurückgegangen, jedoch noch deutlich in der Gesichtshaut, in der Haut des Stammes nachweisbar, wenn auch kleiner. Knotenbildungen keine mehr sichtbar. Hypostatische Bronchopneumonien bds. basal.

Blutbild vom 22. 12. Hb. 42%, Rote 2,1 Mill., F. I. 1,0, Leuko. 37400, refraktometrischer Globulinwert 72, Myeloblasten 27%, Metamyelocyten 2%, Neutro. 41%, Eos. —, Baso. —, Mono. —, Lympho. 30%, Blutplättchen ziemlich reichlich, o. B. Die Mikromyeloblasten jetzt noch deutlicher gelappt und Nukleolen etwas besser hervortretend, Plasma tiefblau, im roten Blutbild die gleichen Veränderungen wie oben. Laut Arztbericht betrogen die Leuko. am 18. 12. zu Hause noch 9300. Pat. kam unter den Zeichen einer Herzinsuffizienz am 23. 12. ad Exitum.

Histologischer Befund der Probeexcision des Oberarminfiltrates. Dermatol. Klinik Zürich (Prof. MIESCHER): Die Haut bis tief hinab bis an die Grenze der Subcutis durchsetzt von einer bald lockeren, bald mäßig dichten Infiltration von Zellen. Die Infiltration besteht aus rundlichen Zellen vom Charakter der „Lymphocyten“ sowie aus etwas größeren Elementen mit relativ blassen bläschenförmigen Kernen und einem unregelmäßigen rundlichen, ziemlich hellen Protoplasmaleib. Die verschiedenen Zellen haben eine gewisse Ähnlichkeit mit Lymphoblasten. An einzelnen Stellen bilden sie größere unregelmäßig abgesetzte, fast knotige Haufen, an anderen Stellen sind sie von reichlich Lymphocyten durchsetzt, regellos in Gewebsspalten gelagert. Nicht selten Elemente mit 3 und 4 Kernen. Capillarendothelien und Fibroblasten o. B. Dg.: Lymph. Leukämie?

Auszug aus dem *Sektionsprotokoll* 1386/31, Pathol. Institut Zürich. Milz: 300 g. $14 \times 18 \times 5\frac{1}{2}$ cm. Histologisch: Trabekelsystem weitmaschig, Follikel mittelgroß, meist scharf begrenzt. Pulpa Reticulum feinfaserig, enthält wenig Blut, ist reichlich durchsetzt mit Zellen mittlerer Größe und verhältnismäßig großem Kern, deren Struktur sehr fein und deren Chromatingehalt oft sehr gering ist. Das Protoplasma einiger Zellen zeigt starke eosinophile Körnelung, Neutro. und Lymphocyten finden sich nur in ganz geringer Menge.

Leber. 2340 g, $27 \times 21 \times 10$ cm, makroskopisch keine Knoten. Histologisch: Läppchenstruktur undeutlich, Falten normalbreit, aus gut erhaltenen Zellen zusammengesetzt. Capillaren mittelweit, enthalten wenig Blut. In den Capillaren ziemlich viele Zellen mit großen, feinstrukturierten, zum Teil chromatinarmen Kernen. Protoplasma meist mittelgroß. Das Plasma scheint oft leicht basophil, die GLISSON'SCHEN Scheiben sind nicht verbreitert, Zellgehalt manchmal leicht erhöht. Zellen vom Typus wie sie in den Capillaren beschrieben wurden, sind nicht mit Sicherheit in den GLISSON'SCHEN Räumen nachzuweisen. Es handelt sich vorwiegend um reife Lymphocyten.

Lymphknoten. Die paraortalen, mesenterialen Lymphdrüsen sind fast durchwegs vergrößert, dabei scheinen sie von ziemlich fester Konsistenz, die Schnittfläche zeigt ein auffallend gleichförmiges markiges Gewebe, das keinerlei Struktur erkennen läßt. In beiden Inguinae sehr stark vergrößerte Drüsen wie die oben beschriebenen. *Histologisch*. Intaktes lymphatisches Gewebe ist fast keines mehr vorhanden, der größte Teil des Drüsenkörpers wird durch Zellen gebildet, wie sie in der Milz beschrieben wurden. Reife Leukocyten kommen außerhalb der Gefäße nicht vor.

Tonsillen. 3×1 und $3 \times 1,2$ cm, wenig zerklüftet, Aufschnitt blaß-rötlich, markig, keine Nekrosen. Histologisch viel weniger verändert als die Lymphdrüsen, das lymphatische Gewebe ist regelmäßig ausgebildet, die in der Milz beschriebenen Zellen finden sich hier nur in geringer Zahl, in den Gefäßlumina sind sie jedoch häufiger. Auf Querschnitten selbst kleiner Gefäße können deren 6—8 gezählt werden.

Nieren. 470 g, keine Knoten, histologisch keine Infiltrate.

Knochenmark. Sternum, Femur und Wirbelkörper braunrotes Mark, von gräulichem Ton. Histologisch: Die in der Milzpulpa beschriebenen Zellen finden sich auch hier in riesiger Menge, wobei die Zahl der eosinophilen Zellen größer ist als in der Milz. Reife Leukocyten finden sich nur in verschwindender Menge.

Oxydaseraktion. In der Milz findet sich eine riesige Anzahl von Zellen, die eine positive Reaktion ergeben. Diese Zellen liegen mit Vorliebe in der Nähe der Trabekel, hier und da auch in der unmittelbaren Umgebung der Follikel, in den Lymphknoten fällt die Reaktion an einer großen Zahl von Zellen positiv aus. Nieren geben ein negatives Resultat. In der Leber geben die intracapillären Zellen zum großen Teil eine positive Reaktion.

Postmortale Ausstriche. Sternum: fast reines Myeloblastenmark, die Zellen sind bereits etwas post mortal verändert, jedoch noch sehr deutlich zu erkennen, liegen dicht aneinander, noch vereinzelte Mitosen erkennbar. Die Oxydase ist nur in den vereinzelt Zellen, die der normalen Reihe angehören (Myelocyten), positiv. Sämtliche pathologische Myeloblasten geben eine negative Reaktion.

Rippe und Wirbel — gleicher Befund.

Milz. Neben zahlreichen Myeloblasten von gleichem Typus wie im Blut finden sich ziemlich viele Erythroblasten und eosinophile Zellen.

Abdominaler Lymphknoten. Neben Myeloblasten wahrscheinlich auch vereinzelte Lympho., doch im Ausstrich nicht mehr sicher zu differenzieren. Keine Myelocyten. Befund aus der Hilusdrüse gleich.

Lungenabstrich. Zahlreiche polynucleäre Leukocyten, vermischt mit Myeloblasten und Alveolarzellen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Akute myeloische Leukämie mit starker Vergrößerung der Leber, mäßiger Vergrößerung und verschieden starker myeloischer Metaplasie der Milz, Hyperplasie der Lymphdrüsen und der Tonsillen- und Zungengrundfollikel. Myeloische Metaplasie des Knochenmarks. Purpura cerebri im Bereiche der Basalganglien, Dilatatio cordis, trübe Schwellung und Verfettung des Myokards, entzündliches Lungenödem aller Lungenteile. Bronchopneumonische Herde, chronische Pyelitis.

Epikrise. Auch in dem vorliegenden Falle handelt es sich um eine „Hautleukämie“ vom *Mikromyeloblastentyp* mit zahlreichen knotigen und flächenförmigen Hauteinlagerungen, die biotisch histologisch kontrolliert wurden. Anfänglich faßte man den Fall als lymphatische Leukämie auf. Der Pat. kam 7 Monate nach dem Auftreten der ersten Hauterscheinungen ad Exitum. Wie bei den anderen Pat. gingen auch hier die Hauterscheinungen der Entwicklung eines eigentlichen klinischen Bildes einer Leukämie voraus, bei dem ersten Falle über ein Jahr, hier etwa $\frac{1}{2}$ Jahr. Beide Male lag anfänglich ein aleukämisches Blutbild vor, nur bei dem 2. Pat. trat ein Tag vor dem Tode eine finale leukämische Phase auf unter Ansteigen der Leukoc. von 1960 auf 37400 mit 27% Myeloblasten. Die Sektion ergab eine hochgradige Durchsetzung der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarks mit den gleichen Myeloblasten wie sie im Blut beobachtet wurden (postmortale Abstriche). Speziell hervorgehoben seien in dem vorliegenden Falle auch die sowohl histologisch und in den Abstrichen festgestellten, zahlreichen Myelocyten und Erythroblasten in der Milz, was für eine extramedulläre vikarierend eingesprungene Bildung von normalen Blutzellen spricht, worauf wir noch zurückkommen. Von ganz besonderem Interesse ist hier das *familiäre Vorkommen* der Leukämie, wobei der Vater erst in vorgerücktem Alter erkrankte, und zwar an einer chronischen myeloischen Form, während der Sohn in relativ jungen Jahren an einer akuten Myelose mit umschriebenen Hautinfiltraten zugrunde ging. Man könnte demnach vielleicht an die Erscheinung der Anteposition denken. Im übrigen stellt die Krankengeschichte eine deutliche Parallele zu dem vorhergehenden Falle dar.

Abschließend wollen wir unsere Ausführungen kurz zusammenfassen: Bei den Leukämien sind umschriebene Geschwulstbildungen keine Seltenheit. Ihr Auftreten ist weder an eine bestimmte Leukämieform noch an einen speziellen Zelltypus gebunden. Bei unseren chronischen Myelosen kamen keine eigentlichen Geschwulstbildungen zur Beobachtung. Solche Fälle sind jedoch von anderer Seite (APITZ u. a.) publiziert worden. Die hier wiedergegebenen Beispiele verteilen sich auf verschiedene Gruppen, einerseits Fälle mit umschriebener Geschwulstbildung an einer einzigen Stelle, andererseits Fälle mit umschriebener Tumorbildung in ganz verschiedenen Organen, dann die mit einem Mediastinal-

tumor beginnenden Leukämien und letzten Endes die Myelosen mit ausgesprochener Knotenbildung in der Haut. Auffallend ist bei unseren Fällen mit umschriebener Geschwulstbildung das starke Überwiegen der Mikromyeloblastengruppe. Nur eine Myelose (Nr. 17) zeigte, im Bereiche normaler Zellgröße liegende pathologische Myeloblasten bei allerdings ausgesprochener Größenvielzahl. Es ist daher durchaus möglich, daß zahlreiche in der Literatur als akute lymphatische Leukämien oder akute Lymphadenosen beschriebene Fälle mit umschriebener Geschwulstbildung im Grunde genommen Mikromyeloblastenleukämien betreffen (z. B. WILLI). Wir heben ferner die auffallende Tatsache hervor, daß alle diese 7 Fälle aleukämisch verlaufen sind, nur kurz ante Exitum trat (Fall 27) ein eigentliches leukämisches Stadium auf und im Falle Nr. 38 ein kurzes vorübergehendes Ansteigen der Myeloblasten auf subleukämische Werte. Wir legten uns deshalb die Frage vor, ob diese umschriebenen Geschwulstbildungen vielleicht nicht ein Ausdruck für eine gewisse Tendenz solcher Leukämiezellen zur Bildung von Zellverbänden mit herabgesetzter Ablösungsfähigkeit der Myeloblasten darstellen und weisen in diesem Zusammenhang auch auf analoge Verhältnisse bei den Myelomen hin. Zwischen diesen mit umschriebener Geschwulstbildung einhergehenden Myelosen und den übrigen Myelosen bestehen alle Übergänge; solche Fälle wurden nicht näher aufgeführt (NÄGELI, APITZ). Die Möglichkeit, daß Sarkome sekundär in eine Leukämie übergehen können, halten wir im Gegensatz zu APITZ nicht für bewiesen. Im Zusammenhang mit den besprochenen klinischen Befunden und den pathologisch-anatomisch erhobenen Feststellungen wird auf die Schwierigkeit in der Beurteilung von tumorösen Leukämien für den pathologischen Anatomen hingewiesen. Hier spielen die postmortal rasch eintretenden Veränderungen (ROHR und HAFTER) der leukämischen sowie der sarkomatösen Zellen und außerdem die durch die heutige Fixationstechnik bedingte Verkleinerung der Zellen eine große Rolle. Die Entscheidung der Frage Myelose oder Sarkomatose kann in jedem einzelnen Falle nur einwandfrei auf Grund genauer klinischer Kontrolle von Blutbild und Sternalpunktat zusammen mit dem pathologisch-anatomisch erhobenen histologischen Befunden getroffen werden.

3. Beziehungen zwischen absoluter Leukämiezellenzahl und Milzgröße.

Es wurde bereits an anderer Stelle von ROHR darauf hingewiesen, daß bei der chronischen myeloischen Leukämie eine gewisse Parallele zwischen der Zahl der unreifen Zellen im Blut und der Milzgröße besteht. Es wurde hieraus und aus zahlreichen anderen Gründen die Schlußfolgerung gezogen, daß bei einer Leukämie die pathologischen Zellen nicht, wie bisher angenommen, hauptsächlich aus dem Knochenmark stammen, sondern, daß diese Zellen im Gegenteil aus den extramedullären Blutbildungsherden hervorgehen. Wir sind dieser Frage bei den Leukämien noch weiter nachgegangen. Betrachten wir zuerst einmal ganz allgemein die Durchschnittswerte der Milzgröße bei den verschiedenen Leukämieformen.

Für die *akuten leukämisch* verlaufenden Myelosen stellt sich die durchschnittliche Milzgröße auf 650 g, für die *aleukämischen* und *subleukämischen* auf 340 g. Schalten wir bei den letzteren jene Fälle aus, die aus anderen Ursachen eine große Milz aufwiesen, so ergibt sich ein Durchschnittswert von 310 g. Ausgeschlossen wurden eine Milz mit Miliartbk. (Fall 15, 560 g), ferner eine Milz

mit umschriebenen leukämischen Geschwülsten dieses Organs (Fall 17, 510 g). Es besteht also ein deutlicher Unterschied in der Milzgröße zwischen den leukämischen und aleukämischen sowie subleukämischen Formen, welcher bei Ausschaltung anderweitiger Milzvergrößerungen noch stärker zum Ausdruck kommt. Diese Differenz des durchschnittlichen Milzvolumens ist von noch größerer Bedeutung, wenn man bedenkt, daß das kleinere Milzgewicht die durchschnittlich länger dauernden aleukämischen Myelosen betrifft.

Für die *chronischen* Myelosen ist eine Trennung in aleukämische und leukämische Form an unserem Material nicht möglich, da auch die aleukämischen Fälle final in ein leukämisches Stadium übergangen und das erhobene Milzgewicht nur mit der letzten Krankheitsphase in Zusammenhang gebracht werden darf. Jedem Kliniker sind die Beziehungen bekannt, die zwischen Milzvergrößerung und Vermehrung der leukämischen Zellen sowie dem Absinken der leukämischen Zellwerte bei Rückgang des Milzvolumens bestehen. Diese bei der Großzahl der akuten und chronischen Myelosen bestehende Abhängigkeit der absoluten Leukocytenzahl im Blut von der Milzgröße sind aber in einigen Fällen nicht ohne weiteres zu erkennen. Gerade diese *Ausnahmen* wollen wir hier etwas näher besprechen, da sie bei genauerem Einblick die Gründe für diese Abweichungen erkennen lassen. Unter den chronischen Myelosen zeigte sich nur bei einem der Fälle (Nr. XII) eine relativ wenig vergrößerte Milz (450 g) $15\frac{1}{2} \times 12\frac{1}{2} \times 4\frac{1}{2}$ cm) bei hoher Gesamtleukocytenzahl (426 000). Klinisch konnte der Patient nur einen Tag beobachtet werden, da er erst sub finem in die Klinik eintrat. Wie hoch die Leukocytenzahlen vorher waren ist uns leider nicht bekannt. Die Sektion ergab eine deutliche Vergrößerung der Leber (1800 g $25 \times 23 \times 7\frac{1}{2}$ cm), in welcher histologisch myeloische Infiltrate nachgewiesen wurden. Es besteht die Möglichkeit, daß auch aus diesem Organ unreife Zellen ins Blut übergetreten sind. Das Blutbild zeigte jedoch eine auffallend *reife* Form der Myelose, es fanden sich nur 17,5% unreife Zellen bei einer enormen Vermehrung der Neutrophilen (332 600!), so daß hier ohnehin ein Spezialfall vorlag. Wir führen den Fall hier klinisch kurz an:

Fall Nr. XII. O. E., 60j. Mann, 3.—4. 9. 36 †. F. A. Keine Blutkrankheiten. P. A. Früher immer gesund. J. L. Angeblich seit 3 Jahren abgemagert, vermehrte Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Seit etwa 1 Jahr Schmerzen in der Leber- und Milzgegend. Langsame Abmagerung bis zur Kachexie. Befund beim Klinikeintritt: Schwer kachektischer Zustand. Leber vergrößert, mamillär 16 cm, druckempfindlich, derb. Milz deutlich vergrößert, perkussorisch 15 cm, unter dem Rippenbogen zu tasten, derb. Keine Lymphknotenschwellungen, keine Hautinfiltrate. Knochen nicht druckempfindlich.

Blutbild vom 4. 9. 36. Hb. 31%, Erythro. 1,8 Mill., F. I. 0,89, Lkc. 426 400, Reticulocyten $20\frac{0}{00}$, Myeloblasten $1\frac{1}{2}\%$, Myelocyten unreifen $1\frac{1}{2}\%$, halbreife $2\frac{1}{2}\%$, reife $\frac{1}{2}\%$, Metamyelocyten $11\frac{1}{2}\%$. Neutrophile, segmentkernige $62\frac{1}{2}\%$, stabk. $15\frac{1}{2}\%$, Basophile $\frac{1}{2}\%$, Eos. —, Mono. 2%, Lympho. 2%, Plättchen reichlich. Morphologisch auffallend reife Formen.

Sternalpunktion. Vorwiegend metamyelocytäres, stabkerniges, reifes Knochenmark. Morphologisch o. B.

Unter zunehmender Kreislaufinsuffizienz Exitus am 4. 9.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Path. Inst. Zürich) Nr. 991/36.

Milz. 450 g, $15\frac{1}{2} \times 12\frac{1}{2} \times 4\frac{1}{2}$ cm. Trabekel breit, kernreich. Lymphatischer Apparat kräftig. Follikel unscharf begrenzt. Massenhaft Lymphocyten, Leukocyten, vereinz. Myeloblasten. Starke Hämosiderose.

Leber. 1800 g, $25 \times 23 \times 7\frac{1}{2}$ cm. Histologisch Leberzellbalken regelmäßig breit. GLISSONsche Scheiben breit, mit Rundzelleninfiltraten durchsetzt, Lymphocyten und myeloische Elemente.

Lymphknoten. Keine myeloische Metaplasie.

Knochenmark. Wirbelmark hellbraun, feucht. Im Femurschaft gallertig ausschendes pyoides Knochenmark, in der unteren Hälfte feuchtes, hellrotes, zerfließliches Mark. Im Sternum hellrotes weiches Mark. Histologisch sämtliche Elemente der myeloischen Reihe, doch vorwiegend reife Zellen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Myeloische Leukämie. Pyoides Knochenmark im Femurschaft. Chron. infektiöse Milzschwellung mit myeloischer Metaplasie. Perisplenitis chron. fibrosa. Myeloische Infiltrate in der Leber. Schwere Häm siderose von Milz, Leber und Darm. Chron. Lungentuberkulose, nodös-kavernöse Form. Lebercirrhose insuläres Stadium. Sekundär pyelonephritische Schrumpfnieren. Uratsteine in beiden Nieren.

In dem vorliegenden Falle bestand also eine auffallende Diskrepanz zwischen Milzgröße und absoluter Leukoc.-Zahl. Wir nehmen an, daß die *unreifen* Zellen aus Milz und Leber stammen, vielleicht auch ein Teil der reifen neutrophilen Zellen, doch erscheint es uns möglich, daß der Großteil der letzteren aus dem Knochenmark selbst hervorging. Die Sternalpunktion zeigte ein stark hyperplastisches Mark mit allen Ausreifungsstadien und die Sektion ergab außer im Sternum und den Wirbelkörpern auch im Femur ein sehr zellreiches Mark. Die reifen Neutrophilen können zufolge ihrer amöboiden Eigenschaften aus dem geschlossenen System des Knochenmarks ungehindert ins Blut übertreten, während dies für die Myelocyten, denen amöboide Eigenschaften fehlen, wohl ausgeschlossen ist (s. ROHR). In dem vorliegenden Falle lieferte das „leukämische Tumorgewebe“ des Knochenmarks vorliegend die reifen Zellen im Blut, während aus der Milz die Leukocyten schon vor ihrer Ausreifung, d. h. als Myelocyten bedingt durch die offene Blutbahn dieses Organs in großer Zahl ins strömende Blut gelangten. Analoge Verhältnisse nehmen wir auch für die übrigen chronischen Myelosen an; wir werden auf dieses Moment noch zurückkommen.

Unter den *akuten* Myelosen mit leukämischem Verlauf findet sich in drei Fällen eine relativ kleine Milz (Nr. 4: 390 g, Nr. 6: 230 g, Nr. 37: 180 g). Im Falle 4 handelte es sich um einen durch Röntgenbestrahlung zurückgegangenen Milztumor, der klinisch vorher eine Ausdehnung von 16:8 cm gezeigt hatte. Die Leukocytenzahl betrug beim Eintritt 43000 bei 71% Myeloblasten (= 31500) und sank dann innert 12 Tagen auf 7400 bei 91% Myeloblasten (= 6700). Der folgende Pat. (Nr. 6) zeigte ante Exitum 154400 Leukocyten, wovon 83,5% = 129000 Myeloblasten. Hier war die Leber mächtig vergrößert (3490 g), was sowohl auf Metastasen eines Magencarcinoms als auch auf einer dichten Durchsetzung der GLISSONSchen Scheiden mit Myeloblasten beruhte. Die Myeloblasten im Blut stammten wohl vorwiegend aus der Leber. Analoge Verhältnisse liegen bei Nr. 37 vor. Es handelte sich um eine monocytoide Promyelocytenleukämie, die Leukocytenzahlen betragen beim Eintritt 30600 mit 46% (13800) Myeloblasten, die Milz war palpatorisch nicht zu fühlen und betrug perkussorisch 11 cm. Unter Arsen und Milzbestrahlung Abfall der Leukocyten bis auf terminal 1100 (52% Myeloblasten). Auch hier bestand wahrscheinlich vorher eine größere Milz, außerdem zeigte die histologische Untersuchung noch Myeloblasteninfiltrate in den Nieren und Lymphknoten. Mit diesen Ausführungen wollen wir nicht behaupten, daß bei den *akuten* Myelosen niemals Myeloblasten aus dem Knochenmark ins Blut gelangen können. Diese Möglichkeit muß gerade für die pathologischen Myeloblasten der Leukosen mit aggressivem Wachstum zugegeben werden, denn man kann sich vorstellen, daß solche Zellen direkt in die Blutgefäße des Knochenmarks einbrechen. Aber der Unterschied in der

Milzgröße deutet doch auf eine weitgehende Abhängigkeit der Myeloblastenzahl im Blut von der Myeloblastendurchsetzung der Milz hin, wobei natürlich ev. auch andere myeloblastär infiltrierte, extramedulläre Organe eine Rolle spielen können, wie Leber, Lymphknoten und Nieren. Für die im allgemeinen nur sehr selten aggressiv wachsenden Zellen der chronischen Myelosen, halten wir die medulläre Herkunft der im Blute zirkulierenden Myelocyten für sehr unwahrscheinlich. Analoge Verhältnisse wie bei akuten Myelosen kann man auch bei den terminalen Myeloblastenschüben der chronischen Myelosen beobachten, wo die Milz oft schon vollständig von Myeloblasten durchsetzt ist und im eingebetteten Knochenmarksschnitt der Sternalpunktion (weil hier die Vermischung mit den zahlreichen Myeloblasten des leukämischen Blutes, im Gegensatz zum Punktionsausstrich, vermieden wird) in den Capillaren lauter pathologische Myeloblasten zu erkennen sind, das Knochenmark aber noch seinen normalen Aufbau aus Myelocyten deutlich erkennen läßt. Ein solcher Fall (XI) ist unten ausführlich aufgeführt (S. 809).

Ein Blick auf die Tabelle der gleichzeitig erhobenen Blut- und Sternalmarkbefunde der chronischen Myelosefälle mit akuten Myeloblastenschüben zeigt beim gleichen Fall XI (Punktion vom 31. 10. 36) bei 94% Myeloblasten im Blut im Myelogramm nur 43%, wobei hier sicher durch die enorm hohe Leukocytenzahl des Blutes (435000) der Großteil dieser Myeloblasten aus der Blutbeimengung zum Mark zu erklären ist. Sicher sind in vorliegendem Falle die Myeloblasten nicht aus dem relativ myeloblastenarmen Knochenmark ins Blut gelangt, sondern aus extramedullären Herden und in diesem besonderen Falle hauptsächlich aus der stark vergrößerten Milz. Alle diese Momente sprechen ebenfalls im Sinne einer extramedullären Herkunft der pathologischen Leukämiezellen des peripheren Blutes, wobei hierfür in erster Linie die Milz, ev. die Leber, Lymphknoten und Nieren in Betracht kommen.

4. Leber- und Lymphknotenbeteiligung.

Untersucht man das durchschnittliche *Lebergewicht*, so findet man für die leukämischen Formen der *akuten* Myelosen einen höheren Wert, 2390 g, als für die aleukämischen und subleukämischen Formen (1700 g). 2 Fälle wurden bei der Berechnung ausgeschlossen, nämlich Fall 6 mit einer Leber von 3490 g bei Lebermetastasen eines Magencarcinoms und weiter der ausführlich besprochene Fall 17 (s. S. 739) mit einer 4680 g schweren Leber bei zahlreichen umschriebenen leukämischen Geschwülsten. Wir begnügen uns hier lediglich mit der Feststellung dieses Unterschiedes im Durchschnittswert, ohne ihr allzu große Bedeutung beizumessen. Die Lebergröße bei Myelosen ist außer von den „myeloischen Infiltraten“ auch weitgehend von der Dauer der terminalen Kreislaufinsuffizienz abhängig. Wir bekamen bei der Durchsicht der Sektionsprotokolle und histologischen Präparate den Eindruck, daß im allgemeinen die myeloischen Infiltrate der aleukämischen Formen sich in vielen Fällen aus extramedullären Blutbildungsherden (Myelocyten ev. Normoblasten) aufbauen, die auch eine positive Oxydaserreaktion zeigen, im Gegensatz zu den klinisch meist festgestellten oxydasenegativen Myeloblasten. Unter den leukämischen Formen scheint es sich nach der Beschreibung und soweit wir selbst Gelegenheit hatten, die Fälle histologisch zu untersuchen, viel häufiger um sichere Myeloblasteninfiltrate zu handeln. Die Frage Myeloblast oder Myelocyt ist bei den

postmortal fixierten Präparaten überhaupt schwer zu entscheiden; man hat diesem Moment bisher bei der histologischen Untersuchung der Leukämiefälle zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Wir verzichten deshalb hier darauf, die Lebergröße mit den jeweiligen Infiltrationsgraden näher zu vergleichen. Für die *chronischen* Myelosen stellte sich das durchschnittliche Lebergewicht auf 2180 g.

Was wir oben über die histologische Untersuchung der Leber gesagt haben, gilt auch für die *Lymphknoten*. In einigen Fällen kann man aus der pathologisch-anatomischen Beschreibung eine sichere und starke Durchsetzung mit pathologischen Myeloblasten entnehmen. Bei den Mikromyeloblastenleukämien ist jedoch die Entscheidung, ob Lymphocyten oder Mikromyeloblasten vorliegen, pathologisch-anatomisch nicht mehr möglich. Auch hier finden sich Fälle, die eine sichere Durchsetzung der Lymphknoten mit extramedullären Blutbildungsherden erkennen lassen (reichlich Myelocyten, Erythroblasten), doch in vielen Fällen ist die Beschreibung zu mangelhaft, um die Frage sicher entscheiden zu können. Hervorheben möchten wir hier noch die Häufigkeit der schon klinisch feststellbaren Vergrößerung der Lymphknoten bei den Mikromyeloblastenleukämien. Von unseren 17 Pat. zeigten 8 Fälle, d. h. etwa 50% klinisch ausgedehnte Lymphknotenschwellungen, von den übrigen 19 akuten Myelosen mit andersartigen Zelltypen nur 2 Pat., d. h. etwa 10%. Diese häufig schon makroskopisch erkennbare Lymphknotenbeteiligung der Mikromyeloblastenleukämie ist ein weiteres Moment, das zu der häufigen Fehldiagnose einer akuten Lymphadenose führt. Die leukämisch verlaufenen Formen der gesamten akuten Myelosen zeigten häufiger eine deutliche Lymphknotenschwellung, unter 12 Fällen fanden sich 6 Pat., d. h. 50%, mit ausgedehnten Lymphknotenpaketen. Auf die Gruppe der *aleukämisch* und subleukämisch verlaufenen akuten Myelosen entfallen dagegen auf 28 Fälle nur 4 Pat. mit ausgesprochener Lymphknotenbeteiligung.

5. Die Rolle der Infekte.

Die Ansicht über eine infektiöse Ätiologie der Leukämien ist heute fast allgemein verlassen und wir wollen hier nicht mehr darauf eingehen. Verschiedene Autoren haben die Möglichkeit erwogen, daß wiederholte durchgemachte Infekte schließlich durch die fortlaufende Überbeanspruchung des Knochenmarks zur Aplasie und dann durch Mutation zu einer Leukämie führen könnten (s. BUNGELE). Wir haben diese Frage bei der Bearbeitung berücksichtigt, können aber keine weiteren Feststellungen, die in diesem Sinne sprechen würden, anführen. Die Anzahl der anamnestisch angegebenen Infekte übersteigt keineswegs den üblichen Durchschnitt. Einzig im Fall 17 (s. S. 739) sind vielleicht die zahlreichen durchgemachten Furunkel erwähnenswert, ohne daß wir diesem Moment größere Bedeutung zumessen. Man wird einwenden, daß auffallend zahlreiche akute Myelosen im Anschluß an eine Angina auftreten. Diese Erkrankung ist aber bereits der Ausdruck einer bestehenden Myelose. Auch wenn in solchen Fällen im Blut noch keine oder nur vereinzelte Myeloblasten nachweisbar sind, wird man bei einer Sternalpunktion bereits eine Überschwemmung des Knochenmarks mit den pathologischen Zellen vorfinden. Diese schweren, oft ulcerösen Anginen sind in den meisten Fällen, bei denen sich später eine Myelose daran anschloß, bereits das Zeichen für die gestörte Knochenmarksfunktion im Sinne einer Granulocytopenie und die damit verbundene Resistenzverminderung

gegenüber infektiösen Erregern. Unsere Vorstellung ist die, daß bei einem Pat., in dessen Knochenmark bereits irgendwo der maligne Wachstumsprozeß eingesetzt und das normale Knochenmark schon weitgehend verdrängt hat, die hinzutretende Komplikation einer Angina, einer Zahneiterung usw. die latente Knochenmarksinsuffizienz aufdeckt und der Körper dann in vielen Fällen mit dem Infekt nicht mehr fertig wird, so daß scheinbar der infektiöse Prozeß direkt in den leukämischen übergeht. Die hochfieberhaften, oft ulcerösen membranösen Rachenerkrankungen bilden eine Parallele zu den gleichartigen Erscheinungen im Verlaufe einer Agranulocytose und die Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Krankheitsbildern gestaltet sich in einem solchen Stadium oft sehr schwierig (s. ROHR).

Zahlreich sind die infektiösen Komplikationen der Myelosen in den Endstadien. FORKNER ist der Meinung, daß die „Monocytenleukämien“, deren Existenz wir als nosologische Einheit ablehnen und die wir als besondere Myeloblastenleukämien auffassen, speziell durch das Auftreten einer Stomatitis charakterisiert seien. Von unseren 40 akuten Leukämien zeigten 19 Fälle=50% diese Komplikation und unter den 8 Leukämien monocytoiden Charakters konnten wir in 4 Fällen = 50% ebenfalls das Auftreten einer Stomatitis beobachten. Soweit nicht größere Untersuchungsreihen das Gegenteil beweisen, scheint also die Häufigkeit der leukämischen Stomatitis unter den „Monocytenleukämien“ prozentual keineswegs höher zu sein als bei akuten übrigen Leukämien. Eine terminale *miliare Tbk*-Aussaat scheint unter den Leukämien relativ häufig vorzukommen (s. S. 750 Fall 38), von unsern 4 beobachteten Fällen entfallen 2 auf chronische Myelosen. In der Literatur ist von GOSAU eine akute Miliaris bei einer chronischen Myelose beschrieben worden.

6. Zellmorphologie der akuten Myelosen.

Jedem, der sich einmal eingehender mit der Morphologie der leukämischen Zellen, namentlich der akuten Myelosen, befaßt, muß schon von vornherein die große Mannigfaltigkeit der morphologischen Zellvariationen beim einzelnen Falle und noch mehr bei den verschiedenen Fällen unter sich auffallen. Keine andere Blutkrankheit zeigt so ausgesprochenen Abweichungen der auftretenden Formen von ihren Stammzellen und von den Zellen der normalen Entwicklungsreihe wie die myeloische Leukämie, wobei aber im allgemeinen ein bestimmter Zelltypus überwiegt. Die sog. leukämoiden Reaktionen bei Knochenmarkscarcinose und im Verlauf von Agranulocytosen lassen nie so weitgehende morphologische Variationen von der Norm erkennen, wie dies für einen Großteil, wenn nicht für alle Leukämien zum typischen Bilde gehört. Alle diese reversiblen myeloischen Reaktionen und auch andere Veränderungen des Blutbildes, wie diejenigen der Perniciosa der Infekte usw. machen rein äußerlich durch den gleichförmigen Typus der auftretenden Zellen einen ganz anderen Eindruck als die Leukämien. Unter 100 akuten Leukämiefällen wird man nur wenig Fälle finden, die einen wirklich identischen „Myeloblastentypus“ aufweisen; vielmehr ist man in der Lage, gerade hier eine bestimmte individuelle Abweichung im Myeloblastenaufbau für eine große Zahl der Fälle als charakteristisch hervorzuheben. Schon im Ausdruck dieser individuellen Variationsbreite der Myeloblasten bei den Leukämien besteht eine weitgehende Analogie zum Verhalten der Zellen maligner Geschwülste. Auch dort finden sich unter Tumoren, die aus

dem gleichen Muttergewebe hervorgehen, weitgehende Unterschiede in der Zellmorphologie von Fall zu Fall, und außerdem eine große Variationsbreite unter den Zellen des gleichen Tumors.

Unter den verschieden auftretenden pathologischen Zellformen, die wir im Gegensatz zu den normalen jungen myeloblastischen Zellen unter dem Sammelbegriff der *Paramyeloblasten* zusammenfassen und womit wir auf ihre Tumornatur hinweisen wollen, kann man folgende speziell hervortretende Formen unterscheiden:

a) Kleinzellige oder mikromyeloblastäre *Paramyeloblasten* (s. Abb. 5, 6, 7, 8, 20).

b) Promyelocytoide *Paramyeloblasten* (s. Abb. 8, 14, 25, 27).

c) Monocytoide *Paramyeloblasten* (21, 22, 23, 24, 25—28).

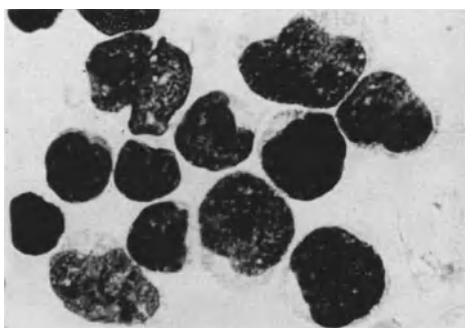
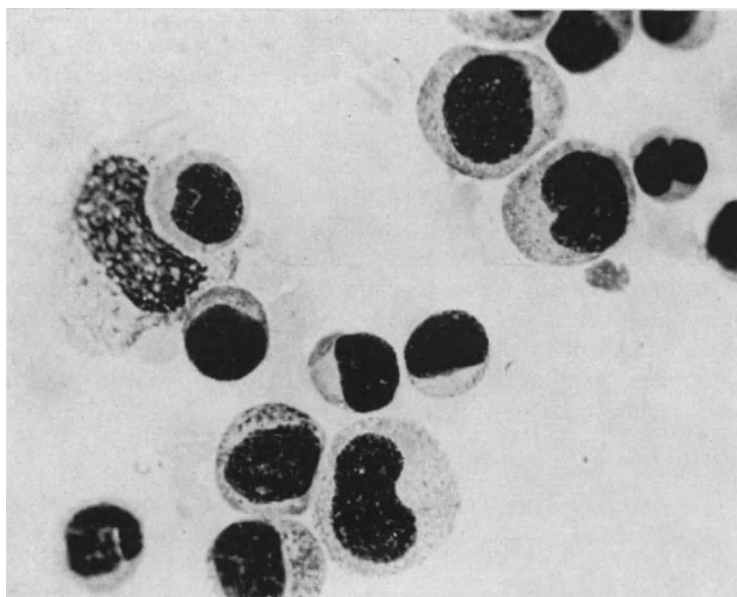


Abb. 7. Polymorphzellige *Paramyeloblasten*. Klein- bis großzellige Formen. Sternalmarkausstrich. (Fall 21.)



Polymorphzellige Paramyeloblasten.

Abb. 8. Polymorphzellige *Paramyeloblasten*. Mikromyeloblastäre ungranulierte Formen neben größeren promyelocytoiden granulierten Formen. (Fall 6.) Sternalmarkausstrich.

d) Hochpolymorphe *Paramyeloblasten* ohne Überwiegen eines bestimmten Zelltypus.

Diese Einteilung ist mehr oder weniger willkürlich. Sie basiert im wesentlichen auf den schon von NÄGELI hervorgehobenen Myeloblastentypen, erweitert aber den Begriff des *Paramyeloblasten*. Da die einzelnen aufgeführten Zellformen schon allgemein bekannt sind, verzichten wir auf eine genauere morphologische Beschreibung.

In der vorliegenden Arbeit sind die verschiedenen Leukämieformen nach dem jeweils überwiegenden Zelltypus bezeichnet; dabei kommen wir auf eine relativ hohe Zahl *mikromyeloblastärer Myelosen*, da gerade diese Zellform öfters mit anderen Paramyeloblastentypen untermischt ist. Diese Zellen sind oft *schwer von Lymphocyten abzugrenzen* und werden häufig mit lymphatischen Leukämien verwechselt. In den meisten Fällen lassen sich in vereinzelt Mikromyeloblasten deutliche Kernabschnürungen, hie und da sogar gespaltene Kerne beobachten, wodurch sie von Lymphocyten sicher abzugrenzen sind. Dort wo diese Erscheinungen fehlen, ist allerdings aus dem Blutbilde keine eindeutige Diagnose zu stellen. Gerade in solchen Fällen ist die Sternalpunktion meistens in der Lage, die Differentialdiagnose zu klären. Im Knochenmarksausstrich zeigen die Mikromyeloblasten nie diese gleichmäßige lymphocytoide Struktur. Es finden sich neben gleichartigen Formen wie im Blut in allen Fällen auch Zellen mit ausgesprochenerem Plasmasaum und locker gebauten Kernen, oft mit deutlich erkennbaren Nukleolen und Andeutungen von beginnender Kerneinschnürung. Diese Zellen sind meistens auch etwas größer als die Mikromyeloblasten des Blutes, es finden sich oft alle Übergänge bis zum normal großen Myeloblasten. Dieses Moment an und für sich läßt natürlich die Möglichkeit, daß es sich um *Paralymphoblasten* (WILLI) handeln könnte, nicht ohne weiteres ausschließen. Man beobachtet aber gerade im Verlaufe terminal auftretender Myeloblastenschübe von chronischen Myelosen gelegentlich ebenfalls das ausschließliche Vorkommen von solchen Mikromyeloblasten. In einem unserer Fälle (XVIII, s. S. 806) konnten wir beim Einsetzen des terminalen akuten Myeloblastenschubes anfänglich im Blut und Knochenmark noch reichlich Zwischenformen bis zur normalen Größe eines Myeloblasten mit noch zahlreichen Kernnukleolen beobachten, im weiteren Verlauf traten aber diese Elemente immer mehr zurück und ante Exitum fanden sich fast ausschließlich typische, fast nacktkernige Mikromyeloblasten, die sich von Lymphocyten kaum mehr unterscheiden ließen. In diesen Fällen besteht ja kein Zweifel, daß diese pathologischen Zellformen sich ursprünglich vom Myeloblasten oder seiner Stammzelle ableiten und nicht von Lymphoblasten. Ein weiteres Moment, das zugunsten der Mikromyeloblastennatur spricht, ist die Tatsache, daß die Sternalpunktion bei den primären akuten Mikromyeloblastenleukämien bei allen unseren Pat. (s. Tabelle 2) eine hochgradige Durchsetzung des Knochenmarks mit diesen Zellen zeigt unter Verdrängung der normalen Myelopoese und dies oft schon lange bevor überhaupt Lymphknotenschwellungen aufgetreten sind. Es ist nicht einzusehen, warum dies der Fall sein sollte, wenn die Wucherung ihren Ursprung im lymphatischen Gewebe nehmen sollte. Aus all diesen Gründen halten wir es für *unberechtigt, aus dieser Leukämiegruppe eine spezielle Form als akute lymphatische Leukämie* (WILLI, FORKNER usw.) *abzutrennen*. Wir haben bereits darauf hingewiesen (S. 764), daß diese Mikromyeloblastenleukämien in etwa 50% der Fälle zu Lymphknotenschwellungen führen. Dies läßt sich vielleicht durch eine starke Infiltrationstendenz dieser Formen, d. h. mit einem besonders malignen Charakter dieser Mikromyeloblasten in Zusammenhang bringen. Interessant ist auch die relativ kurze Krankheitsdauer dieser Leukämiegruppe. Namentlich von pädiatrischer Seite (WILLI u. a.) wird immer wieder das Vorkommen einer akuten Lymphadenose vertreten. Wir verfügen nur über drei Beobachtungen (Fall 12: 8j. Knabe, Fall 22: 12j. Knabe und Fall 38:

15j. Mädchen, letztere K. G. s. S. 750) von Mikromyeloblastenleukämien bei Kindern, so daß wir uns hierüber kein definitives Urteil erlauben. Doch möchten wir darauf hinweisen, daß gerade die starke Infiltrationstendenz dieser Formen im Zusammenhang mit der ausgeprägten Entwicklung des kindlichen lymphatischen Apparates nach unserer Meinung das Auftreten der ausgedehnten Lymphknotenschwellungen genügend erklärt, ohne daß hierfür Lymphoblasten verantwortlich gemacht werden müßten. Das Vorkommen einzelner Myelocyten im Blut darf in solchen Fällen weder für die myeloische noch für die lymphatische Form den Ausschlag geben, denn dieselben stammen nach unserer Auffassung aus extramedullären Blutbildungsherden und können bei beiden Leukämieformen vorkommen.

Unter den granulierten Formen sind die Zellen, die dem *Promyelocysten* (NAEGELI) am nächsten stehen, in unserem Material weniger häufig (13%). In dieser Gruppe beobachtet man gelegentlich das Auftreten von *AUER-Stäbchen*, die wir mit anderen Autoren (NAEGELI, AIBARA) als der den oxyphilen Granula nahestehende Gebilde auffassen. Wir konnten keine Fälle beobachten, bei denen AUER-Stäbchen ohne das gleichzeitige Vorhandensein von oxyphiler Granula auftraten. Im

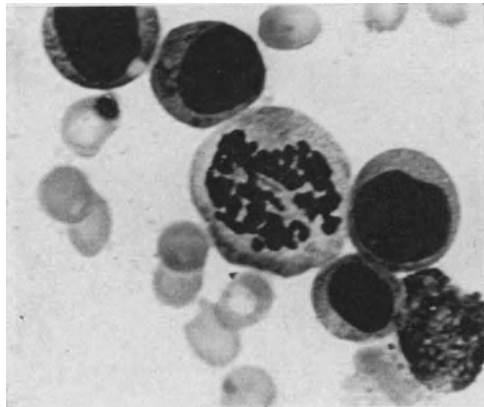


Abb. 9. Mitose mit AUER-Stäbchen in promyelocytoidem Paramyeloblasten. Markausstrich.

gleichen Sinne spricht der von GOODWIN beobachtete Fall, bei dem außer in den Myeloblasten auch in den ausgereiften Neutrophilen AUER-Stäbchen auftraten. Wir stellten ferner AUER-Stäbchen auch in Myelomzellen, sowohl im Knochenmark als im strömenden Blut (s. S. 733), fest; doch auch hier nur in denjenigen Fällen, die daneben eine oxyphile Zellgranulation aufwiesen. Sämtliche Leukämiezellen, die in der MAY-GRÜNWARD-GIEMSA-Färbung eine oxyphile Plasmagranulation erkennen ließen, ergaben auch eine positive Oxydasereaktion (KATSUNUMA). Wir konnten jedoch keine Fälle beobachten, die bei fehlender Granula eine positive Reaktion zeigten. Die ungranulierten Leukämiezellen myeloischer Natur sind also im allgemeinen oxydase-negativ, und es ist daher nicht zulässig, den negativen Ausfall der Reaktion als einen Beweis für die lymphatische Natur solche Zellen anzuführen. Umgekehrt, darf der pathologische Anatom bei klinisch negativem Ausfall oder bei einem Fehlen der Granula eine positive Oxydasereaktion, in den Organschnitten, nicht ohne weiteres als Beweis für die leukämische Natur der Zellinfiltrate anführen. In diesen Fällen liegt vielmehr die Wahrscheinlichkeit näher, daß es sich entweder um einen positiven Ausfall der Reaktion in Zellen der normalen reifen granulierten Leukocyten handelt, oder daß in diesen Organen extramedulläre Blutbildungsherde (Myelocyten) vorliegen (z. B. Fall 17, S. 739; Fall 18, S. 799), was oft noch durch das gleichzeitige Vorkommen von Erythroblasten histologisch verifiziert werden kann.

Die Leukämiegruppe mit *hochpolymorphen Zelltypen* bedarf keiner weiteren Erklärung. Unter unseren akuten Leukämien zeigten 23% ein Überwiegen

dieses Paramyeloblastentypus. Die monocytoiden Paramyeloblasten werden weiter unten besprochen.

7. Morphologische Eigenschaften der Leukämiezellen im Sinne von Tumorzellen.

Auf die ausgesprochene *Kernpolymorphie* unter den Leukämiefällen und auf die oft ausgesprochene *Zellpolymorphie* der Leukämiezellen beim gleichen Pat. haben wir eingangs hingewiesen. Ihr Grad ist im Verlauf der Krankheit großen Änderungen unterworfen. Im allgemeinen nimmt die Größenpolymorphie gegen das Ende hin zu. Alle anderen hier angeführten morphologischen Eigenschaften der Leukämiezellen unterliegen ebenfalls, bei ein und demselben Falle in den verschiedenen Zellen großen Schwankungen. Und auch wenn sie fast in allen

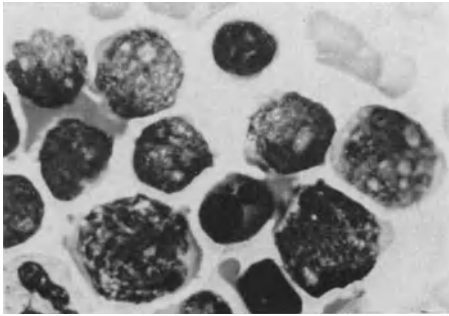


Abb. 10. Polymorphzellige Paramyeloblasten mit Nukleolareichtum. Markausstrich.

Zellen beobachtet werden können, so ändern sie doch im Ablaufe der Krankheit ganz ausgesprochen ihren Intensitätsgrad. Es war aus diesen Gründen unmöglich, die morphologischen Eigenschaften sämtlicher unserer Fälle in einer Tabelle zusammenzustellen. Das *Kernplasmaverhältnis* ist bei den leukämischen Zellen der akuten Myelosen im Vergleich mit den normalen Myeloblasten und Promyelocyten *zugunsten des Kernes verschoben*. Auf dieses Moment haben bereits zahlreiche Autoren (NAEGELI, ENGELBRETH-

HOLM u. a.) hingewiesen. Wir verzichteten deshalb auf genauere Ausmessungen. Das gleiche Verhalten ist auch für die Tumorzellen mehrfach hervorgehoben worden (ASCHOFF u. a.).

Kern. Betrachten wir die morphologischen Eigenschaften der Myeloblastenkerne der akuten Myelosen, so sind hier von Fall zu Fall ganz verschiedene Veränderungen gegenüber normalen Myeloblasten festzustellen. Die spärlichen Myeloblasten in Knochenmark und Blut der chronischen Myelose sind meistens von normalen Myeloblasten kaum abzutrennen, erst beim Auftreten eines akuten terminalen Myeloblastenschubes beobachtet man auch hier analoge Veränderungen. Die Chromatinstruktur der Kerne ist im allgemeinen fein und locker. Bei den Mikromyeloblasten kann man gelegentlich eine gröbere und dichtere Anordnung des Chromatins beobachten. Ganz abweichend von der Norm ist in den meisten Fällen Zahl und Größe der Nukleolen, wodurch sich die pathologischen Myeloblasten oft rasch von normalen Myeloblasten abgrenzen lassen. Während man bei den letzteren höchstens 2—4 Nukleolen beobachtet (NAEGELI), trifft man in den Zellen der akuten Myelosen oft 4—9 Kernbläschen, in einem unserer Fälle sogar deren 14! Dabei ist auch hier die starke Schwankungsbreite in Anzahl und Größe unter den Zellen des gleichen Ausstriches charakteristisch (s. Abb. 10). In zahlreichen pathologischen Myeloblasten tritt oft nur ein Nucleolus auf, der dann meistens von abnormer Größe ist, oder es finden sich neben 1—2 Riesen nucleolen noch 2—3 kleinere Nukleolen. Nicht so selten begegnet man pathologischen Myeloblastenformen, die trotz eines jungen feinsmaschigen Kernes gar keine Nukleolen aufweisen, was bei normalen Myeloblasten

nie zu beobachten ist. Einzelne Leukämiefälle weisen eine charakteristische Vakuolisierung der Kerne (nicht mit Nukleolen zu verwechseln), s. Abb. 11, 12, 13, und noch häufiger des Plasmas auf, in einem Falle bis zu 15 Vakuolen. Oft scheint es sich dabei um Fetteinschlüsse zu handeln, da die Vakuolen in den nicht mit Alkohol behandelten Präparaten eine positive Sudanfärbung ergeben. Der Kern der Myelosezellen zeigt auch in bezug auf seine Form in vielen Fällen ein pathologisches Verhalten. So beobachtet man bei ganz jugendlichen Kernen schon deutliche Lappung oder Einschnürungen. Erscheinungen, wie sie außer bei den Myelosen an Myeloblasten nur ganz selten bei Typhus, Aleukie usw. beobachtet werden.

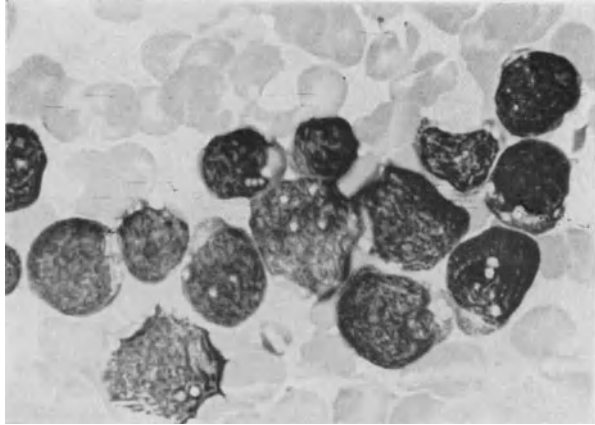


Abb. 11. Fall 17. Kernvakuolen zahlreich, vereinzelte Plasmavakuolen. Markausstrich.

Im Jahre 1930 wies erstmals ISAACS auf das Vorkommen *haploider Mitosen* bei Leukämiezellen hin. Diese Beobachtungen sind später von GROAT und LEVINE bestätigt worden. Auch bei der vorliegenden Untersuchung haben wir speziell auf die Chromosomenzahl der Myeloblastenmitosen geachtet.

Spezialfärbungen konnten jedoch nicht mehr ausgeführt werden, so daß eine genaue Auszählung in vielen Fällen unmöglich war. Schätzungsweise hat man bei mehreren Mitosen den Eindruck, daß die Chromosomenzahl vermindert sei. Unter den *akuten Myelosen* gelang eine einwandfreie Auszählung von nur 24 Chromosomen statt 48 in 2 Fällen (Fall 14, 26 j. Frau mit hochpolymor-

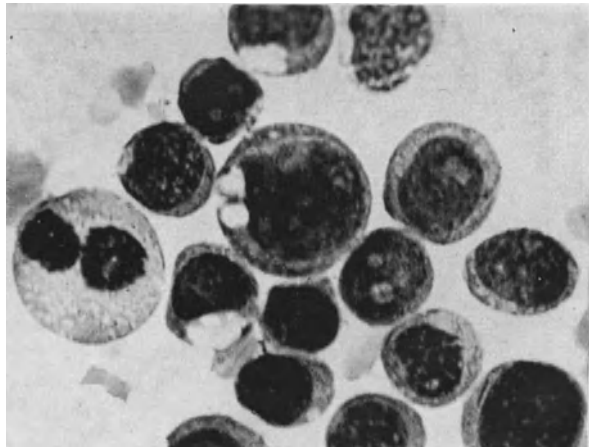
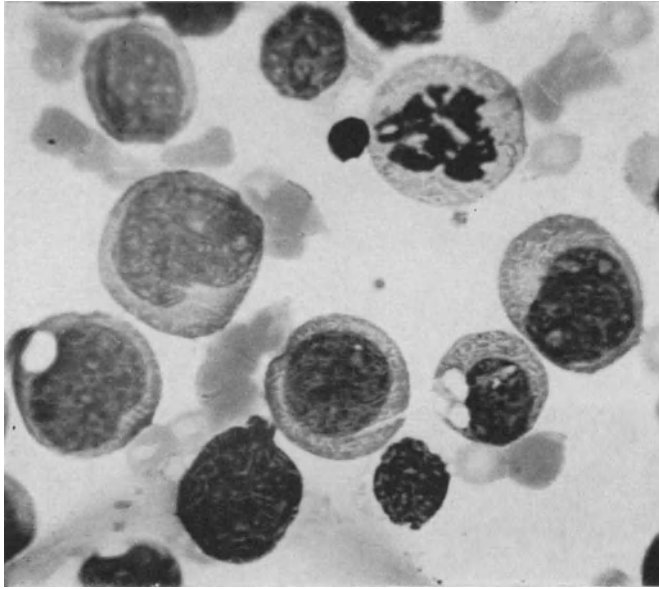


Abb. 12. Zahlreiche Plasmavakuolen. Markausstrich. (Fall 17.)

pher akuter Myelose und Fall 26: 5jähriger Knabe, mit Mikromyeloblastenleukämie). ANDRES und SHIVAGO, FIESCHI sowie ROTH haben auf das Vorkommen anderer abnormer Kernteilungen wie amitotische Teilung, Auftreten von 3poligen Mitosen, plumpe Chromosomenstruktur usw. hingewiesen. Solche Abweichungen kann man bei längerer Durchmusterung der Ausstriche mitosenreicher Fälle

fast immer antreffen (s. Abb. 15). Alle diese Abweichungen von der normalen Zellmitose treffen wir mehr oder weniger häufig auch bei den verschiedensten



Zelltypen.

Abb. 13. Polymorphzellige Paramyeloblasten mit Nukleolenreichtum und Plasmavakuolen. Markausstrich.

Tumorzellen an. Die prozentuale Zahl der Mitosen ist an und für sich nur ein Zeichen für die gesteigerte Zellteilung. Die höchsten Werte zeigte unter unseren

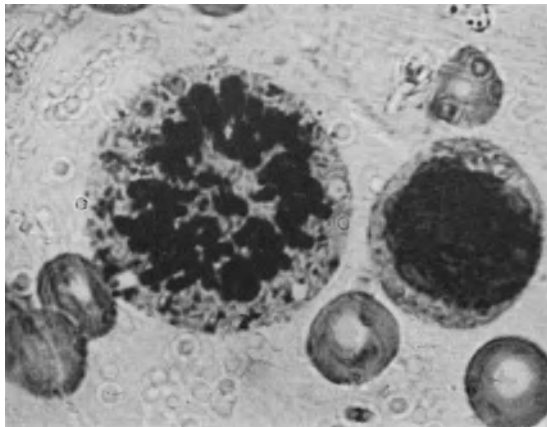


Abb. 14. Mitose eines promyelocytoiden Paramyeloblasten im Blut.

Myelosen Fall 6 mit $14\frac{0}{00}$ Mitosen im Knochenmark (gegenüber etwa $2\frac{0}{00}$ normal). Bekannt sind die Beobachtungen über Myeloblasten- und Promyelocytymitosen im peripheren Blut (GROAT, SABRAZÈS und SARIC, FORKNER). Unter unsern eigenen Fällen fanden sich vereinzelte Mitosen im Blut bei längerem

Suchen in fast sämtlichen bis zum terminalen Stadium verfolgten Fällen, sehr zahlreich waren sie unter den akuten Myelosen im Falle 4, 20 und 36. Die Mitosen im Blut sind im Beginn einer akuten Myelose im allgemeinen noch selten und treten dann, namentlich final, in größerer Zahl auf. Je zahlreicher die Mitosen sowohl im Knochenmark als namentlich im peripheren Blut auftreten, um so stürmischer ist im allgemeinen der Verlauf. So erfolgte im Falle 4 der Tod 6 Wochen nach den ersten Krankheitserscheinungen, im Falle 20 nach 8 Wochen, im Falle 36 ging die Myelose etwa auf $\frac{1}{2}$ Jahr zurück, die Mitosen im Blut traten jedoch erst 14 Tage ante Exitum in Erscheinung. Eine „amitotische“ Teilung ist in Abb. 16 zu sehen, weitere Myeloblastenmitosen in der Abb. 14, 15. Ein Riesenmyeloblast mit 2 Kernen ist in Abb. 17 wiedergegeben.

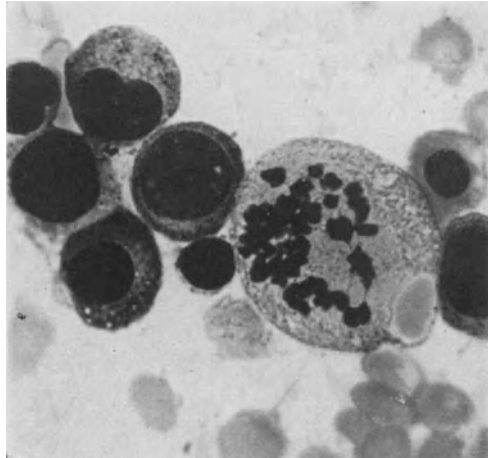


Abb. 15. Mitose in großzelligem Paramyeloblasten. Markausstrich.

Die obigen Ausführungen treffen auch auf die *chronische Myelose* zu. Hier beobachtet man die Mitosen im peripheren Blut meistens in Promyelocyten oder Myelocyten, in einzelnen Fällen (XI, s. S. 809) auch in Erythroblasten. Haploide Formen konnten wir in unserem Material während der chronischen Phase keine nachweisen, im Falle XVIII konnten jedoch beim terminalen akuten Myeloblastenschub zahlreiche

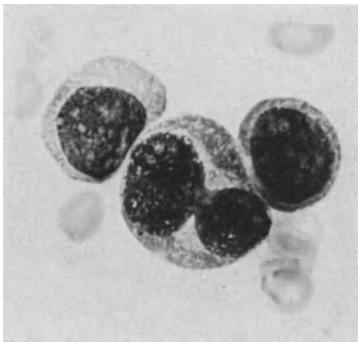


Abb. 16. „Amitose“ im Markausstrich.

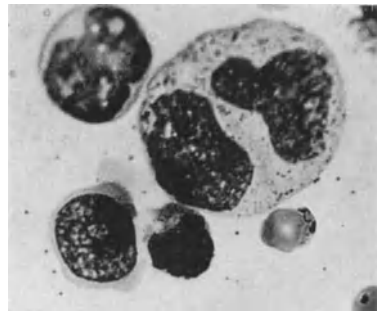


Abb. 17. Zweikerniger Riesenparamyeloblast. (Fall 37.)

haploide Mitosen sowohl im Knochenmark, $6\frac{0}{00}$, als auch im strömenden Blute beobachtet werden (K. G. s. S. 806).

Solche Entgleisungen der Zellteilung wie die haploiden Mitosen sind vielleicht vom morphologischen und biologischen Gesichtspunkte aus die schlagendsten Beweise, daß wir in den Leukämiezellen pathologisch entgleiste Zellen, d. h. Tumorzellen vor uns haben. Solche Erscheinungen sind mit einer bloßen „irreparablen Korrelationsstörung“ oder gar mit einer reinen „Hyperplasie“ nicht vereinbar.

Plasma. Im allgemeinen zeichnet sich das Plasma der Leukämiezellen durch *erhöhte Lädierbarkeit* aus. So findet man auch in sorgfältig hergestellten Ausstrichen nicht selten abgetrennte Plasmateile, die oft als regelrechte Plasmaabschnürung in Erscheinung treten, wie man dies analog auch an Promegaloblasten beobachten kann. Wir glauben, daß es sich meistens um ein Kunstprodukt handelt, denn in leicht gequetschten Ausstrichen vom gleichen Leukämieblut sind solche Plasmaabschnürungen deutlich vermehrt. Die Zellmembran scheint speziell bei besonders jugendlich gebauten Formen sehr mangelhaft entwickelt zu sein und so kommen in den Ausstrichpräparaten Bilder zustande, die als eigentliche Zellkomplexe und Syncytien erscheinen. Diese Verbände sind in den Blutausstrichen wohl immer artifiziell bedingt, denn solche Zellkomplexe würden im strömenden Blut durch die Capillarfilter der Lunge sofort abgefangen. In den Knochenmarksausstrichen können echte Myeloblastensyncytien vielleicht dann und wann vorkommen, hierfür sprechen gelegentlich vor allem die durch Einbettung von aus Sternalpunktaten gewonnenen Schnitten von Markbröckeln. In einigen Fällen beobachteten wir eine hochgradige *Avidität des Plasmas gegenüber basischen Farbstoffen*. Diese Myeloblasten mit stark basophilem Plasma konnten wir unter unseren 40 Leukämien in 16 Fällen = 40% beobachten. Vakuolenbildung und AUER-Stäbchen wurden bereits erwähnt. Die mehr promyelocytoiden und monocytoiden Formen zeigen oft ein fast ausgereiftes Plasma mit noch ganz jugendlichem Kern, umgekehrt beobachtet man auch Zellen mit auffallend breiten Kernen bei noch ganz jugendlichem Plasma. Analoge Erscheinungen finden sich bei zahlreichen Tumorzellen, aber auch bei Infekten, Agranulocytosen usw. (ROHR). Auf diese Dissoziation in der Ausreifung von Plasma und Kern hat NÄGELI vielfach hingewiesen, er schreibt darüber: „Auch diese pathologische Störung scheint nur bei Myelosen vorzukommen, nicht bei anderen Ursachen der Myelocytenausschwemmung ins Blut.“ Dieser Befund läßt sich unserer Auffassung nach nur schwer mit dem Begriff einer „Systemaffektion“ vereinbaren.

Interessant ist die Feststellung, die wir bei den meisten Myelosen, sowohl bei den akuten als bei den terminalen Myeloblastenschüben der chronischen Myelosen, machen konnten, daß *während des klinischen Ablaufes diese Abweichungen von der normalen Zelle sowohl an Deutlichkeit als auch an Häufigkeit zunehmen*. So kann man speziell bei chronischen myeloiden Leukämien aus der fortlaufenden Beobachtung der oft nur vereinzelt im Blute zirkulierenden Myeloblasten in gewissen Fällen lange bevor der akute Myeloblastenschub und damit das meist nicht mehr aufzuhaltende Schlußstadium der Krankheit klinisch in Erscheinung tritt, das baldige Ende voraussagen. Man beobachtet in den Myeloblasten allmählich zunehmende Abweichungen wie sie oben beschrieben wurden, d. h. Vermehrung der Nukleolen, Basophilie, Mikromyeloblastenformen und ausgesprochenere Größenpolymorphie usw. Wir hatten anfänglich den Eindruck, das Ausmaß der Abweichungen der leukämischen Zellen der akuten Myelosen von ihren normalen Stammzellen sei ein Zeichen für den jeweiligen Malignitätsgrad dieser Zellformen und damit klinisch vielleicht der Ausdruck für einen besonders bösartigen Verlauf. Diese Vermutung hat sich bei genauerer Überprüfung sämtlicher Fälle nicht bestätigen lassen. Wir konnten lediglich feststellen, daß diejenigen akuten Myelosen, die pathologisch-anatomisch einen sehr ausgesprochenen Infiltrationsgrad (10 Fälle), d. h. eine

Durchsetzung von Milz, Leber, Lymphknoten, Knochenmark und Nieren zeigten, in 8 Fällen drei oder mehrere morphologisch erfaßbare Merkmale wie z. B. ausgesprochene Basophilie, Polymorphie der Zellen, reichlich Mitosen, große Lädierbarkeit des Plasmas und Vakuolisierung, aufwiesen. Wir müssen aber gleichzeitig hervorheben, daß bei 5 Fällen, die nach den klinisch festgestellten Abweichungen eine starke Organinfiltration erwarten ließen, pathologisch-anatomisch eine solche nur sehr wenig ausgesprochen war. Hier bestehen wohl große individuelle Unterschiede in der Metastasierungstendenz und in der Abwehr des Organismus gegen die Tumorzellen. Im allgemeinen können diese morphologischen Zeichen für den zeitlichen Ablauf nicht prognostisch verwertet werden. Auch ausgesprochen polymorphe und basophile Formen ziehen sich oft noch relativ lange hin, lediglich die morphologischen Veränderungen während des Ablaufes einer Myelose geben gewisse Anhaltspunkte. So ist das Auftreten zahlreicher Mitosen im Blut gewöhnlich ein prognostisch schlechtes Zeichen, ebenso eine stärkere Zunahme der Nukleolenzahl und die Basophilie.

Morphologische Unterschiede zwischen Blut- und Knochenmarkszellen. Verschiedentlich konnten wir beobachten, daß die Myeloblasten des Sternalpunktes und diejenigen des peripheren Blutes morphologisch gewisse Abweichungen erkennen lassen. So sind bei Mikromyeloblastenleukämien in der Regel die Myeloblasten im Sternalpunktat größer und weniger entdifferenziert als im Blut. Analoge Unterschiede bestehen auch bei den monocytoiden Formen, indem die Knochenmarksmyeloblasten eine geringere Kernlappung und Plasmaausreifung aufweisen, als die monocytoiden Zellen im peripheren Blut. Man kann sich fragen, worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, die auch bei anderen Myeloblastentypen, wenn auch weniger ausgesprochen, beobachtet werden können. Wie wir bereits ausgeführt haben, ist ein Übertritt dieser Myeloblasten aus dem Knochenmark ins Blut in größerer Menge eher unwahrscheinlich, es handelt sich also kaum um das Übertreten reiferer Zellformen aus dem Knochenmark ins Blut bei Zurückhalten der unreifen Elemente. In Analogie zu den Beobachtungen über die Myeloblastenausschwemmung aus der Milz bei den terminalen Myeloblastenschüben chronischer Myelosen (s. S.805), sind wir geneigt, auch diese Unterschiede auf eine örtliche Zellvariation der Myeloblastenherde zurückzuführen. Vielleicht liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Geschwulstmetastasen, wo örtliche morphologische Zellunterschiede oft ausgesprochen in Erscheinung treten, so daß die Metastase aus ganz anderen Zellen aufgebaut zu sein scheint als der Primärtumor. Die morphologischen Abweichungen der Blutmyeloblasten könnten demnach darauf beruhen, daß die metastatisch entstandenen Bildungsstellen der Leukämiezellen des peripheren Blutes (in Milz, Lymphknoten, Leber) analoge Zellvariationen zeigten. Vorläufig kann diese Hypothese nicht bewiesen werden. Die andere Möglichkeit besteht darin, daß die ins Blut übertretenden Leukämiezellen sich im strömenden Blute gewissermaßen noch weiter differenzieren.

Auftreten von zwei morphologisch verschiedenen Zellreihen. Bei der Untersuchung unserer Knochenmarks- und Blutpräparate fiel es uns in gewissen Fällen auf, daß neben stark pathologisch veränderten Myeloblasten oder Promyelocyten auch ganz normal erscheinende vereinzelte Myelocyten anzutreffen sind. Auf diese Tatsache ist noch von keiner anderen Seite hingewiesen worden. Betrachten wir zuerst die Verhältnisse in den vitalen *Knochenmarks*-Ausstrichen der akuten Myelosen.

Eine genauere Durchsicht der Präparate läßt hier in zahlreichen Fällen die pathologische Leukämiezelle (Myeloblast oder Promyeloct, ev. pathologischer Myelocyt) deutlich von den übrigen Zellen der normalen Entwicklungs-

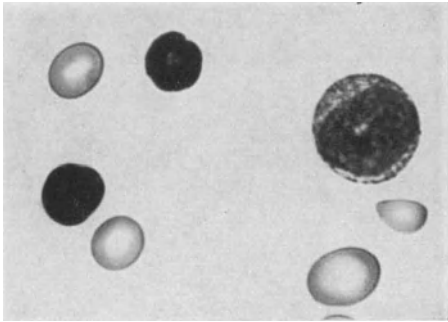
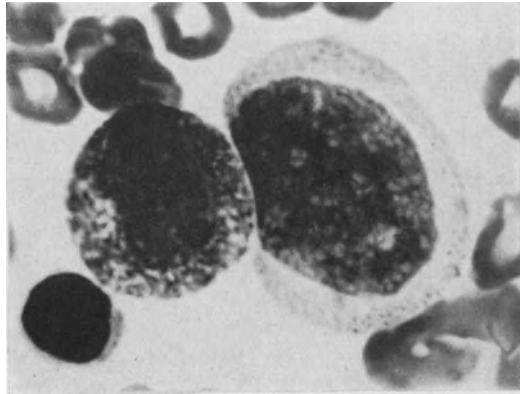


Abb. 18. Zwei mikromyeloblastäre Paramyeloblasten neben einem normalen extramedullären Myelocyt. Blutausschlag.



Zwei Zellreihen im Blut.

Abb. 19. Neben einem großzelligen, nukleolenreichen Paramyeloblasten (Tumorzelle) ein ganz normal großer und typisch gebauter extramedullärer Myelocyt, daneben ein Lymphocyt.

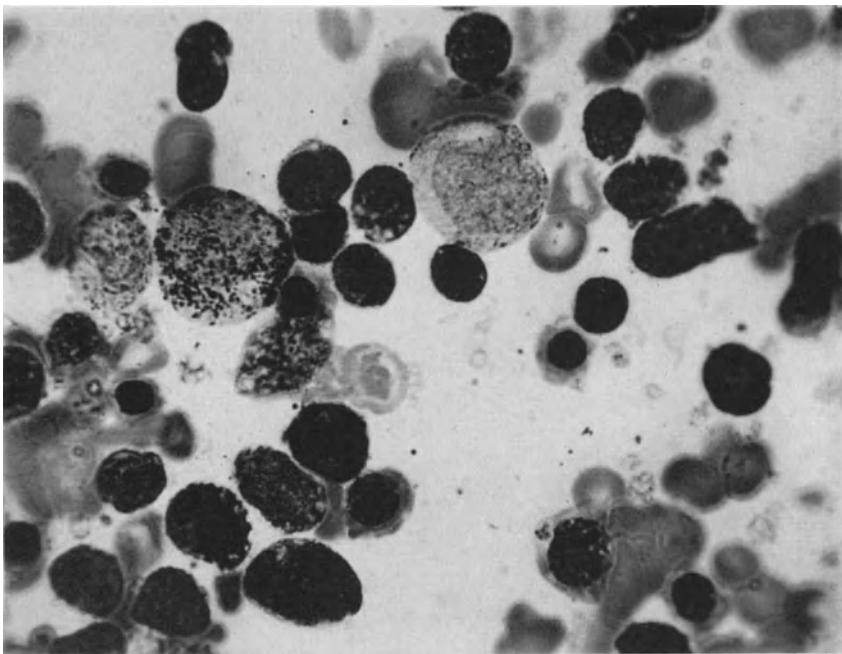


Abb. 20. Normale Myelopoese und mikromyeloblastäre Paramyeloblastenreihe. Markausstrich.

reihe abgrenzen. Je ausgesprochener die Abweichungen dieser Leukämiezellen sind (z. B. große Nukleolenzahl, Vakuolisierung, abnorme Kerngestaltung usw.), um so leichter kann man diese Trennung in zwei morphologisch und genetisch verschiedene Zellreihen vornehmen. In den Endstadien einer akuten Leukämie

ist gewöhnlich nur noch ein Zelltypus, nämlich die pathologische Leukämiezelle zu erkennen, die normale Myelopoese ist hier fast auf Null zurückgedrängt. In den Frühstadien der Erkrankung sind diese zwei Zellgruppen bei genauerer Durchsicht der Präparate in zahlreichen Fällen eindeutig zu erkennen (s. Abb. 18—20). Diese Feststellung ist ein weiterer Beweis für die Tumornatur der Myelosen. Ebenso wie z. B. Sarkomzellen ein Knochenmark infiltrativ durchsetzen können, so breiten sich die Tumorzellen einer Leukose zwischen den normalen Knochenmarkszellen aus, diese allmählich zurückdrängend. Die Anhänger der Systemaffektion werden einwenden, die morphologischen Unterschiede seien lediglich auf die Variationsfähigkeit der Leukämiezellen oder auf das ihnen innewohnende Ausreifungsvermögen zurückzuführen. Gegen dieses Argument spricht aber die oft herdförmige Anordnung der pathologischen Myeloblasten, die wir gelegentlich in eingebetteten Schnitten des durch die Sternalpunktion gewonnenen Knochenmarks beobachten. In den Ausstrichen ist eine solche natürlich nicht mehr zu erkennen. Unter den chronischen Myelosen mit terminalem Myeloblastenschub findet sich ein Fall, bei dem in den Knochenmarksschnitten einzelne Stellen bis zu 30% aus Myeloblasten, andere Stellen bis zu 90% aus Myeloblasten bestehen. Man hat hier ganz den Eindruck eines metastatischen Wachstums dieser pathologischen Myeloblasten (s. Abb. 35) und nicht den Eindruck einer von Anfang an generalisierten Systemaffektion. Deutlich hervortretend waren die beiden gleichzeitig nebeneinander vorkommenden Zellreihen im Falle 2, 18, 31 und XI und XVIII.

Auf das Vorkommen zweier genetisch verschiedener Reihen von unreifen Zellen im *Blut* haben wir in den vorangehenden Abschnitten schon mehrfach hingewiesen. Auch hier finden sich wie im Knochenmark oft auffällige Unterschiede zwischen den pathologischen Myeloblastenformen und den prozentual spärlich vorkommenden Myelocyten, die einen ganz normalen Aufbau zeigen. Die morphologischen Zellunterschiede sind leider photographisch schwer festzuhalten, da die feine Struktur nicht deutlich zum Ausdruck kommt (s. Abb. 19, 20). NÄEGELI forderte für die Diagnose einer akuten Myelose das Vorliegen eines *Hiatus* zwischen unreifen und reifen Leukocyten. Ein Blick auf unsere Tabelle zeigt, daß die Mehrzahl der Fälle (über 60%) streng genommen keinen reinen Hiatus erkennen lassen, schwanken doch die Myelocyten von wenigen Zellen bis zu einigen Tausenden pro Kubikmillimeter. Und trotzdem liegt in diesen Fällen ein eigentlicher „Hiatus“ vor, denn die pathologischen Myeloblastenformen können sich nicht zu *normalen* reifen Myelocyten oder gar reifen Leukocyten entwickeln. Die letzteren stammen aus eigentlichen neuen Blutbildungsherden, die wahrscheinlich extramedullär gelegen sind und bilden eine Analogie zu den unreifen Blutzellen der „myeloischen Reaktionen“ bei Knochenmarkscarcinose, Agranulocytose usw.

8. Akute Myelosen mit ausgesprochener Differenzierungstendenz der Zellen und sog. Monoeytenleukämien.

Einzelne Leukämieformen zeigen eine ausgesprochene Differenzierungstendenz der im Blute auftretenden pathologischen Zellen. Die Entwicklung geht jedoch andere Wege und führt nicht zur Ausbildung von fast normal differenzierten Myelocyten oder gar reifen Leukocyten, wie wir dies für die chronischen Myelosen annehmen. Es handelt sich hier lediglich um das Auftreten von Leukämiezellen,

die noch weitgehend die Eigenschaft zur Kernlappung und zur oxyphilen Umwandlung des Plasmas unter Bildung von mehr oder weniger reifer Granula bewahrt haben (Abb. 21). Auch die ausgereifteren Zellen dieser Leukämieformen unterscheiden sich durch eine Dissoziation der Kern- und Plasmaausreifung, sowie durch das Auftreten einer ganzen Stufenleiter ihrer pathologischen Entwicklungsformen im peripheren Blut. Die meisten dieser Fälle gehen in der Literatur unter dem Namen von sog. „Monocytenleukämien“ oder Reticulosen. Wir halten die Existenz einer echten Monocytenleukämie für unbewiesen. NÄEGELI weist darauf hin, daß es sich einerseits um echte Monocyten reifer Zellen ohne Bestehen einer Myelose handelt, andererseits um ein verkanntes PFEIFFERSCHES Drüsenfieber (Mononucleosis infectiosa), und der Rest der publizierten sicheren Myelosefälle entfällt auf die Gruppe der monocytoiden Myeloblasten- und Promyelocytenleukämien.

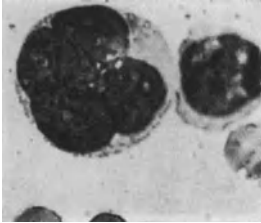


Abb. 21. Monocytoiden Riesensparamyeloblasten. (Fall 37.)

Wir verfügen selbst über 8 beobachtete Fälle und über die Blutpräparate und Sternalpunktate von weiteren 5 auswärtigen, typisch monocytoiden Myelosen. Aus Platzmangel verzichten wir auf eine ausführliche Kasuistik und erwähnen nur die 2 folgenden Krankengeschichten.

Wir verfügen selbst über 8 beobachtete Fälle und über die Blutpräparate und Sternalpunktate von weiteren 5 auswärtigen, typisch monocytoiden Myelosen. Aus Platzmangel verzichten wir auf eine ausführliche Kasuistik und erwähnen nur die 2 folgenden Krankengeschichten.

Fall Nr. 8. Ch. T., 43j. Frau. 28. 5. 37 — † 5. 6. 37. F. A. Vater 52j. an Magenkrebs gestorben, eine Schwester soll angeblich „an Zahngeschichten“ mit Lungenentzündung gestorben sein.

P. A. 1918 Grippe, sonst immer gesund. Beginn des jetzigen Leidens März 1937 mit allgemeinen Symptomen, Müdigkeitsgefühl, Kopfschmerzen, Schmerzen auf der Brust, Hustenreiz. Temp. bis 39. Damals 12 Tage im Bett. Das Fieber fiel dann wieder ab. Weiterhin zunehmende Blässe. Am 9. 5. bemerkt Patientin stinkenden Geruch aus dem Mund, Schwellung des Zahnfleisches. Am 15. 5. Zahnextraktion von 5

unteren vorderen Zähnen. Anschließend daran Schüttelfröste, Temp. 38,5. seither dauernd zwischen 38 und 39. Keine Knochenschmerzen.

Befund bei der Spitalaufnahme: Auffallende Blässe, keine Hautinfiltrate, Lymphknoten deutlich palpabel, bohngroß, zum Teil ziemlich derb, nuchal, cervical, supraclaviculär und inguinal. Lippen aufgeschwollen, Zahnfleisch stark ödematös, überhängend, schmierig-grünlich belegt, im Bereich der extrahierten Zähne nekrotisch. Tonsillen mittelgroß, intakt. Lungen und Herz o. B.

Leber. Mamillär 14 cm, deutlich vergrößert. 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpierbar, ziemlich derb.

Milz. Perkussorisch 14 cm, unter dem Rippenrand deutlich palpabel, derb, leicht druckempfindlich. Knochen nicht druckempfindlich.

Blutbefund. Hb. 54%, Erythro. 2,6 Mill., F. I. 1,02, Leuko. 102400. Differenzierung: vereinzelt Normoblasten, monocytoiden Myeloblasten 90, unreife Myelocyten 1, Metamyelocyten 2, Neutrophile segmentk. 2, stabk. 1. Eos. —, Baso. —, Mono. —, Lympho. 4, Plas-mazellen —. Blutplättchen 15000.

Morphologisch. Anisocytose der Roten, keine stark hyperchromen Erythrocyten. Die vereinzelt vorkommenden Myelocyten zeigen keinerlei Lappung und keine morphologischen Atypien. *Myeloblasten:* sehr starke Größen- und Kernpolymorphie. Auch in bezug auf Zahl und Größe der Nukleolen sowie im Ausreifungsstadium des Plasmas, sehr wechselnde Verhältnisse. Viele Zellen von ausgesprochen monocytoidem Charakter. Kern: Sehr polymorph, ziemlich groß, stark gelappt, Chromatin fein, Nukleolen gut zu erkennen, oft 2—3 große

oder dann zahlreiche kleine, in einer Zelle können sogar 14 Nukleolen gezählt werden! Meistens finden sich jedoch nur 6—7. Neben diesen gelappten großen Kernen in einzelnen Zellen auch kleinere Kerne vom Typus der Mikromyeloblasten, oft nur mit einem schmalen basophilen Protoplasmasaum und leichter Einbuchtung oder Querschnürung des Kernes. Von diesen mikromyeloblastären Formen bis zu den großzelligen monocytoiden Zellen bestehen alle Übergänge. Plasma: schmal bis breit, sehr wechselnd in der Ausdehnung, die meisten Zellen hellblaues Plasma, einzelne jüngere Elemente stark basophil. In großen stark gelappten Zellen das Plasma zum Teil noch etwas basophil, teilweise aber auch schon deutlich neutrophil mit feiner Promyelocytengranula. Solche Zellen lassen sich aber oft durch vorhandene Nukleolen noch von eigentlichen Monocyten abgrenzen. Etwa 10% der Zellen granuliert. Im Blut keine Mitosen nachweisbar.

Sternalpunktion 29. 5. 37. Differenzierung s. Tabelle 2. 94,7% Myeloblasten!, also eine fast vollständige Zurückdrängung der normalen Myelo- und Erythropoese. Mäßig viele Mitosen, Zellen sehr dicht. Gegenüber den monocytoiden Myeloblasten des Blutes zeigen die Zellen hier eine viel weniger ausgesprochene Neigung zur Lappung: sie sind eher von großzelligem promyelocytärem Typus.

Verlauf. Dauernd febril um 39, Puls bleibt hoch, 130—140. Blutsenkung 78 mm/1. Std. WaR. negativ. Thoraxbild: leicht verstärkte Hiluszeichnung, sonst o. B. Arsenkur Tubunic, ansteigend von 1 mg bis 7 mg. Bluttransfusionen. Trotzdem ständiger Abfall des Hb. und Ansteigen der Myeloblasten. Letztes Blutbild vom 3. 6.: Hb. 41%, Rote 1,8 Mill., F. I. 1,13, Leuko. 136000. Monocytoide Myeloblasten 86%, reife Myelocyten 1%, Metamyelocyten 4%, Neutrophile 4%, Lymphocyten 5%. Im übrigen wie oben. Exitus am 5. 6. unter Zeichen einer zunehmenden Kreislaufinsuffizienz.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 636/37. Patholog. Institut Zürich (nach 2 Tagen).

Milz. 590 g, groß, hellrot. Histologisch: Rote Pulpa vollständig durchsetzt mit Myeloblasten und spärlichen Myelocyten. Reticulumfasern deutlich vermehrt, Trabekel schwer sichtbar, durchsetzt mit Myeloblasteninfiltraten. Pulpa und Sinus vollgepfropft mit Myeloblasten und roten Blutkörperchen.

Leber. 2310 g, 28:20:10 cm. Histologisch: GLISSONschen Scheiden und interstitielles Bindegewebe, durchsetzt mit Myeloblasten und spärlichen Myelocyten. Oxydasereaktion positiv. An einigen Stellen größere Myeloblasteninfiltrate.

Lymphknoten. Alle vergrößert und vermehrt. Histologisch: Struktur vollkommen aufgehoben. Man erkennt weder Rand noch Intermediärsinus. Lymphfollikel nicht nachweisbar. Viele Plasmazellen, Myeloblasten und Myelocyten. Stellenweise dichte Infiltrate von Myeloblasten.

Myokard. Keine Infiltrate.

Nieren. Im Interstitium dichte Myeloblasteninfiltrate, spärliche „Myelocyten“.

Knochenmark. Wirbelkörper auffallend blaß mit trübem Mark. Die Femurschnittfläche zeigt rechts in der unteren Diaphyse fibröses, gelbrotes Mark, in der oberen Diaphyse deutlich pyoides, graugrünes Mark. Histologisch: In Sternum, Wirbel und Femur gleiche Bild, sehr viele Myeloblasten mit polymorphen Kernen, ziemlich viele eosinophile Myelocyten, sternförmige Reticulumzellen nicht vermehrt.

Knochenmarksabstrich; postnortal: Zellen stark p. m. verändert; man erkennt aber noch deutlich das fast alleinige Vorherrschen leicht gelappter Myeloblasten.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Myeloische Leukämie. Pyoides Knochenmark. Milzschwellung mit myeloischer Metaplasie. Leberschwellung mit Verfettung und myeloischer Metaplasie. Leberschwellung mit Verfettung und myeloischen Infiltraten. Myeloische Infiltrate in Nieren, Myokard, cervicalen, supraclaviculären, axillären, paraaortalen, mesenterialen und inguinalen Lymphknoten. Mundschleimhautnekrosen. Tonsillitis necroticans. Dickdarmschleimhautnekrosen. Hämorrhagische Diathese. Sekundäre Anämie. Braune Atrophie des Myokards. Bronchopneumonie im rechten Ober- und beiden Unterlappen. Bronchitis mucopurulenta. Zwei Enchondrome im rechten Femur.

Epikrise. Es handelt sich somit um eine 43j. Frau, die unter den Zeichen einer eitrigen Stomatitis erkrankt und die im Blutbild maximal 136000 Leukocyten, worunter 109600 stark gelappte, teils monocytoide Zellen zeigt. Wir haben hier einen Fall vor uns, bei dem im Blute *alle Übergänge vom jungen, aber atypischen Myeloblasten bis zum differenzierten, fast reifen, jedoch abnormal gebauten*

Monocyten vorliegen. Ja es finden sich sogar vereinzelt Zellen, die weitgehend an gelappte neutrophile Riesenleukoeyten erinnern, so ausgesprochen tritt die

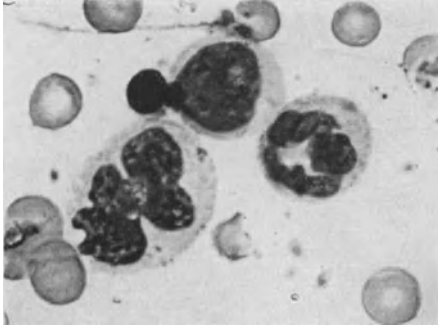


Abb. 22. Stark gelappte monozytoide Paramyeloblasten neben einem nicht gelappten Paramyeloblasten und einem orthochromen Normoblasten. (Fall 33.)

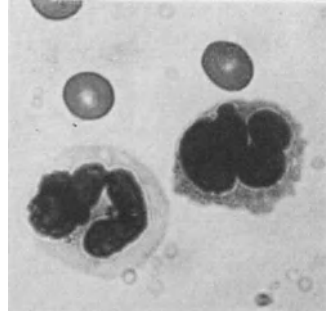
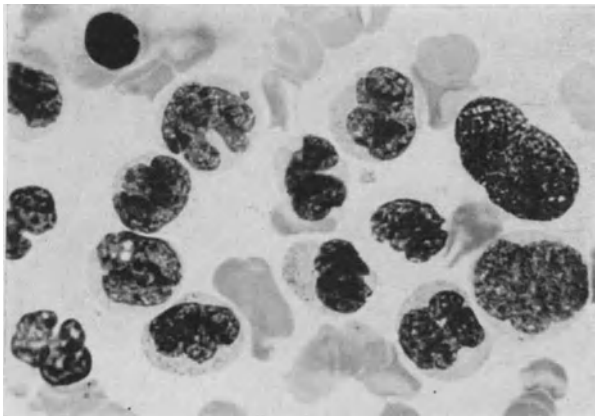


Abb. 23. Stark gelappte monozytoide Paramyeloblasten. Kern fast segmentkernig. (Fall 33.)

Lappung und Plasmaausreifung in Erscheinung (s. Abb. 22—24). Ein ganz analoger Fall sei hier noch kurz besprochen.

Fall 35, Sch. R., 52j., 13. 2. bis 14. 2. 30: *F. A.* Kein Ca., keine Blutkrankheiten in der Familie. *P. A.* Als Kind häufig Halsentzündungen, sonst o. B. Mit 43 Jahren (1921) Schwellung am Hals, man stellte die Diagnose auf Struma maligna, Röntgenbestrahlung, worauf

die Geschwulst verschwindet. Leukocyten damals 7200, Differenzierung liegt nicht vor. 1929 Myomoperation, seither zunehmende Müdigkeit, Schweiß, Appetitabnahme, Gewichtsverlust. *Jetziges Leiden:* Anfangs Januar 1930 fühlt sich Pat. nicht wohl, starke Müdigkeit, anfangs Februar treten Fieber und Trockengefühl im Hals auf, trotz Bettruhe keine Besserung. Blutspuren im Auswurf. Klinikaufnahme 13. 2.



Monocytoide Paramyeloblasten im Blut.

Abb. 24. Monozytoide Paramyeloblasten im Blut. Starke Polymorphie. (Fall 35.) Übergänge von weniger gelappten bis zu stark gelappten Formen.

Befund. Auffallend blasse Pat., schwerer A. Z., multiple Hautpetechien, teils konfluierend, Temp. 37,5. Druckempfindliches Sternum, ebenso schmerzhafte

Tibiakanten, Rippen- und Hüftknochen. Lymphknoten vergrößert, cervical, supraclavicular, große Pakete in beiden Axillae. Gingiva bläulich geschwollen, Rachenschleimhaut und Uvula alte Blutchorfe. Tonsillen nicht vergrößert. Herz und Lungen o. B. Abdomen stark vorgewölbt. Leber überragt den Rippenbogen um 15 cm, totale Ausdehnung in der Mamillarlinie 20 cm. Leber stark druckempfindlich von mittlerer Konsistenz, glatt. Milz deutlich palpabel, überragt den Rippenbogen um 5 cm, perkussorische Ausdehnung 13 cm, übriger Status o. B.

Blutbefund. Hb. 29%, Rote 2.04 Mill., F. I. 0,71, Leuko. 368000. Am 14. 2. 419200 Leuko., die Differenzierung ergibt Myeloblasten 65%, Myelocyten unreifen 5%, halb reife 14%, reife 1% (doch wegen Lappung schwer auseinanderzuhalten), Neutrophile 9%, Eosino-

phile 2%, Basophile 1%, Monocyten 2%, Lymphocyten 1%. Normoblasten 2 auf 100 Leuko. Plättchen deutlich vermindert, keine Riesenplättchen.

Sternalpunktion vom 14.2.: Differenzierung s. Tabelle 2, fast alles Myeloblasten (95,2%), Erythropoese und normale Myelopoese fast \emptyset . Myeloblasten ganz pathologische Formen, hochgradige Polymorphie. Kern: sehr wechselnd an Größe und Gestalt, zum Teil klein, rundlich mit kompaktem dichtem Chromatin, zum Teil groß mit lockerem feinem Chromatin, die meisten Kerne zeigen ausgesprochene Lappungstendenz, alle Übergänge von den rundlichen bis zu den hochsegmentierten wie Monocytenkerne aussehenden Formen. Nukleolen eher spärlich, selten 2—3, unscharf zu erkennen, in den stark gelappten Kernen meist nicht mehr nachweisbar. Plasma: im Verhältnis zum Kern schmal, in den kleineren Zellen basophil, in den größeren Zellen nur schwach basophil bis fast neutrophil, feine Azurgranula, vereinzelte Vakuolen im Kern und Plasma. Mitosen +, Chromosomenzahl nicht sicher bestimmbar.

Verlauf. Thoraxbild, Zeichen von Lungenstauung. Trotz Bluttransfusion rasche Verschlimmerung, Exitus am Abend des 14. 2.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll, Pathol. Inst. Zürich, Nr. 179/30 vom 15.2.:

Milz. 500 g, $20 \times 9\frac{1}{2} \times 5\frac{1}{2}$ cm. Histologisch: Milzstruktur vollkommen verwischt, an wenigen Stellen lassen sich kleine zusammengedrückte Follikel erkennen. Die Pulpa ist stark erweitert und dicht durchsetzt von unreifen weißen Blutzellen. Sinus leer. Leber: 2600 g, $30 \times 25 \times 7\frac{1}{2}$ cm, keine Knoten. Histologisch: Acinuszeichnung verwischt, im Zentrum der letzten enthalten die Leberzellen feinkörniges braunes Pigment, bald im Interstitium, bald in den GLISSONschen Scheiden findet man ausgedehnte Infiltrate von weißen unreifen Blutzellen. Die mittelweiten Gefäße enthalten neben roten Blutkörperchen zahlreiche, weiße, unreife Blutzellen. Lymphknoten: histologisch: Drüsenstruktur verwischt, das Zentrum zahlreicher Lymphknoten von Nekrosen und Blutungen durchsetzt, im übrigen Rinde und Mark dicht durchsetzt von Infiltraten aus myeloischen Zellen.

Herz. Im Interstitium finden sich zahlreiche schmale Infiltrate aus Myeloblasten.

Nieren. Im Nierenmark und der Rinde ausgedehnte Infiltrate von myeloischen Zellen.

Knochenmark. Sternum und Femur sehr zellreich, zeigt zahlreiche Myeloblasten und „Myelocyten“.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Akute Myeloblastenleukämie mit ausgedehnten leukämischen Infiltraten in Milz, Leber, Nieren und Myokard. Myeloisches Knochenmark in Femur und Sternum. Hämorrhagische Diathese. Multiple Hautblutungen über Thorax, Abdomen und Oberschenkeln. Subepi- und subendokardiale Blutungen. Blutungen im Myokard, in der Milz und den Nieren, sowie den cervicalen und mesenterialen Lymphknoten. Vergrößerte Cervical- und Mesenteriallymphknoten. Tonsillitis chronica. Akute Herzdilatation. Lungenödem. Ulcus der Uvula.

Solche Fälle, die neben einer hohen prozentualen Zahl von monocytoiden Zellen im Blut auch alle Übergänge von kleinen oder größeren pathologischen Myeloblasten (bis zu 14 Nukleolen im Fall 8) mit basophilem Plasma bis zu gelappten, ausgereiften, oxyphilen und granulierten Formen erkennen lassen, sind unserer Auffassung nach ein *Beweis für die genetische Identität solcher „Monocytenleukämien“ mit den übrigen Myelosen.* Nicht in allen Fällen findet sich im peripheren Blut die ganze Skala der Entwicklungsreihe dieser Zellen. Auch auf unserer Klinik kamen Fälle zur Beobachtung, die namentlich bei aleukämischem Blutbilde lange Zeit erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiteten. Schon NÄGELI betont, daß solche „monocytoide Promyeloocyten“ morphologisch in gewissen Fällen nicht von normalen Monocyten unterschieden werden können. Hier entscheidet im allgemeinen die Sternalpunktion, rasch und sicher die Diagnose. Denn gerade bei den aleukämischen Formen findet sich ein schon stark myeloblastär oder promyeloctär durchsetztes Mark. Auch bei ganz monocytoiden Zellen im peripheren Blut zeigen die leukämischen Zellen hier vielmehr Annäherungen an den Myeloblasten- oder Promyeloctentypus. Es ist, wie wenn nur die ausgereifteren Formen ins Blut gelangen würden, oder

diese Zellen im Blute noch weiter ausreifen würden (s. Abb. 25, 26, 27, 28). Verfolgt man die im peripheren Blut auftretenden Zellen während des Ablaufes

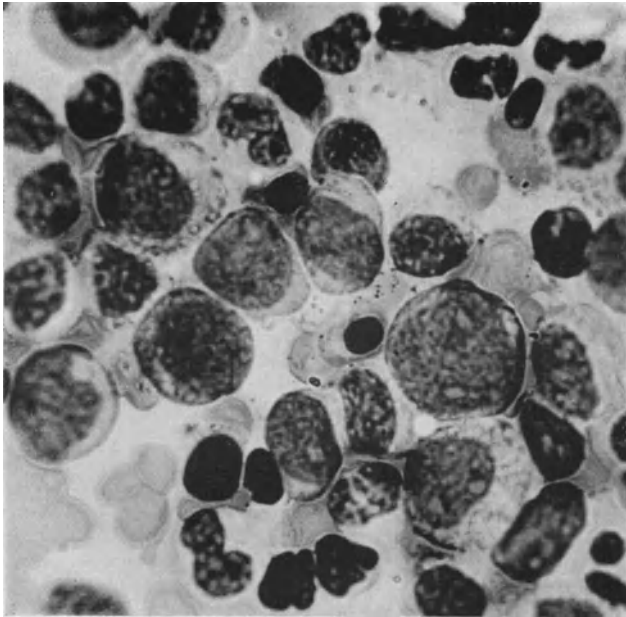


Abb. 25. Promyelocytoide Paramyeloblasten im Sternalpkt. (Fall 19.)

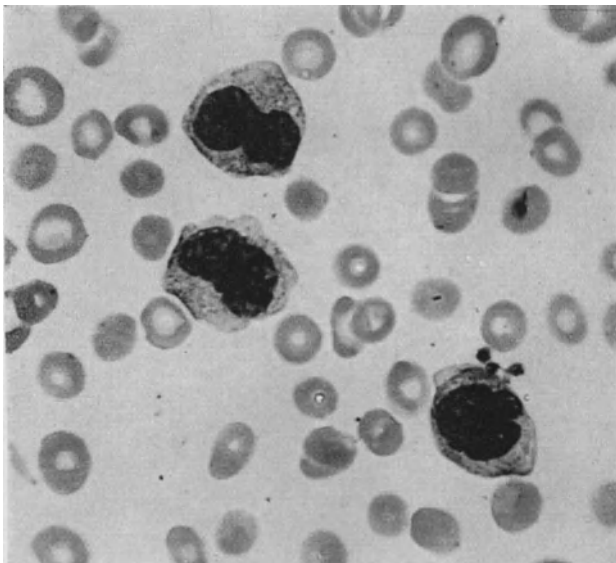


Abb. 26. Monocytoide Paramyeloblasten im Blut des gleichen Patienten.

einer „Monocytenleukämie“, so beobachtet man gegen das Ende hin immer mehr das Auftreten jüngerer Zellen, und ante Exitum gehen solche Fälle oft

in typische akute Myeloblastenleukämien über (NAEGELI, KRUMMEL und STODTMEISTER). Alle diese Momente sprechen dafür, daß wir hier nur eine

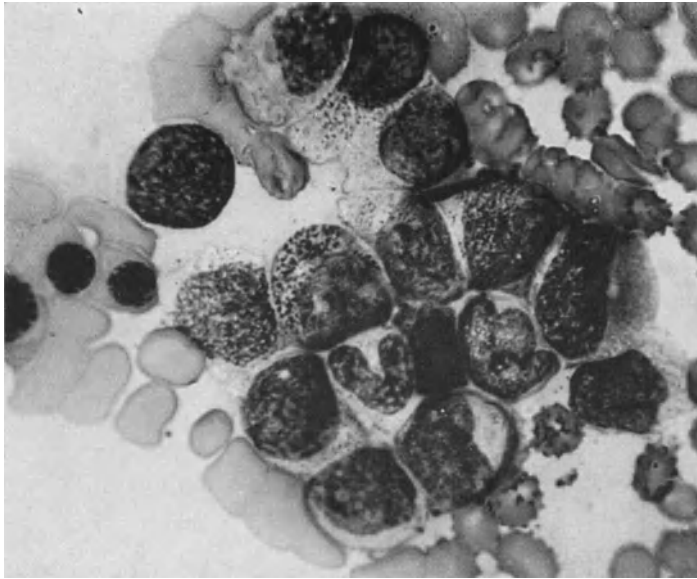


Abb. 27. Akute monocytoide Paramyeloblastenleukämie. Promyelocytoide Formen im Sternalmark. (Fall 6.)

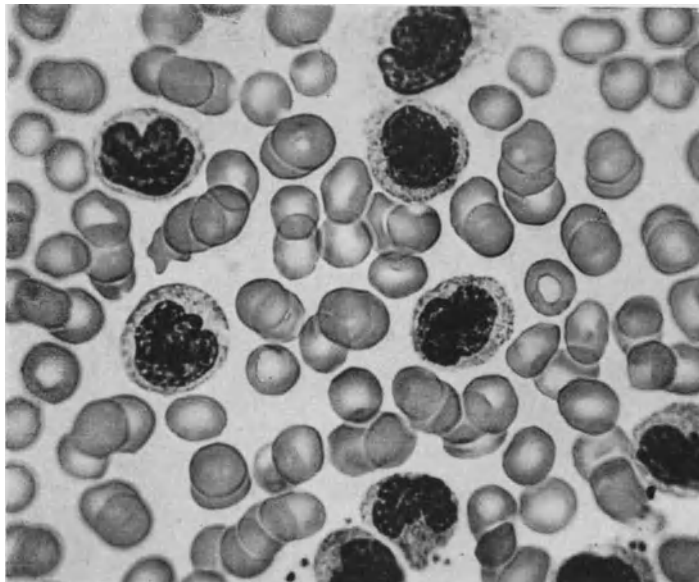


Abb. 28. Monocytoide Myeloblasten im Blutausstrich des gleichen Patienten.

Variationsform der akuten Myelosen vor uns haben, und die Differenzierungstendenz zu solchen monocytoiden Zellformen ist weiter nicht erstaunlich, wenn

man auch die normalen Monocyten aus dem myeloischen Anteil des Knochenmarks ableitet (NAEGELI, ROHR, KLIMA).

Fall 14 und 21 sind Parallelfälle zu den beiden oben ausführlich mitgeteilten Krankengeschichten. Auch hier fanden sich zahlreiche Übergangsformen im peripheren Blut. Die übrigen monocytoiden Leukämien (Nr. 9, 15, 19 und 37) stellen reinere Formen dar. Auch bei den terminalen Myeloblastenschüben der chronischen Myelosen können in seltenen Fällen monocytoide Zellen auftreten, wie z. B. in dem S. 793 mitgeteilten Fall XXIII. FORKNER ist der Ansicht, daß die „Monocytenleukämien“ sich klinisch durch ausgesprochene Zahnfleischinfiltrate kennzeichnen. Wenn auch unsere beiden oben mitgeteilten Fälle diese Ansicht zu bestätigen scheinen, so zeigt doch das Gesamtmaterial im Vergleich mit den übrigen akuten Myelosen keineswegs ein Vorherrschen dieses klinischen Merkmales. Die leukämische Stomatitis betraf bei den monocytoiden Leukämien 50% der Fälle, den gleichen Prozentsatz wie sie auch das Gesamtmaterial der übrigen akuten Myelosen aufweist. Die ausgedehnten Lymphknotenschwellungen beobachteten wir in 25% der Gesamtfälle, unter unseren monocytoiden Leukämien findet sich nur eine Myelose mit ausgedehnter Lymphknotenschwellung (Fall 8, S. 734). FORKNER glaubt, daß für die „SCHILLINGsche Monocytenleukämie“ eine starke pathologisch-histologisch nachweisbare Durchsetzung der Lymphknoten mit „Monocyten“ charakteristisch ist, da er eine solche in allen seinen vier untersuchten Fällen nachweisen konnte. In fraglichen Fällen spricht nach seiner Meinung die starke Lymphknoteninfiltration für die Monocytennatur. In den Schlußstadien der akuten Myelosen ist die leukämische Infiltration der Lymphknoten bei den akuten Myelosen etwas so häufiges, daß hierin niemals ein differentialdiagnostisches Merkmal liegen kann. So zeigten von unseren 27 pathologisch histologisch hierauf untersuchten akuten Leukämien nur drei Fälle keine Infiltrate, wobei allerdings aus der histologischen Beschreibung nicht immer mit Sicherheit hervorgeht, ob es sich um eigentliche Myeloblasteninfiltrate oder ev. um extramedulläre Blutbildungsherde handelt. Im Gegensatz zu SCHILLING, LEWINE, WYSCHEGORODZEWA, DUBINSKAJA und BAKALTSCHUK, SEDAT, BYKOVA, EVENSEN und SCHARTUM HANSEN, PLUM und THOMSEN, sowie vielen amerikanischen Autoren wie OSGOOD, FORKNER u. a. (Lit. vor 1931 bei NAEGELI) lehnen KRUMMEL und STODTMEISTER, SABRAZES, KRACKE und GARVER, RIETTI u. a. mit uns die genetische Sonderstellung dieser Gruppe ab. FORKNER mißt einer speziellen Supravitalfärbung eine große Rolle zur Klärung zweifelhafter Fälle bei. Nach RIETTI u. a. ist aber diese Färbung der gewöhnlichen Oxydasefärbung nicht überlegen. Der Fall von UEHLINGER ist ferner ein Beweis dafür, daß selbst bei einer hochgradigen „Reticulose“ keine monocytoiden Zellen im peripheren Blut aufzutreten brauchen.

9. Allgemeine Veränderungen des Blutbildes bei akuten Myelosen.

Normale Leukocytenreihe. Die Zahl der Neutrophilen ist bei den akuten Myelosen im allgemeinen vermindert. In den Anfangsstadien kann eine Neutropenie durch einen hinzukommenden Infekt ev. in eine neutrophile Leukocytose übergehen. Im weiteren Verlauf beobachtet man jedoch immer ein starkes Absinken der Neutrophilen bis auf oft agranulocytotische Werte. Ein Blick auf die Tabelle der gleichzeitig erhobenen Häm- und Myelogramme zeigt für die meisten Fälle eine deutliche Verminderung der absoluten Werte, bei den

spärlichen Ausnahmen von dieser Regel handelte es sich entweder um Fälle, die nicht bis ante Exitum verfolgt werden konnten (Fall 11 und 13), oder um Spezialfälle (z. B. 35), wo eine weitgehende Differenzierungstendenz der monocytoiden Zellen bestand, so daß diese oft nicht mehr sicher von segmentkernigen Neutrophilen abgegrenzt werden konnten (s. S. 787). Bei einigen Myelosen, namentlich den aleukämisch verlaufenden Formen, konnten wir die Beobachtung von KLIMA und SEYFRIED bestätigen, daß teilweise auffallend große und hier und da auch übersegmentierte Neutrophile auftreten, obschon sonst meistens eine deutliche Linksverschiebung vorliegt. Wir fassen diese Formen als Hemmungsbildungen der normalen Myelopoese auf (s. ROHR). Die übrigen Veränderungen der Neutrophilen, wie die Vakuolisierung und toxische Granulation, sind sekundäre und hinsichtlich bekannte Erscheinungen, auf die wir nicht eingehen. Die Leukopenie wird sehr verschieden erklärt. Wir glauben, daß die Ursache in der Verdrängung der normalen Myelopoese durch das Überwuchern mit pathologischen Myeloblasten zu suchen ist, wie dies ja schon aus den aufgeführten Myelogrammen hervorgeht. Einzelne Autoren erklären diese Erscheinung durch eine gesteigerte Leukolyse (FORKNER). Die eosinophilen und basophilen Zellen können in normaler prozentualer Zahl vertreten sein oder aber auch fehlen, sie zeigen im Gegensatz zu den chronischen Myelosen kein charakteristisches Verhalten.

Die *Lymphocyten* zeigen gegen Ende der Krankheit ein deutliches Absinken der absoluten Werte. Die wenigen Fälle, in denen die Lymphocyten als „erhöht“ angeführt wurden, betreffen alles Mikromyeloblastenleukämien, bei welchen im Zweifelsfalle die Zellen zu den Lymphocyten gerechnet wurden.

Thrombocyten. Die Thrombocyten waren bei unseren akuten Myelosen immer vermindert. Zu Beginn der Krankheit zeigten gewöhnlich die leukämischen Formen der akuten Myelosen keine so starke Verminderung wie die aleukämischen Formen. Diese Plättchenverminderung ist neben den Veränderungen des roten Blutbildes nach unserer Erfahrung ein sehr wichtiges Moment in der Differentialdiagnose zwischen aleukämischen Leukämien und Agranulocytosen. Schon NAEGELI hat auf die atypischen Plättchenformen hingewiesen. So beobachtet man namentlich bei aleukämischen Formen das Auftreten von Riesenplättchen wie sie auch bei der Perniciosa vorkommen.

Erythrocyten. NAEGELI u. a. haben auf die erniedrigten Erythrocyten- und Hämoglobinwerte sowie auf den oft erhöhten Färbeindex der akuten Myelosen hingewiesen. Die hier untersuchten Fälle zeigten alle schon im Beginn eine deutliche Erythropenie. Der Färbeindex war in der Hälfte der Fälle bei voll ausgebildetem Krankheitsbilde über 1, sowohl bei den leukämischen als bei den aleukämischen Formen. In den meisten Fällen zeigte der Färbeindex anfangs ein leichtes Ansteigen, um dann kurz ante Exitum unter 1 abzufallen. Unter den Erythrocyten finden sich anfänglich noch relativ spärlich, später reichlich auftretende polychromatische Elemente, sowie eine zunehmende Anisocytose. Auf dem Höhepunkt der Erkrankung ist das Nebeneinander von Mikrocyten und von polychromatischen, oft hyperchromen Makrocyten charakteristisch (s. Abb. 29). Dieser typische Befund ist speziell für die aleukämischen Formen hervorzuheben, denn hier bildet dieses rote Blutbild zusammen mit der Verminderung der Thrombocyten und Erythrocyten, wenn nur wenige pathologische Zellen im Blute auftreten, oder sofern es sich gar um Mikromyeloblasten oder

monocytoide Myeloblasten handelt, oft das einzige Verdachtsmoment für das Vorliegen einer Myelose. So kann man oft schon bevor eine Sternalpunktion vorliegt, die Agranulocytose mit myeloischer Blutreaktion sicher von einer Leuk-

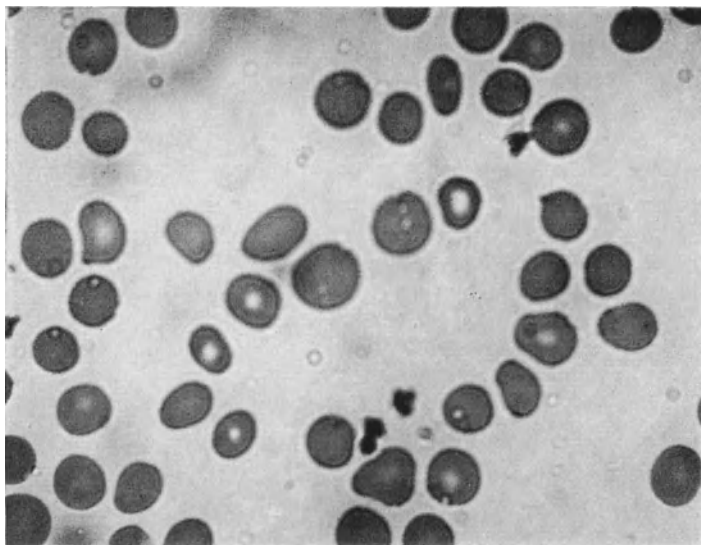


Abb. 29. Rotes Blutbild bei akuter Myelose. Anisocytose, Makrocytose, Hyperchromasie.

ämie abgrenzen. In der Differentialdiagnose gegen die chronische Aleukie, Panmyelophthise und Knochenmarkscarcinose sind diese Momente nicht entscheidend, da dort gleichartige Veränderungen beobachtet werden können.

Die *Reticulocyten* sind bei den akuten Myelosen mit Ausnahme der noch zu besprechenden Erythroleukämien niedrig, bei unseren Fällen im Durchschnitt 4—bis 10⁰/₁₀₀.

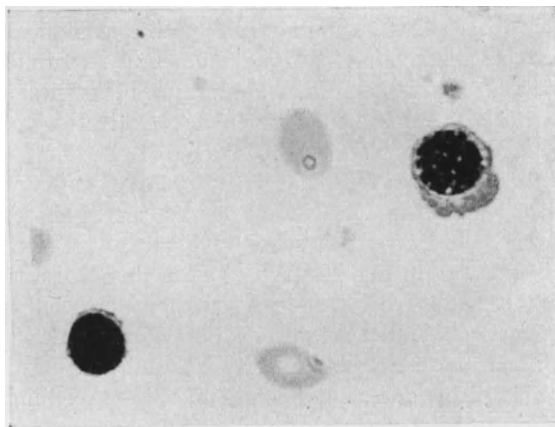


Abb. 30. Polychromatischer Makroblast neben einem Mikromyeloblasten. Blutaussstrich.

Erythroblasten. Auf ihr häufiges Vorkommen wurde ebenfalls von NAEGELI hingewiesen. Von unseren untersuchten akuten Myelosen zeigten nur 7 Fälle keine kernhaltigen jungen Erythrocyten im Blut (s. Abbildung 30)! Die Erythroblasten schwankten zwischen

1—32 Zellen pro 200 Leukocyten. In absoluten Zahlen ausgedrückt zwischen 0 bis max 10800 pro Kubikmillimeter (Fall 30). Die Myelosen mit stark erhöhter Erythroblastenzahl hat man als eine Spezialgruppe von den übrigen Formen abgetrennt.

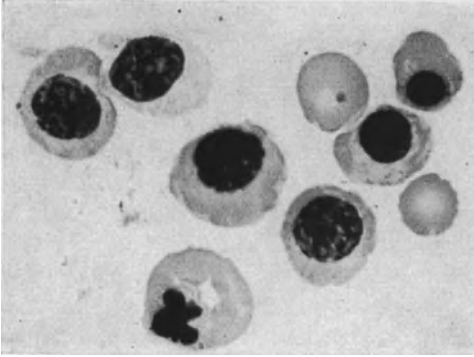
10. Erythroleukämien und Erythrämien.

In einzelnen Fällen kann die Zahl der auftretenden Erythroblasten sogar diejenige der unreifen myeloischen Elemente der weißen Reihe übertreffen und wir sprechen dann von *Erythroleukämien* (MALATTIA DI DI GUGLIELMO). Hiervon scharf zu trennen sind nach DI GUGLIELMO die eigentlichen „*Erythrämien*“, die primär eine Wucherung des erythropoetischen Systems mit Auftreten von erythroblastenähnlichen Elementen im Blut darstellen. Das Primäre bei den Erythroleukämien ist also die myeloische Leukämie und erst sekundär tritt eine (nach unserer Auffassung namentlich extramedulläre) Wucherung des erythropoetischen Apparates auf. Es ist das Verdienst der italienischen Schule, zuerst dieses Krankheitsbild abgegrenzt zu haben. DI GUGLIELMO hat die wichtigsten klinischen und hämatologischen Merkmale 1923 erstmals hervorgehoben; obschon seine mitgeteilten Fälle, wenigstens was die Erythrämien betrifft, nicht unanfechtbar sind, so wurden doch später von anderen Autoren (z. B. LAZZARO) sichere und eingehend untersuchte Fälle mitgeteilt. Das ganze Problem ist daneben natürlich auch weitgehend eine Frage der Nomenklatur, so sind z. B. von FIESCHI typische Paramyeloblastenleukämien und von anderen Autoren COOLEY-Anämien als akute Erythrämien beschrieben worden. BASERGA (1938) hat in einer umfassenden Arbeit alle als Erythrämien publizierten Fälle zusammengestellt und kommt dabei auf 29 Veröffentlichungen. „Die Erythrämie ist nach GUGLIELMO, eine subakute bis akut beginnende Krankheit mit ausgesprochener Anämie und gleichzeitigem Auftreten von zahlreichen Erythroblasten im peripheren Blut. Klinisch besteht eine deutliche Milzschwellung, weniger ausgesprochen ist die Lebervergrößerung, dazu gesellen sich mäßiges bis hohes Fieber und Neigung zu hämorrhagischer Diathese. Die Krankheit führt in 1—2 Monaten unter zunehmender Anämie regelmäßig zum Tode. Pathologisch-anatomisch findet sich eine Wucherung von meist unreifen Erythroblasten und ev. auch von ‚Hämocytoblasten‘ und ‚Hämohistioblasten‘, die von der italienischen Schule als ihre Stammzellen aufgefaßt werden, sowie ev. von ‚reticuloendothelialen Elementen‘, im Knochenmark, Milz und Leber, und in einzelnen Fällen (BOCCHINI) auch Erythroblastenherde in Lymphknoten, Lunge und Omentum majus“. Die Krankheit zeigt somit eine weitgehende Ähnlichkeit mit der bekannten Geflügelerythroblastose. Nach BASERGA kann man unter den bis jetzt bekannten Fällen zwei Gruppen unterscheiden: eine Form, die vorwiegend Kleinkinder im ersten und zweiten Lebensjahr befällt und eine Erythrämie der Erwachsenen.

Nach unserer Auffassung halten die meisten in der Literatur als Erythrämien publizierten Fälle einer kritischen Betrachtung nicht stand und betreffen zum großen Teil Erythroleukämien, zu einem kleineren Teil Knochenmarkscarcinosen, hämolytische Anämien (namentlich bei Kindern), COOLEY-Anämien und Perniciosafälle. Die Differentialdiagnose zwischen den beiden Formen gegenüber anderen Blutkrankheiten kann jedoch sehr schwierig sein, wie dies auch aus den von uns untersuchten nachstehenden Fällen hervorgeht, und man ist namentlich bei der folgenden Krankengeschichte geneigt, eine Zwischenform der reinen Erythrämie und der Erythroleukämie anzunehmen¹:

¹ Herrn Dr. SCHILDKNECHT sei für die Überlassung der K.G. unser bester Dank ausgesprochen.

1. Fall 30, N. F., 31j. Frau (Kant. Spit. Münsterlingen), 12. 2. — 11. 6. 36 †. F. A. Keine Blutkrankheiten. P. A. Beginn anfangs Nov. 1935 mit vermehrter Müdigkeit, leichten Zahnfleischblutungen und zunehmende Blässe. Am 7. 12. 35 Arbeit ausgesetzt, vom Hausarzt zuerst ein Skorbut angenommen. Im Jan. und Dez. 1936 stärkere Menstruation als früher, anfangs Februar schwarze Stühle, als Skorbut eingewiesen.



Erythroleukämien.

Abb. 31. Ortho- und polychromatische Makroblasten im Blut. (Fall 30.)

Makroblasten 140:200 Leukocyten. Myeloblasten $5\frac{1}{2}\%$, reife Myelocyten 1%, Neutrophile 65%, Eosinophile $2\frac{1}{2}\%$, Basophile —, Monocyten $5\frac{1}{2}\%$, Lymphocyten $20\frac{1}{2}\%$. Blutplättchen stark vermindert.

Von den kernhaltigen Zellen sind also total 5900 Erythroblasten und nur 7000 Leukocyten.

Morphologisch (s. Abb. 31): Starke Anisocytose der Roten, zahlreiche Mikro- und Makrocyten, vereinzelte Poikilocyten. Die Makrocyten lassen sich teilweise von Megalocyten nicht unterscheiden, doch sind die meisten etwas polychromatisch. Die kernhaltigen roten Zellen

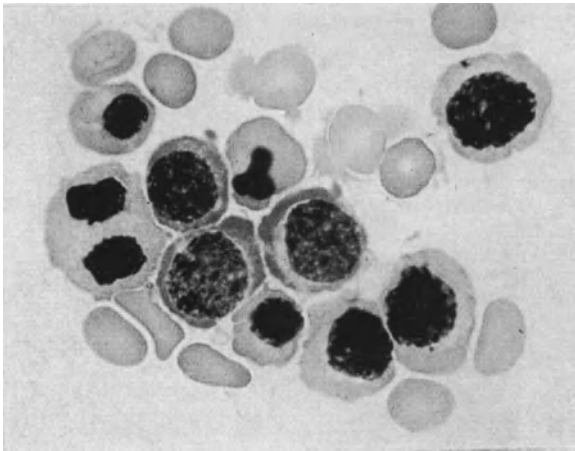


Abb. 32. Sternalmarkausstrich des gleichen Falles. Auch hier megaloblastenähnliche, zum Teil unreife Makroblasten.

Sternalpunktion. 13. 2. 36: Differenzierung s. Tabelle 2 (Abb. 32, 33). Von den 251 kernhaltigen Roten (pro 100 weiße Zellen) entfallen 41% auf basophile, ganz junge megaloblastoide Erythroblasten, 65% auf Polychromatische und 145 auf oxyphile Formen. Sie wurden anfänglich sämtliche als Megaloblasten aufgefaßt. Myeloblasten nur 12,7%, so daß anfänglich eine atypische Perniciososa angenommen wird. Zahlreiche Mitosen der jungen Erythroblasten. Unter den „Megaloblasten“ einzelne Zellen mit auffallend großem Nucleolus oder

Befund bei der Aufnahme. Extreme Blässe, Mitgenommenheit, Sensorium frei, Zahnfleisch stark geschwollen, Molaren von breiten Wällen eingeschlossen. Zwischen den Schneidezähnen herabhängend und ulzeriert, keine Lymphdrüschenschwellung, keine Hautinfiltrate. Tonsillen nicht vergrößert. Systolisches Geräusch über dem Herzen. Leber deutlich vergrößert, 11 cm parasternal. Milz stark vergrößert, perkussorisch 12 cm. bei tiefer Inspiration deutlich palpabel, 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, derb.

Blutbild. 13. 2. 36: Hb. 28%, Rote 1,1 Mill., F. I. 1,27. Kernhaltige Zellen 12900. Normoblasten 28:200 Leuko.

zeigen alle Übergänge vom kleinen Normoblasten bis zum großen Makroblasten und von ganz unreifen Formen bis zu fast orthochromatischen Erythroblasten. Einzelne Zellen auch mit basophiler Punktierung. Die jungen Makroblasten lassen sich von Megaloblasten oft nicht unterscheiden. Die vereinzelt Thrombocyten zum Teil groß, die Myeloblasten eher klein, Kern rund, locker mit 2—3 Nucleolen, Plasma schmal, vereinzelt mit feinsten Promyelocytengranula und stark basophilem Plasma. Schmalere Halo um den Kern, zahlreiche Myeloblasten mit Auer-Stäbchen. Neutrophile vereinzelt übersegmentiert.

oft bis zu 4 Nukleolen. Diese Formen erinnern ganz an die von den Italienern beschriebenen Hämatocytoblasten. Myeloblasten nicht atypisch, doch vereinzelt mit AUER-Stäbchen.

2. *Punktion.* 29. 2. 36: Genaue Differenzierung s. Tabelle 2. Von den 195,6 kernhaltigen Roten entfallen auf „Megaloblasten“: basophile 8,0, polychromatische 18,3, oxyphile 86,7. Erythroblasten: basophile 5,0, polychromatische 14,3 und oxyphile 63,3. Auch hier zahlreiche Mitosen. Morphologisch wie oben. Im Blutbild des gleichen Datums auf 100 kernhaltige Zellen 29 Erythroblasten. Sonst ähnlich wie oben.

3. *Punktion.* 14. 3. 36: Differenzierung s. Tabelle 2 (Abb. 34). Von den 121,8 kernhaltigen Roten: Megaloblasten basophile 11,0, polychromatische 15,6, oxyphile 32,8. Erythroblasten: basophile 9,0, polychromatische 10,4, oxyphile 43,0. Myeloblasten jetzt auf 23,8 angestiegen. Im Blutbild bei 2500 kernhaltigen Zellen und 1,5 Mill. Roten, 12 Makroblasten und 6½ Normoblasten pro 100 Leukoc. Im übrigen ungefähr das gleiche Bild.

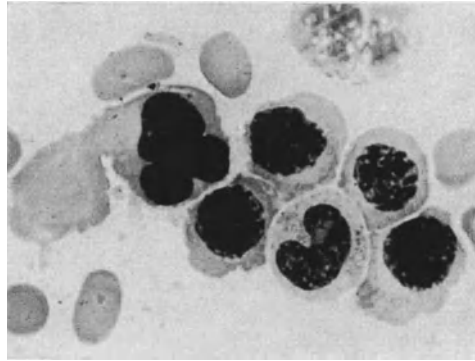


Abb. 33. Sternalmark vom gleichen Fall. Große Makroblasten mit Karyorrhexis.

4. *Punktion.* 9. 6. 36: Differenzierung s. Tabelle 2. Von den 12,6 jungen Roten: „Megaloblasten“ oxyphile 0,4, keine basophilen und polychromatischen. Erythroblasten: basophile 4,4, polychromatische 6,8, oxyphile 1,0. Normoblasten mittelklein: die vereinzelt „Megaloblasten“ groß. Nur 4,4% Myeloblasten.

Blutbild vom 9. 6. 36. Differenzierung s. Tabelle 2. Bei 22000 kernhaltigen Zellen nur noch vereinzelte Erythroblasten, 3½% auf 100 Weiße. Myeloblasten 1½%. Morphologisch wie oben.

Klinischer Verlauf. Anfänglich bekam die Pat. eine kombinierte Arsenkur, die aber abgebrochen werden mußte, da die Leukocyten stark absanken. Zahlreiche Transfusionen. Die kernhaltigen Roten nahmen allmählich ab, die Leukocyten sanken bis auf 1800, aber immer ein kleiner Prozentsatz von Myeloblasten mit AUER-Stäbchen. Fraktionierte Magenaushebung: ergab positive Magensalzsäure, maximale Acidität 25 freie HCl. Vom 28. 2. bis 11. 3. wurde eine Campolonkur durchgeführt, täglich 4 cem,

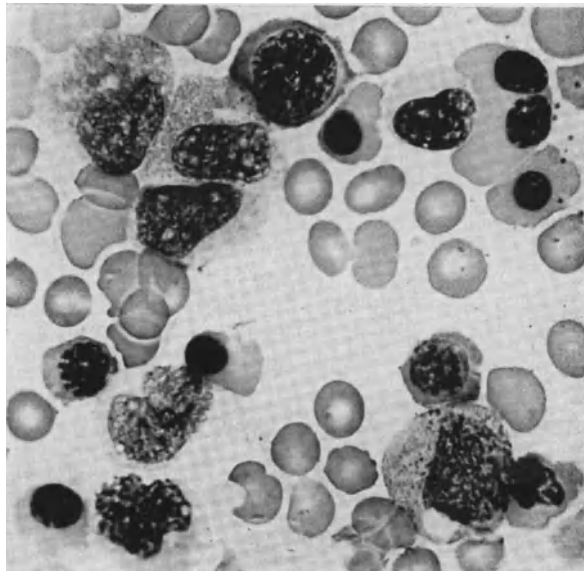


Abb. 34. Sternalmark vom gleichen Fall. Neben den Erythroblasten zahlreiche große Myeloblasten. (3. Punktion.)

doch gar keine Beeinflussung des Hämoglobins oder der Erythrocyten. Mitte März leichte Drüsenanschwellungen in den Axillae, die Zahnfleischinfiltrate bilden sich langsam zurück. *Zahnfleischexcision* vom 10. 3. [Bericht des Pathol. Instituts Zürich (gekürzt)]: „Unter dem mehrschichtigen Plattenepithel ein außerordentlich zellreiches Gewebe mit recht verschiedenen Zellformen, massenhaft polynucleäre, neutrophile Leukocyten, gelegentlich eosinophile Leukocyten, mit wenig segmentierten aber runden Kernen, dazwischen dichte

Konglomerate von Plasmazellen und das ganze eingelagert in ein großzelliges Grundgewebe. Diese großen Zellen sind unscharf voneinander abgesetzt und besitzen große, runde bis ovaläre außerordentlich chromatinarme Kerne. Eine sichere Diagnose kann nicht gestellt werden, am ehesten kommt eine besondere Form einer Leukämie, myeloische Leukämie, oder ein Tumor aus der Gruppe der Myelome in Frage.“

WaR. negativ. Mitte Mai tritt eine Phlebitis des linken Beines auf, die wegen Einschmelzung incidiert werden muß. Es bildet sich kein typischer Eiter, sondern ein dünnflüssiges, trübes Sekret. Nach der Incision des Abscesses, 2 Tage ante Exitum, steigen die Leukocyten auf 22000 ohne prozentuale Vermehrung der Myeloblasten. Zunehmende Kachexie, ante Exitum Hb. 20%, Exitus am 11. 6. 36.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll vom 11. 6. 36. Hochgradige Anämie, zahlreiche vergrößerte Lymphknoten in Thorax und Abdomen, vereinzelt auch cervical und axillär. Auf Schnitt homogen rot-bräunlich.

Leber. 2150 g, 27:25:7 $\frac{1}{2}$ cm, Schnittfläche gleichmäßig gelb-bräunlich, massenhaft braun-rötliche, stecknadelkopfgroße Punkte. Histologisch: Zeichnung deutlich, hochgradig grobtropfige Verfettung besonders der peripheren Leberzellen, GLISSONSche Scheiden schmal, in den Läppchen myeloblastäre Elemente, die meisten scheinen innerhalb der Blutbahn zu liegen. Feinkörnige Hämosiderose besonders der KUFFERSchen Sternzellen.

Milz. 350 g, 14 $\frac{1}{2}$:10 $\frac{1}{2}$:4 cm, Schnittfläche bräunlich-rötlich, Follikel nicht vergrößert, zahlreich. Histologisch: Follikel deutlich erhalten, stark umschrieben, Pulpa außerordentlich blut- und zellreich mit Plasmazellen infiltriert und unreifen myeloischen Elementen, fast ausschließlich Myeloblasten, die keine positive Oxydasereaktion ergeben. An einigen Stellen auch deutliche Normoblastenherde, reichlich feinkörniges Hämosiderin in den Pulpareticulumzellen. Nieren intakt, histologisch keine myeloischen oder erythroblastischen Herde.

Lymphknoten. Histologisch geringe myeloblastäre Metaplasie, vereinzelte deutliche Erythroblastenherde, Oxydasereaktion negativ.

Knochenmark. Histologisch zahlreiche Normoblasten, daneben fast alles Myeloblasten ohne positive Oxydasereaktion, sehr wenig reife myeloische Elemente.

Die *pathologisch-anatomische Diagnose* lautete auf Myeloblastenleukämie.

Epikrise. Zusammenfassend handelt es sich somit um eine 31j. Frau, die unter den Zeichen einer zunehmenden Anämie und Neigung zu Zahnfleischblutungen erkrankt. Klinisch stellt man eine auch histologisch ausgesprochene leukämische Stomatitis fest, daneben findet sich eine Milz- und Lebervergrößerung bei fehlender Lymphknotenschwellung, keinerlei Zeichen von Ikterus. Das Blutbild ergibt bei einem Hämoglobin von 28% 12100 kernhaltige Zellen, worunter 390 Myeloblasten, zum Teil mit typischen AUER-Stäbchen und 5900 kernhaltigen Roten, neben Normoblasten auch zahlreiche Makroblasten. Das rote Blutbild zeigt starke Ähnlichkeit mit einer Perniciosa, doch sind die megalocytoiden Makrocyten zum Teil deutlich polychromatisch. Die Sternalpunktion ergibt eine starke Erythropoese bei Zurücktreten der normalen Myelopoese und leichter Vermehrung der Myeloblasten. Morphologisch zeigt das Mark große Makroblasten, die sich von Megaloblasten nicht sicher unterscheiden lassen, so daß auch klinisch anfänglich an eine Perniciosa gedacht wird. Gegen diese Diagnose sprechen jedoch das Überwiegen oxyphiler Megaloblasten im Mark, dann klinisch das Fehlen einer typischen Glossitis, ferner die positive Magensalzsäure, wie der Umstand, daß eine intensive Campolonkur Hb.- und Erythrocytenzahl in keiner Weise beeinflußt. Eine BIERMERSche Anämie kann deshalb mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Im weiteren Verlauf nehmen die Myeloblasten im Sternalpunktat zu. Trotz intensiver Eisentherapie, wiederholten Bluttransfusionen kommt die Patientin 7 Monate nach dem Auftreten der ersten Erscheinungen ad Exitum. Die Sektion ergibt eine Leber- und Milzvergrößerung mit Myeloblasteninfiltraten in Milz, Leber und Lymphknoten, sowie Normoblastenherde im Knochenmark und in der Milz.

Es handelte sich somit um eine *aleukämisch verlaufende Myeloblastenleukämie mit enormer Erythropoese*. Von großem theoretischem Interesse ist vor allem der Knochenmarksbefund, neben den Myeloblasten fanden sich megaloblastenähnliche Zellen und ganz atypische, junge, stark basophile „Makroblasten“ mit bis zu 4 auffallend großen Nukleolen. Die letzteren Zellen trifft man sonst nie in Knochenmarkspunktaten an und ihre Atypien erinnern an diejenigen pathologischer Myeloblasten, unterscheiden sich aber durch die Kernstruktur und das oxyphile oder polychromatische Plasma von den letzteren. Handelt es sich hier gewissermaßen um eine entartete Form der *Proerythroblasten* (= Parerythroblasten) oder haben wir eigentliche *Hämocytoblasten* vor uns, worunter die Italiener die gemeinsame Mutterzelle der Erythroblasten und Myeloblasten verstehen? Diese Möglichkeit kann für einen solchen Fall nicht ohne weiteres abgelehnt werden, denn die gleichzeitige Wucherung der Myeloblasten und Erythroblasten im Knochenmark mit Auftreten von eigentlichen Zwischenformen, die sich nicht sicher voneinander abgrenzen lassen, spricht zugunsten dieser Auffassung. Die Beobachtung und genaue Untersuchung weiterer Fälle wird hier vielleicht eine Klärung bringen, bis heute ist es nur wahrscheinlich, daß in solchen Fällen die maligne Degeneration sowohl die Myeloblasten als auch die Erythroblasten miterfaßt. Solange jedoch die Beziehung zwischen der embryonalen Reticulumzelle und dem Myeloblasten und Erythroblasten nicht abgeklärt ist, bleibt die Annahme der malignen Entartung einer „gemeinsamen Stammzelle“ lediglich eine Hypothese.

Die zweite Möglichkeit besteht darin, daß auch in dem obigen Falle nur eine subakute, aleukämische Myeloblastenleukämie vorliegt, bei der es sekundär auch zu einer Wucherung des erythropoetischen Apparates gekommen ist. Warum aber diese „Hypertrophie“ des erythropoetischen Apparates speziell im Knochenmark eine solche Ausdehnung annimmt, bleibt bei dieser Auslegung unverständlich, denn nach unserer Auffassung müßte man für die Erythroleukämien nur eine Vermehrung der *extramedullären* Erythropoese erwarten. Sämtliche unsere Myelogramme akuter Myelosen zeigen eine hochgradige Zurückdrängung der Erythropoese (s. Tabelle 2). Die obige Krankengeschichte erinnert an die von PICENA, PENATI u. a. publizierten Fälle, die wir hier nicht einzeln aufführen wollen. Wir werden auf alle diese Fragen in einer anderweitig erscheinenden Arbeit ausführlicher eingehen und möchten hier nur noch hervorheben, daß verschiedene Publikationen das reichliche Auftreten von „reticuloendothelialen Zellen“ im Blute erwähnen. Wir sind der Auffassung, daß es sich dabei lediglich um pathologische Myeloblasten gehandelt hat, und daß somit Analogien zum oben geschilderten Falle bestehen.

Nun besteht aber die Möglichkeit, daß in seltenen Fällen sich eine *aleukämische Myelose mit einer erworbenen oder angeborenen hämolytischen Anämie kombiniert* und dann wird eine sichere Diagnosestellung sehr erschwert. Infolge der starken Erythropoese des Knochenmarks ergibt sich ein klinisches Bild, das ganz an die „Erythrämie“ erinnert, nur daß noch die Symptome einer gesteigerten Hämolyse hinzukommen. So muß in allen fraglichen Erythrämiefällen auf einen ev. Subikterus und auf das indirekte Serumbilirubin ganz speziell geachtet werden. Der folgende Fall ist in dieser Beziehung von großem differentialdiagnostischem Interesse¹.

¹ Herrn Prof. ROSSIER und Dr. JÉQUIER sprechen wir für die Überlassung der K.G. unseren besten Dank aus.

Fall R. E., 37j. Mann (Clinique Médicale Univ. de Lausanne, Prof. Dr. MICHAUD, 1936): F. A. Vater durch Unfall gestorben, Mutter leidet an schubweise auftretendem Ikterus. Eine Untersuchung auf der Klinik ergab keine Anämie, erhöhte Resistenz der Roten, Hiemens van der Bergh im Serum direkt und indirekt negativ. Milz nicht vergrößert, durchschnittliches Erythrocytenvolumen 100 n 3, WaR. negativ. Übrige F. A. o. B. P. A. Schon als Kind angeblich oft gelbe Hautfarbe, in den 2 letzten Jahren vor Spital-eintritt sehr müde, im Sept. 1935 starke Müdigkeit, Schwächegefühl, leichte „Grippe“, keine Angina. Kurze Zeit darauf gelbe Hautfarbe, sehr dunkler Urin, Stühle nicht ent-färbt. Hausarzt stellt Hb. 80% sowie positive Urobilin- und Urobilinogenreaktion im Urin fest. Ende Nov. Hb. 48%, Rote 2,4 Mill., Leukocyten 3000, Differenzierung o. B. Bekommt Hepatrol- und Arsyleninjektionen, keine Veränderung des A. Z., Hb. 52%. Ende Dez. Angina ohne Nekrose, einige Tage später profuse Diarrhöen, Temp. 39°, galliges Erbrechen, Hb. auf 40% abgefallen, Rote 2 Mill., Leuko. 4000, 50% grobe mononucleäre Zellen 8%, Lymphocyten 50%, zahlreiche Erythroblasten. Direkte Bilirubinreaktion schwach positiv, indirekte Reaktion sehr stark positiv (13. 1. 36). Klinikeintritt am 17. 1. 36.

Befund. Temp. 38—39°, Durchfälle, Erbrechen, sehr blasse Hautfarbe mit deutlichem Subikterus, keine Knochenschmerzen, systolisches Geräusch über dem Herzen. Zunge, Rachen o. B. Leber nicht vergrößert, nicht druckempfindlich, Milz deutlich palpabel bei tiefer Inspiration, Stühle sehr dunkel, Benzidinreaktion negativ, keine Parasiteneier. Urobilinogen im Urin +, Urobilin +, WaR. negativ. Besredka +. Blutsenkung 80 mm, indirekte und direkte Bilirubinreaktion im Serum negativ, Resistenz der Roten: Beginn der Hämolyse bei 3,2⁰/₀₀, totale Hämolyse bei 2,2⁰/₀₀. Blutungszeit 4 Min. Albumin-Globulin: 75:25. Röntgenbilder der Knochen o. B. *Blutbild* beim Eintritt: Hb. 37%, Rote 1,5 Mill., F. I. 1,1, Leuko. 300, Neutrophile 40%, Lymphocyten 60%.

Morphologie. Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie der Roten, vereinzelt basophil Punktirte, einzelne Jollykörperchen, zahlreiche Normoblasten, einzelne Makroblasten. Unter den weißen Zellen etwa 2% Myeloblasten und 2% Myelocyten, zahlreiche Plasmazellen, die Polynucleären übersegmentiert, vereinzelt mit etwas toxischer Granulation, Reticulocyten 17⁰/₀₀, Thrombocyten 45000.

Verlauf. Zahlreiche Bluttransfusionen, die Roten steigen auf 2,6 Mill., die Weißen auf 800, gleiche Verteilung. Später immer afebril. Bilirubin im Urin immer negativ, Milz immer deutlich vergrößert. Pentnucleotidinjektionen ohne Erfolg, die Weißen fallen auf 400. Resistenz der Roten ergibt, wiederholt geprüft, immer normale Resultate, Bilirubin im Serum 11 mg-%. Reticulocytenwerte unverändert, einmal stärkeres Nasenbluten, nie Petechien, einmal im Blutbild bis zu 18% Myeloblasten! Durchschnittliches Volumen der Erythrocyten 84 n 3. Aus diagnostischen Gründen Resektion von 2 cm einer Rippe, womit Knochenmarksabstriche hergestellt werden:

Vitaler Knochenmarksabstrich aus der Rippe. 3. 3. 36 (Differenzierung Mediz. Klinik, Zürich): Reticulumzellen plasmacelluläre 1,0, lymphoide 34,0. Megaloblasten 0. Erythroblasten basophile 73,3, polychromatische 125,0, oxyphile 103,3. Total der Erythroblasten 201,6 pro 100 weiße myeloische Zellen. Zahlreiche Mitosen namentlich der polychromatischen, weniger der basophilen und oxyphilen Formen. Myeloblasten 49,0! Unreife Myelocyten 0. Halbreife Myelocyten 1,7, reife Myelocyten 29,3, Metamyelocyten 8,0. Neutrophile stabkernige 3,7, segmentkernige 1,7. Eosinophile 5,3, Basophile —. Monocyten —, Lymphocyten 1,3. Die Myeloblasten zum Teil mit deutlichen Auer-Stäbchen. Ausstrich sehr dicht und zellreich.

Morphologisch. Myeloblasten im Blutpräparat mittelgroß, dicht im Chromatin, im rundlichen Kern 1—2 Nukleolen. Plasma basophil, eher breit, vereinzelte Auer-Stäbchen. Im Sternalpunktat: auffallend das weitgehende Fehlen von Ausreifungsformen, die Myeloblasten sind teilweise mit Auer-Stäbchen, sonst wie im Blutbild beschrieben. Die enorm vermehrten Erythroblasten ohne morphologische Atypien.

Pat. bekommt wöchentliche Bluttransfusionen. Hgl. schwankt zwischen 35 und 40%. Mitte April Tp immer zwischen 38 und 39. Deutlicher Ikterus. Milz immer palpabel. Resistenzprüfung vom 14. 4.: Beginn der Hämolyse bei 5,0⁰/₀₀, totale Hämolyse bei 3,8. Reaktion nach HJLMANS v. D. BERGH: direkte negativ, indirekte +. Reticulocyten im Blut 30⁰/₀₀. Leukocyten 750, gleiche Verteilung. Erythrocyten: 1,9 Mill. Plättchen 68000. Bilirubin im Serum am 24. 4.: 10 mg-%. Urobilin und Urobilinogen im Urin immer positiv, Bilirubinsalze negativ. Seit Mitte April ständig etwas Glucose im Urin, sub finem bis zu

2,7%. Campoloninjektionen ohne jeden Erfolg. Zunehmende Kachexie. Am 7. 5. Hgl. 28%, Erythrocyten 1,3 Mill., Leukoc. 300. *Exitus* am 8. 5.

Leider wurde die Sektion verweigert.

Epikrise. Zusammenfassend handelt es sich um einen 37j. Mann, der in der Vorgeschichte öfters leichten Subikterus zeigt und der an Gelbsucht mit zunehmender Anämie erkrankt. Später treten Temperaturen auf. Klinisch liegt eine ungewöhnliche Form eines hämolytischen Ikterus vor ohne Anhaltspunkte für die hereditäre Form. Im Blutbild bei ausgesprochener Leukopenie zahlreiche Erythroblasten und relativ wenige Myeloblasten mit deutlichen AUER-Stäbchen. Im bioptisch gewonnenen Knochenmarksausstrich findet sich eine enorme Vermehrung der Erythropoese, das weiße Mark ist vorwiegend myeloblastär. Wir glauben, daß im obigen Falle eine *Kombination einer schon vorbestehenden erworbenen hämolytischen Anämie mit einer frischen aleukämisch verlaufenden akuten Myeloblastenleukämie* vorliegt. Für die akute Myelose sprechen eindeutig die pathologischen Myeloblasten mit AUER-Stäbchen und das Überwiegen der pathologischen Myeloblasten unter den weißen Knochenmarkszellen (49%). Die auf das 8—10fache der Norm erhöhte Erythropoese läßt sich durch den auch anamnestisch sichergestellten rezidivierenden hämolytischen Ikterus (starke Färbung der Faeces, indirekte Bilirubinreaktion im Serum) ohne weiteres erklären. Das Vorliegen einer „Erythrämie“ oder „Erythroleukämie“ ist also sehr unwahrscheinlich. Man sieht, wie vorsichtig man in der Beurteilung solcher Krankheitsbilder sein muß.

Enorme Ausschwemmungen von Erythroblasten (aus extramedullären Herden) findet man auch hin und wieder bei Knochenmarkscarcinosen, so in einem kürzlich von uns beobachteten Fall einer 68j. Frau, bei der sich im Blut auf 100 Leukocyten maximal 83 Erythroblasten fanden, d. h. 15500 Erythroblasten pro Kubikmillimeter! Bei dieser Affektion ist die fehlende Markhyperplasie des erythropoetischen Apparates durch das Sternalpunktat leicht nachzuweisen und häufig sind auch die Tumorzellen darin direkt nachweisbar (ROHR und HEGGLIN).

Bei der in der Pathogenese noch unklaren *Erythrämie* findet sich also auch im Knochenmark eine starke Vermehrung der Erythroblasten und vor allem ihrer unreifen Formen. Hierdurch unterscheiden sich die Erythrämien teilweise von den Erythroleukämien, bei denen im Knochenmark eine Vermehrung der Erythroblasten nur ausnahmsweise nachweisbar ist. Beiden Formen gemeinsam ist das Auftreten von unreifen, kernhaltigen Zellen der roten Reihe in größerer Zahl im peripheren Blut, die gelegentlich auch Mitosen aufweisen können. Der nachstehende Fall ist ein typisches Beispiel für eine *Erythroleukämie*.

Fall H. B., 19j. Mann. F. A. o. B. P. A. Erkrankt Ende März 1938 mit Zeichen von Herzstörungen, beim Arzt in Behandlung wegen Kollapszuständen, der Hausarzt stellt eine zunehmende Anämie fest, Hb. am 19. 5. 47%, später profuse Nasenblutungen, am 15. 6. Hb. noch 20%. Im Mai oft heftige Schmerzen in der Brustbein- und Lebergend, subfebrile Temperaturen, Mitte Juni Temperaturen bis 39°. Leber und Milz deutlich palpabel, 2 Querfinger breit über dem Brustkorbrand vorspringend. Keine Lymphdrüenschwellungen, Durchleuchtung: kein Mediastinaltumor. Agglutination auf Bang-Typhusgruppe negativ. Blutkulturen vom 21. 6. negativ.

Blutbild. 19. 5. 38: Leuko. 5500, Stabkernige 9%, Segmentkernige 18%. Lymphoide Zellen (auswärts differenziert, auch Myeloblasten mitgezählt) 69%, Eosinophile —, Basophile —, Monocyten 4%. Am 15. 6. Leuko. 15200, „Lymphocyten 99%“. Am 18. 6. Leuko. 4600, „lymphoide Zellen 90%“, zahlreiche kernhaltige Rote.

Am 23. 6. 38 (Differenzierung Mediz. Klinik): Leuko. etwa 3000—4000, auf 100 weiße Zellen 32 Normoblasten! Myeloblasten 16%, unreife Myelocyten 3%, halbreife 1%, reife —. Neutrophile segmentkernige 21%, Neutrophile stabkernige $5\frac{1}{2}\%$, Eosino. $1\frac{1}{2}\%$, Basophile 1%, Mono. $1\frac{1}{2}\%$, Lymphocyten $49\frac{1}{2}\%$. Plättchen vermindert.

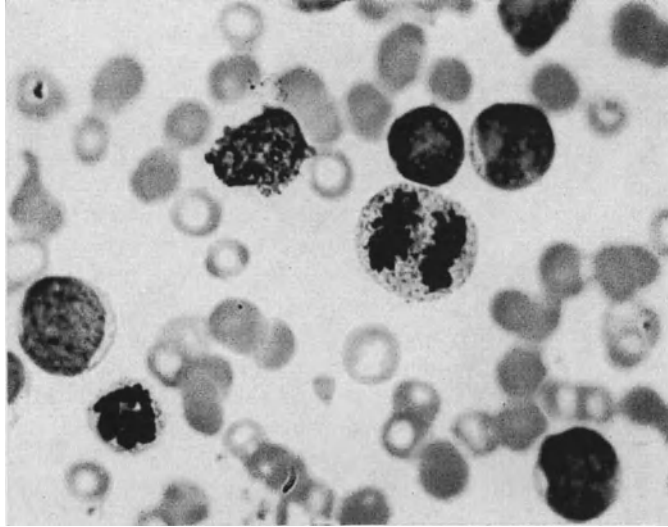


Abb. 35. Mitosen im peripheren Blut. Links Mitose eines Erythroblasten, rechts Paramyeloblastenmitose.

Morphologisch. Ausgesprochene Anisocytose der Roten, zahlreiche Mikrocyten und reichlich Makrocyten von deutlicher hyperchromem Typus, doch diese fast alle polychromatisch, zahlreiche basophil punktierte Erythrocyten, Erythroblasten von sehr wechselnder Gestalt, große Makroblasten mit basophilem, polychromatischem bis orthochromatischem Plasma, Kernstruktur jedoch dichter als im Megaloblasten. Daneben auch zahlreiche kleine Normoblasten in allen Ausreifungsstadien und verschiedene mittelgroße Erythroblasten. Die spärlichen Plättchen sind eher groß, zum Teil geschwänzt, das ganze Blutbild erinnert stark an eine Perniciosa, doch spricht die ausgesprochene Polychromasie der Makrocyten dagegen. Myeloblasten eher klein vom Typus der Mikromyeloblasten, Kern rund, vereinzelt jedoch deutlich gespalten oder gebuchtet, Chromatin dicht mit 2—3 unscharfen Nukleolen, Plasma eher schmal, hellblau, keine Granula, zahlreiche Plasmaabschnürungen.

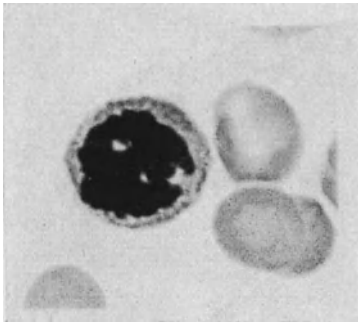


Abb. 36. Mitose eines basophil punktierten orthochromatischen Erythroblasten im peripheren Blut. (Vergr. 1500.)

Blutbild vom 2. 7. 38: Leuko. 6000, Erythroblasten $15\frac{1}{2}$ pro 100 Leuko., alle basophil oder polychromatisch. Ausgesprochene Anisocytose und Makroplanie, mäßige mikroplane, einzelne basophil punktierte und zahlreiche polychromatische Erythrocyten. Myeloblasten 40%, Promyelocyten 2%, Neutrophile segmentkernige —, stabkernige 14%, Eosino. —, Baso. —, Mono. —, Lympho. 43%, Plasma 1%. Plättchen deutlich vermindert, zahlreiche Riesenplättchen. Morphologisch wie oben.

9. 7. 38. Hb. 30%, Leuko. 15000, 8 Erythroblasten auf 100 Leuko., Erythrocyten wie oben, Myeloblasten $72\frac{1}{2}\%$, Neutrophile segmentkernige $1\frac{1}{2}\%$, stabkernige $\frac{1}{2}\%$, Eosino. $\frac{1}{2}\%$, Baso. —, Mono. $1\frac{1}{2}\%$, Lympho. $23\frac{1}{2}\%$. Plättchen wie oben.

Sternalpunktion 2. 7. 38. Das Präparat läßt sich leider nicht genau differenzieren, da zu dick ausgestrichen, doch bestehen etwa 90% der Zellen aus den typischen Mikroblasten

wie im Blut mit zahlreichen Vakuolen und einzelnen AUERSCHEN Stäbchen. Erythroblasten vorhanden, doch scheinen sie zum größten Teil auf das beigemengte Blut zurückgeführt werden zu müssen, vorwiegend reife Formen.

Verlauf. Auf wiederholte Bluttransfusionen leichte Besserung, im Juli wieder heftige Schmerzen in der Brustbeingegend, Mitte Juli reicht der untere Rand der Leber bis ein Querfinger breit über Nabelhöhe, die Milz ragt 3 Querfinger breit über den Rippenbogen hervor, keine Lymphdrüenschwellungen. Ante Exitum nimmt die Milz bis auf Nabelhöhe zu, unter den Zeichen einer zunehmenden Herzinsuffizienz Exitus am 29. Juli. Sektion verweigert.

Epikrise. Es handelt sich somit um eine *aleukämische Mikromyeloblasten-leukämie mit zahlreichen Erythroblasten* im Blut. Das Knochenmark war fast rein myeloblastär, leider liegt keine Sektion vor, doch stammen die Erythroblasten des peripheren Blutes in diesem Falle sehr wahrscheinlich aus extramedullären Blutbildungsherden (vor allem Milz, ev. Leber) und nicht aus dem Knochenmark, das ja nur wenig Erythroblasten aufwies. Interessant ist in allen diesen Fällen, daß die Zahl der Erythroblasten und Myelocyten (nicht Myeloblasten!) gegen das Ende hin zahlenmäßig abnimmt. Wir kommen auf diese Erscheinung nochmals zurück. Wahrscheinlich hängt dies mit einer terminalen Verdrängung und Zerstörung der kompensatorisch in Erscheinung getretenen extramedullären Blutbildungsherde in Milz, Leber und Lymphknoten durch überwuchernde pathologische Myeloblasten, zusammen. Das Auftreten von erythroblastischen und myelocytären Herden in diesen Organen bei akuten Myelosen wurde schon von NÄGELI u. a. beschrieben, ohne daß man hieraus spezielle Schlußfolgerungen zog. Wenn man in Zukunft pathologisch-anatomisch speziell auf diese Herde achtet, so wird man ihnen sicher häufiger begegnen.

Nachstehend bringen wir einen Fall einer aleukämischen *chronischen Myelose* mit terminalem Myeloblastenschub, die lange Zeit sehr zahlreiche Erythroblasten im Blut aufwies und bei welcher pathologisch-anatomisch ausgesprochene Herde extramedullärer Erythropoese in der Milz, der Leber und den Lymphknoten nachgewiesen werden konnten.

Fall XXIII, M. E., 49j. Frau, 1. 11. 35 bis 24. 1. 36, gestorben, Kr.-Anstalt Neumünster: F. A. Eine Schwester im Alter von 30 J. an Leberkrebs gestorben, sonst o. B. P. A. Früher gesund, Beginn des jetzigen Leidens vor 3 Jahren, wo zufällig durch den Arzt anlässlich einer Enteritis die große Milz festgestellt wurde und die Blutkontrolle eine typische chronisch-myeloische Leukämie aufdeckte. Damals mit Arsen und Eisen behandelt. Wegen zunehmender Schwäche sucht sie im Herbst 1935 das Spital auf.

Status. Kleine, sehr anämische Pat., Haut sehr blaß, zahlreiche Hautblutungen, keine vergrößerten Lymphknoten, keine Klopf- und Druckempfindlichkeit der Knochen. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, Rand druckempfindlich, derb, medioclaviculär 11 cm. Milz 27 cm, derb und glatt, füllt die ganze obere linke Bauchhälfte aus.

Blutbild vom 2. 11. 35. Hb. 28%, Rote 1,6 Mill., F. I. 0,8, kernhaltige Zellen 12000. Erythroblasten 104 auf 100 Weiße = 6130 Erythroblasten und 5870 Leukoc. pro Kubikmillimeter. Neutro. $17\frac{1}{2}\%$ = 8050, Eosino. —, Baso. —, Mono. 14%? Lympho. 39%? Myeloblasten 19% = 1090, Myelocyten $10\frac{1}{2}\%$. Vereinzelt basophil Punktierter und Jollykörperchen, starke Aniso-, Mikro-, Makro- und Poikilocytose. Blutplättchen spärlich.

Eine spätere Differenzierung in der Mediz. Klinik vom 20. 12. ergibt: Leuko. 8000. 14 Erythroblasten auf 200 Leuko., Myeloblasten 50%, Promyelocyten $8\frac{1}{2}\%$, halbreife Myelocyten $\frac{1}{2}\%$, Metamyelocyten $\frac{1}{2}\%$, Neutro. stabkernige 15%, segmentkernige 7%, Eos. —, Baso. $\frac{1}{2}\%$, Mono. 1%, Lympho. 17%. Blutplättchen spärlich, zahlreiche Riesenplättchen. Morphologisch: starke Aniso-, Mikro-, Makro- und Poikilocytose, zahlreiche polychromatische Erythro. Erythroblasten zum Teil jung basophil, zum Teil älter polychromatisch, keine Orthochromatischen. Myeloblasten ziemlich polymorph, von Lymphocytengröße bis zu über Monocytengröße. Kern rundlich, einzelne Kerne ziemlich stark

gelappt, monocytoid, aber noch mit deutlichen Nukleolen, gewöhnlich 2—3 Nukleolen, die unscharf begrenzt sind, Plasmarand ziemlich breit, in den mehr gelappten Formen zahlreiche Azurgranula und schieferblaues Plasma. Zahlreiche Plasmaabschnürungen, keine Mitosen.

Blutbild vom 20. 12. 35. Ungefähr gleicher Befund, die Myeloblasten noch ausgesprochener monocytoid, unter Erythroblasten keine Makroblasten mehr.

Sternalpunktat vom 7. 12. 35 (genaue Differenzierung s. Tabelle 3). Mark eher locker, wahrscheinlich ziemlich mit Blut vermengt, Myeloblasten morphologisch wie im Blut, ebenso die Erythroblasten.

Aus den weiteren Blutbefunden der Kr.-Anst. Neumünster geht noch hervor: *Erythroblasten* am 2. 11.: 104, am 12. 11.: 98, am 27. 11.: noch 1, am 3. 12.: 51, am 6. 12.: 14, am 12. 12.: 42, am 17. 12.: 12, am 30. 12.: 3, am 3. 1. 36: 64, am 13. 1.: 20, am 20. 1.: 11 pro 100 Leuko. Die Myeloblasten schwankten zwischen 20% und 40% bei ungefähr gleichbleibender Myelocytenzahl.

Verlauf. Trotz wiederholten Bluttransfusionen zunehmender Verfall, ante Exitum, Abfall des Hbg. bis auf 20%, Exitus unter Kreislaufschwäche am 24. 1. 36.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll, 81/36, Patholog. Institut Zürich: Milz. 2530 g, 29:20:6 cm, histologisch Lymphfollikel spärlich, mittelbreit, scharf abgegrenzt, rote Pulpa stark vermehrt, blutreich. In der ROMANOWSKY-Färbung erkennt man zahlreiche polymorphe Elemente aus der myeloischen Reihe: Myeloblasten und Myelocyten mit undeutlicher Granulation, wovon einige eosinophile Myelocyten und vereinzelte Metamyelocyten und polynucleäre Neutrophile. Daneben findet man auch zahlreiche Elemente der erythropoetischen Reihe und zwar viele Normoblasten mit zum Teil polychromatischem Plasma, zum Teil oxyphiles homogenes Protoplasma. Viele Erythroblasten zeigen Kernzerfallserscheinungen, der Kern lappig, stellenweise rosettenförmig, oder dann ganz klein, dunkelblau, dicht und sehr scharf begrenzt. Daneben vereinzelte Plasmazellen und vereinzelte Lymphocyten.

Leber. 2200 g, 27:19:11 cm. Makroskopisch keine Knoten. Histologisch: GLISSONSchen Scheiden nicht verbreitert, stellenweise mit ziemlich vielen Lympho. infiltriert. In den erweiterten Capillaren ausgedehnte „Infiltrate“ von myeloischen Zellen, reichlich Myeloblasten, weniger Myelocyten und wiederum wie in der Milz ziemlich viele Elemente der erythropoetischen Reihe in verschiedenen Evolutionsstadien.

Nieren. Histologisch findet man im Interstitium oft diffuse Infiltrate aus myeloischen Zellen.

Lymphknoten. Fast sämtliche Lymphknoten leicht vergrößert, besonders stark die mesenterialen. Auf Schnitt weißlich homogene Beschaffenheit. Histologisch: Mesenteriale Lymphdrüse: Ausgedehnt zentrale frische Verkäsung mit geringer peripherer Reaktion, neben Kerntrümmern findet man keine Epitheloid- und Riesenzellen. Paratrachealer Lymphknoten: Lymphoidgewebe zum größten Teil verschwunden, starke Ausbreitung eines myeloischen Gewebes im Reticulum mit starker diffuser Hyperämie. Viele Myeloblasten und Myelocyten darunter auch vereinzelte eosino- und basophile Myelocyten, Metamyelocyten und ganz vereinzelt reife Leukocyten. Daneben finden sich auch zahlreiche Erythroblasten in verschiedenen Reifungsstadien, oft sieht man Zerfallserscheinungen ihrer Kerne.

Knochenmark. In der Wirbelsäule blaß, im Femur hellrotes Mark besonders in den oberen Partien, in der Diaphyse ist das Knochenmark zum größten Teil verknöchert und derb. Im Sternum hellrote, ziemlich blasse Spongiosa von derber Konsistenz. Histologisch: Blutbildendes Gewebe stark vermehrt, daneben noch einige Fettzellen. Im Reticulum zahlreiche Myeloblasten, Myelocyten mit ziemlich vielen eosinophilen Myelocyten. Metamyelocyten und ganz vereinzelt reifen Leukocyten. Daneben auch viele Herde von Erythroblasten in allen Entwicklungsformen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Chronisch-myeloische Leukämie, aleukämische Form, Milzschwellung mit ausgedehnter myeloischer und erythroblastischer Metaplasie, Schwellung der aortalen, abdominalen und paratrachealen Lymphknoten mit myeloischer und erythroblastischer Metaplasie. Myeloische und erythroblastische Herde in der Leber und myeloische Herde in den Nieren. Allgemeine Osteosklerose, Anämie der Organe, Durchbruch eines verkästen linksseitigen Lymphknotens in den Hauptbronchus. Schwere ulceröse Larynx- und Darmtbk. Käsiges Tbc. der mesenterialen Lymphknoten. Dilatatio cordis. Nierenbeckenblutungen.

Epikrise. Hier liegt demnach eine *chronische* Myelose vor, die terminal zum klinischen Bilde einer Erythroleukämie führte. Die Herkunft der im Blute zirkulierenden Erythroblasten aus extramedullären Herden konnte pathologisch-anatomisch bewiesen werden. Interessant ist in diesem Falle die ausgesprochene Osteosklerose der Markräume, was vielleicht die starke extramedulläre Erythroblastenbildung begünstigt hat. Außer diesen klinisch näher kontrollierten Fällen verfügen wir noch über die Präparate von zwei Erythroleukämien, bei denen wir den weiteren Verlauf jedoch nicht verfolgen konnten. Vielfach werden solche Blutbilder mit einer Perniciosa verwechselt, da sich die Makroblasten oft höchstens durch ihre Polychromasie und durch die etwas gröbere Kernstruktur von den eigentlichen Megaloblasten unterscheiden (s. Abb. 31—33).

Zusammenfassend wollen wir nochmals kurz das Wesentliche hervorheben: Die meisten in der Literatur publizierten Fälle sind keine echten Erythrämien, sondern Erythroleukämien. Zwischen den akuten und chronischen Myelosen und den ausgesprochenen Erythroleukämien bestehen fließende Übergänge. Durchwegs handelt es sich um aleukämisch oder subleukämisch verlaufende Myelosen. Die im Blute auftretenden Erythroblasten sind wohl größtenteils extramedullärer Herkunft (Milz, Leber, ev. Lymphknoten usw.) und stammen aus sekundären Blutbildungsherden, die kompensatorisch für die stark verminderte Erythropoese des Knochenmarks einspringen. Übereinstimmend hiermit zeigt das Myelogramm nur wenig Erythroblasten bei Überwiegen der Myeloblasten. Die Erythroblastenzahl im Blut nimmt mit dem Fortschreiten der Krankheit ab, da terminal auch die extramedullären Blutbildungsherde (Milz und Lymphknoten) durch die zunehmende Wucherung der Myeloblasten ihre Tätigkeit mehr und mehr einstellen. In seltenen Fällen liegt das von DI GUGLIELMO erstmals beschriebene Krankheitsbild einer *Erythrämie* vor, bei der auch im Knochenmark eine starke Vermehrung der Erythroblasten gefunden wird. Die Erythrämie oder vielleicht das besser als „*Erythroblastämie*“ bezeichnete Krankheitsbild, wäre demnach ein Analogon zur Myeloblastenleukämie, nur daß hier die maligne Entartung nicht in der weißen, sondern in der roten myeloischen Zellreihe einsetzt. In allen Fällen echter Erythroblastämien müssen anderweitige Ursachen einer gesteigerten Erythropoese im Knochenmark sicher ausgeschlossen werden können, wie z. B. hämolytischer Ikterus und COOLEY-Anämie. Von einer Perniciosa sind die Fälle im allgemeinen unschwer abzugrenzen. Das Blutbild zeigt im Gegensatz zur BIERMERSCHEN Krankheit polychromatische Makroblasten. Die jungen Makroblasten lassen sich hier und da nicht vom Megaloblasten unterscheiden, namentlich im Sternalpunktat. Doch erlaubt das Fehlen von anderen Symptomen, wie histaminrefraktäre Achylie, Glossitis und sekundäre Veränderungen des Nervensystems bei einer völligen Unwirksamkeit der Lebertherapie, auch in Zweifelsfällen eine Perniciosa auszuschließen. Die Differentialdiagnose gegenüber dem ähnlichen Blutbild einer Knochenmarkscarcinose läßt sich neben dem Röntgenbild evtl. durch die Sternalpunktion treffen, indem dort meistens keine Vermehrung der Erythropoese gefunden wird, evtl. sogar Tumorzellen nachgewiesen werden können. Auch eine ausgedehnte Osteosklerose mit extramedullären Blutbildungsherden muß in Betracht gezogen werden, hier entscheidet die negat. Sternalpunktion und das typische Röntgenbild die Diagnose.

11. Der zeitliche Ablauf einer akuten Myelose unter dem Gesichtspunkte eines metastasierenden Tumors.

Nachdem wir die wichtigsten hämatologischen und pathologisch-anatomischen Veränderungen der akuten Myelosen besprochen haben, wollen wir versuchen, das Krankheitsbild einer akuten Leukämie auch in seinem klinischen Ablauf unter dem Gesichtspunkt eines Tumors zu betrachten, und unsere verschiedenen Beobachtungen auf ihren inneren Zusammenhang hin zu untersuchen.

Ausgangsort. Bevor wir die verschiedenen Phasen betrachten, fragen wir uns einmal nach dem Ausgangspunkt dieses Neoplasmas oder mit anderen Worten, nach dem Primärtumor der akuten Myelose. Schon bei der Besprechung der Leukämien mit umschriebener Geschwulstbildung, haben wir darauf hingewiesen, daß die Frage nach einem *unzentrischen* oder *plurizentrischen* Beginn einer Myelose schwierig zu entscheiden ist. Klinisch tritt eine Leukämie erst dann in Erscheinung, wenn entweder Zeichen einer Anämie bestehen, oder im Blute bereits Myeloblasten auftreten. In solchen Fällen ist aber das „tumoröse Gewebe“ pathologisch-anatomisch bereits an mehreren Stellen nachzuweisen. Aber auch wenn die maligne Entartung gleichzeitig an mehreren Stellen einsetzen würde, so wäre dies kein Beweis gegen die Tumornatur dieser Affektion, da auch andere Neoplasmen z. B. maligne Gliome, Neurofibromatosen usw., plurizentrisch beginnen können (APITZ, FISCHER-WASELS). Wie dem auch sei, so ist für die *akuten* Myelosen das Knochenmark wohl in der Mehrzahl der Fälle das Ausgangsgewebe der malignen Entartung, und nach den bisherigen Befunden neigen wir eher zur Auffassung eines umschriebenen Beginnes. Für die Lokalisation des Primärtumors, oder der Primärtumoren, der akuten Myelose im Knochenmark, sprechen verschiedene Momente. Im Anfangsstadium findet man gewöhnlich eine kleine Milz, dies auch dann, wenn die Sternalpunktion schon eine starke Durchsetzung des Sternalmarkes mit Myeloblasten zeigt. Das erste Symptom einer akuten Leukämie ist im allgemeinen die Anämie, und zwar oft schon lange, bevor Myeloblasten im peripheren Blut auftreten, oder gar eine Vergrößerung der Milz oder der Lymphknoten beobachtet werden kann. Ja einzelne Formen verlaufen bis kurz ante Exitum fast völlig aleukämisch und ohne Milzvergrößerung. Die Anämie und Thrombopenie, die schon in den Anfangsstadien in Erscheinung treten und sich immer mehr verschärfen kann, spricht ebenfalls für die primäre Lokalisation im Knochenmark. Wir wollen damit nicht ausschließen, daß die akute Myelose auch einmal ihren Ausgangspunkt in der Milz oder von anderen extramedullären Blutbildungsherden nehmen kann. Doch stellt dies wohl eine Seltenheit dar.

Die verschiedenen Stadien einer Myelose. Auf Grund unserer Untersuchungen schlagen wir folgende Gruppierung vor, wobei natürlich diese Einteilung eine künstliche bleibt, da die einzelnen Stadien kontinuierlich ineinander übergehen können und hie und da auch eine Phase übersprungen wird.

1. Aleukämisches Frühstadium.
2. Leukämisches Generalisationsstadium.
3. Scheinbares Remissionsstadium.
4. Schlußstadium mit symptomatischer Agranulocytose.

Diesem Schema liegt die Auffassung zugrunde, daß die akute Myelose ein Neoplasma mit ausgesprochener Metastasierungstendenz darstellt. ASCHOFF

spricht von einer „*Präblastomatose*“, RÖSSLE von einer „*Präcancerose*“, beide Autoren betrachten somit die Myelosen noch nicht als eigentliche Tumoren.

1. Das *aleukämische Frühstadium* kennzeichnet sich pathologisch-anatomisch dadurch, daß wir hier die leukämische Neubildung hauptsächlich auf das Knochenmark beschränkt finden, d. h. daß die anderen Organe (Lymphknoten, Leber, Milz usw.) noch keine oder nur sehr geringe Myeloblasteninfiltrate aufweisen. Diese Durchsetzung des Knochenmarks kann lange Zeit auf das aktive Knochenmark begrenzt bleiben, so daß noch reichlich Fettmark nachzuweisen ist. So zeigt die Tibiapunktion in solchen Fällen im Gegensatz zur Sternalpunktion oft nur fetthaltiges Mark. Klinisch bestehen in dieser Phase lediglich Zeichen einer Knochenmarksinsuffizienz wie Anämie, ev. Neutro- und Thrombopenie. Als erstes Zeichen der Myelose tritt oft als Ausdruck der Thrombopenie eine hämorrhagische Diathese auf. Vielfach bleibt die Erkrankung in dieser Phase überhaupt unbemerkt, wenn nicht eine hinzutretende Infektion, wie eine Angina oder Zahneiterung usw. die bestehende, latente Knochenmarksinsuffizienz aufdeckt, indem jetzt das Knochenmark den vermehrten Ansprüchen nicht mehr gewachsen ist (s. auch Fall 17). Im Sternalmark kann man in diesem Stadium verschiedene Befunde erheben. Gewöhnlich findet sich eine schon starke myeloblastäre Durchsetzung des Markes mit Zurückdrängung der normalen Erythro- und Myelopoese. Die Möglichkeit besteht aber auch, daß in diesen Fällen die Punktionsnadel in eine noch normale, aktive oder fetthaltige Knochenmarkszone gelangt, während andere Stellen die Markräume bereits eine weitgehende Durchsetzung mit Myeloblasten zeigen. So ist vielleicht die Beobachtung von SEGERDAHL („Fall 74“) verständlich, die bei einer leukopenischen und anämischen Patientin anfänglich im Sternalpunktat keine Vermehrung der Myoblasten nachweisen konnte, trotzdem der Patient später ein typisch myeloblastäres Sternalmark aufwies und im Blut einen terminalen Myeloblastenschub bekam. Der von KLIMA und SEYFRIED publizierte Fall (H. F. 34j. Mann) gehört nicht hierher, denn es handelt sich nach der Krankengeschichte nicht um eine akute, sondern um eine typisch chronische Myelose (große Milz und 45000 Myelocyten) mit späterem terminalem Myeloblastenschub. Hier ist die fehlende Vermehrung der Myeloblasten im ersten Sternalpunktat durchaus verständlich.

Auch in der Tabelle unserer zusammengestellten Myelogramme finden sich in den Fällen 15, 18 und 19 auffallend niedrige Anfangswerte. So betrug im Falle 15 der erste Myeloblastenwert im Sternalpunktat nur 4%, $3\frac{1}{2}$ Monate später jedoch 41% bei anfänglich 3% und später 17% Myeloblasten im peripheren Blut. (Es lag keine Leukocytose vor, so daß eine Vortäuschung durch das beigemischte Blut beim Myelogramm nicht in Betracht kommt.) Der Fall 19 wurde bereits unter den Myelosen mit umschriebener Tumorbildung ausführlich mitgeteilt und besprochen. Hier konnten im Sternalpunktat nur 19% Myeloblasten nachgewiesen werden. Den dritten Leukämiefall, der mit anfänglich niederen Myeloblastenwerten im Sternalmark verlief, teilen wir hier ausführlich mit, da er von besonderem Interesse ist.

Fall 18, G. A., 73j. Mann, 4. 9.—16. 11. 34, gestorben: F. A. o. B. P. A. Früher nie ernstlich krank. Beginn des jetzigen Leidens im Januar 1934 mit zunehmendem Schwächegefühl und Abmagerung, Müdigkeit, allmählich gelblich blasse Hautfarbe. Eine Blutuntersuchung ergibt Verdacht auf aleukämische Leukämie, Klinikeintritt 4. 9.

Befund. Abgemagerter, blaß-gelblich aussehender Mann, keine Hautinfiltrate, subkterische Skleren, sehr blasse Schleimhäute. Systolisches Geräusch über dem Herzen. Leber parasternal 9 cm. Milz perkussorisch nicht vergrößert, nicht zu tasten. Neurologisch o. B.

Blutbild vom 4. 9. 34: Hb. 17%!, Erythro. 736000, F. I. 1,13, Leuko. 4000. Normoblasten 2 pro 100 Leuko., typisch hyperchrome Anämie. Mikro-, Aniso-, Makroplanie, einzeln basophil Punktierter und polychromatische Erythro., keine Megalocyten. Myeloblasten 2½% (= 100), Myelocyten unreife 1% (= 40), Neutrophile 52½% (= 210), Eo. 5%, Baso. —, Mono. 3%, Lympho. 36%, Plasmazellen —. Blutplättchen 13000, zum Teil auffallend groß. Morphologisch: Myeloblasten im allgemeinen eher klein, Kern rundlich, Chromatin fein, ziemlich dicht. 2—3 kleine Nukleolen. Protoplasma: Rand schmal bis mittelbreit, vereinzelt Zellen etwas Azurgranula. Einzelne Myeloblasten enthalten einen einzelnen großen Nucleolus. Plasma hell, basophil. *Oxydase in fast allen Myeloblasten negativ.* Neutrophile Leukocyten zum Teil groß.

Sternalpunktion. 24. 9. 34: Differenzierung s. Tabelle 2, 17% Myeloblasten. (Das erste Sternalpunktat vom 5. 9. konnte wegen schlechtem Ausstrich nicht differenziert werden.) Die Myeloblasten ziemlich groß. Kern rundlich, fast die ganze Zelle ausfüllend, mit lockerem, feinem Chromatingerüst. Meist ein großer bläschenförmiger Nucleolus, hier und da daneben noch einige kleinere. Keine Kernlappung. Protoplasma schmal, hell basophil, keine Granula, vereinzelte Protoplasmaabschnürungen, keine Syncytien. Mitosen zahlreich, Chromosomen nicht sicher zu zählen. *Oxydase in den Myeloblasten negativ.*

Verlauf. Da die pathologischen Myeloblasten zu Beginn noch nicht wesentlich vermehrt sind und das Kernplasmaverhältnis auffallend stark zugunsten des Kerns verschoben ist, glaubt man zuerst an das Vorliegen von Tumorzellen im Sternalpunktat. Fraktionierte Magenausheberung: achylischer Magensaft. Röntgen an der großen Krümmung links eine große Ulcusnische. Pat. bekommt Bluttransfusionen. Für perniciöse Anämie keine Anhaltspunkte. Auf Campolon und Eisenmedikation kein Ansteigen der Reticulocyten. Pleuraerguß links hämorrhagisch. Im Sediment keine Tumorzellen nachweisbar. Trotzdem hält man ein Bronchus-Ca. mit Knochencarcinose für wahrscheinlich. Die Knochenaufnahmen ergeben keine Zeichen für Metastasierung.

Blutbild vom 5. 11. 34: Hb. 25%, Erythro. 1,2 Mill. F. I. 1,0, Lkc. 11800. Aniso-, Mikro-, Makrocytose. Basophile Punktierung und Polychromasie. Normoblasten 2 auf 200. Reticulocyten 3½%₁₀₀. Myeloblasten 29% (= 3400). Myelocyten, unreife —, halbreife ½, reife 4½%. Metamyelocyten 1%. Neutrophile 42%. Eos. 8½%, Baso. 1½%, Mono. 1%, Lympho. 12%, Plasma. —. Plättchen sehr spärlich, groß.

Sternalpunktion 5. 11. 34. Differenzierung s. Tabelle 2. Die Myeloblasten sind nun stark angestiegen, 72%! Morphologisch wie oben.

Durch diese Sternalpunktion war die Diagnose einer aleukämischen Myeloblastenleukämie gesichert. Trotz wiederholten Transfusionen schwankte das Hb. zwischen 17 und 29%, um nach der Transfusion wieder rasch abzufallen. Die Reticulocyten stiegen nie über 5½%₁₀₀ und die Erythrocyten schwankten zwischen 736000 und 1,4 Mill. Zunehmender Verfall des Patienten. Exitus 16. 11. 34.

Sternalpunktion. 10 Min. p. m.: Differenzierung s. Tabelle. Myeloblasten jetzt auf 81% angestiegen. (Im Blut am Vortage 23,5% Myeloblasten bei 10300 Lkc.) In den Schnittpräparaten zeigen die Knochenmarksbröckel eine fast tumorartige Anordnung dicht aneinanderliegender Myeloblasten, an anderen Stellen wiederum neben wenigen Myeloblasten reichlich Eosinophile und Megakaryocyten.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Path. Inst. Zürich) Nr. 1284. Milz. 290 g, 14:8:4½ cm. Histologisch außerordentlich zellreich, Follikel klein, unscharf begrenzt. Die mittelweiten Sinus- und Pulpamaschen dicht gefüllt mit den gleichen Zellen wie in der Leber. Auffallend ist die große Zahl der eosinophil granulierten Zellen. Die meisten Zellen oxydasepositiv.

Leber. 1360 g, 24:24:7 cm. Histologisch Läppchenbau aufgelockert, Leberzellbalken schmal. Die GLISSON'Schen Scheiden, aber auch die einzelnen Läppchen sind dicht infiltriert mit zahlreichen Herden von rundlichen, mittelgroßen Zellen mit ziemlich chromatinreichem Kern. Das Chromatin ist meist in Form von kleinen Körnchen netzförmig angeordnet. Andere Zellen zeigen auffallend dunkle, strukturlose Kerne. *Die Zellen geben eine starke Oxydasereaktion.* Das Protoplasma ist teils blaß-rötlich gefärbt, teils deutlich eosinophil granuliert. Plasmasaum in ganzen deutlich ausgeprägt. Gallengänge zart.

Lymphknoten. Nicht vergrößert. In einem kleinen Lymphknoten aus der Paratrachealgegend finden sich nur wenige Stellen mit den gleichen Zellinfiltraten wie in der Leber und Milz.

Nieren. Interstitielles Bindegewebe an einigen Stellen kleine Infiltrate aus denselben Zellen wie in Leber und Milz beschrieben.

Knochenmark. Im Sternum blaß-grau-rötlich. Ziemlich feucht, ebenso in der Wirbelsäule. Im Femur nur an beiden Epiphysen spärliches Fettmark. Der größte Teil des Markes von gallertiger Konsistenz, dunkelrot. Histologisch die in der Leber beschriebenen Zellen außerordentlich zahlreich, so daß die anderen Elemente des Knochenmarks kaum zu erkennen sind.

Postmortale K.M.-Abstriche: von Sternum, Wirbel und Femur zeigen vorwiegend Myeloblasten wie im vitalen Punktat. Milzausstriche, Zellen nicht mehr sicher zu identifizieren.

Pathologisch-anatomische Diagnose: „Chronische“ myeloische Leukämie. Myeloische Metaplasie von Milz, Leber und Knochenmark. Chronische Milzschwellung. Chronische interalveoläre und interstitielle Pneumonie. Hydrothorax beidseits. Cholecystitis chron. Cholelithiasis. Schwere Anämie der Organe.

Epikrise. Wir haben hier eine Myeloblastenmyelose vor uns, die durch ihren anfänglich ganz aleukämischen Verlauf bei ausgesprochener Anämie (17%) und Neutropenie (minimal 720!) erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitete. Man dachte anfänglich lange Zeit an einen in die Knochen metastasierenden Tumor mit Knochenmarksaplasie, wofür auch die im Blute vorkommenden Normoblasten und vereinzelte Myelocyten im Sinne einer kompensatorischen extramedullären Blutbildung sprachen. Daher deutete man die atypischen und anfangs nur spärlichen (17%) Myeloblasten im Sternalpunktat als „Tumorzellen“. Erst später als bis zu 29% Myeloblasten (= 4250) im peripheren Blute auftraten und im Sternalmark bis zu 81% Myeloblasten nachweisbar wurden, stellt man die Diagnose auf eine akute myeloische Leukämie. Man sieht hier wie schon die erste Deutung des Falles im Prinzip mit der heutigen Auffassung der Leukämie als einem metastasierenden Neoplasma übereinstimmt, und daß es grundlos wäre, hier an der alten pathogenetischen Auffassung der Leukämien festzuhalten. Der obige Fall zeigt große Ähnlichkeiten mit einer von SEGERDAHL mitgeteilten aleukämischen Myeloblastenleukämie (Fall 75). Es handelte sich um einen 65j. Mann der unter den Zeichen einer Anämie, Thrombopenie und Neutropenie erkrankte und der anfänglich im Blut und Sternalpunktat keine Vermehrung der Myeloblasten erkennen ließ, bei dem aber im Laufe von 6 Monaten die Myeloblasten im Sternalmark sukzessive bis auf 95% anstiegen und ante Exitum auch eine leukämische Phase im Blute mit bis zu 90% Myeloblasten in Erscheinung trat.

Die relativ spärlichen Myeloblasten im ersten Sternalpunktat bei schon ganz ausgesprochener Anämie (17%!) zeigen, daß wir hier bei der Punktion wahrscheinlich in eine Knochenmarkszone hineingelangten, die noch wenig vom „Knochenmarktumor“ durchsetzt war, währenddem sicher andere Stellen des Knochenmarks (vielleicht Wirbel- und Femurknochen, Sektion) schon weitgehend vom Myeloblastentumor infiltriert und die Knochenmarkstätigkeit hochgradig eingeschränkt war. Wir haben also hier ganz analoge Vorgänge wie bei einem metastasierenden Knochenmarksmyelom oder wie bei einer Knochenmarkscarcinose vor uns. Warum die Myeloblastentumorzellen sich anfänglich im Knochenmark so rasch ausbreiten, bevor die anderen Organe stärker infiltriert werden, das hängt wohl mit der Herkunft dieser Zellen zusammen, die wohl in ihrem Stammgewebe auch die besten Lebensbedingungen finden, ähnlich wie

dies für die Myelomzellen der Fall ist. An die multiple Entstehung könnte ebenfalls gedacht werden, doch halten wir eine solche nicht für wahrscheinlich.

Der Fall ist auch insofern von großem Interesse, als hier ein typisches Beispiel für eine starke kompensatorische extramedulläre Blutbildung vorliegt, wie wir sie bereits besprochen haben. Die Myeloblasten im Blut und KM. waren *oxydasenegativ* und zeigten nur ganz vereinzelt feine Azurgranula. Die „myeloischen“ Herde in der Leber zeigten aber stark granuliert Zellen mit *positiver Oxydasereaktion*, d. h. es handelte sich um eigentliche Myelocyten und nicht um pathologische Leukämiezellen.

2. *Leukämisches Generalisationsstadium.* Die starke Vermehrung der Myeloblasten, die sich schon zu Beginn der Myelosen im Knochenmark findet, beruht darauf, daß die pathologischen Myeloblasten im Knochenmark ihren Ursprung haben und daselbst die besten Lebensbedingungen finden. Die Metastasierung in Milz, Leber, Lymphknoten und andere Organe erfolgt wahrscheinlich schon frühzeitig, doch scheinen sich die Zellen in diesen Organen anfänglich langsamer zu vermehren. Auch die oben erwähnten Tierversuche von KORTEWEG sprechen in diesem Sinne. Es ist auch wahrscheinlich, daß eine große Zahl der pathologischen Zellen anfänglich aktiv zerstört wird. Die Untersuchung von KRESS über die vermehrte Harnsäureausscheidung bei aleukämischen Leukämien spricht vielleicht für ein solches Moment. Die metastatisch verschleppten Zellen vermehren sich allmählich auch in den anderen Organen und führen nun durch reichliches Übertreten der Myeloblasten aus ihren offenen Gefäßsystemen (Lymphknoten und Milz) zu einem stärkeren absoluten Ansteigen dieser Zellen auch im peripheren Blut. So geht die aleukämische Phase allmählich in die leukämische über. Wenn also klinisch ein leukämisches Blutbild vorliegt, so finden wir regelmäßig auch eine Vergrößerung wenigstens von einem dieser Organsysteme. Nicht bei allen Leukämien kommt es zur Ausbildung des Generalisationsstadiums, zahlreiche Fälle verlaufen unter Überspringung dieser Phase bis zum Tode fast vollkommen aleukämisch und kommen aus dem aleukämischen Stadium direkt in die agranulocytotische Schlußphase.

3. *Remissionsstadium.* Verschiedentlich wurden in der Literatur akute Myelosefälle beschrieben (JACKSON, WILLI u. a.), die eine längere Remission zeigten. Wie kann man diese Tatsache mit der Tumortheorie in Einklang bringen? Einerseits zeigen auch andere Tumoren gelegentlich Perioden, in denen ihr Wachstum zum Stillstand kommt oder gar eine gewisse Rückbildung des Neoplasmas einsetzt (FISCHER-WASELS), ja es sind auch bei Tumoren sichere Spontanheilungen beschrieben worden. Andererseits könnte man sich diesen Vorgang vielleicht folgendermaßen erklären: Beim erwachsenen Menschen ist nur ein kleiner Teil des gesamten Knochenmarks *aktives rotes Mark* (gewöhnlich Sternum, Rippen, Wirbel ev. Epiphysen). Der größte Teil, Femur, Tibia, ist inaktives Fettmark. Tritt nun an irgendeiner Stelle des roten Markes infolge noch ungeklärter Ursache durch maligne Entartung ein Myeloblastentumor, d. h. eine Myelose auf, so breitet sich derselbe rasch ins umgebende Mark aus. Durch Arrosion gelangen wahrscheinlich schon frühzeitig vereinzelte Tumorzellen ins Blut und werden in andere Organe verschleppt, wo sich Metastasen entwickeln. Für diese Tatsache sprechen auch die Tierversuche mit übertragbaren Leukämieformen von KORTEWEG. Infolge des Blutreichtums werden bei der Metastasierung wie bei anderen Tumoren die aktiven Knochenmarkspartien bevorzugt. So können

innert kurzer Zeit größere Gebiete des aktiven blutbildenden Apparates durch die Tumormassen verdrängt werden. Die Folge ist eine zunehmende Anämie. Bei jeder Anämie beobachtet man, daß ausgedehnte Partien des Fettmarkes kompensatorisch wieder zu aktivem Knochenmark umgewandelt werden und ev. tritt sogar die extramedulläre Erythro- und Myelopoese wieder zum Ersatz ein. So kann man sich auch hier vorstellen, daß das Fettmark weitgehend wieder in Funktion tritt, was vorübergehend zu einem scheinbaren Stillstand der Krankheit führen kann. Vielleicht findet so auch die Beobachtung, daß Infektionen zu längerdauernden Remissionen führen können (Fall von BOCK) eine Erklärung, indem durch diese ein noch stärkerer Anreiz auf das Knochenmark und seine kompensatorische Umwandlung ausgeübt wird.

Bei den akuten Myelosen sind bis jetzt *keine* sicheren Heilungen beobachtet worden. Alle bisher publizierten Fälle halten einer kritischen Überprüfung nicht stand. Der von W. GLOOR aus unserer Klinik mitgeteilte Fall ist nach den Blutbildern eine Aleukie mit leukämoider Reaktion (s. S. 811) und der von HENNING aufgeführte Fall, einer mehrmonatlichen Remission, ist nach der ganzen Schilderung eine Agranulocytose, die in zwei Schüben verlaufen ist. Die früher publizierten Fälle sind wegen ungenauer Beschreibung, bei fehlender vitaler Knochenmarksuntersuchungen, keineswegs stichhaltig (s. auch Abschnitt 12).

4. *Schlußstadium mit symptomatischer Agranulocytose.* Fast jede akute Myelose gelangt, wenn der Tod nicht aus anderen Ursachen früher eintritt, schließlich in diese letzte Phase. Wir haben bei der Besprechung unserer Fälle schon mehrfach darauf hingewiesen. Trotz oft enormer finaler „Leukocytenwerte“ finden sich meistens nur noch ganz vereinzelte reife, normale funktionstüchtige Leukocyten. Das Sternalpunkat zeigt ein völliges Zurücktreten der normalen Myelo-, Erythro- und Thrombocytopoese, so daß man eigentlich fast von einer „Panmyelophthise“ sprechen könnte, wenn nicht der enorme Reichtum an pathologischen Zellformen diesen Ausdruck verbieten würde. In unserer Tabelle der gleichzeitig erhobenen Blut- und Sternalmarksbefunde kommt dies deutlich zum Ausdruck. Pathologisch-anatomisch ist die starke Durchsetzung des Knochenmarks von dieser myeloblastären Neoplasie deutlich zu erkennen, so daß sich oft fast nirgends mehr größere Partien aktiven Markes nachweisen lassen. Man wird uns einwenden, daß zahlreiche Fälle, die dieses agranulocytotische Schlußstadium wirklich erreichen, pathologisch-anatomisch trotzdem noch ausgedehnte Fettmarkbezirke zeigen. Diese Befunde sprechen aber keineswegs gegen unsere Auffassung. Einerseits handelt es sich in solchen Fällen um sehr stürmisch verlaufene Formen, in denen das ruhende Knochenmark gar keine Zeit mehr fand, kompensatorisch einzuspringen und auch von den Myeloblasten nicht mehr vollständig durchwuchert wurde. Andererseits finden sich solche Befunde häufiger bei älteren Individuen, da hier wohl die Umstellung des inaktiven Fettmarkes langsamer vor sich geht. Auf die Folgen der leukämischen Agranulocytose haben wir bereits hingewiesen. Gerade die Endstadien einer Myelose mit den oft zahlreichen infektiösen Komplikationen bieten klinisch oft den gleichen Aspekt wie die schweren Agranulocytosen oder Panmyelophthisen anderer Genese. Die Thrombopenie führt oft schon frühzeitig zu einer ausgedehnten hämorrhagischen Diathese.

Die chronisch myeloische Leukämie als Neoplasma. Auch hier wollen wir nur diejenigen Punkte herausgreifen, die uns bei der obigen Fragestellung interessieren. Zwischen den akuten und chronischen Myelosen bestehen keine scharfen

Grenzen, doch ist im allgemeinen die chronische Myelose dadurch gekennzeichnet, daß sich hier die pathologischen Zellen morphologisch nur sehr wenig von den normalen myeloischen Blutzellen unterscheiden, und daß diese Zellformen weitgehend ihre Entwicklungs- und Differenzierungstendenz bis zum stabkernigen und sogar segmentkernigen Leukocyten beibehalten. Diese Ausreifungstendenz ist bei der akuten Myelose niemals in normaler Weise vorhanden und führt dann zu ganz pathologischen Formen (s. S. 766). Die Zellen einer beginnenden chronischen Myelose unterscheiden sich morphologisch nur wenig von den normalen myeloischen Zellen, das Kernplasmaverhältnis ist im allgemeinen etwas zugunsten des Kerns verschoben und in einigen Fällen sind atypische, hie und da sogar haploide Mitosen (ISAACS) anzutreffen. Bei allen chronischen Myelosen — die Endstadien ausgenommen — sind neben den unreifen myeloischen Zellen auch die stabkernigen Neutrophilen sehr stark vermehrt. Anfänglich besteht eine deutliche Tendenz des leukämischen Prozesses vorwiegend reife Zellen zu liefern. Ja es gibt sogar Formen, bei denen fast ausschließlich reife Neutrophile im Blute auftreten, die aber aus den übrigen klinischen und pathologischen Befunden sicher ebenfalls zu den Myelosen gezählt werden müssen. Solche „Neutrophilenleukämien“ sind von WEIL beschrieben worden (s. auch S. 762). Diese enormen neutrophilen Leukocytosen der chron. Myelosen kann man nicht einfach durch eine Knochenmarksreizung auf Grund der (KRESS) aus den zerfallenden Leukämiezellen freiwerdenden Nucleinsäuren erklären.

Auch für die chronischen Myelosen ist die Frage nach einem *unizentrischen* oder *plurizentrischen* Beginn des neoplastischen Prozesses heute noch nicht sicher zu beantworten. Der Fall von WEITZ spricht vielleicht für den unizentrischen Beginn in der Milz. Die Möglichkeit einer gleichzeitig an verschiedenen Stellen einsetzenden Entartung ist bis jetzt nicht zu widerlegen. Dabei spielen anfänglich metaplastische Wucherungen in den extramedullären haematopoetischen Organen zweifellos eine wichtige Rolle, die später unter Umständen einer malignen Entartung anheimfallen können (s. ROHR). Vereinzelt Fälle aus der Literatur zeigen, daß man die primäre und umschriebene Entstehung im Knochenmark in Erwägung ziehen muß, so die Beobachtung von LECÈNE, eines nach operativer Behandlung geheilten und histologisch kontrollierten Chloroms. Allerdings bestand noch kein leukämisches Blutbild, es ist also möglich, daß es sich um ein atypisches Myelom und nicht um ein eigentliches Chlorom gehandelt hat. Auch ein Fall von WASHBURN, bei dem histologisch multiple Chlorome vorlagen und der durch Röntgenbestrahlung der Knochen bei vorher leukämischem Blutbild zur Heilung kam, spricht für die Möglichkeit der primären Entstehung im Knochenmark.

Im allgemeinen lassen sich die Zellen der chronischen Myelose morphologisch von normalen Myelocyten nicht sicher abgrenzen. Im Sternalmark findet man deshalb in den Anfangsstadien höchstens den Befund eines „hyperplastischen Marks“, das auch bei anderen Krankheitsbildern vorkommen kann. Die Diagnose ist mit Sicherheit nur aus der Gesamtheit der klinischen Symptome zu stellen. Ganz im Beginn scheint im Blut eine Vermehrung der reifen, eosinophilen und basophilen Leukocyten, dem Auftreten der Myelocyten längere Zeit vorauszu gehen (Fall v. WEITZ). Merkwürdigerweise gibt es auch chronische Myelosen (NAEGELI), die nach einer Röntgenbestrahlung bei einem sonst wieder ganz

normalen Blutbild, als einziges Zeichen der latenten Myelose, noch eine deutliche Vermehrung der reifen basophilen Leukocyten aufweisen.

Unter unseren chronischen Myelosen findet sich auch ein Fall (XX, M. H. 64j. ♂) mit der typischen PELGERSchen Kernvarietät. Interessanterweise zeigen auch die Myelocyten sowohl im Blut als auch im KM. die gleichen Veränderungen. Der Fall wird von HUBER ausführlich publiziert.

Die *Wucherung der leukämischen Zellen kann sich wahrscheinlich auf einen einzelnen bestimmten Leukocytentypus beschränken*. So sind in der Literatur Fälle von chronischen und subakuten „*eosinophilen Myelosen*“ (COWEN und PARKER, FORKNER, HENSCHEN, STEPHENS u. a.) und von chronischen „*Mastzellen- oder basophilen Leukämien*“ (JOACHIM, GROAT) beschrieben worden. Einzelne Autoren vertreten sogar die Existenz einer „*Megakariocytenleukämie*“ (HEWER). Die Tatsache, daß von den verschiedenartigen myeloischen Zellformen ein einzelner bestimmter Zelltypus sich so stark vermehren kann, spricht unseres Erachtens ebenfalls sehr im Sinne der Tumorauffassung. Man muß für diese selteneren Spezialformen annehmen, daß die irreversible Zellentgleisung auf einer schon weit differenzierteren Stufe erfolgt, wodurch nur noch gleichartige bzw. ähnliche Zellen gebildet werden. Häufiger trifft man chronische Myelosen, die neben der ganzen Entwicklungsskala der Myelocyten ein stärkeres prozentuales Überwiegen der basophilen oder eosinophilen Zellen erkennen lassen. Unter unseren sternalpunktierten chronischen Myelosen finden sich zwei Fälle mit einer hohen Zahl von Basophilen. So betragen diese im Falle XVI 20,5% = 15300 maximal bei einer Gesamtleukocytenzahl von 74800. Terminal trat dann ein akuter Myeloblastenschub auf, im Verlaufe desselben gingen die Basophilen absolut prozentual stark zurück. Sie betragen ante Exitum bei 66400 Leukocyten nur noch 1%, im Sternalmark 5%. Im Falle XVII erreichten die Basophilen vorübergehend sogar den Maximalwert von 41600 = 38% bei 109600 Leukocyten.

Während des Ablaufes einer chronischen Myelose beobachtet man immer mehr eine Verschiebung der im Blute auftretenden leukämischen Zellen nach der unreifen Seite hin. Es ist, wie wenn die leukämischen Zellen mit der Zeit ihre Differenzierungstendenz mehr und mehr verlieren würden. In anderen Fällen tritt plötzlich ein akuter Myeloblastenschub auf und es ist dann, wie wenn beide Prozesse, d. h. der relativ „benigne“ Tumor und der maligne Tumor, eine Zeitlang noch nebeneinander weiterbestehen würden bis schließlich der maligne Prozeß ganz die Oberhand bekommt.

Wir haben die Sternalpunktate und gleichzeitigen Blutbefunde dieser *Fälle mit terminalem Myeloblastenschub* in einer Tabelle zusammengestellt. So finden sich im Falle XIV in der erstmaligen Punktion von 1933 nur 0,2% Myeloblasten bei 0% Myeloblasten im Blut, die Myeloblastenwerte bleiben dann, 1934 und Anfang 1935, dauernd niedrig, um plötzlich mit Auftreten des akuten Myeloblastenschubes im Juni 1935 auf sehr hohe Werte anzusteigen. Auf Grund unserer Untersuchungen glauben wir annehmen zu können, daß der terminale akute Myeloblastenschub der chronischen Myelosen in den meisten Fällen seinen Ausgangspunkt in der Milz nimmt (ROHR). Wir haben dies weiter oben schon besprochen und möchten hier nur noch einmal auf die Diskrepanz der Myeloblastenwerte im Blut und Knochenmark beim Falle XI verweisen (s. Tabelle 3), wo die spärlichen Myeloblasten im Knochenmark wahrscheinlich hauptsächlich aus der Vermischung mit dem fast rein myeloblastären Blut zu erklären sind,

da ja auch in den Schnittpräparaten die Myeloblasten sehr selten anzutreffen sind. Es ist nicht ausgeschlossen, daß heute als Folge der Röntgentherapie (Milzbestrahlung) diese akuten terminalen Myeloblastenschübe häufiger beobachtet werden und daß es seltener zu einer langsamen Zunahme der malignen Zeichen kommt. Nachstehend ein *typischer Fall von einem terminalen Myeloblastenschub, einer chronischen Myelose*, der in verschiedener Hinsicht von Interesse ist.

Fall XVIII, H. M. 26j., 20. 7. bis 13. 8. 38, gestorben. *F. A.* In der Familie keine Blutkrankheiten. *P. A.* o. B. Jetziges Leiden: Januar 1935 zunehmende Müdigkeit, zeitweise Temperaturen, anfänglich als Grippe 2—3 Monate bettlägerig. Blutuntersuchung deckt dann eine myeloische Leukämie auf, Überweisung ins Spital, wo man eine große Milz feststellt bei 425000 Leukocyten, 3 Mill. Erythrocyten. Wird dort mehrmals in der Milzgegend röntgenbestrahlt, Abfallen der Leukocyten auf normale Werte, Zurückgehen der Milzvergrößerung. 1936 erstmals von uns untersucht. Wieder typisches myeloisches Blutbild, anfänglich Arsenkuren. Im Herbst und im Sommer 1937 je 4malige Röntgenbestrahlung der Milz, Leukocyten gehen wieder auf normale Werte zurück, nur noch vereinzelte Myelocyten. Allgemeinbefinden immer ordentlich. Letzte Kontrolle des Hausarztes vom 9. 7. 38: Erythrocyten 2,2 Mill., Hb. 90%, Leukocyten 47100, Differenzierung: Myeloblasten 1%, Myelocyten 21 $\frac{2}{3}$ %, Neutrophile 65 $\frac{2}{3}$ %, Eosinophile 2%, Basophile 5 $\frac{2}{3}$ %, Monocyten 1 $\frac{1}{3}$ %, Lymphocyten 2 $\frac{2}{3}$ %, vereinzelte Normoblasten. Milz damals kaum palpabel, Leber nicht vergrößert.

Jetziger Myeloblastenschub: 4 Tage nach dieser Kontrolle am 13. 7. 38 plötzlich nach vorherigem Wohlbefinden abends Temp. 38,6, starke Müdigkeit, starkes Schwitzen, wird bettlägerig, kein Nasenbluten, keine Zahnfleischblutungen. Am 16. 7. Schmerzen und Spannungsgefühl im linken Oberbauch, Patient stellt selbst eine starke Milzvergrößerung fest, zunehmende Appetitlosigkeit, zeitweise Erbrechen. Das Blutbild vom 16. 7. ergibt nun plötzlich ein enormes Ansteigen der Myeloblasten: Leukocyten etwa 400000, Myeloblasten 56 $\frac{1}{2}$ %! Promyelocyten 14 $\frac{1}{2}$ %, Myelocyten halbreife 3 $\frac{1}{2}$ %, reife 1 $\frac{1}{2}$ %, Metamyelocyten 2%. Neutrophile segmentkernige 3%, stabkernige 15 $\frac{1}{2}$ %. Eosinophile 1%, Basophile 1 $\frac{1}{2}$ %, Monocyten —, Lymphocyten 1%, Plasmazellen —, Normoblasten etwa 2:200 Leukocyten. Plättchen stark vermindert. Klinikaufnahme 20. 7. 38.

Befund. Etwas adipöser pyknischer Mann in schwerem Allgemeinzustand. Klage über starke Müdigkeit und Schwitzen, Haut auffallend blaß, keine Hautinfiltrate, Lymphknoten wegen der Adipositas schwer zu beurteilen, scheinbar nicht vergrößert. Keine periostalen Infiltrate zu tasten. Zahnfleisch und Schleimhäute auffallend blaß, keine Blutungen, keine Stomatitis, keine Infiltrate. Tonsillen beidseits atrophisch, keine Pfröpfe. Abdomen kugelig vorgewölbt, großer Milztumor 31:18 cm, Milz derb, glatt, leicht druckempfindlich. Leber: unterer Rand nicht palpabel, perkussorisch parasternal 9, mamillar 13 $\frac{1}{2}$ cm. Im Urnsediment vereinzelte Leukocyten und Myelocyten sowie Erythrocyten. Puls 130, Temperatur 38°.

Blutbild 20. 7. Hb. 68%, Rote 4,7 Mill., E. l. 0,7, Leukocyten 433600, Blutungszeit 2 Min., Gerinnungszeit 6 Min., Viscosität 1,75, Eiweißgehalt 8,15, Globulinwert 37. Normoblasten 2:300 Leukocyten, Myeloblasten 76,3%, Myelocyten unreife 3,7%, halbreife 1,7%, reife 2,3%, Metamyelocyten 2,0%. Neutrophile segmentkernige 1,3%, stabkernige 11,7%, Eosinophile 0,3%, Basophile 0,3%, Monocyten 0,4%, Lymphocyten —, Plasmazellen —, Plättchen $\frac{4}{100} = 18800$. Reticulocyten $0\frac{0}{100}$!

Morphologisch. Rotes Blutbild zahlreiche Makrocyten, teils polychromatisch, teils leicht hypochrom, Anisocytose und Mikrocyten. Myeloblasten: sehr starke Größenpolymorphie, neben kleinen Mikromyeloblasten auch größere Formen, Kern zum Teil rundlich mit dichtem Chromatin und schmalen Protoplasmasaum, andererseits auch deutlich gelappte Kerne oder quergeschürte Kerne in etwas größeren Zellformen. Plasma schmal, mittelbreit, stark basophil mit vereinzelten Vakuolen, ganz vereinzelt im Plasma feine Promyelocytengranula. Zahlreiche Mitosen soweit sich Chromosomen zählen lassen liegen haploide Mitosen vor. Währenddem die Myeloblasten im Blutpräparat vom 9. 7. gar keine Größenpolymorphien oder atypische Formen und auch keine vermehrten oder atypischen Nukleolen erkennen ließen, zeigen jetzt die Myeloblasten meistens 3—4 kleine und 1—2 große Nukleolen, die scharf abgegrenzt sind. Die Myelocyten zeigen gegenüber früher keine Veränderung und weisen keine Atypien auf.

Sternalpunktion vom 21. 7. 38. Differenzierung s. Tabelle 3. Fast rein myeloblastär, 80,4%, darunter die gleichen pathologischen Formen wie im Blute beschrieben, Mitosen $6\frac{0}{100}$, ebenfalls haploid. Oxydase in den Myeloblasten negativ (ebenso im Blut).

Milzpunktion vom 23. 7. 38. Differenzierung s. Tabelle 3. Hier 90% Myeloblasten, im Blut vom gleichen Tag jedoch nur 79%. Mitosenzahl hier $4\frac{0}{100}$, sonst gegenüber dem Sternalpunktat keine wesentlichen Unterschiede.

Sternalpunktat vom 25. 7. Differenzierung s. Tabelle 3: Ausstrich wie oben, in den Schnittpräparaten liegen die Myeloblasten in typischen Nestern beieinander, fast kein Reticulum dazwischen, machen fast den Eindruck von Syncytien.

Verlauf. Pat. erhält eine Arsenkur und wiederholte Bluttransfusionen, die Leukocytenwerte gingen nach anfänglichem Ansteigen auf maximal 528000 am 22. 7. langsam zurück, sie betrugen am 1. 8. noch 162000, am 2. 8. noch 119000, am 6. 8. noch 26500 und ante Exitum am 12. 8. 19500. Die Myeloblastenwerte schwanken zwischen 70 und 80%, vom 27. 7. bis ante Exitum zwischen 80 und 95%. Anfänglich waren immer noch 2—6% Myelocyten nachweisbar, in den letzten Tagen ante Exitum jedoch keine Myelocyten mehr, so daß im Blutbild gegen das Ende hin das gleiche Bild wie bei einer akuten Myeloblastenleukämie bestand. Die Zahl der Neutrophilen ging ebenfalls sukzessiv zurück, so daß ante Exitum nur noch 390 Zellen vorhanden waren.

Blutbild vom 1. 8. Hb. 54%, Leuko. 162400, Mikro-, Makro- und Anisocytose, vereinzelte Normoblasten, Myeloblasten 82%, Myelocyten unreife $\frac{1}{2}\%$, reife $\frac{1}{2}\%$, Metamyelocyten 2%, Neutrophile stabkernige $13\frac{1}{2}\%$, segmentkernige $\frac{1}{2}\%$. Eosino. —, Basophile $\frac{1}{2}\%$. Monocyten —, Lympho. $\frac{1}{2}\%$. Plättchen $\frac{1}{2}\frac{0}{100} = 1200$.

Blutbild vom 9. 8. Hb. 46%, Rote 2 Mill., F. I. 1,12, Leuko. 69800, Blutungszeit 3 Min., Gerinnungszeit 3 Min., Globulinwert 44, Rote wie oben, Myeloblasten 89%, Myelocyten halbreife 1%, Neutrophile stabkernige $4\frac{1}{2}\%$, segmentkernige $5\frac{1}{2}\%$, Eos. —, Baso. —. Mono. —, Lympho. 1%. Plättchen $4\frac{1}{2}\frac{0}{100} = 9400$.

Letztes Blutbild vom 12. 8. Hb. 39%, Rote 1,5 Mill., F. I. 1,25, Leuko. 19500, Blutungszeit 3 Min., Gerinnungszeit 10 Min. Reticulo. $2\frac{0}{100}$, Myeloblasten 96%, Myelocyten reife $\frac{1}{2}\%$, Neutrophile stabkernige 2%, segmentkernige —, Eos. —, Baso. $\frac{1}{2}\%$, Mono. —, Lympho. 1%. Plättchen $3\frac{0}{100} = 10700$. Neutrophile toxisch.

Am 8. 8. stiegen Temperatur und Puls ständig an, es traten bronchopneumonische Herde namentlich rechts auf, die röntgenologisch zu einer vollständigen Infiltrierung des rechten Oberlappens führten und Patient kam unter zunehmender Kreislaufinsuffizienz am 13. 8. ad Exitum.

Sternalpunktion. 5 Min. post mortem: Differenzierung s. Tabelle 3. 99,6% Myeloblasten! vollständiges Zurücktreten der normalen Erythropoese, fast nur noch Mikromyeloblasten, diese zum Teil fast nacktkernig, kaum von Lympho. zu unterscheiden, vereinzelte Zellen quergespalten und leicht gebuchtet. Auch die Myeloblasten im Blute zeigten gegen das Ende hin immer mehr ein Überwiegen der Mikromyeloblasten.

Milzpunktion 10 Min. post mortem: vereinzelte Megakaryocyten und Myelocyten, vereinzelte Reticulumzellen, daneben aber fast ausschließlich typische Mikromyeloblasten wie oben beschrieben.

Postmortale Abstriche. Femur fast alles Mikromyeloblasten, nur ganz vereinzelt Myelocyten, keine Normoblasten. Sehr zellreich. Sternum gleicher Befund. Milzabstrich: Zellen nicht mehr zu beurteilen, da schon postmortal stark verändert (3 Std.). Leberabstrich: hauptsächlich Blut und einzelne Leberzellen. Pneumonieabstrich im rechten Oberlappen: noch ziemlich zahlreiche polynukleäre Lkc. neben ebenso zahlreichen Mikromyeloblasten.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Path. Inst. Zürich) Nr. 975 (3 Std. p. m.).

Milz. 1630 g. 28:16:6 cm. Mächtig vergrößert. Kapsel glatt. Histologisch: Kapsel breit zellarm. Trabekel schmal, spärlich. Dichte Ansammlung von Hämosiderin in den inneren Kapselschichten, längs den Trabekeln und im Pulpareticulum. Keine Follikel mehr erkennbar. Pulpa dicht mit myeloischen Zellen durchsetzt. Die Zellen der myeloischen Reihe bestehen fast ausschließlich aus Mikromyeloblasten, die im Pp. kaum von Lyc. zu unterscheiden sind. Neben diesen finden sich in jedem Gesichtsfeld noch vereinzelte Myelocyten, neutrophile und eosinophile. Keine reifen Neutrophilen. In den Sinus neben zahlreichen Mikromyeloblasten reichlich Erythrocyten.

Leber. 2850 g. 27:19:10 $\frac{1}{2}$ cm. Kapsel zart glatt. Auf Schnitt keine Knoten. Histologisch: Läppchenbau erhalten. Zentralvenen erweitert. Leberzellbalken verschmälert,

zum Teil geringgradig verfettet. Hämosiderinablagerungen in den Reticulumzellen. GLISSON'SCHEN Scheiden nicht verbreitert, vorwiegend von „lymphocytoiden“ kleinen Zellen infiltriert, die eine negative Oxydasereaktion geben. Gefäße von Rundzelleninfiltraten umschleidet. Keine Infiltrate im Leberparenchym.

Myokard. Keine Infiltrate.

Nieren. Streifenförmige Infiltrate im Mark und in der Umgebung größerer Gefäße, bestehend aus kleinzelligen Formen wie in der Milz; daneben auch etwas größere Zellen, die + Oxydase-R. geben.

Lymphknoten. Die axillären, nuchalen, cervicalen und die r. paratrachealen Lkt. mäßig vergrößert, weich, auf Schnitt graurötlich.

Histologisch. Reticulum stark gewuchert. Zahlreiche Mikromyeloblastenhäufchen, die sich aber nicht sicher von Lyc. abgrenzen lassen.

Knochenmark. Wirbel und Sternalmark braunrötlich, feucht. Femurmark im Schaft schmutzig graurötlich. Dazwischen düsterrote Flecken. Überall blutbildendes pyoides Mark, nirgends Fettmark.

Histologisch. Die überwiegende Mehrheit des an sich zellreichen Knochenmarks bilden kleine runde Zellen mit wenig oder fast nicht sichtbarem schmalem Protoplasmasaum die kleinen Lyc. sehr ähnlich sind. Es dürfte sich um Mikromyeloblasten handeln. In den größeren und selteneren Myelocyten sind häufig Mitosen zu sehen. Mehrere Knochenmarksriesenzenellen. Die granulierten Zellen häufen sich in manchen Gesichtsfeldern. Wenig Normoblasten.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Chronische myeloische Leukämie mit akutem Mikromyeloblastenschub. Pyoides Knochenmark mit Mikromyeloblastenmetaplasie in den Röhrenknochen. Myeloische Metaplasie von Milz, Lymphknoten und Tonsillen mit Schwellung der nuchalen, cervicalen, axillären und paratrachealen Lymphknoten. Hämorrhagische Diathese mit Blutungen in Knochenmark, Nierenbecken, Endokard und Harnblase. Hämosiderose von Milz und Leber. Trübe Schwellung der Organe. Dilatatio cordis. Verfettung des Myokards. Akute Stauungsorgane. Lobäre Pneumonie des r. Oberlappens. Lungenödem.

Epikrise. Zusammenfassend handelte es sich um eine chronische Myelose bei einem 26j. Mann, der wiederholt in der Milzgegend intensiv röntgenbestrahlt worden war. Nach etwa 3¹/₂j. Verlauf kam es ganz plötzlich zu einem akuten Myeloblastenschub, der innert 4 Wochen zum Tode führte. Die dabei auftretenden Myeloblasten zeigten haploide Mitosen und starke Zellatypien. Ante Exitum fanden sich fast ausschließlich Mikromyeloblasten, die sich oft kaum mehr von Lymphocyten unterscheiden ließen. Deutlich ist im Schlußstadium das Nebeneinander zweier verschiedener Prozesse, einerseits der chron. myeloischen Leukämie und andererseits der neu hinzu gekommene, akute Myeloblastenschub, d. h. eine akute Myelose, welche durch ihre maligne Zellproliferation und Infiltrierung fast sämtlicher Organsysteme, schließlich die chron. Myelose ganz zurückdrängt. Da wir in den verschiedenen Abschnitten bereits mehrmals auf diesen Fall hingewiesen haben, verzichten wir auf eine eingehendere Besprechung. Ein analoger Fall ist von TISCHENDORF („Fall 4“) mitgeteilt worden.

Noch eine kurze Bemerkung zur *Differentialdiagnose zwischen einer primären, akuten Myeloblastenleukämie und dem sekundär auftretenden Myeloblastenschub einer chron. Myelose.* Gelangt der Pat. erst kurz ante Exitum zur Untersuchung, so ist die Entscheidung unter Umständen ziemlich schwierig. Im allgemeinen spricht ein großer Milztumor, sowie das Vorhandensein zahlreicher Myelocyten im Blut, für die zuletzt erwähnte Form. Oft ist die Anamnese entscheidend, denn in den meisten Fällen tritt der akute Myeloblastenschub bei einer chron. Myelose erst nach langem Vorbestehen des Leidens in Erscheinung.

Anschließend noch einen weiteren Fall eines terminalen Myeloblastenschubes, auf den wir ebenfalls bereits verschiedentlich Bezug genommen haben.

Fall XI, R. B., 52j. Frau. 31. 10. 35 bis 18. 4. 36 und 30. 10. 36 bis 2. 11. 36, gest. F. A. Keine Blutkrankheiten. P. A. 1932 Gürtelrose. J. L. 1930 zunehmende Müdigkeit, Gewichtsabnahme. Arzt erst Herbst 1935 konsultiert, der den großen Milztumor feststellt und Pat. als chronische Myelose einweist.

Befund. Haut keine Infiltrate, keine Drüenschwellungen. Milz mächtig vergrößert: 24:14 cm, überragt den Rippenbogen um 17 cm. Oberfläche glatt, mäßig hart. Leber nicht vergrößert, mamillar 8 cm.

Blutbild. 1. 11. 35: Hb. 71%, Erythro. 3,6 Mill., F. I. 0,98, Lkc. 216400, Mikro-, Aniso-, Makrocytose. Vereinzelt Normoblasten. Myeloblasten 5½% (11900), Myelocyten unreife 5½%, halbreife 19½%, reife 2½%, Metamyelocyten 9%. Neutrophile 52% (=112500). Eosinophile 1%, Basophile 3%, Monocyten ½%, Lymphocyten 1½%, Plasmazellen —. Plättchen 72⁰/₁₀₀ = 261000. Morphologisch zeigen die Myeloblasten keine Atypien. Unter den Normoblasten (1—2 pro 100 Weiße) fand sich eine Mitose eines orthochromatischen Erythroblasten.

Sternalpunktion. 6. 11. 35: Differenzierung s. Tabelle 3. Morphologisch keine Besonderheiten.

Verlauf. Unter Arsen (Tubunic-Kur) Abfall der Lkc. bis 30000, nachher sofort wieder Ansteigen auf 217000, immer mit reichlich myeloischen unreifen Elementen. Deshalb schließlich eine Röntgenbestrahlung. Hierauf Abfall der Lkc. auf 4400 mit nur noch 2% unreifen Zellen. Entlassung nach Hause am 18. 4. 36.

Kontrolle vom 23. 7. 36: Hb. 100%, Erythro. 4,9 Mill. F. I. 1,02, Lkc. 9300. 1 Normoblast auf 200 Lkc. Rote wie oben. Myeloblasten 3%, Myelocyten unreife 1%, halbreife 2%, reife 2%. Metamyelocyten 1½%. Neutrophile 62%, Eosinophile 1½%, Baso. ½%, Mono. 9%, Lympho. 17½%. Im übrigen o. B. Milz war nach der Bestrahlung bis 5 cm unter dem Rippenbogen zurückgegangen.

Wiederaufnahme 30. 10. 36. Milz wiederum 21 cm, jetzt auch Leber vergrößert, 15 cm, Rand deutlich palpabel, handbreit unter Rippenbogen. In der Bauchhaut und in der Haut des rechten Unterschenkels zahlreiche Hautinfiltrate. Diese leicht druckempfindlich. Seit 14 Tagen sehr starke Müdigkeit.

Blutbild. Hb. 65%, Erythro. 3,6 Mill. F. I. 0,9. Lkc. 412600. Rote wie oben. Myeloblasten 91%! Myelocyten unreife 3%, halbreife 2%, reife —. Metamyelocyten 1%. Neutrophile 2%. Eos. —, Baso. —, Mono. —, Lympho. 1%, Plasma. —. Plättchen spärlich, zum Teil etwas groß. Morphologisch (s. Abb. 35): Myeloblasten zeigen sehr starke Größenpolymorphie. Alle Übergänge von Mikromyeloblasten bis zum normalgroßen Myeloblasten. Sehr zahlreiche Mitosen, Chromosomen nicht sicher zu zählen. Kern im Verhältnis zum Plasma sehr groß, meist rundlich in einzelnen Zellen deutlich gebuchtet oder eingeschnürt. Chromatin, fein, eher dicht, namentlich in den kleinen Zellen. Nukleolen gewöhnlich 3, in einzelnen Zellen jedoch bis 5, mittelgroß, etwas verwaschen. Plasma auffallend schmaler Saum, hellblau, in ganz vereinzelt Zellen eine feine azurophile Promyelocytengranula, die auch über dem Kern deutlich zu erkennen ist. In zahlreichen Zellen sowohl im Kern wie im Plasma kleine Vakuolen, vereinzelt Protoplasmaabschnürungen. Vereinzelt Zellen mit deutlich hellerem Hof um den Kern.

Sternalpunktion 31. 10. 36. Differenzierung s. Tabelle 3. Hier nur 43% Myeloblasten! gegenüber 91% im peripheren Blut. Die reifen Myelocyten zeigen auffallend viele Mitosen,

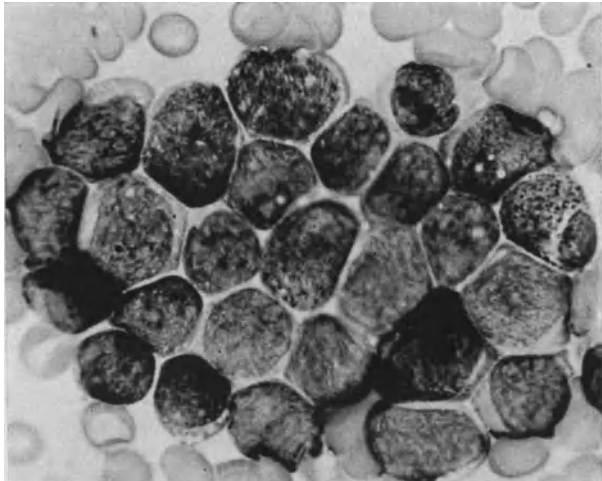


Abb. 37. Terminaler Myeloblastenschub einer chronischen Myelose. (Fall XI.) Myeloblastenkonglomerat. Blutausschicht.

nicht aber die Myeloblasten. Morphologisch: Myeloblasten zeigen einen etwas breiteren Protoplasmasaum als im Blut. Zellgröße im Knochenmark ziemlich konstant, auch unter den Myeloblasten im Gegensatz zur Polymorphie im peripheren Blut. Erythroblasten etwas makrocytär. *Eingebettete Schnitte*. Hier hat man den Eindruck, daß die Myeloblasten ganz verschieden zahlreich auf die verschiedenen Markzonen verteilt sind. An einzelnen Stellen Verhältnis von stabkernigen zu Myeloblasten fast 0:1, an anderen Stellen 1:3, also eine herdförmige Anordnung. Unter zunehmendem Pulsanstieg kommt Pat. am 2. 11. ad Exitum. Die postmortalen Abstriche wegen starker postmortalen Veränderung der Zellen nicht mehr sicher zu beurteilen.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Path. Inst. Zürich) Nr. 1218 (10 Std. p. m.).

Milz. 1470 g, 26:14:6 cm. Histologisch fast völlige Überschwemmung der Pulpa und der Follikel durch myeloische Zellen, wenig polynucleäre Leukocyten. In einigen Pulpa-zellen feinkörniges braunes Pigment.

Leber. 2170 g., 28:21:8 $\frac{1}{2}$ cm. Histologisch bei sonst wenig veränderter Struktur alle Gefäße mit myeloischen Zellen angefüllt, aber auch die periportalten Felder. Hier und da Riesenzellen wie in den Lymphknoten beschrieben.

Lymphknoten. An der Lungenwurzel bis gut mandelgroß auf Schnitt gleichmäßig grauschwarz, ebenso die paratrachealen Lymphknoten erbs- bis mandelgroß, weich, nicht verwachsen, auf Schnitt gleichmäßig rötlich-grau. Mesenteriale Lymphknoten erbsgroß, inguinale kirschgroß.

Histologisch. In allen Lymphknoten mehr oder weniger weitgehender bis fast völliger Ersatz des lymphatischen Gewebes durch myeloisches. Nur noch einige Follikel erhalten. In einzelnen Lymphknoten ziemlich zahlreiche Riesenzellen mit mehreren Kernen. Die Zellen sind meist kugelig mit vorwiegend basophilen Protoplasma, die Kerne rund, bläschenförmig, mehr am Rande gelegen. Einige dieser Zellen enthalten kristallähnliche oder splitterförmige Einschlüsse, auch solche von unregelmäßigen Formen.

Tonsillen histologisch ähnlich wie die Lymphknoten.

Myokard. Keine Herde im Muskel, wohl aber im epikardialen Fettgewebe, von wo aus sie gelegentlich auf den Herzmuskel übergreifen. Auch diese Herde bestehen fast ausschließlich aus Myelocyten und Myeloblasten.

Zungengrund. Weitgehender Ersatz der Lymphknoten durch myeloisches Gewebe.

Nieren. Einige kleine Herde in der Rinde, geringe Verfettung der Tubuli, Glomeruli mit massenhaft myeloischen Zellen gefüllt.

Magen. Herdförmige Durchsetzung von Schleimhaut und Submucosa mit myeloischen Herden.

Knochenmark. Histologisch: Völlig myeloische Umwandlung, Erythropoese sehr spärlich, viele eosinophile Myelocyten neben Megakaryocyten, mehr oder weniger Riesenzellen wie in den Lymphknoten beschrieben. Viele Mitosen. Eine makroskopische Beschreibung liegt nicht vor.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Chronisch myeloische Leukämie mit Myeloblastenschub, pyoides Knochenmark im Oberschenkel, chronisch-myeloische Milzschwellung, myeloisch-leukämische Schwellung zahlreicher Lymphknoten mit einzelnen eigenartigen Riesenzellen. Myeloisch-leukämische Herde in Nieren, Leber, Magen, Tonsillen, Zungengrundfollikeln, Struma. Leukämische Herde im Myokard und subepikardialen Fettgewebe. Myeloisch-leukämische Pseudothromben in zahlreichen Venen. Herzdilatation.

Epikrise. Zusammenfassend liegt hier wiederum eine chronisch-myeloische Leukämie vor, die während des langen Verlaufes von 6 Jahren wiederholt röntgenbestrahlt wurde und die dann ganz plötzlich an einem akuten Myeloblastenschub ad Exitum kam. Der terminale Myeloblastenschub nahm in diesem Falle seinen Ausgangspunkt sicher in der Milz, worauf der eine von uns (ROHR) schon früher hingewiesen hat. Außerdem ist der Fall durch die herdförmige Anordnung der Myeloblasten in den Knochenmarksschnitten (vitale Sternalpunktion) von Interesse.

Die *chronisch-myeloische Leukämie* wird, wie aus unseren Ausführungen hervorgehen dürfte, von uns ebenfalls als ein Tumor mit jedoch noch weitgehender

„Benignität“ aufgefaßt. Die verschiedenen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde lassen sich ohne Widersprüche unter dieses Bild einreihen. Die *chronische* Myelose und die *akute* Myelose stehen pathologisch-anatomisch zueinander in einem ähnlichen Verhältnis wie z. B. ein Fibrom oder Drüsenadenom, das an und für sich noch weitgehende Differenzierungstendenzen seiner Zellen aufweist zu einem Sarkom oder Carcinom, das allmählich oder plötzlich aus diesem relativ benignen Tumor hervorgehen kann.

Auf die *Therapie* der akuten und chronischen Myelosen gehen wir nicht ein, unsere Erfahrungen decken sich vollkommen mit den in den Arbeiten von WILLI und FORKNER niedergelegten Richtlinien. Solange die Therapie der malignen Tumoren nicht ganz neuartige Erweiterungen erfährt, besteht leider auch keine Hoffnung auf eine wirkliche Heilung dieser deletären Erkrankungen.

12. Myelosen mit Remissionen und ihre Differentialdiagnose gegen die Agranulocytosen und Aleukien.

Sehr zahlreich sind die verschiedenen Krankheitsbilder, die klinisch eine Myelose vortäuschen können. Ihre Differentialdiagnose ist in den umfassenden Arbeiten von NAEGELI, FORKNER und WILLI, auf die wir hier verweisen, schon eingehend besprochen worden. An dieser Stelle wollen wir lediglich auf die Agranulocytosen und Aleukien eingehen, die im allgemeinen die größten Schwierigkeiten bereiten. Bei beiden Krankheitsbildern kann man im Blute vereinzelt bis sehr zahlreichen, unreifen, myeloischen Zellen begegnen. Handelt es sich dabei vorwiegend um Promyelocyten, so kann die Differentialdiagnose auch durch ein Sternalpunktat nicht immer sicher entschieden werden. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß die in der Literatur publizierten sog. „geheilten“ akuten Myelosen fast alle auf solche Verwechslungen zurückzuführen sind. In dem von W. GLOOR publizierten Falle handelte es sich um das damals noch unbekannte Bild einer myeloischen Reaktion bei Aleukie. (Der Fall ist weiter unten ausführlicher angeführt.) Die Promyelocyten stiegen dabei auf den extrem hohen Wert von 95200 (= 93%) bei einer totalen Leukocytenzahl von 102400. Solche leukämoiden Reaktionen nach Agranulocytosen sind gar nicht so selten. ROHR beobachtete eine Agranulocytose, die nach einem Tiefstand von 800 Leukocyten auf 57200 Leukocyten mit 12000 (= 21%) Myelocyten anstieg. Analoge Fälle sind auch von WILLI und SABRAZÉS beschrieben worden. Die Diagnose ist bei den myeloischen Reaktionen nach *Agranulocytosen* unter anderem auch aus dem unveränderten roten Blutbild und der fehlenden Thrombocytenverminderung zu stellen (s. S. 784). Andernfalls klärt sich die Diagnose aus dem weiteren Ablauf. Viel schwerer wird die Entscheidung, wenn eine eigentliche *Aleukie* vorliegt, d. h. eine Störung, welche die Thrombocyten ebenfalls miterfaßt. Auch hier kann es namentlich in der Heilungsphase zu ausgesprochenen leukämoiden Reaktionen kommen. Das Sternalmark zeigt entweder eine Aplasie, oder es findet sich ein vorwiegend promyelocytäres Mark, das sich oft kaum von dem Mark gewisser monocytoider akuter Myelosen abgrenzen läßt. Eine akute Myelose läßt sich dann bisweilen nur nach längerer Beobachtungszeit mit Sicherheit ausschließen.

Die Differentialdiagnose wird in solchen Fällen dadurch so erschwert, daß auch bei akuten Myelosen weitgehende temporäre Remissionen vorkommen

können, die bei Fehlen von späteren Kontrollen sogar eine Heilung vortäuschen. Wir haben in der letzten Zeit Gelegenheit, zwei solche Myelosen zu beobachten, beide Patienten liegen zur Zeit noch auf der Klinik. Wir veröffentlichen hier vorläufig nur die eine Krankengeschichte und werden später ausführlicher über beide Fälle berichten.

Fall W. H., 23j. Mann, 20. 8.—29. 10. 38 und 1. 5. 39—30. 7. 39. F. A. Vater an Tbc. gestorben. Keine Blutkrankheiten. P. A. Mit 1 Jahr Rachitis, 1937/38 Mittelohrentzündung links. Herbst 1937 Go., bekommt Juni 1938 deswegen Tabletten (?), welche nicht vertragen wurden: Erbrechen, Arzt habe eine Leberschädigung festgestellt. $3\frac{1}{2}$ Wochen vor Klinikaufnahme wurde auf der städtischen dermatologischen Poliklinik eine antigonorrhoeische Kur mit einem Sulfonamidpräparat (Septoplix), total 27 g (per os) beendet.

J. L. Am 16. 8. 38 erkrankt Pat. plötzlich an Halsschmerzen, Schluckschmerzen, die Mandeln seien stark aufgeschwollen gewesen, vom Arzt Incision, da Verdacht auf paratonsillären Absceß, es entleert sich aber nur sehr wenig Eiter, Temp. 38—40°. Da septisches Bild, am 20. 8. auf die Klinik eingewiesen.

Befund. Linke Tonsille gerötet, schwärzlich-bläulich verfärbt, starke Beläge, starke Drüsenschwellung cervical. Diphtherieabstrich und Kulturen negativ, auch bei späteren Kontrollen. Im übrigen Körper keine vergrößerten Lymphknoten. Keine Hautinfiltrate, kein Exanthem. Leber mamillär 9 cm. Milz perkussorisch vergrößert, bei tiefer Inspiration eben fühlbar. Urin: Urobilinogen und Urobilin negativ. BS 27 mm 1. Stunde. Wa.R., Kahn und Citochol negativ. Blutserumwerte o. B. Bilirubin 0,4 mg-%.

Blutbild. Leukocyten 1500, Erythrocyten normal, keine Erythroblasten, keine Myeloblasten oder Myelocyten. Stabkernige 20%, Segmentkernige 6%, Eos. —, Baso.—, Mono. 8%, Lympho. 66%. Anfänglich denkt man an eine Agranulocytose. Das genaue Blutbild vom 22. 8. zeigt jedoch tiefere Störungen: Hb. 80%, Erythro. 4,6 Mill., F. I. 0,85, Leuko. 1300, *Reticulo.* $2\frac{1}{100}$, Erythro. morphologisch normal, Myelocyten halbreife 1%, Neutrophile stabkernige 11%, Neutrophile segmentkernige 9% (total 260 Neutrophile), Eos. —, Baso. —, Mono. 5%, Lympho. 73%, Plasmazellen 2%. *Plättchen* $1\frac{1}{100} = 4600$. Granula der Neutrophilen leicht vergrößert, stabkernige jung.

Verlauf. Pat. ist anfänglich hochfibril, Temperatur bis 40°, dann staffelt die Temperatur innert einer Woche subfebrile Temperaturen ab. Therapeutisch am 24. 8. Bluttransfusion 200 ccm und Pentnucleotid i. m. Lokale Behandlung mit Salvarsanpinselungen. Die *Sternalpunktion* vom 20. 8. und 21. 8. (Differenzierung s. Tabelle 4) ergibt ein ganz myeloblastäres Mark, 85,8 und 92,2% bei geringgradiger Erythropoese. Eigentlich handelt es sich dabei um Promyelocyten, da die Zellen bereits eine feine Azurgranula aufweisen. Auffallend eine ausgesprochene Kernpolymorphie, zum Teil nur leicht gebuchtet, zum Teil deutlich gelappt, Chromatin fein, 2—3 zum Teil auffallend große Nukleolen, Kernplasmaverhältnis stark zugunsten des Kerns verschoben, Plasma dunkel basophil bis hellblau mit feiner bis mittelgrober Azurgranula. Keine Übergangsformen zu reifen Myelocyten. Die wenigen reifen Myelocyten sind von normaler Gestalt, keine Kernatypie. Mitosen nicht vermehrt.

Infolge der Polymorphie des promyelocytären Markes denkt man jetzt eher an eine akute Myelose. Am 25. 8. treten plötzlich im Blutbild zahlreiche junge myeloische Zellen auf.

Blutbild vom 25. 8. Hb. 86%, Erythro. 4 Mill., Leuko. 5200, beginnende Anisocytose der Roten, leichte Polychromasie. Promyelocyten $3\frac{1}{3}$ %, Myelocyten unreife $17\frac{1}{3}$ %, halbreife $10\frac{1}{3}$ %, reife $\frac{1}{3}$ %, Metamyelocyten —, Neutrophile stabkernige $8\frac{1}{3}$ %, segmentkernige $8\frac{2}{3}$ %, Eos. 1%, Baso. 1%, Mono. $11\frac{1}{3}$ %, Lympho. $35\frac{2}{3}$ %, Plasmazellen $1\frac{2}{3}$ %, *Plättchen* 6144. Blutungszeit: $\frac{1}{2}$ Min., Gerinnungszeit: $13\frac{1}{2}$ Min. Am 26. 8. bei 5600 Leuko. noch stärkere Vermehrung der jungen myeloischen Elemente, Myeloblasten 4%, Promyelocyten 29%, unreife Myelocyten 9%, halbreife 1%, reife 3%, Metamyelocyten 1%. Die reifen Zellen ähnlich wie oben. *Plättchen* auf 14500 angestiegen = $4\frac{1}{100}$.

Die *Sternalpunktion* vom 26. 8. ergibt wiederum ein fast rein promyelocytäres Mark (89,4%), Differenzierung s. Tabelle.

Im weiteren Verlauf bleiben die Leukocytosen bis anfangs September zwischen 5000 bis 7000, unter den jungen myeloischen Zellen bildet sich aber immer mehr ein Hiatus aus, indem schließlich gar keine reifen Myelocyten mehr auftreten, sondern ständig zwischen 40 und 50% Promyelocyten vorhanden sind. Die Reticulocyten steigen jedoch an, betragen

am 27. 8. $28\frac{1}{2}\%$. Im September setzt nun eine ständige Abnahme des Hämoglobins ein und man entschließt sich, da die Diagnose einer Myelose gesichert erscheint, zu einer Arseninjektionskur, die am 14. 9. begonnen wird.

Die Myeloblasten und Promyelocyten erreichen ihren absoluten Höchstwert mit 5800 Zellen am 17. 9. Das gleichzeitige Sternalpunkat vom 16. 9. zeigte den sehr hohen Wert von 92,2% Myeloblasten und Promyelocyten.

Blutbild vom 17. 9. 38: Hb. 82%, Erythro. 3,6 Mill., F. I. 1,1, Leuko. 7200, Mikro-, Makro-, Anisocytose der Roten, Polychromasie, Reticulocyten $22,5\%$. Myeloblasten und Promyelocyten $80\frac{1}{2}\%$ (5800), reife Myelocyten 2%, Neutrophile stabkernige $1\frac{1}{2}\%$, segmentkernige 5%, Eos. —, Baso. —, Mono. —, Lympho. 11%, Plasmazellen —, Plättchen 53200.

In der Folge fallen die Leukocyten und Erythrocyten progressiv ab (Arsenwirkung?), die Leuko. erreichen ihren zweiten Tiefpunkt mit 2200 Zellen am 1. 10. 38, wobei immer noch 41% unreife Zellen vorhanden sind. Das Hämoglobin ist am 4. 10. auf den tiefsten Wert von 56% abgefallen bei 2,5 Mill. Erythro. Trotzdem steigen aber die Thrombocyten und Reticulocyten ständig an (s. Kurve), so betragen die Reticulocyten am 7. 10.: $105\frac{1}{2}\%$ bei 57% Hb. und 2,4 Mill. Roten. Am 14. 10. steigen sie sogar auf den Maximalwert von 232% bei einem auch morphologisch stark regenerativen roten Blutbild. Die unreifen weißen Zellen gehen gegen Mitte Oktober sukzessive immer mehr zurück (s. auch Tabelle über die fortlaufenden Blutbefunde).

Blutbild vom 15. 10. 38. Hb. 84%, Erythro. 3,5 Mill., F. I. 1,19, Leuko. 4200, Blutungszeit $\frac{1}{2}$ Min., Gerinnungszeit $5\frac{1}{2}$ Min. Zahlreiche basophil Punktirte und Polychromatische, Aniso- und Makrocytose, Reticulo. 232% , Promyelocyten 3%, Myelocyten halbreife $1\frac{1}{2}\%$, reife $\frac{1}{2}\%$ (= 210 unreife Zellen), Neutrophile stabkernige 19%, segmentkernige 13%, Eos. 1%, Baso. —, Mono. $7\frac{1}{2}\%$, Lympho. $54\frac{1}{2}\%$. Plättchen $167200 = 47\frac{1}{2}\%$.

Grundumsatz vom 24. 10. 38 + 6%. 2. Versuch nach Probefrühstück (Eiweiß 25 g). 1 Std. nachher + 20,1%, 2 Std. nachher + 24,4%, 3 Std. nachher + 26,3%, 5 Std. nachher + 17%. Porphyrine im Urin negativ. Harnsäureausscheidung Gesamtmenge 6. 10. 322 mg, am 8. 10. 329 mg, am 9. 10. 555 mg bei purinarmer Kost.

Gegen Ende des Monats steigen Hb. und Erythrocyten auf normale Werte an, die unreifen Zellen verschwinden vollständig aus dem Blutbild, die Arsenkur wurde am 20. 10. abgebrochen.

Die *Sternalpunktion* vom 15. 10. 38 (Differenzierung s. Tabelle) ergab eine enorme Erythropoese bei vollständigem Zurückgehen der hohen Promyelocytenwerte bei sonst normaler Verteilung.

Die *Sternalpunktion* vom 25. 10. ergab noch starke Erythropoese bei sonst normalem myeloischem Mark und einem Blutbild von: Hb. 92%, Rote 4,7 Mill., F. I. 0,06, Leuko. 4300, Anisocytose, Makroplanie und Polychromasie der Erythro. Reticulo. 79% , keine unreifen myeloischen Zellen, noch leichte Lymphocytose von $61\frac{2}{3}\%$, Blutplättchen von 31200 = $48,5\%$. Gewichtszunahme von 9 kg. Entlassung nach Hause am 29. 10. 38 in sehr gutem A.-Z. — Spätere ambulante Kontrollen ergaben am 25. 11. 38 ein normales Knochenmark mit geringgradiger Erythropoese (s. Tabelle) bei sonst normalem Blutbild und am 7. 12. 38 ein völlig normales Knochenmark bei einem Hb. von 103%, Reticulo. 10% , Erythro. 5,3 Mill., Leuko. 5600, keine unreifen myeloischen Zellen. Die Kontrolle vom März 1939 ergibt einen sehr guten A.-Z. Pat. unternimmt wieder Skitouren. Normaler Blutbefund.

Zweiter Schub. Am 26. 4. 39, nachdem sich der Pat. in der Zwischenzeit immer vollkommen wohlgeföhlt und keinerlei Medikamente eingenommen hat, bemerkt er plötzlich morgens Blutstreifen auf dem Kopfkissen, sowie kleine blutunterlaufene Stellen in der Mundschleimhaut. Am 24. 4. Petechien an beiden Unterschenkeln. Zunehmende Müdigkeit. Am 30. 4. kleines Panaritium. Am 1. 5. sucht Pat. von sich aus wieder die Klinik auf.

Befund. Müdes Aussehen, keine Blässe. Zahlreiche Haut- und Schleimhautblutungen. Beginnende Stomatitis. Tonsillen o. B. Keine Drüsenschwellungen, Sternum leicht druck- und klopfemfindlich. Milz wegen Meteorismus perk. nicht abzugrenzen, doch palpatorisch unter dem Rippenbogen eben zu fühlen. Leber in der Mammillarlinie 10 cm, Konsistenz nicht erhöht, nicht druckempfindlich. Temp.: 37,2, steigt am folgenden Tag auf 39,2°. P: 92.

Blutbefund vom 1. 5. 39. Hb. 90, Erythro. 5,3 Mill., F. I. 0,84, Leuko. 15100. Blutungszeit: $\frac{1}{2}$ Min., Gerinnungszeit: $5\frac{1}{2}$ Min. Unter den Roten deutliche Makroplanie, zahlreiche hyperchrome, einzelne polychromatische, Anisocytose. Reticulocyten 7% . Pathologische

promyelocytäre Paramyeloblasten: $79\frac{1}{3}\%$. Keine reifen Myelocyten. Neutrophile: stabkernige $5\frac{2}{3}\%$, segmentkernige 4%, Eos. $\frac{1}{3}\%$, Baso —, Monocyten $\frac{2}{3}\%$, Lympho. 10%. Thrombocyten: 530 = $1\frac{0}{100}$.

Die promyelocytoiden Paramyeloblasten sind wieder ungefähr vom gleichen Typus, wie sie schon beim ersten Schub auftraten, nur ist dieses Mal die Polymorphie noch stärker ausgesprochen. Kern meist gelappt, Chromatin fein, ziemlich dicht, Nukleolen pathologisch, auffallend groß, 2—3 pro Kern, einige Zellen aber auch deutlich vermehrte Zahl. Kern-Plasmaverhältnis stark zugunsten des Kerns verschoben. Plasma zum Teil sehr basophil, mit feiner bis mittelgrober Azurgranula. Zahlreiche Zellen zeigen Vakuolisierung von Kern und Plasma.

Sternalpunktion vom 1. 5. 39. Myeloblasten und Promyelocyten 97,6%! Alles pathologische Formen, analog den oben beschriebenen Zellen im Blut, doch Lappung etwas weniger ausgesprochen. Genaue Differenzierung s. Tabelle 4.

Blut und Rippenpunktat vom 4. 5. ergeben ungefähr die gleichen Resultate, Erythro. auf 4 Mill. abgefallen, Hb. auf 85, schlechteres Allgemeinbefinden.

(Da bei Abschluß der Arbeit der weitere Verlauf des Falles noch ausstand, wurde derselbe für die statistische Auswertung nicht mit verwertet.)

Epikrise. Zusammenfassend handelte es sich um einen jungen Mann, der $3\frac{1}{2}$ Wochen nach Einnahme von 27 g eines Prontosilpräparates (Septolix) an einer Angina erkrankte. Bei der Einweisung in die Klinik stellte man starke Rachenbeläge und eine Leukopenie von 1500 sowie eine Thrombopenie von 4600 Plättchen fest. Die Sternalpunktion ergab ein fast rein myeloblastär-promyelocytäres Mark bei anfänglichem Fehlen von jungen myeloischen Zellen

Tabelle 4. Fall W. H., 23 ♂. Fortlaufende Sternalpunktionen.

	20. 8.	21. 8.	26. 8.	16. 9.	15. 10.	25. 10.	25. 11.	7. 12. 38	1. 5. 39.
<i>Blutdifferenzierung:</i>									
Thrombocyten	wenig	4600	14500	53200	167200	211900	reichl.	reichl.	5300
Leukocyten	1500	2300	5600	7200	4200	4300	6200	5600	15100
Myeloblasten und Promyelocyten	0	0	33%	18,5%	3%	$\frac{2}{3}\%$	0	0	$79\frac{1}{3}\%$
Erythrocyten	—	4,6 Mill.	3,6 Mill.	3,6 Mill.	3,5 Mill.	4,7 Mill.	4,8 Mill.	5,3 Mill.	5,3 Mill.
Reticulocyten	—	$2\frac{0}{100}$	—	$22,5\frac{0}{100}$	$232\frac{0}{100}$	$79\frac{0}{100}$	—	$10\frac{0}{100}$	$7\frac{0}{100}$
<i>Myelogramm:</i>									
Reticulumzellen	0,2	4,6	0,4	6,6	2,0	2,5	0	4,0	0,2
<i>Erythroblasten:</i>									
basophile	0,6	1,0	0,2	0,2	18,5	38,5	0,7	6,0	—
polychrome	2,6	2,8	8,4	4,2	142,5	137,3	0,7	22,0	5,2
oxyphile	4,0	1,4	4,4	1,2	31,7	94,3	1,3	18,0	—
Reticulocyten	—	—	—	—	—	$120\frac{0}{100}$	—	$9\frac{0}{100}$	—
Myeloblasten und Promyelocyten	85,8	92,2	89,4	94,2	9,5	3,7	7,4	5,0	97,6
<i>Myelocyten:</i>									
unreife	—	0,6	—	—	4,3	36,5	2,0	5,0	—
halbreife	—	0,2	1,0	0,2	11,5	4,0	5,7	13,8	—
reife	0,4	1,4	0,2	1,0	5,7	2,5	1,0	5,6	0,2
Metamyelocyten	0,6	0,8	0,4	0,4	9,0	5,3	1,7	4,8	—
Neutrophilestabkernige	6,0	0,8	2,2	1,8	48,0	23,5	24,0	34,4	0,4
Segmentkernige	0,2	0,2	1,6	1,0	5,5	2,3	38,3	11,4	0,2
Eosinophile	0,2	1,2	0,2	—	2,7	7,7	2,0	6,6	0,6
Basophile	—	0,2	—	—	—	0,5	0,3	0,2	—
Monocyten	—	—	—	—	0,3	1,3	1,0	1,2	—
Lymphocyten	6,8	2,4	5,0	1,4	3,5	12,7	16,7	12,0	1,0
Megakaryocyten	0	0	0	0	+++	+++	++	+	(+)

im peripheren Blut. Die Befunde sprachen zusammen mit der perkussorisch vergrößerten Milz sehr im Sinne einer akuten Myelose. Die Diagnose schien dann sicher, als nach einiger Zeit die Leukocyten unter Auftreten von zahlreichen Myeloblasten und Promyelocyten (maximal 80,5% = 5800) anstiegen und die Erythrocytenzahl und das Hämoglobin trotz einer Arsenkur und Bluttransfusionen sukzessive im Verlaufe von 6 Wochen auf fast die Hälfte der Norm abfielen, wobei die promyelocytäre Reaktion im Blute während dieser ganzen Zeit bestehen blieb. Die auftretenden Myeloblasten und Promyelocyten zeigten sowohl im KM. als im Blut zahlreiche Atypien, wie eine gewisse Größenpolymorphie und leichte Lappungstendenz, große und atypische Nukleolen, schmalen und vorwiegend stark basophilen Plasmasaum.

Die meisten Zeichen deuteten somit auf eine akute Myelose. Im weiteren Verlauf sprachen jedoch die langsam ansteigenden Thrombocytenwerte und die später auch leicht erhöhten Reticulocytenzahlen gegen eine *reine* Myelose, so daß man an eine evtl. Kombination der im Anfangsstadium befindlichen Myelose mit einer toxischen Knochenmarksschädigung (Septolix, Angina?) dachte. Mit dieser Annahme stimmte die Beobachtung überein, daß sich die toxische Schädigung zuerst auf die Thrombo- und Leukopoese und erst zuletzt auf die Erythropoese auswirkte, wie dies auch bei anderen vorübergehenden Knochenmarksschädigungen beobachtet werden kann, wobei die Schädigung bei den Erythrocyten durch die Länge der Lebensdauer dieser Zellen (4 bis 6 Wochen) erst viel später in Erscheinung tritt. Zwei Monate nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen begannen nun aber die Erythrocyten unter Auftreten sehr hoher Reticulocytenwerte wiederum anzusteigen und die Sternalpunktion zeigte jetzt überraschenderweise ein hochgradig erythroblastisches Mark bei einer nun nicht mehr myeloblastären, sondern vorwiegend stabkernigen Leukopoese. Die unreifen Zellen im peripheren Blut verschwanden fast gleichzeitig vollkommen und der Patient konnte Ende Oktober 1938, d. h. 2 Monate nach Spitaleintritt, mit normalem Blut- und Sternalmarksbefund in sehr gutem Allgemeinzustand entlassen werden. *Kontrolluntersuchungen* im November, Dezember, sowie März 1938 ergaben normale Blut- und Sternalmarksbefunde.

Im Frühjahr 1939 tritt wieder eine subjektive Verschlechterung auf und beim Klinikeintritt, Mai 1939, besteht nun wieder das Vollbild einer akuten Myelose mit fast rein promyelocytärem Mark und zahlreichen Promyelocyten im peripheren Blut, sowie ausgesprochene Thrombopenie mit zahlreichen Haut- und Schleimhautblutungen. Die Milz ist jetzt deutlich vergrößert. Die auftretenden unreifen Zellen zeigen schon wie beim ersten Schub pathologische Merkmale, doch sind diese nun noch stärker ausgesprochen. Es findet sich eine deutliche Polymorphie der Zellen, die meist leicht gelappten Kerne enthalten zahlreiche, oder nur ein bis zwei sehr große Nukleolen. Das Kernplasmaverhältnis ist stark zugunsten des Kerns verschoben, das Plasma auffallend basophil, mit feiner Promyelocytengranula und vereinzelt Vakuolen.

Wir vertreten also die Ansicht, daß hier eine *akute Myelose* vorliegt, die nach einer vorübergehenden, weitgehenden Remission zu einem zweiten in absehbarer Zeit letalen Schub führt. Auch wir hegten allerdings starke Zweifel an der Leukämiediagnose, als der Patient sich klinisch vollkommen erholte. Es muß aber hervorgehoben werden, daß bereits beim ersten Schub pathologische

Zellformen nachgewiesen wurden, d. h. Abweichungen der unreifen myeloischen Zellen, wie wir sie bis jetzt nur bei Leukämien beobachten konnten und niemals bei „myeloischen Reaktionen“. Der weitere Verlauf hat unsere Auffassung bestätigt, daß man diese Zellveränderungen in ihrer Gesamtheit — nicht ein einzelnes Merkmal für sich allein herausgegriffen — als spezifisch für die akuten Myelosen ansehen kann. Interessant ist in dem vorliegenden Falle auch die Zunahme der pathologischen Zellmerkmale beim zweiten Schub, es entspricht dies unserer Beobachtung über die allgemeine Zunahme der pathologischen Veränderungen der Leukämiezellen im Ablaufe der Myelosen.

Die Duplizität der Fälle will es, daß wir gegenwärtig einen weiteren Fall eines 38j. Mannes beobachten können, der nach einem anfänglich fast rein myeloblastären Knochenmark und leukämischen Blutbild mit ganz pathologischen Myeloblasten, nun ebenfalls eine weitgehende Remission zeigt, indem im peripheren Blut unreife myeloische Zellen jetzt vollständig fehlen, wobei das Hämoglobin von einem Minimalwert von 35% bereits auf 80% angestiegen ist und auch die Myeloblasten im Sternalmark stark zurückgegangen sind bei einer Zunahme der Myelocyten und Erythroblasten. Außerdem zeigt der letztere Fall sehr ausgesprochene leukämische, namentlich perivascular angeordnete Netzhautinfiltrate, so daß an der Diagnose einer Leukämie nicht zu zweifeln ist.

Die Differentialdiagnose gegen eine Aleukie mit myeloischer Reaktion gestaltet sich in solchen Fällen äußerst schwierig. GLOOR hat 1931 den schon wiederholt erwähnten Fall, der seinerzeit als geheilte Myelose aufgefaßt wurde, beschrieben, der aber nach dem ganzen Bilde einer Aleukie mit leukämoider Reaktion entspricht. Wir geben in diesem Zusammenhang den Fall hier gekürzt wieder.

49j. Kaufmann, Spitalaufnahme 1927 wegen schwerem Krankheitsbild mit septischen Temperaturen, Zahnfleischschwellungen und Blutungen. Hb. 51%, Rote 2.7 Mill., Thrombopenie, Leuko. 15800, worunter überwiegend Myeloblasten, bzw. bei strenger Begriffsfassung Promyeloocyten mit feiner Azurgranulation und positiver Oxydasereaktion. Nach vorübergehendem Abfall auf 6200 Leuko. erfolgte rascher Anstieg bis auf 102400 Leuko. im Verlaufe von 15 Tagen. Davon waren 93% stark gelappte Promyeloocyten. Nach 29 Tagen allmählicher Rückgang der Leuko. bis auf 7800 und völliges Verschwinden der unreifen Formen. Gleichzeitig Plättchenanstieg und Besserung der Anämie. Pat. blieb später dauernd geheilt und zeigte auch 1934 ein völlig normales Blutbild. Während des akuten Schubes waren Leber und Milz deutlich vergrößert, auch 1934 konnte noch eine leichte vergrößerte Milz nachgewiesen werden.

In diesem Falle lag bei Beginn der Beobachtung bereits die Erholungsphase der Aleukie vor, indem schon der Leukocytenanstieg mit leukämoider Reaktion aufgetreten war. Der spätere vorübergehende Abfall der Leukocyten ist wohl auf die energische „Therapie“ (Kombination von Röntgen, Thorium X und Arsen) zurückzuführen. Die auftretenden Zellen zeigten hier keine eigentlich pathologischen Veränderungen, eine gewisse Lappungstendenz der Promyeloocyten darf für sich allein noch nicht als Leukämiemerkmal bewertet werden.

Man wird uns einwenden, daß unser Fall viele Anhaltspunkte für eine Aleukie aufweist. So ist es bekannt, daß Sulfanilamidpräparate Agranulocytosen und Aleukien auslösen können (Literatur bei SHECKET und PRICE 1939). Es besteht, wie wir oben bereits ausführten, durchaus die Möglichkeit, daß hier eine weitgehende Schädigung des Knochenmarks durch das eingenommene Prontosilpräparat zustande kam. Wir glauben aber nicht, daß hierdurch die Myelose

ausgelöst wurde, sondern daß vielmehr die vorbestehende Myelose, durch das Darniederliegen des normalen Knochenmarks, d. h. durch die Hemmung der normalen Zellentwicklung und -vermehrung, in ihrer weiteren Ausbreitung begünstigt wurde und so klinisch schon zu einem Zeitpunkt in Erscheinung trat, in welchem die Myelose sonst vielleicht noch keine wesentlichen Veränderungen zur Folge gehabt hätte. Denn, wie wir bereits ausgeführt haben, muß man annehmen, daß sich eine Myelose schleichend entwickelt und klinisch erst dann in Erscheinung tritt, wenn durch eine weitgehende Durchsetzung des normalen Knochenmarks mit pathologischen Myeloblasten eine Insuffizienz des normalen blutbildenden Anteiles eintritt. So können alle Schädigungen, die den letzteren betreffen, oder alle diejenigen Momente, die von ihm eine Mehrleistung verlangen (Infekte), beim Bestehen einer latent vorhandenen Myelose, d. h. einer erst beginnenden tumorösen Infiltration des Knochenmarks, zu einer akuten Insuffizienz desselben und damit erst zum klinischen Manifestwerden der Myelose führen.

Bevor wir auf die interessante Frage der Remissionen eingehen, wollen wir die *differentialdiagnostischen Momente zwischen Aleukien und Myelosen* kurz besprechen. SABRAZÉS erwähnt, daß zahlreiche Mitosen im peripheren Blut sowie eine große Lädierbarkeit der jungen myeloischen Zellen im Zweifelsfalle für die Leukämie sprechen. Diese beiden Momente können aber auch bei sicheren Myelosen nach unseren Beobachtungen gelegentlich fehlen. Das Vorliegen eines deutlichen *Hiatus* im Blut spricht nicht mit Sicherheit für eine Myelose, denn auch bei schweren Agranulocytose- und Aleukiefällen können während der myeloischen Reaktion Übergangsformen oft für kürzere Zeit fehlen. Man kann aber wohl sagen, daß der Hiatus, wenn sich unter den unreifen Zellen lediglich reine *Myeloblasten* und keine Promyelocyten finden, mehr für eine Myelose spricht, wenn jedoch die promyelocytären Formen vorherrschen, ist ein Hiatus nicht entscheidend. Es ist überhaupt unwahrscheinlich, daß bei Agranulocytosen und Aleukien myeloische Reaktionen mit Auftreten von reinen *Myeloblasten*, d. h. von Zellen ohne jede Granula, vorkommen. Bis jetzt sind keine sicheren Fälle beschrieben worden und auch in dem Material unserer Klinik finden sich keine solchen Fälle. Bei Vorliegen von promyelocytären Zellen wird die Diagnose also nur mit Sicherheit zu stellen sein, wenn die auftretenden jungen Formen auffallend zahlreiche oder einzelne, große, atypische Nukleolen, bei starker Verschiebung des Kernplasmaverhältnisses zugunsten des Kernes und evtl. eine starke Plasmabasophilie aufweisen. Wenn lediglich eine Lappungstendenz der Promyelocyten in Erscheinung tritt, so kann dieses Moment für sich allein noch nicht für eine Myelose verwertet werden (Fall von GLOOR). Wie unser obiger Fall beweist, ist das Ansteigen der Reticulocyten und der Thrombocyten im Blut sowohl für die Heilungsphase einer Aleukie als für eine einsetzende Remission einer Myelose charakteristisch, so daß hieraus keine Schlüsse gezogen werden können. Weitere Anhaltspunkte können evtl. aus einem erhöhten Grundumsatz und der vermehrten Harnsäureausscheidung (KRESS), die bei Leukämien oft zu beobachten sind, gewonnen werden. In unserem Falle wurden Grundumsatz und Harnsäureausscheidung leider erst in der Remissionsphase bestimmt, die niedrigen Werte sind hier demnach nicht entscheidend.

Wie kann man sich aber, wenn man die Myelose als ein Neoplasma auffaßt, eine solche Remission erklären, die wie in dem obigen Falle ein ganzes halbes Jahr

anhält? Spricht dies nicht weitgehend gegen die Tumorphypothese? In der Literatur liegen bis jetzt nur vereinzelte *sichere* Beobachtungen über Remissionen akuter Myelosen vor (Fall von BOCK, JACKSON, ROBB und CURTIS, WILLI). Auf Grund der von WILLI mitgeteilten Fälle gewinnt man den Eindruck, daß dieser schubweise Verlauf bei Kindern häufiger vorkommt als bei Erwachsenen, doch ist es verfrüht, hierüber ein endgültiges Urteil zu fällen. Bekanntlich liegen in der Literatur auch bei malignen Tumoren anderer Art Mitteilungen über weitgehende Remissionen, ja sogar Berichte über Spontanheilungen vor (Literatur bei FISCHER-WASELS). An und für sich wären also solche Remissionen kein Gegenbeweis für die Tumornatur der akuten Myelosen. Die heutige Auffassung geht im allgemeinen dahin, daß man annimmt, der Organismus verfüge über gewisse Abwehrkräfte gegen Auftreten der Tumorzellen. Wir wollen auf die einzelnen hierfür sprechenden Momente nicht näher eingehen. Es ist möglich, daß das Reticuloendothel, sowie gewisse Abwehrstoffe im Blutplasmas hierbei von Bedeutung sind. So wie es bekannt ist, daß interkurrente Infekte, wie z. B. ein Erysipel einen malignen Tumor weitgehend zum Rückgang bringen können, so kann man sich auch eine analoge Veränderung beim Vorliegen einer Myelose denken. Wir wollen damit nur andeuten, daß auch bei einer Leukämie von seiten des Organismus gewisse Abwehrvorgänge gegen die wuchernden Zellen in Kraft treten und es ist durchaus denkbar, daß dieselben durch verschiedene äußere oder innere Einflüsse gesteigert oder abgeschwächt werden können. Gewisse Tierversuche mit Immunisierungsversuchen gegen die überimpfbaren Leukämiezellen (Lit. bei FORKNER) sprechen ebenfalls für die Möglichkeit einer aktiven Abwehr des Körpers. Sehr wahrscheinlich werden aber auch bei einer solchen Remission die pathologischen Myeloblasten nicht vollkommen aus dem Knochenmark verdrängt, sie verschwinden vielleicht an einzelnen Stellen vollkommen, um dann später von irgendeiner Stelle des Markes, wo sie nicht vollständig beseitigt wurden, das normale Mark wieder zu durchsetzen. Wie bei unserem Pat., so dauerte auch im Falle von BOCK und bei der Beobachtung von JACKSON die Remission nur etwa ein halbes Jahr. Neben dem Moment der aktiven Abwehr des Körpers muß man aber auch an das kompensatorische Einspringen sonst inaktiver Fettmarkbezirke für die Blutbildung denken, denn es ist ganz unwahrscheinlich, daß schon zu Beginn sämtliche Markpartien mit pathologischen Zellen durchsetzt sind, wir verweisen hierüber auf unsere Ausführungen im vorhergehenden Abschnitt.

Verschiedene Autoren glauben an einen *Zusammenhang zwischen Agranulocytosen und Myelosen*. Es wäre durchaus denkbar, daß eine Schädigung des Knochenmarks im Sinne einer Agranulocytose oder Aleukie, vor allem wenn sie sich immer *wiederholt*, schließlich zur malignen Entartung des Knochenmarks, d. h. zu einer Myelose führen könnten (BUENGELE). SABRAZÉS erwähnt in diesem Zusammenhang den Fall von WEIL und LACASSAGNE, wo von zwei, längere Zeit mit radioaktiven Substanzen beschäftigten Leuten, des gleichen Betriebes, der eine an einer aplastischen Anämie (Panmyelophthise) und der andere an einer myeloischen Leukämie ad Exitum kam. Hier hätte also die jahrelange Einwirkung der radioaktiven Substanzen in dem einen Falle schließlich zu weitgehender Aplasie des myeloischen Markes, in dem anderen zu maligner Wucherung desselben geführt. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß relativ nur kurzdauernde einmalige Schädigungen des Knochenmarks, die eine Agranulocytose

oder Aleukie auslösen, *direkt* eine daraus sich entwickelnde Myelose bedingen können (HENNING, VOIT). Solche Schädigungen vermögen wohl in Analogie zu den Beobachtungen über die experimentelle Tumor- und Leukämieerzeugung höchstens nach *längerer* Latenzzeit zum Auftreten einer Myelose zu führen, wenn dies überhaupt möglich ist. Sichere Beobachtungen eines Überganges von Agranulocytosen oder Aleukien in akute Myelosen liegen unseres Wissens bis jetzt in der Literatur nicht vor. Die meisten Fälle, die als solche publiziert wurden (EDERLE und ESCHE) betreffen aleukämische Myelosen mit einem granulocytopenischen Vorstadium und einer späteren leukämischen Phase.

Zusammenfassung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, akute und chronische Myelose unter dem Gesichtspunkt eines Neoplasmas zu betrachten und den verschiedenen Phasen und Varianten dieses Krankheitsbildes nachzugehen.

Unsere Untersuchungen stützen sich auf 100 sternalpunktierte Fälle, wovon 63 Fälle, d. h. 40 *akute* und 23 *chronische* Myelosen, klinisch-hämatologisch und pathologisch-anatomisch eingehend untersucht wurden; die übrigen 37 Fälle betreffen Blut- und vitale Sternalmarksausstriche von akuten Myelosen, die uns zur näheren Beurteilung zugewiesen wurden.

Nach einer kurzen Besprechung des Schrifttums über die experimentell erzeugten Tierleukämien und von den durch chronische Einwirkung von Benzol oder von Röntgen- und Radiumstrahlen beim Menschen beobachteten Myelosen, werden Alter und Zeitdauer der verschiedenen myeloischen Leukämieformen besprochen. Auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde scheint ein Zusammentreffen dieses Krankheitsbildes mit Tumoren anderer Natur nicht so selten zu sein.

Es werden dann 7 eigene Fälle von akuter Myelose mit *umschriebener leukämischer Tumorbildung* ausführlich mitgeteilt und erörtert. Die STERNBERGSche Auffassung, daß hier im Gegensatz zu den anderen Leukämien ein spezielles Krankheitsbild, die Leukosarkomatose, vorliege, wird abgelehnt. Unseres Erachtens handelt es sich bei dieser Gruppe lediglich um eine Leukämieform, die durch besondere Neigung ihrer Zellen zur Bildung von eigentlichen Verbänden gekennzeichnet ist und welche von den übrigen Leukämien nicht abgetrennt zu werden braucht, da zwischen den beiden Formen nur graduelle Unterschiede bestehen. Die Auffassung von APTZ, daß auch eigentliche Sarkome sekundär zu einer „Leukämie“ führen können, ist nicht stichhaltig. Seine angeführten Fälle sind hierfür nicht beweisend. Nach unserem Dafürhalten können nur solche Zellen zu Leukämien, d. h. zum Auftreten zahlreicher unreifer pathologischer Tumorzellen im zirkulierenden Blut führen, die infolge ihrer Abstammung aus Zellen des blutbildenden Apparates befähigt sind, im strömenden Blute längere Zeit am Leben zu bleiben. In diesem Zusammenhang wird auf einen Myelomfall, bei dem zahlreiche Myelomzellen im strömenden Blute auftraten, hingewiesen. Die Mikromyeloblastenmyelosen scheinen besonders zur Bildung umschriebener leukämischer Tumoren zu neigen.

Auf Grund unserer Untersuchungen glauben wir annehmen zu können, daß die leukämischen Zellen des peripheren Blutes zum größten Teil aus

extramedullären Herden stammen. Es ist dabei von Interesse, daß die *leukämisch* verlaufenden Myelosen, d. h. diejenigen Fälle, welche im Blut sehr zahlreiche, pathologische, unreife, myeloische Zellen aufweisen, durchschnittlich ein erheblich höheres Milz- und Lebergewicht zeigen, als die *a- und subleukämischen* Myelosen.

Die verschiedenen Zellformen der Leukämien werden unter besonderer Berücksichtigung der sog. *Monocytenleukämie* und der *Mikromyeloblastenleukämie* besprochen. Die Existenz einer eigentlichen Monocytenleukämie wird bestritten, es liegt nach unserer Auffassung lediglich eine besondere Variation der akuten myeloischen Leukämie vor. Wir halten außerdem die Existenz einer *akuten lymphatischen Leukämie* für unbewiesen und glauben, daß es sich dabei um akute Mikromyeloblastenleukämien handelt. Diese letztere Form neigt besonders stark zu einer ausgedehnten, sekundären Infiltrierung und Vergrößerung der Lymphknoten, ohne daß deshalb eine lymphatische Leukämie vorzuliegen braucht.

Wir konnten die Feststellungen anderer Autoren über morphologische Zeichen der Tumornatur der Leukämiezelle bestätigen. Besonders hervorzuheben ist eine weitgehende Verschiebung des Kernplasmaverhältnisses zugunsten des Kerns, ferner der individuelle Zellcharakter der einzelnen Fälle, die abnorm großen und oft zahlreichen Nukleolen, die Störungen in der Ausreifungstendenz zwischen Kern und Plasma und weiter die Mitosen mit halber Chromosomenzahl und Mitosenatypien.

Wir kommen zum Schluß, daß die *akute* Myelose als ein metastasierender, maligner Tumor aufzufassen ist, der seinen Ausgangspunkt im Knochenmarksparenchym nimmt und sekundär auch Milz, Leber, Lymphknoten und andere Organe metastatisch befällt. In Analogie zu anderen, das Knochenmark durchwuchernden Geschwülsten und Metastasen kommt es dabei durch Zurückdrängung des normalen myeloischen Markes, öfters zum kompensatorischen Einspringen von extramedullären sekundären Blutbildungsherden in Milz, Leber und ev. Lymphknoten, aus denen dann auch *normale* Myelocyten und Erythroblasten ins strömende Blut gelangen können. Für das Vorkommen solcher sekundärer Blutbildungsherde in diesen Organen, neben den metastatischen Herden aus pathologischen Myeloblasten, sprechen u. a. folgende Feststellungen: Das Auftreten von zwei morphologisch und genetisch verschiedenen Zellreihen im Blut, d. h. von *normalen* Myelocyten neben ganz *pathologischen* Myeloblasten, dann die histologischen Befunde in Milz, Leber und Lymphknoten, wie der Nachweis von herdförmig angeordneten Erythroblasten und granulierten jungen Zellen (Myelocyten) bei fehlender Granulation der pathologischen leukämischen Zellen im Blut; ferner eine positive Oxydase-reaktion solcher Herde bei negativer Oxydase-reaktion im Blut.

Für den häufigsten Beginn einer akuten Myelose im Knochenmark und für die primäre infiltrative Durchsetzung des Marks von einer oder mehreren Stellen aus, sprechen einige speziell angeführte Fälle und Sternalmarksbefunde, sowie der allgemeine klinische Ablauf der akuten Myelosefälle.

Wir kommen zu einer Einteilung der akuten Myelose in folgende *vier Stadien*: *aleukämisches Frühstadium*, *leukämisches Generalisationsstadium*, scheinbares *Remissionsstadium* und *Schlußstadium* mit *symptomatischer Agranulocytose*.

Die chronische Myelose wird als ein relativ benignes Neoplasma mit weitgehender Ausreifungstendenz seiner Zellen aufgefaßt. Sekundär kann die chronische Myelose malignen entarten, was zum *akuten terminalen Myeloblastenschub* führt, der seinen Ausgangspunkt häufig von der Milz nimmt. In solchen Fällen kommt gewissermaßen zu der *chronischen* Myelose sekundär noch eine *akute* Myelose hinzu und die beiden Wucherungsprozesse laufen noch eine Zeitlang nebeneinander her, bis schließlich die malignen entarteten Myeloblasten durch ihr stark proliferatives und infiltratives Wachstum auch die Milz und das Knochenmark völlig durchsetzen und dadurch im Schlußstadium die chronische Myelose aus dem Krankheitsbild vollständig zurückdrängen können.

An Hand eines interessanten Falles einer akuten Myelose mit halbjähriger Remission wird auf die schwierige differentialdiagnostische Abgrenzung der akuten Myelose von der leukämoiden Reaktion einer Agranulocytose oder Aleukie hingewiesen, und dabei auf die Wichtigkeit des Vorliegens pathologischer Zellformen für die Diagnose einer Leukämie hingewiesen. Die bis jetzt in der Literatur publizierten Fälle geheilter akuter Myelosen sind auf solche Verwechslungen mit „leukämoiden“ Reaktionen zurückzuführen.

XIII. Fluorvergiftung.

Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie¹.

Von

KAJ ROHOLM - Kopenhagen.

Mit 26 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	822
Einleitung	839
Akute Fluorwirkung	843
Chronische Fluorvergiftung beim Menschen	848
Gesprenkelter Schmelz (Mottled enamel)	848
Osteosklerose	854
Chronische Fluorvergiftung bei Pflanzenfressern	860
Vorkommen von Fluor in der leblosen Natur	865
Vorkommen von Fluor in der lebenden Substanz	866
Wirkung von Fluor auf isoliertes Gewebe, niedere Organismen und enzymatische Prozesse	871
Resorption, Ablagerung und Ausscheidung von Fluor	875
Die chronische experimentelle Fluorvergiftung	878
Mechanismus der Fluorwirkung	893
Die Möglichkeit einer physiologischen Rolle des Fluors	902
Vergiftungsmöglichkeiten	905
Prophylaktische Probleme	912

Literatur².

AINSWORTH, N. J.: Mottled teeth. *Brit. dent. J.* **55**, 233 (1933).
ARMSTRONG, W. D.: (1) Influence of fluorine on teeth of rats. *J. dent. Res.* **13**, 223 (1933).
— (2) Fluorine content of enamel and dentin of sound and carious teeth. *J. of biol. Chem.* **119**, V—VI Proc. (1937).
— and P. J. BRØKKEUS: (1) Chemical composition of enamel and dentin; fluorine content. *J. dent. Res.* **17**, 27 (1938).
— — (2) Possible relationship between the fluorine content of enamel and resistance to dental caries. *J. dent. Res.* **17**, 393 (1938).
ARTHUS, M.: Glycolyse dans le sang et ferment glycolytique. *Arch. Physiol. norm. et path. Paris* **3**, 425 (1891).
— u. A. HUBER: Ferments solubles et ferments figurés. *Arch. Physiol. norm. et path. Paris* (5) **4**, 651 (1892).
— u. C. PAGÈS: Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang. *Arch. Physiol. norm. et path. Paris* (5) **2**, 739 (1890).
ASKANAZY, M.: Über Osteomalacie der Rinder nebst Befunden von Sarkosporidien bei diesen Tieren. *Beitr. path. Anat.* **84**, 375 (1930).

¹ Auf Wunsch der Schriftleitung. ² Literatur bis Ende 1938 berücksichtigt.

- ASO, K.: (1) On the action of sodium fluorid upon plant life. *Bull. Coll. agricult. Tokyo* **5**, 187, 197 (1902/03).
 — (2) On the physiological action of iodine and fluorine compounds on agricultural plants. *Bull. Coll. agricult. Tokyo* **5**, 473 (1902/03).
 — (3) Stimulating influence of sodium fluorid on garden plants. *Bull. Coll. agricult. Tokyo* **7**, 83, 85 (1906/08).
- BARDELLI, P. u. C. MENZANI: Ricerche sulla fluorosi spontanea dei ruminanti. Nota preventiva. *Ann. d'Igien.* **45**, 399 (1935).
- BARTHOLOMEW, R. P.: Fluorine, its effect on plant growth and its relation to the availability to plants of phosphorus in phosphate rocks. *Soil Sci.* **40**, 203 (1935).
- BARTOLUCCI, A.: (1) Casi interessanti di osteite malacica nei bovini. *Mod. Zoot.* **23**, 194 (1912).
 — (2) Della fluorosi o cachessia fluorica nei bovini. *Nuova Veterinaria* **5**, 18 (1927).
- BATTA, G., J. FIRKET u. E. LECLERC: Les problèmes de pollution de l'atmosphère. Liège: Thon: 1933.
- BAUER, J. T., P. A. BISHOP u. W. A. WOLF: Pathological changes of bone in chronic fluorine poisoning. *Bull. Ayer. clin. Lab.* **3**, 67 (1937).
- BAZILLE, S.: Contribution à l'étude toxicologique du fluor. Thèse de Paris 1935.
- BELFANTI, S., A. CONTARDI and A. ERCOLI: Inactivation and reactivation of the phosphatases of animal organs. *Biochem. J.* **29**, 842 (1935).
- BERGARA, C.: (1) Alteraciones dentarias y óseas en la intoxicación fluorica crónica. *Rev. Soc. argent. Biol.* **3**, 303 (1927).
 — (2) Alterations dentaires et osseuses dans l'intoxication chronique par les fluorures. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 600 (1927).
 — (3) Estudio anátomo-patológico de las alteraciones dentarias en la intoxicación fluorica crónica. *Rev. odont. brasil.* **17**, 802 (1929).
- BERTRAND, G.: (1) De l'importance des infiniment petits chimiques dans l'alimentation. *Bull. Soc. sci. Hyg. aliment. Paris* **8**, 49 (1920).
 — (2) Importance de traces d'éléments dans les processus biologiques. *Arch. Inst. Prophyl.* **10**, 55 (1938).
- BERZELIUS, J. J.: Extrait d'une lettre de M. BERZELIUS à M. VAUQUELIN. *Ann. Chim.* **61**, 256 (1807).
- BETHKE, R. M., C. H. KICK, B. H. EDGINGTON and O. H. WILDER: The effect of feeding sodium fluoride and rock phosphate on bone development in swine. *Proc. amer. Soc. Animal Product. Ann. Meeting 1929*, 29 (1930).
 — — T. J. HILL and S. W. CHASE: (1) The effects of diets containing additions of fluorine on the jaws and teeth of swine and rats. *J. dent. Res.* **12**, 450 (1932).
 — — — (2) Effects of diets containing fluorine on jaws and teeth of swine and rats. *J. dent. Res.* **13**, 473 (1933).
- BEUST, T. B.: A contribution to the etiology of mottled enamel. *J. amer. dent. Assoc.* **12**, 1059 (1925).
- BIESTER, H. E., D. A. GREENWOOD and V. E. NELSON: Pathologic and physiologic studies on dogs receiving fluorine in doses comparable to those encountered in some water supplies. *N. amer. Veterinarian* **17**, 38 (1936).
- BISHOP, P. A.: Bone changes in chronic fluorine intoxication. A roentgenographic study. *Amer. J. Roentgenol.* **35**, 577 (1936).
- BLACK, G. V. and F. S. MCKAY: Mottled teeth: An endemic developmental imperfection of the enamel of the teeth heretofore unknown in the literature of dentistry. *Dent. Cosmos* **58**, 129, 781, 894 (1916).
- BLUE, J. A.: Mottled enamel in Oklahoma Panhandle, and its possible relations to child development. *J. Oklahoma med. Assoc.* **31**, 295 (1938).
- DE BOER, J. H. u. J. BASART: Eine schnelle maßanalytische Bestimmung des Fluors auch in komplexen und unlöslichen Fluoriden. *Z. anorg. u. allg. Chem.* **152**, 213 (1926).
- BOISSEVAL, C. H. and W. F. DREA: Spectroscopic determination of fluorine in bones, teeth and other organs, in relation to fluorine in drinking water. *J. dent. Res.* **13**, 495 (1933).
- BOKORNY, T.: Über den Einfluß verschiedener Substanzen auf die Keimung der Pflanzensamen. Wachstumsförderung durch einige. II. *Biochem. Z.* **50**, 47 (1913).

- BOULEY, H.: Le fluor, ses manifestations toxiques, son rôle biologique. Thèse de Paris 1937.
- BOWES, J. H.: Use of waste curing salt containing fluorides on the land. Possible dangers to crops, livestock and humans. Lab. Rep. Brit. Leath. Mfrs. Res. Ass. **16**, 193 (1937).
- and M. M. MURRAY: (1) The estimation of fluorine and the fluorine content of normal teeth. *Biochemic. J.* **29**, 102 (1935).
- — (2) A chemical study of „mottled teeth“ from Maldon, Essex. *Brit. dent. J.* **60**, 556 (1936).
- BRANDL, J. u. H. TAPPEINER: Über die Ablagerung von Fluorverbindungen im Organismus nach Fütterung mit Fluornatrium. *Z. Biol.* **28**, 518 (1891).
- BRAŠOVAN, R. u. J. SERDARUŠIĆ: Versuche über die Fluornatriumwirkung bei Knochenresektion. *Arch. klin. Chir.* **184**, 170 (1935).
- BRDEMANN, G. u. H. RADELOFF: Zur Diagnose von Fluorrauchschäden. *Phytopath. Z.* **5**, 195 (1932).
- BRINCH, O.: Pathologische Veränderungen in Zähnen und Kieferknochen von experimentell fluorvergifteten Versuchstieren. *Z. Stomat.* **35**, 890 (1937).
- u. K. ROHOLM: Zwei Fälle von mottled enamel nach chronischer Fluorvergiftung der Mutter. *Paradentium* **6**, 147 (1934).
- BRISSEMORET, M. A.: Le fluorure de calcium en thérapeutique. *Bull. gén. Thé.* **156**, 147 (1908).
- BRÖSS, B.: Beitrag zur Fluorose der Rinder. Fütterungsversuche mit Fluornatrium. Diss. Hannover 1930.
- BROWN, H. M.: Is our land: Is our population satisfactory? *S. afric. med. J.* **9**, 819 (1935).
- BUCHNER, G. D., J. H. MARTIN and A. M. PETER: Calcium metabolism in the laying hen. *Bull. Kentucky Agric. exper. Sta. Res.* **250** (1923).
- BÜRGI, E.: Fluor, in A. HEFFTER: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie* Bd. 3, S. 276, Teil 1. Berlin 1927.
- CACCURI, S.: Intossicazione professionale da fluoro. *Morgagni* **73**, 947 (1931).
- CALLUM, M.: Das Element Fluor als Spezifikum für die Nebenschilddrüse. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1534.
- CALUGAREANU, D.: Sur le pouvoir anticoagulant de fluorure de sodium. *Arch. internat. Physiol.* **2**, 12 (1904/05).
- CAMERON, C. A.: On the toxicity of silicon fluoride. *Dublin J. med. Sci.* **83**, 20 (1887).
- CANNAVÀ, A.: (1) Studi sull' intossicazione da fluoro I. Importanza scientifica e pratica di questa intossicazione. *Boll. Soc. med.-chir. Catania* **5**, 455 (1937).
- (2) II. Determinazione delle dosi tossiche di fluoruro di sodio per via sottocutanea nella cavia e nel ratto. *Arch. ital. Sci. farmacol.* **6**, 456 (1937).
- (3) III. Ricerche sull'azione combinata del fluoruro di sodio e della vitamina D sul contenuto di calcio nelle ossa e nell' intero organismo. *Arch. ital. Sci. farmacol.* **6**, Suppl. 203 (1927).
- (4) Su un nuovo mezzo per svelare la fluorosi iniziale dei denti. *Boll. Soc. Biol. sper.* **13**, 838 (1938).
- CARLAU, O.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen durch Gifte. Diss. Rostock 1903.
- CARLES, P.: (1) Le fluor dans les coquilles des mollusques. *C. r. Acad. Sci. Paris* **144**, 437 (1907).
- (2) Le fluor dans les coquilles des mollusques non marin. *C. r. Acad. Sci. Paris* **144**, 1240 (1907).
- CARNOT, A.: Nouvelle méthode pour le dosage du fluor. *Ann. Min.* (9) **3**, 130 (1893).
- CARTER, R. H.: Determination of barium fluosilicate spray residue. *Ind. Engin. Chem., Anal. Edit.* **3**, 146 (1931).
- CASARES, G.: Behandlung der Lungentuberkulose durch intravenöse Fluornatriumeinspritzungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1908 II**, 2292.
- CHANELES, J.: (1) Estudios sobre el fluor y la fluorosis experimental. *Rev. odont. brasil.* **17**, 882 (1929); **18**, 1, 87, 187, 213, 287, 297 (1930). Als Buch: Buenos Aires 1930.
- (2) Effets de la fluorose chronique sur les dents des rats blancs et action des rayons ultraviolets. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 860 (1929).
- (3) Un problema odontológico de interés en la Argentina: La etiología de los dientes veteados. *Rev. odont. brasil.* **20**, 64 (1932).

- CHIANG, C. Y., P. H. PHILLIPS, E. B. HART u. G. BOHSTEDT: The effect of feeding raw rock phosphate on the fluorine content of the organs and tissues of dairy cows. *J. Dairy Sci.* **17**, 695 (1934).
- CHARNOT, A.: (1) Le fluorure de calcium, son assimilation, son élimination. *Bull. Inst. Hyg. Maroc.* **1937**, No II—III, 45.
— (2) Influence de quelques composés minéraux sur les effets toxiques du fluorure de calcium. *Bull. Acad. Méd. Paris* **120**, 224 (1938).
- CHARONNAT, R. et S. ROCHE: Le fluor des eaux minérales françaises. *C. r. Acad. Sci. Paris* **199**, 1325 (1934).
- CHENG, R. G. u. E. REID: Balance experiments on albino rats with fluorspar. *Chinese J. Physiol.* **12**, 223 (1937).
- CHENG, F. W. and C. N. TSAO: Fluorine content in chinese common salt. *J. Chin. Chem. Soc.* **4**, 388 (1936).
- CHEVY, E.: De l'acide fluorhydrique et de son emploi thérapeutique. Thèse. Paris 1885. *Bull. gén. Thér.* **109**, 108 (1885).
- CHURCHILL, H. V.: Occurrence of fluorides in some waters of the United States. *Ind. and Engin. Chem.* **23**, 996 (1931). *J. dent. Res.* **12**, 141 (1932).
- CLIFFORD, W. M.: The effect of halogen salts on salivary digestion. *Biochemic. J.* **19**, 218 (1925).
- COSTANTINI, A.: (1) Sull'azione biologica del fluoro. *Arch. Ital. Sci. farmacol.* **1933**, Nr 1.
— (2) Ricerche sulla intossicazione sperimentale da fluoruro di sodio. *Atti Soc. med.-chir.* **1933**, Nr 3, 260.
— (3) Sul comportamento di alcuni fermenti nell'intossicazione sperimentale da fluoruro di sodio. *Boll. Soc. Biol. Sper.* **8**, 8 (1933).
— (4) Sulla presenza di fluoro nel latte di animali intossicati sperimentalmente con fluoruro di sodio. *Biochemica e Ter. sper.* **21**, 337 (1934).
- CRICHTON-BROWNE, J.: An address on tooth culture. *Lancet* **1892** II, 6.
- CRISTIANI, H.: (1) Une nouvelle maladie la fluorose ou cachexie fluorique. *Presse méd.* **34**, 469 (1926).
— (2) Émanations fluorées d'origine industrielle; action du fluor sur les plantes et les animaux. 6. Congr. Chim. industr. Chim. Ind. **17**, No spéc., 158 (1927).
— (3) La période larvée de l'intoxication fluorique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 292 (1930).
— (4) Le fluor des os dans l'intoxication fluorique. *Ann. Hyg. publ.* **8**, 309 (1930).
— (5) Altération de la glande thyroïde dans l'intoxication fluorée. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 554 (1930).
— (6) Les altérations macroscopiques de l'hypophyse dans la fluorose. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 556 (1930).
— (7) Modifications histologiques de la glande hypophysaire dans la cachexie fluorique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 981 (1930).
— (8) Lésions histo-pathologiques de l'hypophyse dans la fluorose. *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 554 (1931).
— (9) Quelques détails sur les dystrophies osseuses dans la fluorose. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 414 (1932).
— (10) Aspect des lésions osseuses dans la fluorose expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 416 (1932).
— u. R. GAUTIER: (1) Etude des lésions de la moëlle osseuse produits par quelques sels de fluor. *Verh. schweiz. naturforsch. Ges.* **2**, 226 (1922).
— — (2) Émanations fluorées des usines. Étude expérimentale de l'action du fluor sur les végétaux. *Ann. Hyg. publ.* **3**, 49 (1925).
— — (3) Le fluor au point de vue de l'hygiène industrielle. Action du fluor sur les animaux. *Ann. Hyg. publ.* **3**, N. s., 210 (1925).
- CRZELLITZER, A.: Zur Kenntnis des Fluornatriums. *Diss. Breslau* 1895.
- DAHLE, D.: (1) Report on fluorine in foods. *J. Assoc. Off. agricult. Chem.* **19**, 228 (1936).
— (2) Report on fluorine in feeding stuffs. *J. Assoc. Off. agricult. Chem.* **21**, 594 (1938).
- DAMMANN, C. u. O. MANEGOLD: Vergiftungen durch fluorhaltigen phosphorsäuren Futterkalk. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1904** I, 127.
- DANIELS, A. L. and M. K. HUTTON: Mineral deficiencies of milk as shown by growth and fertility of white rats. *J. of biol. Chem.* **63**, 143 (1925).

- DEAN, H. T.: (1) Distribution of mottled enamel in the United States. *Publ. Health Rep.* **48**, 703 (1933). — *J. amer. dent. Assoc.* **20**, 319 (1933).
- (2) Classification of mottled enamel diagnosis. *J. amer. dent. Assoc.* **21**, 1421 (1934).
- (3) Mottled enamel in cattle. *Publ. Health Rep.* **50**, 206 (1935).
- (4) Chronic endemic dental fluorosis (mottled enamel). *J. amer. Med. Assoc.* **107**, 1269 (1936).
- (5) Endemic fluorosis and its relation to dental caries. *Publ. Health Rep.* **53**, 1443 (1938).
- (6) La fluorose dentaire et son origine hydrique aux Etats-Unis. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **30**, 1294 (1938).
- and E. ELVOVE: (1) Studies on the minimal threshold of the dental sign of chronic endemic fluorosis. *Publ. Health Rep.* **50**, 1719 (1935).
- — (2) Some epidemiological aspects of chronic endemic dental fluorosis. *Amer. J. publ. Health.* **26**, 567 (1936).
- — (3) Further studies on the minimal threshold of chronic endemic dental fluorosis. *Publ. Health Rep.* **52**, 1249 (1937).
- — (4) Facts about fluorides. *Engin. News-Rec.* **120**, 591 (1938).
- F. S. MCKAY and E. ELVOVE: Mottled enamel survey of Bauxite, Ark., 10 years after a change in the common water supply. *Publ. Health Rep.* **53**, 1736 (1938).
- W. H. SEBRELL, R. P. BREAUX and E. ELVOVE: Effect of various amounts of sodium fluoride on the teeth of white rat. *Publ. Health Rep.* **49**, 1075 (1934).
- DEEDS, F.: (1) Dental significance of fluorid in dietary and therapeutic products. *J. amer. dent. Assoc.* **19**, 861 (1932).
- (2) Chronic fluorine intoxication. *Medicine* **12**, 1 (1933).
- (3) Fluorine in relation to bone and tooth development. *J. amer. dent. Assoc.* **23**, 568 (1936).
- and J. O. THOMAS: Comparative chronic toxicities of fluorine compounds. *Proc. Soc. exper. Biol.* **31**, 824 (1933/34).
- DELONG, D. M.: The present status of cryolite as an insecticide. *Ohio J. Sci.* **34**, 175 (1934).
- DICKENS, F. and F. ŠIMER: Observations on tissue glycolysis: The effect of fluoride and some other substances. *Biochemic. J.* **23**, 936 (1929).
- DITTRICH, W.: Über Veränderungen der Knochen bei experimenteller chronischer Fluor-natriumvergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **168**, 319 (1932).
- DYRENFURTH u. F. KIPPER: Beitrag zum anatomischen und klinischen Bilde der Fluor-vergiftung. *Med. Klin.* **1925** **1**, 846.
- EAGER, J. M.: Denti di Chiaie (Chiaie teeth). *Publ. Health Rep.* **16**, 2576 (1901).
- EFFRONT, J.: Influence de l'acide fluorhydrique et des fluorures sur l'activité de la levure. *Bull. Soc. Chim. France* (3) **5**, 476 (1891).
- ELLIS, G. and L. A. MAYNARD: Effect of low levels of fluorine intake on bones and teeth. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **35**, 12 (1936).
- ELMSLIE, N. P.: Effect of rock phosphate on the dairy cow. *Proc. amer. Soc. Animal Prod.* **1936**, 44.
- ELVOVE, E.: (1) Estimation of fluorides in waters. *Publ. Health Rep.* **48**, 1219 (1933).
- (2) Removal of fluoride from water. *Publ. Health Rep.* **52**, 1308 (1937).
- ERAUSQUIN, R.: Dientes veteados. *Rev. Odont. brasil.* **22**, 225, 314, 384, 430 (1934); **23**, 296 u. 481 (1935); **24**, 185 (1936); **26**, 97 (1938).
- ERDHEIM, J.: (1) Zur Kenntnis der parathyreopriven Dentinveränderung. *Frankf. Z. Path.* **7**, 238 (1911).
- (2) Über die Dentinverkalkung im Nagezahn bei der Epithelkörperchentransplantation. *Frankf. Z. Path.* **7**, 295 (1911).
- EVANS, R. J. and P. H. PHILLIPS: (1) Fluorine content of thyreoid gland in cases of hyperthyreoidisme. *J. amer. med. Assoc.* **3**, 300 (1938).
- — (2) Skeletal storage of fluorine in the growing rat, fed bone meals of varying fluorine content. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **39**, 188 (1938).
- — and E. B. HART: Fluorine storage in cattle bones. *J. Dairy Sci.* **21**, 81 (1938).
- EWIG, W.: Über die Wirkung des Fluors auf den Zellstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1929** **1**, 839.
- FEISSLY, R., FRIED u. H. A. OEHRLI: Hämophilie und Blutfluor. *Klin. Wschr.* **1931** **1**, 829.

- FELLENBERG, TH. v.: (1) Die Bestimmung kleinster Fluormengen in Lebensmitteln. Mitt. Lebensmittelunters. **28**, 150 (1937).
 — (2) Festeht ein Zusammenhang zwischen Fluorgehalt des Trinkwassers und Kropf? Mitt. Lebensmittelunters. **29**, 276 (1938).
- FISCHER, H.: Über Fluornatriumvergiftung. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **1**, 401 (1922).
- FLURY, F.: Die Todesursache bei der Nebelkatastrophe im Maastal. Arch. Gewerbepath. **7**, 117 (1936).
- FOIT, R.: Vztýhy fluoru k ssadliosti krvi (Wirkung von Fluor auf die Koagulation des Blutes). Bratislav. lek. Listy. **11**, 17 usw. (1931).
- FORBES, E. B. u. Mitarb.: Bull. Ohio agricult. exper. Stat. **347**, 3, 60 u. 69 (1921). Zit. nach ROHOLM (6, 8).
- FREUND, L. u. L. WIEDEN: Verfütterung von Knochenmehl an Nörze *Lutreola vison* und ihre Folgen. Prag. Arch. Tiermed. **8**, 109 (1928).
- FRIEDENTHAL, H.: Über die Giftwirkung der Seifen und der anderen kalkfällenden Mittel. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1901**, 145.
- FROSTAD, A. W.: Fluorforgiftning hos norske aluminiumsfabrikarbejdere. Tidskr. norske Laegefor. **56**, 179 (1936).
- FYNN, H. A.: Some remarks on the defect in enamel of the children of Colorado Springs. Dent. Items **32**, 31 (1910).
- GADASKINA, I. D. et T. A. STESSEL: La resorption, distribution et élimination du fluor chez les animaux laboratoires. (Russisch mit französischer Zusammenfassung.) J. Physiol. USSR. **19**, 1245 (1935).
- GASPARRINI, O. u. B. PIERGILI: Azione decalcificante di alcune acque potabili sopra lo smalto dei denti nel periodo della dentizione. Ann. Chim. appl. **5**, 93 (1916).
- GAUD u. A. CHARNOT: Note sur le „darmous“, fluorose chronique des zones phosphatées. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **30**, 1280 (1938).
- GAUD, M., A. CHARNOT et M. LANGLAIS: Le darmous humain. Bull. Instit. Hyg. Maroc. **1934**, No 1—II.
- GAUTIER, A.: (1) Le fluor est un élément constant des émanations du noyau terrestre. C. r. Acad. Sci. Paris **157**, 820 (1913).
 — (2) Sur le rôle et l'état du fluor dans l'économie animale. C. r. Acad. Sci. Paris **158**, 159 (1914).
 — (3) Influence du fluor sur la végétation. C. r. Acad. Sci. Paris **160**, 194 (1915).
 — et P. CLAUSMANN: (1) Le fluor dans l'organisme animal. A. Peau et ses appendices. C. r. Acad. Sci. Paris **156**, 1347 (1913).
 — (2) Le fluor dans l'organisme animal. B. Squelette, cartilages, tendons. C. r. Acad. Sci. Paris **156**, 1425 (1913).
 — (3) Le fluor dans l'organisme animal. C. Cerveau, glandes, muscles, sang, lait, excréments. C. r. Acad. Sci. Paris **157**, 94 (1913).
 — (4) Le fluor dans les eaux potables. Bull. Soc. Chim. France (4) **15**, 657 (1914).
 — (5) Le fluor dans les eaux douces. C. r. Acad. Sci. Paris **158**, 1389 (1914).
 — (6) Le fluor dans les eaux minérales. C. r. Acad. Sci. Paris **158**, 1631 (1914).
 — (7) Le fluor dans le règne végétal. C. r. Acad. Sci. Paris **162**, 105 (1916).
 — (8) Influence des fluorures sur la végétation. A. Essais préliminaires en vases de jardin. C. r. Acad. Sci. Paris **168**, 976 (1919).
- GAY-LUSSAC: Lettre de M. GAY-LUSSAC à M. BERTHOLLET, sur la présence de l'acide fluorique dans les substances animales, et sur la pierre alumineuse de la Tolfa. Ann. de Chim. et Physique **55**, 258 (1805).
- GELLERSTEDT, N.: Zur pathologischen Anatomie der akuten Fluornatriumvergiftung. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **19**, 475 (1932).
- GENËT, G.: Les alterations des dents dans l'intoxication fluorique chronique. Thèse de Genève **1932**.
- GERSHMANN, R.: Parathyroïde et hypocalcémie fluorique. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 411 (1930).
- GETTLER, A. O. and L. ELLERBROOK: Toxicology of fluorides. Amer. J. med. Sci. **197**, 625 (1939).
- (MELINS Handbuch der anorganischen Chemie, 8. Aufl., Bd. 5. Leipzig-Berlin 1926.

- GOLDEMBERG, L.: (1) Probable patogenia del bocio endémico. Acción de los fluoruros en pequeñas dosis repetidas sobre el crecimiento y la temperatura animal. *Semana méd.* **26**, 213 (1919).
- (2) Goître expérimental par le fluor. *Semana méd.* **28**, 628 (1921).
- (3) Orígon hidrico del bocio y cretinismo endémicos. *Semana méd.* **30**, 1305 (1923).
- (4) Action biologique du fluor. *J. Physiol. et Path. gén.* **25**, 65 (1927).
- (5) Glycosurie et perturbation de la glycémie provoqués par le fluorure de sodium. *J. Physiol. et Path. gén.* **26**, 426 (1928).
- (6) Action du fluorure de sodium sur le métabolisme basal du rat. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 1031 (1930). — *J. Physiol. et Path. gén.* **28**, 556 (1930).
- (7) Traitement de la maladie de Basedow et de l'hyperthyroidisme par le fluor. *Presse méd.* **38**, 1751 (1930 II).
- (8) Cinq années de fluorothérapie. *Semana méd.* **41**, 1273 (1934).
- et J. SCHRAIBER: (1) El contenido en fluor de los humores (sangre, líquido céfaloraquídeo, etc.) del organismo humano en diversos estados patológicos. *Rev. Soc. argent. Biol.* **11**, 43 (1935).
- — (2) Métodos para dosar las pequeñas cantidades de fluor de los líquidos orgánicos humanos (humores, secreciones y excreciones) y los resultados obtenidos en diversos estados patológicos. *Rev. Soc. argent. Biol.* **11**, 525 (1935).
- — (3) Méthode servant à doser les petites quantités de fluor des liquides organiques humains (humeurs, sécrétion et excréctions) et résultats obtenus au cours de divers états pathologiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 816 (1935).
- GOLDSCHMIDT, V. M.: The principles of distribution of chemical elements in minerals and rocks. *J. chem. Soc. Lond.* **1937**, 655.
- GÖHLE, S.: Zur Histologie der Zähne und Kieferknochen bei experimenteller Fluornatriumvergiftung. *Diss. Leipzig* 1938.
- GÖRLITZER, V.: (1) Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Halogenwasserstoffsäuren im Tierexperiment mit besonderer Berücksichtigung der Fluorwasserstoffsäure. *Arch. f. exper. Path.* **165**, 443 (1932).
- (2) Ein neuer Weg zur Behandlung der Thyreotoxikose mit Fluorwasserstoffsäure. *Med. Klin.* **1932 II**, 717.
- GOTTDENKER, F. u. C. J. ROTHBERGER: (1) Über die Wirkung von Natriumfluorid auf das Froschherz. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 24 (1935).
- (2) Über die Wirkung von Natriumfluorid auf das Warmblüterherz. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 38 (1935).
- GOTTLIEB, L. and B. GRANT: Diuretic action of sodium fluoride. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 1293 (1931/32).
- GREENWOOD, D. A., E. A. HEWITT and V. E. NELSON: (1) Effect of fluorine on blood and respiration. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 1037 (1933/34).
- — — (2) The effects of fluorine on respiration, blood pressure, coagulation, and blood calcium and phosphorus in the dog. *J. amer. Vet. med. Assoc.* **86**, 28 (1935).
- — — (3) Effects of fluorides and chlorides of some alkali elements on respiration and blood pressure in dogs. *J. amer. Vet. med. Assoc.* **92**, 532 (1938).
- GRIEBEL, C., A. SCHLOEMER u. H. ZEGLIN: Fluorhaltige, gesundheitsschädliche Aprikosenpulpe. *Z. Unters. Lebensmitt.* **75**, 306 (1938).
- GRÜTZNER, P.: Über chemische Reizung von motorischen Nerven. *Pflügers Arch.* **53**, 83 (1893).
- GUDJONSSON, SK. V.: (1) Kryolitherkrankung. *Ärztli. Sachverst.ztg.* **41**, 155 (1935).
- (2) Fluorosi massiva delle ossa e dei legamenti; intossicazione cronica professionale da fluoro negli uomini. *Med. Industr.* **6**, 355 (1935).
- GWIN, C. M.: The past and present status of fluorine containing insecticides. *J. Econ. Ent.* **26**, 996 (1933).
- HALPIN, J. G. and A. R. LAMB: The effect of ground phosphate rock fed at various levels on the growth of chicks and on egg production. *Poultry Sci.* **11**, 5 (1932).
- HAMAN, K., P. H. PHILLIPS and J. G. HALPIN: The distribution and storage of fluorine in the tissues of the laying hen. *Poultry Sci.* **15**, 154 (1936).
- HARDEN, A.: Fluoride as an impurity in sodium phosphate. *Nature (Lond.)* **134**, 101 (1934).
- HARRIS, H. A.: Glycogen in cartilage. *Nature (Lond.)* **130**, 996 (1932).

- HART, E. B., P. H. PHILLIPS and G. BOHSTEDT: Relation of soil fertilization with superphosphates and rock phosphate to fluorine content of plants and drainage waters. *Amer. J. publ. Health.* **24**, 936 (1934).
- HAUBNER: Die durch Hüttenrauch veranlaßten Krankheiten des Rindviehes im Hüttenrauchsbezirke der Freiburger Hütten. *Arch. Tierheilk.* **4**, 97 (1878).
- HAUCK, H. M.: The effect of fluorine feeding on the storage of vitamin C in rat and guinea pig. *J. agricult. Res.* **49**, 1041 (1934).
- H. STEENBOCK, J. T. LOWE and J. G. HALPIN: Effect of fluorine on growth, calcification and parathyroids in the chicken. *Poultry Sci.* **12**, 242 (1933).
- — and H. T. PARSONS: (1) Is the effect of fluorine on teeth produced through the parathyroid glands? *Amer. J. Physiol.* **103**, 480 (1933).
- — — (2) The effect of the level of calcium intake on the calcification of bones and teeth during fluorine toxicosis. *Amer. J. Physiol.* **103**, 489 (1933).
- HEIDENHAIN, R.: Neue Versuche über die Aufsaugung in Dünndarm. *Pflügers Arch.* **56**, 579 (1894).
- HENNEMANN, W.: Ein weiterer Beitrag zur Fluorese des Rindes. Fütterungsversuche mit Natriumbifluorid und Natriumsilicofluorid. *Diss. Hannover* 1931.
- HENRY, M. u. M. S. BENJAMIN: The fluorine content of some phosphatic materials used as mineral supplements in the feeding of sheep in New South Wales. *Austral. vet. J.* **12**, 8 (1936).
- D'HERELLE, F.: Action du fluorure de sodium sur le bactériophage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 407 (1923).
- HERNLER, F. u. R. PFENINGBERGER: Mikro-Halogenbestimmungen: Fluor und Chlor. *Mikrochem.* **25**, 267 (1938).
- HEWELKE, O.: Beiträge zur Kenntnis des Fluornatriums. *Dtsch. med. Wschr.* **1890 I**, 477.
- HEYDRICH, B.: Eine Massenvergiftung mit Kieselfluoridnatrium. *Z. klin. Med.* **135**, 268 (1938).
- HILLER: Calciumfluoridablagerungen in Organen bei experimenteller Fluorvergiftung. *Diss. Leipzig* 1938. *Zit. nach NIXDORF*.
- HJORT, E.: Undersøkelse over mulig fluorforgiftning blandt aluminiumsarbeidere. *Nord. med. Tidsskr.* **15**, 47 (1938).
- HOFF, F. u. F. MAY: Zur Frage der Hämophilie und des Blutfluors. *Z. klin. Med.* **112**, 558 (1930).
- HORSFORD, E. N.: Über den Fluorgehalt des menschlichen Gehirns. *Liebigs Ann.* **73**, 202 (1869).
- HOSOI, T. u. E. OKURA: Fluorwasserstoff-Badekur und innere Anwendung von Borax bei Basedowscher Krankheit und Hyperthyreoidismus. *Mitt. med. Akad. Kioto.* **22**, 1074 (1938).
- HUPKA, E. u. GÖTZE: Zur Frage der Schädlichkeit des Fluors beim Rinde. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931 II**, 203.
- u. P. LUY: Gehäuftes Auftreten von Osteomalacie unter Weiderindern, verursacht durch Fluorwasserstoffsäure enthaltenden Fabrikrauch. *Arch. Tierheilk.* **60**, 21 (1929).
- JACOBY, M.: (1) Über die Einwirkung des Fluors auf die Urease. *Biochem. Z.* **198**, 163 (1928).
- (2) Über die Einwirkung des Fluors und des Jods auf die Urease. *Biochem. Z.* **214**, 368 (1929).
- JANCKE, O.: Über die Giftigkeit einiger im Pflanzenschutz gebräuchlicher Fluorverbindungen. *Anz. Schädlichk.* **10**, 55, 68 (1934).
- JODLBAUER: Über den Fluorgehalt der Knochen und Zähne. II. *Z. Biol.* **44**, 259 (1903).
- (u. v. STUBENRAUCH): Über den normalen Fluorgehalt der Knochen und Zähne und dessen Beeinflussung durch Fluornatriumfütterung. (Demonstration entsprechender Knochen durch Privatdozent v. STUBENRAUCH.) *Sitzgsber. Ges. Morph. u. Physiol. Münch.* **18** (1902).
- JODLBAUER, A.: Der Kalkverlust im Blute bei Vergiftung mit Oxalaten und Fluoriden. *Arch. f. exper. Path.* **164**, 464 (1931).
- JOHNSON, F. F. and L. FISCHER: A report on fluorides in wine. *Amer. J. Pharmacy* **107**, 512 (1935).

- JOHNSTON-LAVIS, H. J.: On the effects of volcanic action in the production of epidemic diseases in the animal and in the vegetable creation, and in the production of hurricanes and abnormal atmospheric vicissitudes. London 1914.
- JONES, A. T.: The treatment of hydrofluoric acid burns. *J. ind. Hyg.* **21**, 205 (1939).
- KAHLSON, G. u. B. UVNÄS: Zur Theorie der Sensibilisierung für Acetylcholin, zugleich Bericht über eine erregbarkeitssteigernde Wirkung des Fluorids. *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **72**, 215 (1935).
- KARASSIK, V., V. ROCHKOW et O. WINOGRADOWA: Rôle préventif des agents méthémoglobinisants (nitrite de soude) dans l'intoxication par les fluorures. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 807 (1935).
- KASTLE, J. H. and A. S. LOEVENHART: Concerning lipase, the fatsplitting enzyme, and the reversibility of its action. *J. amer. chem. Soc.* **24**, 491 (1900).
- KAUSCH, O.: Flußsäure, Kieselflußsäure und deren Metallsalze. *ENKES Bibliothek Chemie u. Technik*, **24** (1936).
- KAY, H. D.: The phosphatases of mammalian tissues. *Biochemic. J.* **22**, 855 (1928).
- KEMPF, C. A., D. A. GREENWOOD and V. E. NELSON: Studies relating to toxicity of fluorine compounds. *J. Labor. a. clin. Med.* **22**, 1133 (1937).
- KICK, C. H., R. M. BETHKE and B. H. EDGINGTON: Effect of fluorine on the nutrition of swine, with special reference to bone and tooth composition. *J. agricult. Res.* **46**, 1023 (1933).
- — — O. M. WILDER, P. R. RECORD, W. WILDER, T. J. HILL and S. W. CHASE: Fluorine in animal nutrition. *Bull. Ohio agricult. exper. Stat.* **558** (1935).
- — — and P. R. RECORD: Effect of fluorine in the nutrition of the chick. *Poultry Sci.* **12**, 382 (1933).
- KISCH, B.: Die Beeinflussung der Gewebsatmung durch Fluorid. *Biochem. Z.* **273**, 345 (1934).
- KLEMENT, R.: (1) Der Fluorgehalt der Knochen und Zähne. *Naturwiss.* **21**, 662 (1933).
 — (2) Der Fluorgehalt der Knochen und Zähne. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **68**, 2012 (1935).
 — (3) Neue Anschauungen über die anorganische Knochen- und Zahnschubstanz. *Dtsch. Zahn- usw. Heilk.* **5**, 760 (1938).
 — (4) Die anorganische Skelettschubstanz. *Naturwiss.* **26**, 145 (1938).
 — u. G. TRÖMEL: (1) Hydroxylapatit, der Hauptbestandteil der anorganischen Knochen- und Zahnschubstanz. *Hoppe-Seylers Z.* **213**, 263 (1932).
 — — (2) Zusammensetzung und Bildung der anorganischen Knochen- und Zahnschubstanz. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 292.
- KNOUFF, R. A., L. F. EDWARDS, D. W. PRESTON and P. C. KITCHIN: Permeability of placenta to fluoride. *J. dent. Res.* **15**, 291 (1936).
- KOCHMANN, M.: Zur Wertbestimmung des Parathyreoideahormons mittels Natriumfluorid. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1062.
- KONINCK, DE: Notice sur PAULIN-L. C. E. LOUYET. *Annuaire Acad. roy. Belg.* **17**, 120 (1851).
- KÖTZ, A.: Fluor in ABEGGS Handbuch der anorganischen Chemie. Bd. 4, S. 25, Teil 2. Leipzig 1913.
- KRAFT, K.: Beiträge zur Biochemie des Fluors. I. Über den Antagonismus zwischen Fluor und Thyroxin. *Hoppe-Seylers Z.* **245**, 58 (1936).
 — u. R. MAY: Beiträge zur Biochemie des Fluors II. Fluorbestimmungen an Blut und Wässern. *Hoppe-Seylers Z.* **246**, 233 (1937).
- KRASNOW, F. and A. SERLE: Effects of dietary fluorine in rats. *J. dent. Res.* **13**, 239 (1933).
- KÜHNS: *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **6**, 446 (1888).
- LAMB, A. R., P. H. PHILLIPS, E. B. HART and G. BOHSTEDT: Studies on fluorine in the nutrition of the rat. I. Its influence upon growth. *Amer. J. Physiol.* **106**, 350 (1933).
- LANTZ, E. M. and M. C. SMITH: The effect of fluorine on calcium and phosphorus metabolism in albino rats. *Amer. J. Physiol.* **109**, 645 (1934).
- LEAKE, C. D., A. H. DULMES, D. N. TREWEEK and A. S. LOEVENHART: The inhibiting effect of sodium fluoride on hepatic lipase. *Amer. J. Physiol.* **90**, 426 (1929).
 — and G. RITCHIE: A preliminary note on the blood picture in dogs following experimental atrophic gastritis induced by sodium fluoride. *Amer. J. Physiol.* **76**, 234 (1926).
- LEE, H. S.: Studies of the non-protein nitrogen in the blood. I. The influence of fluorine on the non-protein nitrogen of rabbits blood. *J. Chosen med. Assoc.* **26**, 16 (1936).

- LEINATI, L.: Contributo allo studio della fluorosi nei bovini. *Nuovo Ercol.* **42**, 385 (1937).
- LILLEENGEN, K.: Mikroskopisk undersøgelse av benpreparater fra sauer lidende av kronisk fluorforgiftning. (dtscb. Zusammenfassung). *Norsk. Vet.-Tidsskr.* **46**, 68 (1934).
- LIPMANN, F.: (1) Versuche zum Mechanismus der Fluoridwirkung. *Biochem. Z.* **196**, 3 (1928).
 — (2) Weitere Versuche über den Mechanismus der Fluoridhemmung und die Dissoziationskurve des Fluor-Methämoglobins. *Biochem. Z.* **206**, 171 (1929).
 — (3) Über den Tätigkeitsstoffwechsel des fluoridvergifteten Muskels. *Biochem. Z.* **227**, 110 (1930).
- LITZKA, G.: (1) Fluortyrosin. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1568.
 — (2) Über den Einfluß einer kernfluorierten Aminosäure (Fluortyrosin) auf den Kohlehydratstoffwechsel. *Z. exper. Med.* **99**, 518 (1936).
 — (3) Allgemeine biologische Wirkungen einer kernfluorierten Aminosäure (Fluortyrosin). *Arch. f. exper. Path.* **183**, 427 (1936).
 — (4) Die antithyreotische Wirkung des Fluortyrosins. *Arch. f. exper. Path.* **183**, 436 (1936).
- LOCKWOOD, H. C.: Fluorine in food products. *Analyst* **62**, 775 (1937).
- LOEBEL, R. O.: Beiträge zur Atmung und Glykolyse tierischer Gewebe. *Biochem. Z.* **161**, 219 (1925).
- LOEW, O.: (1) Über die Giftwirkung des Fluornatriums auf Pflanzenzellen. *Münch. med. Wschr.* **1892 II**, 587.
 — (2) Über die Giftwirkung von Fluornatrium auf Pflanzen. *Flora (Jena)* **94**, 330 (1905).
- LOEWE, S.: Fluor und Knochensystem. *Schweiz. med. Wschr.* **1934 II**, 1177.
 — and H. SALFELD: „Mottling of enamel“ effected by single fluorine dose. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 1649 (1935).
- LOHMANN, K.: Über die Bildung und Aufspaltung von Phosphorsäureestern in der Muskulatur in Gegenwart von Fluorid, Oxalat, Citrat und Arseniat. I. *Biochem. Z.* **222**, 324 (1930).
- LOWATER, F. and M. M. MURRAY: Chemical composition of teeth V. Spectrographic analysis. *Biochemic. J.* **31**, 837 (1937).
- LUY, P. u. E. THORMÄHLEN: Beitrag zur Fluorose des Rindes. *Arch. Tierheilk.* **64**, 144 (1932).
- LÜTTKE, L.: Über die Entgiftung des Fluors durch Kalzium nebst Bemerkungen über den Mechanismus der Fluorwirkung. *Diss. Halle* 1934.
- MACHLE, W. F.: Normal urinary fluorine excretion and the problem of mottled enamel. *Dent. Cosmos.* **78**, 612 (1936).
 — and K. KITZMILLER: The effects of the inhalation of hydrogen fluoride. II. The response following exposure to low concentration. *J. ind. Hyg.* **17**, 223 (1935).
 — and E. W. SCOTT: The effects of the inhalation of hydrogen fluoride. III. Fluorine storage following exposure to sub-lethal concentrations. *J. ind. Hyg.* **17**, 230 (1935).
 — F. THAMANN, K. KITZMILLER and J. CHOLAK: The effects of inhalation of hydrogen fluoride. I. The response following exposure to high concentrations. *J. ind. Hyg.* **16**, 129 (1934).
- MACINTIRE, W. H., W. M. SHAW and B. ROBINSON: A barium-fluorine study. *Bull. Tenn. agricult. exper. Stat.* **155**, (1935).
- MAGE, J. et G. BATA: Résultat de l'expertise judiciaire sur la cause des accidents survenus dans la Vallée de la Meuse pendant les brouillards de décembre 1930. *Chim. Ind.* **27**, 145 E (1932).
- MAGENTA, M. A.: Action du fluorure de sodium sur la glycémie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 169 (1928).
- MARCONI, S.: Sulla osteopatia da fluoro. *Ortopedia e Traumatologia dell'Apparato Motore*, Nr. 6 (Roma 1930).
- MARCOVITICH, S.: New insecticides for the Mexican bean beetle and other insects. *Bull. Tenn. agricult. exper. Stat.* **131**, 19 (1924).
 — G. A. SHUEY and W. W. STANLEY: Cryolite spray residues and human health. *Bull. Tenn. agricult. exper. Stat.* **162** (1937).
 — and W. W. STANLEY: (1) A comparison of sodium fluoride in the drinking water with similar levels of cryolite in the diet on the fluorine content of the body. *J. Nutrit.* **16**, 173 (1938).
 — — (2) New facts concerning cryolite spray residues. *J. Econ. Ent.* **31**, 480 (1938).

- MARPMANN: Die bakterielle Wirkung des Fluornatriums und der Nachweis desselben in Nahrungsmitteln. *Zbl. Bakter. I.* **25**, 309 (1899).
- MARX, J.: Über die Wirkung des Natriumfluorids auf die experimentelle Osteodystrophie und die Inaktivitätsatrophie. *Beitr. klin. Chir.* **168**, 261 (1938).
- MASAKI, T. and K. MIMURA: Geographical distribution of the „mottled teeth“ in Japan (jap.). *The Shikwa Gakuho.* **36**, 875 (1931).
- MASCHERPA, P. e G. LUSIGNANI: Azione associata del fluoruro di sodio della vitamina D su alcuni componenti chimici delle ossa. *Boll. Soc. Biol. sper.* **11**, 720 (1936).
- MAUMENÉ, E.: (1) Expérience pour déterminer l'action des fluorures sur l'économie animale. *C. r. Acad. Sci. Paris* **39**, 538 (1854).
- (2) Recherches expérimentales sur les causes du goître. *C. r. Acad. Sci. Paris* **62**, 381 (1866).
- MAY, W.: (1) Antagonismus zwischen Jod und Fluor im Organismus. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 790.
- (2) Die Behandlung der Hyperthyreosen einschließlich des schweren genuinen Morbus Basedow mit Fluor. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 562.
- u. E. SCHWARTZ: Die BASEDOW-Behandlung mit Fluor. Vorläufige Mitteilung. *Fortschr. Med.* **50**, 563 (1932).
- MAYRHOFER, A.: Biochemische Studien über das Vorkommen kleiner Mengen von Jod und Fluor im Organismus III. *Biochem. Z.* **295**, 302 (1938).
- C. SCHNEIDER u. A. WASITZKY: Biochemische Studien über das Vorkommen kleiner Mengen von Jod und Fluor im Organismus. II. *Biochem. Z.* **251**, 70 (1932).
- u. A. WASITZKY: Biochemische Studien über das Vorkommen kleiner Mengen von Jod und Fluor im Organismus. I. *Biochem. Z.* **204**, 62 (1929).
- — u. W. KORN: Die Bestimmung kleiner Mengen von Fluor in pflanzlichem und tierischem Material. *Mikrochem.* **20**, 29 (1936).
- MAZÉ, P.: (1) Détermination des éléments minéraux rares nécessaires au développement du maïs. *C. r. Acad. Sci. Paris* **160**, 211 (1915).
- (2) Recherche d'une solution purement minérale capable d'assurer l'évolution complète du maïs cultivé à l'abri des microbes. *Ann. Inst. Pasteur* **33**, 139 (1919).
- MCCAUGHEY, W. J. and W. H. FRY: The microscopic determination of soil-forming minerals. *U. S. Div. Soils Bull.* **91** (1913).
- MCCLURE, F. J.: A review of fluorine and its physiological effects. *Physiologic. Rev.* **13**, 277 (1933).
- and H. H. MITCHELL: (1) The effect of calcium fluoride and phosphate rock on the calcium retention of young growing pigs. *J. agricult. Res.* **42**, 363 (1931).
- (2) The effect of fluorine on the calcium metabolism of albino rats and the composition of the bones. *J. of biol. Chem.* **90**, 297 (1931).
- MCCOLLUM, E. V., N. SIMMONDS, J. E. BECKER and R. W. BUNTING: The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. *J. of biol. Chem.* **63**, 553 (1925).
- MCKAY, F. S.: (1) Mottled enamel, the chemical determination of the discoloration known as the brown stain. *Dent. Cosmos.* **69**, 736 (1927).
- (2) Mottled enamel. Report of an examination of an afflicted district in Italy. *J. dent. Res.* **8**, 353 (1928).
- (3) The present status of the investigation of the causa, and of the geographical distribution of mottled enamel, including a complete bibliography on mottled enamel. *J. dent. Res.* **10**, 561 (1930).
- (4) Mottled enamel. The prevention of its further production through a change of the water supply at Oakley, Ida. *J. amer. dent. Assoc.* **20**, 1137 (1933).
- and G. V. BLACK: An investigation of mottled teeth: An endemic developmental imperfection of the enamel of the teeth, heretofore unknown in the literature of dentistry. *Dent. Cosmos.* **58**, 627 (1916).
- MCNALLY, W. D.: Four deaths caused by sodium fluoride. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 811 (1923).
- MEISNER: Weltmontanstatistik. Bd. 2, 273, 310. Stuttgart 1929.
- MELOCCHI, R.: Denti scritti. *Ann. clin. Odont.* **5**, 72 (1920).
- MEYERHOF, O.: Über die Intermediärvorgänge bei der biologischen Kohlehydratspaltung. *Erg. Enzymforsch.* **4**, 208 (1935).

- MICHAËLIS, L.: Zur Funktion des Elements Fluor im menschlichen Organismus. *Klin. Wschr.* **1935** **I**, 94.
- MILLER, B. F.: Inhibition of experimental dental caries in the rat by fluoride and idoacetic acid. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **39**, 389 (1938).
- MITCHELL, H. S. and L. SCHMIDT: The relation of iron from various sources to nutritional anemia. *J. of biol. Chem.* **70**, 471 (1926).
- MOISSAN, H.: *Le fluor et ses composés.* Paris 1900.
- MØLLER, P. FLEMMING: Chronic fluorine poisoning, seen from the röntgenological standpoint. *Brit. J. Radiol.* **12**, 13 (1939).
- and SK. V. GUDJONSSON: (1) Massive fluorosis of bones and ligaments. *Acta radiol. (Stockh.)* **13**, 269 (1932).
- — (2) Massive Fluorose der Knochen und Bänder (Fluorose bei Kryolitharbeitern). *Reichsarbeitsbl. N. F.* **13**, 265 (1933).
- MONTELIUS, G., MCINTOSH and Y. C. MA: Chemical investigations of mottled enamel and brown stain. *J. dent. Res.* **13**, 73 (1933).
- MORACZEWSKI, W. v.: Über die Enzyme. *Pflügers Arch.* **69**, 32 (1898).
- MORICHINI: (1) Analisi chimica del dente fossile. *Mem. Mat. Fis. Soc. ital. Sci. (Modena)* **10**, I, 166 (1803).
- D.: (2) Analisi dello smalto di un dente fossile di elefante e dei denti umani. *Mem. Mat. Fis. Soc. ital. Sci. (Modena)* **12**, I, 73 (1805).
- MORSE, H. H.: The toxic influence of fluorine in phosphatic fertilizers on the germination of corn. *Soil Sci.* **39**, 177 (1935).
- MORUZZI, G.: Sui rapporti fra la combustione del glucosio e la sua scissione ad acido lattico. — Azione del fluoruro di sodio sulla catalisi da blu di metilene. *Arch. di Sci. biol.* **23**, 50 (1937).
- MUEHLBERGER, C. W.: Toxicity studies of fluorine insecticides. *J. of Pharmacol.* **39**, 246 (1930).
- MUNOZ, J. M.: (1) El fluor del agua y las alteraciones dentarias en la República Argentina. *Rev. Soc. argent. Biol.* **10**, 43 (1934).
- (2) Le fluor de l'eau de boisson et les altérations dentaires. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 456 (1934).
- MURRAY, M. M.: Maternal transference of fluorine. *J. of Physiol.* **87**, 388 (1936).
- NAKANO, T.: A statistical observation of the so-called endemic affections of tooth structures. *Rinsho Shika (English edit.)* **2**, 102 (1933).
- NASSE, O.: Beiträge zur Physiologie der contractilen Substanz. *Pflügers Arch.* **2**, 97 (1869).
- NI, T. G.: Fluorine toxicosis. *J. Clin. Med. (China)* **2**, Nr 3 (1937).
- NICKLÈS, J.: Présence du fluor dans le sang. *C. r. Acad. Sci. Paris* **43**, 885 (1856).
- NICOL, K.: Die Staublunge der Flußspatarbeiter usw. *Veröff. a. d. Gewerbe- u. Konstitutionspathologie*, Bd. 8, 2, 34. Heft. Jena 1933.
- NIXDORF, H.: Histologische Befunde an Knochen bei Fluorvergiftung. *Diss. Leipzig* 1938.
- ÖHNELL, H., G. WESTIN u. A. HJÄRRE: Studien über Skorbut und Fluorose bei Meerschweinchen. *Acta path. scand. (Københ.)* **13**, 1 (1936).
- ONO, N.: Über die Wachstumsbeschleunigung einiger Algen und Pilze durch chemische Reize. *J. Coll. Sci. Imp. Univ. Tokio.* **13**, 141 (1900/01).
- OSBORNE, T. B. and L. B. MENDEL: (1) The relation of growth to the chemical constituents of the diet. *J. of biol. Chem.* **15**, 311 (1913).
- — (2) The inorganic elements in nutrition. *J. of biol. Chem.* **34**, 131 (1918).
- OST, H.: Der Kampf gegen schädliche Industriegase. *Z. angew. Chem.* **20**, 1689 (1907).
- PACHALY, W.: Über Veränderungen der Zähne und Kieferknochen bei experimenteller chronischer Fluorvergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **166**, 1 (1932).
- PAVLOVIC, R. A. et S. B. BOGDANOVIC: Le calcium et le phosphore du serum sanguin chez le lapin après l'intoxication par le fluorure de sodium. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 475 (1932).
- et D. M. TIHOMIROV: Les altérations morphologiques des glandes parathyroides dans l'intoxication expérimentale par le fluorure de sodium chez le lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 497 (1932).
- PEDERSEN, P. O.: Nogle hidtil ukendte Tilfaelde af mottled enamel hos indfødte i Sydvestgrønland. *Tandlaegebl. (dän.)* **1938**, Nr. 4.

- PEIRCE, A. W.: Observations on the toxicity of fluorine for sheep. *Bull. Council Sci. Indust. Res. Austral.* **121** (1938).
- PEIRCE, G.: The compound formed between esterase and sodium fluoride. *J. of biol. Chem.* **16**, 5 (1913/14).
- PHILLIPS, P. H.: (1) Plasma phosphatase in dairy cows suffering from fluorosis. *Science (N. Y.)* **76**, 239 (1932).
- (2) The manifestation of scurvy-like symptoms induced by the ingestion of sodium fluoride. *J. of biol. Chem.* **100**, 79 (1933).
- (3) Effects of sodium fluoride administration upon basal metabolic rate of experimental animals; further studies. *Amer. J. Physiol.* **117**, 155 (1936).
- and C. Y. CHANG: The influence of chronic fluorosis upon vitamin C in certain organs of the rat. *J. of biol. Chem.* **105**, 405 (1934).
- E. H. ENGLISH and E. B. HART: (1) The influence of sodium fluoride upon the basal metabolism of the rat under several experimental conditions. *Amer. J. Physiol.* **113**, 441 (1935).
- — — (2) The augmentation of the toxicity of fluorosis in the chick by feeding desiccated thyroid. *J. Nutrit.* **10**, 399 (1935).
- HALPIN, J. G. and E. B. HART: Influence of chronic fluorine toxicosis in laying hens upon fluorine content of egg and its relation to lipid content of egg yolk. *J. Nutrit.* **10**, 93 (1935).
- and E. B. HART: The effect of organic dietary constituents upon chronic fluorine toxicosis in the rat. *J. of biol. Chem.* **109**, 657 (1935).
- — and G. BOHSTEDT: (1) Chronic toxicosis in dairy cows due to the ingestion of fluorine. *Res. Bull. Wisc. agricult. exper. Sta.* **123**, 30 (1934).
- — — (2) The influence of fluorine ingestion upon the nutritional qualities of milk. *J. of biol. Chem.* **105**, 123 (1934).
- and A. R. LAMB: Histology of certain organs and teeth in chronic toxicosis due to fluorine. *Arch. f. exper. Pathol.* **17**, 169 (1934).
- — E. B. HART and G. BOHSTEDT: Studies on fluorine in the nutrition of the rat. 2. Its influence upon reproduction. *Amer. J. Physiol.* **106**, 356 (1933).
- and F. J. STARE: The distribution of a reducing substance (Vitamin C) in the tissues of fluorine-fed cows. *J. of biol. Chem.* **104**, 351 (1934).
- — and C. A. ELVEHJEM: A study of tissue respiration and certain reducing substances in chronic fluorosis and scurvy in the guinea pig. *J. of biol. Chem.* **106**, 41 (1934).
- PIERGILL, S. B.: I denti scritti ed il servizio militare. *Ann. clin. Odont.* **5**, 69 (1920).
- PIGHINI, G.: (1) Il gozzo endemico e la sua etiologia — in: *Funzioni e disfunzioni tiroidee*. *Publ. Inst. sierot. Milano* **1923**, 41.
- (2) Le nuove ricerche sulla etiologia del gozzo endemico. *Rev. sper. Freniatria* **57** (1933).
- PIGULLA, W.: (1) *Gesundheitsschädigungen durch Kieselfluornatrium*. *Diss. Berlin* 1936.
- (2) *Akute Kieselfluor-Natrium-Vergiftungen*. *Slg. Vergiftgtsfällen* **7**, 21 (1936).
- PILLAI, S. C.: Observations on the mottled condition of human teeth endemic in a certain locality of Nagercoil in Travancore, S. India. *Indian med. Gaz.* **73**, 408 (1938).
- PORTIER, P. et M. DUVAL: Etude du mécanisme par lequel le fluorure de sodium joue le rôle de fixateur physiologique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, 618 (1922).
- PRICE, W. A.: Evidence of a need for fluorine in optimum amounts for plants and animal growth, and bone and tooth development, with threshold for injury. *J. dent. Res.* **12**, 545 (1932).
- PURJESZ, B., L. BERKESSY, KL. GÖNCZI u. M. KOVACS-OSKOLAS: Über die biologische Speicherung der halogenen Elemente in Hühnereiern und im tierischen Organismus. III. Fluor. *Arch. f. exper. Path.* **176**, 578 (1934).
- RABUTEAU, A. P. A.: Etude expérimentale sur les effets physiologiques des fluorures et des composés métalliques en général. *Thèse de Paris* 1867.
- REED, O. E. and C. F. HUFFMAN: The result of a five year mineral feeding investigation with dairy cattle. *Tech. Bull. Michigan agricult. exper. Stat.* **105** (1930).
- REID, E.: The fluorine content of some chinese food materials. *Chin. J. Physiol.* **10**, 259 (1936).
- and R. G. CHENG: The transference of ingested fluorine from parents to offspring. *Chin. J. Physiol.* **12**, 233 (1938).

- REK, L.: Über den Einfluß einiger Fluoride auf den Phosphorspiegel im Blute und auf den gesamten P-Stoffwechsel beim Kaninchen. *Arch. f. exper. Path.* **177**, 343 (1935).
- REYNOLDS, L., K. E. CORRIGAN, H. S. HAYDEN, I. G. MACY and H. A. HUNSCHER: Diffraction studies of the effect of sodium fluoride and parathormone upon the incisors and tibiae of rats. *Amer. J. Roentgenol.* **39**, 103 (1938).
- RICCI, E.: Il fenomeno dei „denti screziati“ in Italia. *Ann. clin. Odont.* **12**, 1029 (1933).
- RIPLEY, L. B.: Sodium fluoride as an insecticide; its possibilities as a locust poison. *Bull. Ent. Res.* **15**, 29 (1924/25).
- ROBISON, R. and A. H. ROSENHEIM: Calcification of hypertrophic cartilage in vitro. *Biochemic. J.* **28**, 684 (1934).
- ROHLM, K.: (1) Fluorose der Schafe auf Island nach Vulkanausbrüchen? *Arch. Tierheil.* **67**, 420 (1934).
- (2) Fluorvergiftung, eine „neue“ Krankheit. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 1425.
- (3) Fluorvergiftung bei Kryolitharbeitern. *Arch. Gewerbepath.* **7**, 255 (1936).
- (4) Über die akute Fluorvergiftung. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **27**, 174 (1936).
- (5) Om aarsagen til taagekatastrofen i Meusedalen december 1930. *Hosp. tid. (dän.)* **79**, 1337 (1936).
- (5) The fog disaster in the Meuse Valley (Belgium), 1930: a fluorine intoxication. *J. ind. Hyg.* **19**, 126 (1937).
- (6) Fluorine intoxication, a clinical-hygienic study. Copenhagen-London: H. K. Lewis 1937.
- (7) Fluorschädigungen. *Arbeitsmedizin H. 7*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1937.
- (8) Fluor und Fluorverbindungen. HEFFTERS Handbuch der experimentellen Pharmakologie Erg.-Bd. 7, S. 1. Berlin: Julius Springer 1938.
- (9) Fluorine compounds. *Occupat. Health*. 1938. (Internat. Lab. Off.)
- (10) Fluorforgiftning ved anvendelse af knogleaske („benmel“) som mineraltilskud (engl. Zusammenfassung). *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **101**, 535 (1939).
- GUTMAN, A. B. and E. B. GUTMAN: Serum phosphatase activity in generalized osteosclerosis due to chronic fluorine intoxication in man. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **37**, 376 (1937).
- RONZANI, E.: Über den Einfluß der Einatmungen von reizenden Gasen der Industrien auf die Schutzkräfte des Organismus gegenüber den infektiösen Krankheiten. *Arch. f. Hyg.* **70**, 217 (1909).
- ROST, E.: (1) Ber. 14. internat. Kongr. Hygiene u. Demographie Berlin 1907. — *Hygiene* **4**, 166 (1908).
- (2) Beiträge zur Toxikologie der Oxalsäure und Oxalate. *J. of Pharmacol.* **29**, 257 (1926).
- (3) Zur Toxikologie der Fluoride. *Arch. Gewerbepath.* **8**, 256 (1937).
- SALM-HORSTMAR: Über die Notwendigkeit des Lithions und des Fluorkaliums zur Fruchtbildung der Gerste. *J. prakt. Chem.* **84**, 140 (1861).
- SCHAFFER, F.: Fluorhaltiger Wein. Bericht des Kantonchemikers des Kantons Bern 1902, 2. Zitiert nach *Z. Unters. Nahrungsmitt. usw.* **6**, 1015 (1903).
- SCHARRER, K. u. W. SCHROPP: Die Wirkung des Fluorions auf Keimung und Jugendwachstum einiger Kulturpflanzen. *Landw. Versuchsstat.* **114**, 203 (1932).
- SCHUEERMANN, H.: Über Flußsäureeinwirkung auf die Haut. *Dermat. Wschr.* **1937 I**, 661.
- SCHLICK, A.: Die Wirkung des Chlorcalciums bei Fluornatriumvergiftung nebst Versuchen über seine Wirkung bei Morphin- und Chlorhydratvergiftung. *Diss. München* 1911.
- SCHMITZ-DUMONT, W.: Versuche über die Einwirkung von Fluorwasserstoff in der Atmosphäre auf Pflanzen. *Tharandt. forstl. Jb.* **46**, 50 (1896).
- SCHOUR, J. and M. M. HOFFMAN: Experimental demonstration of daily apposition of 16 — micra of enamel and dentin in growing mammalian teeth. *J. dent. Res.* **15**, 161 (1935).
- and H. C. PONCHER: Rate of apposition of enamel and dentin measured by effect of acute fluorosis. *Amer. J. Dis. Childr.* **54**, 757 (1937).
- and M. C. SMITH: Mottled teeth: An experimental and histologic analysis. *J. amer. dent. Assoc.* **22**, 796 (1935).
- and S. R. STEADMAN: The growth pattern and daily rhythm of the incisor of the rat. *Anat. Rec.* **63**, 325 (1935).
- SCHÖNEBERGER, G.: Über Fluorvergiftungen. *Diss. Würzburg* 1937.

- SCHUCK, C.: Study of the influence of magnesium and sodium on the activity of fluorides. *J. dent. Res.* **17**, 387 (1938).
- SCHULZ, E.: Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie des Fluors. Diss. Hamburg 1936.
- SCHULZ, H.: Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums und der Flußsäure. *Arch. f. exper. Path.* **25**, 326 (1889).
- SCHWYZER, F.: (1) The pathology of chronic fluorine poisoning. *J. med. Res.*, N. s. **5**, **10**, 301 (1903).
 — (2) Einfluß chronischer Fluorzufuhr auf den Chlor- und Calciumstoffwechsel. *Biochem. Z.* **60**, 32 (1914).
- SEBRELL, W. H., H. T. DEAN, E. ELVOVE and R. P. BREAUX: Changes in the teeth of white rats given water from a mottled enamel area compared with those produced by water containing sodium fluoride. *Publ. Health Rep.* **48**, 437 (1933).
- SEEVERS, M. H. and H. A. BRAUN: Effect of sodium fluoride upon experimental thyreoid poisoning. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **33**, 228 (1935).
- SERTZ, H.: Über die Wirkung von Fluorwasserstoff und Fluorsilizium auf die lebende Pflanze. *Tharandt. forstl. Jb.* **72**, 1 (1921).
- SETTE, N.: Note sur la fluorose. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1094 (1928).
- SHARPLESS, G. R.: Limitation of fluorine toxicosis in rat with aluminum chloride. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 562 (1936).
 — and E. V. MCCOLLUM: Is fluorine an indispensable element in the diet? *J. Nutrit.* **6**, 163 (1933).
- SHEPARD, H. H. and R. H. CARTER: The relative toxicity of some fluorine compounds as stomach insecticides. *J. Econ. Ent.* **26**, 913 (1923).
- SHORTT, H. E., G. R. MCROBERT, T. W. BARNARD and A. S. M. NAYAR: Endemic fluorosis in the Madras Presidency. *Ind. J. med. Res.* **25**, 2, 553 (1937).
 — C. G. PANDIT and T. N. S. RAGHAVACHARI: Endemic fluorosis in the Nellore District of South India. *Indian med. Gaz.* **72**, 396 (1937).
- SIEGFRIED, A.: Ein Beitrag zur Kenntnis des physiologisch-chemischen und pharmakologischen Verhaltens des kieselsauren Natriums, des Kieselfluornatriums und des Fluornatriums. Diss. Rostock 1900. *Arch. int. pharmacodyn. Ther.* **9**, 225 (1901).
- SLAGSVOLD, L.: Fluorforgiftning (Dtsch. u. engl. Zusammenfassung.) *Norsk. Veterinaer-Tidsskr.* **46**, 2 (1934).
- SMITH, H. V. and M. C. SMITH: Bone contact removes fluorine. *Water Works Engin.* **1937** (10. Nov.).
 — — and E. O. FOSTER: Mottled enamel in the Salt River Valley and the fluorine content of the water supplies. *Tech. Bull. agricult. exper. Stat. Arizona* **61** (1936).
- SMITH, M. C.: (1) Effects of fluorine upon rate of eruption of rat incisors, and its correlation with bone development and body growth. *J. dent. Res.* **14**, 139 (1934).
 — (2) Fluorine toxicosis, a public health problem. *Amer. J. Publ. Health* **25**, 696 (1935).
 — (3) Dietary factors in relation to mottled enamel. *J. dent. Res.* **15**, 281 (1936).
 — and E. M. LANTZ: (1) Studies of the metabolism of fluorine. I. The effect of sodium fluorine in the diet upon the chemical composition of the incisors of albino rats. *J. dent. Res.* **12**, 552 (1932).
 — — (2) The concentration of fluorine in drinking water in relation to the occurrence and severity of mottled enamel in human teeth. *J. dent. Res.* **12**, 554 (1932).
 — — (3) Experimental production of mottled enamel. *Tech. Bull. Arizona agricult. exper. Stat.* **45**, 327 (1933).
 — — (4) The effect of the feeding of fluorides upon the chemical composition of the teeth and bones of albino rats. *J. of biol. Chem.* **101**, 677 (1933).
 — — (5) Effect of fluorine upon phosphatase content of plasma, bones and teeth of albino rats. *J. of biol. Chem.* **112**, 303 (1935).
 — — and H. V. SMITH: (1) The cause of mottled enamel, a defect of human teeth. *Tech. Bull. Arizona agricult. exper. Stat.* **32**, 253 (1931).
 — — — (2) The cause of mottled enamel. *Sci. nc> (N. Y.)* **74**, 245 (1931).
 — — — (3) The cause of mottled enamel. *J. dent. Res.* **12**, 149 (1932).
 — — — (4) Further studies in mottled enamel. *J. amer. dent. Assoc.* **22**, 817 (1935).
 — and R. M. LEVERTON: (1) Toxic effects of fluorine compounds on teeth in rats. *J. dent. Res.* **13**, 249 (1933).
 — — (2) Comparative toxicity of fluorine compounds. *Ind. Engin. Chem.* **26**, 761 (1934).

- SMITH, M. C. and H. V. SMITH: The occurrence of mottled enamel on the temporary teeth. *J. amer. dent. Assoc.* **22**, 814 (1935).
- SMITH, R. R.: A study of twenty-four cases of mottled enamel in a fluorine-free-water district. *J. amer. dent. Assoc.* **27**, 1725 (1936).
- SOULMANN, T., O. H. SCHEITTLER and N. C. WETZEL: Studies of chronic intoxications on albino rats. IV. Fluorid, chlorid and calcium (including sodium fluorid, sodium chlorid, „phosphate rock“, calcium phosphate (precipitated) and calcium carbonate (precipitated)). *J. of Pharmacol.* **17**, 197 (1921).
- SONNTAG, G.: Über ein Verfahren zur Bestimmung des Fluorgehalts von Knochen und Zähnen normaler und mit Fluoriden gefütterter Hunde. *Arb. Reichsgesdh.amt* **50**, 307 (1917).
- SPÉDER: (1) L'ostéopétrose généralisée ou „Marmorskelett“ n'est pas une maladie rare. Sa fréquence dans l'intoxication fluorée. *J. Radiol. et Electrol.* **20**, 1 (1936). *J. belge Radiol.* **1936**, Nr 140.
- (2) L'ostéopétrose de la fluorose phosphatique de l'Afrique du Nord. *Bull. Soc. Radiol. méd. France.* März 1936.
- et CHARNOT: Syndromes osseux du type hyperparathyroïdien et du type hypoparathyroïdien provoqués par l'intoxication par les divers sels de fluor et des intoxications universales associées. *Maroc. méd.* **17**, 405 (1937).
- STAS, M. E., L. H. L. KOOLJMAN and J. J. van IJSSEL: Onderzoek naar de aanwezigheid van fluor in het water in Nederland. *Water* **21**, Nr 1 u. 2 (1937).
- STEINKOENIG, L. A.: Relation of fluorine in soils, plants, and animals. *Ind. Engin. Chem.* **11**, 463 (1919).
- STESSEL, T. A.: Der Calciumgehalt des Blutes bei experimentellen Vergiftungen mit Natriumfluorid. *J. Physiol. USSR.* **19**, 1239 (1935).
- STEYN, D. G.: Fluorine poisoning in man and animal. Cape Town 1938. (Cape Times Ltd.)
- STÖHR, R.: Über den Serum-Kalkgehalt bei Hunden bei chronischer NaF-Vergiftung. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 172.
- STORMONT, R. T., F. L. KOZELKA and M. H. SEEVERS: The iodine content of the thyroid following chronic fluoride administration. *J. of Pharmacol.* **57**, 143 (1936).
- STUBENRAUCH, v.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums auf Knochen, speziell den Kieferknochen. *Verh. dtsh. Ges. Chir.* **1904**, **20**, 33. Kongr. Berlin.
- STUBER, B. u. K. LANG: (1) Über das Wesen der Hämophilie. *Z. klin. Med.* **108**, 423 (1928).
- — (2) Untersuchungen zur Lehre von der Blutgerinnung. XXI. Blutgerinnung und Fluorgehalt des Blutes. *Biochem. Z.* **212**, 96 (1929).
- u. M. SANO: Untersuchungen zur Lehre von der Blutgerinnung. VIII. Über die Gerinnungshemmung durch Neutralsalze. *Biochem. Z.* **140**, 42 (1923).
- STUTZER, O.: Die wichtigsten Lagerstätten der „Nicht-Erze“, Bd. 4. Berlin 1932.
- SUGAWA, Y.: (1) Fluorine content in mineral water and its fluctuation. *J. Chosen med. Assoc.* **27**, 65 (1937).
- (2) An etiological investigation of mottled enamel on Sakurasima, Kagosima Prefecture. *J. Chosen med. Assoc.* **28**, 43 (1938).
- SUTRO, C. J.: Changes in the teeth and bone in chronic fluoride poisoning. *Arch. of Path.* **19**, 159 (1935).
- TAMMAN, G.: Über das Vorkommen des Fluors in Organismen. *Hoppe-Seylers Z.* **12**, 322 (1888).
- TAPPEINER, H.: (1) Zur Kenntnis der Wirkung des Fluornatriums. *Arch. f. exper. Path.* **25**, 203 (1889).
- (2) 2. Mitteilung über die Wirkungen des Fluornatriums. *Arch. f. exper. Path.* **27**, 108 (1890).
- TEMPESTINI, O. u. A. CANNAVA: Studi sull'intossicazione da fluoro IV. Ricerche chimiche ed istologiche su denti di animali trattati con fluoruro di sodio solo oppure associato a vitamina D. *Arch. ital. Med. sper.* **11**, 437 (1938).
- THOMAS, J. O., R. H. WILSON and F. DEEDS: Bone phosphatase content in chronic fluorine intoxication. *J. of Pharmacol.* **54**, 160 (1935).
- THOMPSON, T. G. u. H. J. TAYLOR: Determination and occurrence of fluorides in sea water. *Ind. Engin. Chem., Anal. Edit.* **5**, 87 (1933).

- THORMÄHLEN, E.: Beitrag zur Fluorose des Rindes. Fütterungsversuche mit Soda, Ätznatron und Flugstaub. Diss. Hannover 1931.
- DU TOIT, P. J., A. J. MALAN, J. W. GROENEWALD and G. v. D. W. DE KOCK: Studies in mineral metabolism XXVI. The effect of fluorine on pregnant heifers. 18. Rep. Dir. Vet. Services and Animal Indust. Onderstepoort, Pretoria 2, 805 (1932).
- D. B. SMUTS and A. I. MALAN: Studies in mineral metabolism. XXXVI. Fluorine metabolism in rats and bovines. Onderstepoort J. vet. Sci. 8, 359 (1937).
- TOLLE, C. and L. A. MAYNARD: A study of phosphatic limestone as a mineral supplement. Bull. Cornell agricult. exper. Stat. 530 (1931).
- TREADWELL: Zit. nach CRISTIANI (4).
- UCHIYAMA, S.: Influence of stimulating compounds upon the crops under different conditions. Bull. Imp. Centr. agricult. exper. Stat. Japan 1, 37 (1907).
- ULLMANN, F.: Enzyklopädie der technischen Chemie, Bd. 4, S. 27; Bd. 5, S. 403, 752. Berlin-Wien 1930.
- VALJAVEC, M.: Das Blutbild des Kaninchens bei experimenteller Natriumfluoridvergiftung. Z. exper. Med. 85, 382 (1932).
- VELU, H.: (1) Note sur les lésions dentaires observées sur les mammifères de la Haute-Chaouïa. Maroc. Méd. 1922, 107. — Rev. vét. 75, 205 (1923).
- (2) Relations du Darmous et de la nappe phréatique des zones phosphatées. Bull. Acad. vét. France 4, N. s., 1931, 392.
- (3) Dystrophie dentaire des mammifères des zones phosphatées (darmous et fluorose chronique). C. r. Soc. Biol. Paris 108, 750 (1931).
- (4) Le Darmous (ou Dermes). Arch. Inst. Pasteur Algérie 10, 41 (1932).
- (5) Possibilité de l'intoxication fluorique pendant la vie foetale. Bull. Acad. Méd. Paris 110, 799 (1933).
- (6) Rapports entre l'intoxication fluorique et la calcification de la denture de remplacement chez le mouton. C. r. Soc. Biol. Paris 127, 854 (1938).
- et A. CHARNOT: Données nouvelles sur l'étiologie et la pathogénie du Darmous. Bull. Inst. Hyg. Maroc. 1938, No I—II, 5.
- et G. ZOTTNER: Lésions hépatique de la fluorose et de l'intoxication par les eaux phosphatées. C. r. Soc. Biol. Paris 109, 354 (1932).
- VERNON, H. M.: The conditions of tissue respiration III. The action of poisons. J. of Physiol. 39, 149 (1909/10).
- VOLKMANN, J.: Versuche mit Fluornatriumbehandlung bei Knochenbrüchen usw. Bruns' Beitr. 164, 487 (1936).
- VOLTA, A. DALLA: Zur Kenntnis der experimentellen Fluornatriumvergiftung. Dtsch. Z. gerichtl. Med. 3, 242 (1924).
- WALKER, O. J. and E. Y. SPENCER: The occurrence of „mottled enamel“ of teeth in Alberta and its relation to the fluorine content of the water supply. Canad. J. Res. B. 15, 305 (1937).
- WANG, T. H.: Fluorides in Foochow waters and dental defects. J. Chin. Chem. Soc. 4, 172 (1936).
- WEBER, H. H. u. W. E. ENGELHARDT: Über eine Apparatur zur Erzeugung niedriger Staubkonzentrationen von großer Konstanz und eine Methode zur mikrogravimetrischen Staubbestimmung. Anwendung bei der Untersuchung von Stauben aus der Berylliumgewinnung. Zbl. Gewerbehyg. 20, N. F. 10, 41 (1933).
- WEINLAND, G.: Über die chemische Reizung des Flimmerepithels. Pflügers Arch. 58, 105 (1894).
- WESTIN, G.: Die Fluorose der Kiefer und Zähne. Sv. Tandläk.-sällsk. Festskr. Stockholm 1935.
- WICHMANN, H. J. and D. DAHLE: (1) Determinations of small quantities of fluorine. J. Assoc. Off. agricult. Chem. 16, 612 (1933).
- (2) Determination of small quantities of fluorine II. J. Assoc. Off. agricult. Chem. 16, 619 (1933).
- WIELAND, H. u. G. KURTZAHN: Zur Kenntnis der Fluorwirkung. Arch. f. exper. Path. 97, 488 (1923).
- WILLARD, H. H. and O. B. WINTER: Volumetric method for determination of fluorine. Ind. Engin. Chem., Anal. Edit. 5, 7 (1933).

- WILLIAMS, J. L.: Mottled enamel and other studies of normal and pathological conditions of this tissue. *J. dent. Res.* **5**, 117 (1923).
- WILSON, G.: (1) On the solubility of fluoride of calcium in water, and its relation to the occurrence of fluorine in minerals, and in recent and fossil plants and animals. *Trans. roy. Soc. Edinburgh* **16**, 145 (1849).
- (2) On the solubility of fluoride of calcium in water and the relation of this property to the occurrence of that substance in minerals, and in recent and fossil plants and animals. *Proc. roy. Soc. Edinburgh* **2**, 91 (1851).
- WISLICENUS, H.: (1) Resistenz der Fichte gegen saure Rauchgase bei ruhender und bei tätiger Assimilation. *Tharandt. forstl. Jb.* **48**, 152 (1898).
- (2) Zur Beurteilung und Abwehr von Rauchschäden. *Z. angew. Chem.* **14**, 689 (1901).
- WOAKES, E.: The pathogeny and treatment of bronchocele or goitre. *Lancet* **1881 I**, 448.
- WÖBER, A.: Über die Giftwirkung von Arsen-, Antimon- und Fluorverbindungen auf einige Kulturpflanzen. *Z. angew. Bot.* **2**, 161 (1920).
- WOLFF, W. A. and J. T. BAUER: The fluorine content of bone in PAGETS disease (osteitis deformans). *Bull. Ayr. clin. Lab.* **3**, 209 (1938).
- and E. G. KERR: The composition of human bone in chronic fluoride poisoning. *Amer. J. med. Sci.* **195**, 493 (1938).
- WOLTER, S. M., T. N. ABLINA and S. N. KREMNEVA: Investigations into the toxic effect of the fluorine compounds in the phosphate fertilizer industry. (russ., mit dtsh. Zusammenfassung). *Gig. Truda (russ.)* **1935**, Nr 5, 32.
- ZAMBOTTI, V. e F. BRUNETTI: Sul contenuto in fluoro del timo. *Biochimica e Ter. sper.* **24**, 428 (1937).
- ZDAREK, E.: Über die Verteilung des Fluors in den einzelnen Organen des Menschen. *Hoppe-Seylers Z.* **69**, 127 (1910).
- ZELMANOVA, F. G., E. K. FORST and A. I. SHAFIR: On importance of fluorine contents in drinking water. *Hyg. Serv. Sanit. Moscow* **1937**, Nr 4, 3.

Einleitung.

Im Vergleich zu den übrigen Halogenen hat Fluor lange Zeit hindurch einen bescheidenen Platz in der Biologie eingenommen. Das Vorhandensein von Fluor in organischem Material, vor allem Knochen- und Zahngewebe, war schon seit mehr als einem Jahrhundert bekannt und die traditionelle Auffassung hat dem Fluor eine gewisse Bedeutung für die Stärke und Härte des Zahnschmelzes beigemessen. Die akuten toxischen Eigenschaften der Fluorverbindungen kennt man zwar schon seit Ende des vorigen Jahrhunderts, jedoch hat man erst in den letzten 10—15 Jahren Kenntnis von den verschiedenen Arten der weit wichtigeren chronischen Vergiftung erlangt.

Es hat sich gezeigt, daß Fluor ein Grundstoff mit charakteristischen biologischen Wirkungen ist; die Fluorvergiftung birgt eine Menge Probleme in sich. Chronische Vergiftung kann beim Menschen schon bei andauernder täglicher Aufnahme von so geringen Dosen wie rund 0,1 mg Fluor pro Kilogramm Körpergewicht eintreten. Die Vergiftungsmöglichkeiten sind ziemlich zahlreich, da Fluorverbindungen in der Natur verbreitet sind und zu vielerlei Zwecken Verwendung finden. Die häufigste Art der Fluorvergiftung, die Zahnanomalie „Gesprenkelter Schmelz“ (*Mottled enamel*), die in zahlreichen Gebieten von 4 Weltteilen endemisch auftritt, ist eine Folge des Fluorgehalts des Trinkwassers, wenn derselbe etwa 1 mg pro Liter überschreitet. In der Technik, Industrie und Landwirtschaft werden Fluorverbindungen in reichlichem Maße verwendet. Die Weltproduktion an Flußspat beträgt jährlich 2—300000 Tonnen; die Hauptmenge findet beim Reingewinn von Metallen Verwendung. Fluorverbindungen werden im übrigen auch zum Ätzen von Glas, zur Desinfektion, Konservierung

von Lebensmitteln, als Rattengift und Insektenpulver u. a. benutzt. Der in der Natur vorkommende fluorhaltige Phosphorit wird als Kalk- und Phosphorquelle in der Haustierzucht gebraucht. Die neuzeitliche Anwendung von Fluorverbindungen gegen Pflanzenschädlinge hat ein hygienisches Problem geschaffen, das in den Vereinigten Staaten die Herausgabe von gesetzmäßigen Bestimmungen über den zulässigen Gehalt an Fluor im Obst zur Folge hatte; andere Staaten verfolgen mit Interesse die weitere Entwicklung auf diesem Gebiet. Durch den Gebrauch von Superphosphat werden dem Ackerboden jährlich ungefähr 130000 Tonnen Fluor zugeführt. Viele Tausende Tonnen Fluor entströmen jährlich den Fabrikschlotten in Form von äußerst toxischen, flüchtigen Verbindungen, welche nicht nur Schädigungen am Pflanzenwuchs der Umgebung hervorrufen können, sondern auch sekundäre Tiererkrankungen und unter bestimmten Voraussetzungen wahrscheinlich auch akute Vergiftungen bei den Bewohnern der Nachbarschaft. Schließlich können als Folge von Vulkanausbrüchen Massenvergiftungen unter den Pflanzenfressern der Gegend auftreten.

Man wird zugeben müssen, daß die Fluorvergiftung berechtigten Anspruch auf das Interesse hat, das ihr besonders in den letzten 6—7 Jahren entgegengebracht wurde. Die toxischen Eigenschaften des Fluors haben nicht nur Bedeutung für den Kliniker, Toxikologen und Gewerbehgieniker, sondern auch für den Röntgenologen, Zahnarzt, Tierarzt, Entomologen und Techniker.

Einige *historische Daten* mögen von Interesse sein. Fluorhaltige Minerale sind schon seit dem Mittelalter bekannt. Der Name Fluor stammt von der ausgesprochenen Fähigkeit, als *Flux* zu dienen, d. h. das Schmelzen anderer Minerale zu fördern. Dem Nürnberger Künstler SCHWANHARD (1670) werden die ersten Versuche zugeschrieben, mit Hilfe der Dämpfe, die sich bei der Behandlung von Flußspat mit Schwefelsäure entwickeln, Glas geätzt zu haben. SCHEELE stellte im Jahre 1771 erstmalig eine wäßrige Lösung von Fluorwasserstoff her. Die ätzende Wirkung dieser Verbindung auf die Haut wurde von GAY-LUSSAC und THÉNARD beschrieben (1809). DAVY erkannte 1813, daß Flußsäure ein dem Chlor nahestehendes Element enthielt, das er Fluor zu nennen vorschlug. Der Reingewinn des Grundstoffes gelang aber erst MOISSAN (1886).

Der italienische Chemiker MORICHINI (1) wies 1803 das Vorhandensein von Fluor in einem in der Nähe von Rom gefundenen fossilen Elefantenzahn nach. Im Verein mit GAY-LUSSAC stellte MORICHINI (2) später fest, daß Fluor auch in frischen Zähnen bei Tier und Mensch zu finden ist. Dieser Fund erregte großes Aufsehen und bildete den Anlaß zu anhaltenden Streitigkeiten. Um 1850 behandelte der schottische Chemiker GEORGE WILSON neuerlich die Frage auf breiterer Grundlage und erwies die Verbreitung von Fluor in der Natur, nämlich in Quell- und Meerwasser, in Pflanzenasche, sowie in Blut und Milch von Tieren.

Die toxischen Eigenschaften der Fluorverbindungen wurden zum ersten Male 1867 von RABUTEAU in Tierversuchen studiert. Im Jahre 1889 veröffentlichten TAPPEINER und SCHULZ ausführlichere Untersuchungen über die akute experimentelle Vergiftung. BRANDL und TAPPEINER unternahmen es, in einem klassischen Versuch chronische Vergiftung bei einem Hund hervorzurufen (1891). Das Interesse für die Toxikologie des Fluors war in den Jahren 1890 bis 1920 nur gering und wurde bloß durch vereinzelte akute Vergiftungsfälle aufrecht erhalten, sowie durch die gelegentliche Verwendung von Fluorverbindungen

bei der Konservierung von Lebensmitteln und in der Therapie. Die deutschen Forscher v. STUBENRAUCH und ROST (1, 3) verwiesen schon zu Beginn des Jahrhunderts auf die deletäre Wirkung der Fluoride auf das Knochen- und Zahn- gewebe bei chronischer experimenteller Vergiftung, doch wurden diese Untersuchungen nicht eingehender veröffentlicht.

Die Kenntnis von der chronischen Vergiftung hat sich nur langsam entwickelt; daher ist das Bild sozusagen aus Einzelbeobachtungen aus den verschiedensten Teilen der Welt zusammengestellt. Viele der bedeutenderen Arbeiten der letzten Jahre sind außerhalb Europas entstanden; vor allem zeigt man in den Vereinigten Staaten, durch lokale Verhältnisse bedingt, reges Interesse für die Toxikologie des Fluors.

Im Jahre 1912 beobachtete BARTOLUCCI (1) in der Umgebung einer italienischen Superphosphatfabrik eine osteomalacieartige Krankheit und deutete an, daß deren Ätiologie mit dem Fluorgehalt der Abfallsprodukte der Fabrik in Verbindung stehen könnte. Die Beobachtung erregte jedoch damals keine Aufmerksamkeit. Erst als während des Weltkrieges eine ähnliche Krankheit beim Vieh in der Nähe einer Schweizer Aluminiumfabrik endemisch auftrat, bildete dies den Anlaß zu einer Reihe von experimentellen Untersuchungen durch CRISTIANI und Mitarbeiter. Die Tierkrankheit blieb nach wie vor rätselhaft. Im Jahre 1934 beschrieb SLAGSVOLD eine zweifellos chronische Fluorvergiftung an Pflanzenfressern in der Umgebung von norwegischen Aluminiumfabriken; ROHOLM (1) konnte eine auf Island wohlbekannte Krankheit bei den Haustieren, die in der Folge von Vulkanausbrüchen auftritt, als eine Vergiftung mit Fluorverbindungen identifizieren.

McCOLLUM und Mitarbeiter zeigten 1925, daß Ratten, die mit fluorhaltiger Kost gefüttert wurden, eigentümliche degenerative Zahnveränderungen aufwiesen. Eine Zahnanomalie beim Menschen, *Mottled enamel*, deren Vorkommen in Colorado 1916 von BLACK und MCKAY beschrieben wurde, ist, wie sich herausgestellt hat, in mehreren Weltteilen nicht wenig verbreitet. Die Ätiologie war unbekannt, bis CHURCHILL und SMITH, LANTZ und SMITH 1931 nachwiesen, daß die Anomalie einem relativ hohen Gehalt des Trinkwassers an Fluor zugeschrieben werden müsse. Hiervon unabhängig zeigte VELU (2, 3), daß ein in Nordafrika bei Tier und Mensch allgemeines Zahnleiden, *Darmous*, die gleiche Ursache hat.

Seit Ende des vorigen Jahrhunderts ist uns eine Reihe von akuten Vergiftungen mit verschiedenen Fluorverbindungen beim Menschen bekannt. Die massive, chronische, humane Vergiftung wurde 1932 von FLEMMING MØLLER und GUDJONSSON beschrieben, die an Kryolitharbeitern diffuse Osteosklerose feststellten.

Die auf die Rolle des Fluors in der Biologie bezügliche Literatur ist derzeit schon bedeutend und in raschem Zunehmen begriffen; sie ist jedoch schwer zu überblicken, da sie sich auf die verschiedenartigsten Gebiete verteilt. Die übersichtlichen Arbeiten von CHANELES (1930), DEEDS (1933) und McCLURE (1933) sind zum Teil veraltet. Die Monographie von ROHOLM (6) umfaßt das Schrifttum bis Ende 1936. Die Probleme der Fluorvergiftung sind im übrigen vom Standpunkt der Gewerbehygiene (ROHOLM [7, 9]) und der experimentellen Pharmakologie (ROHOLM [8]) aus behandelt worden.

Die Chemie der Fluorverbindungen ist von Interesse für die Auffassung von den Auswirkungen im Organismus. Im Vergleich zu den übrigen Halogenen nimmt Fluor in vieler

Hinsicht eine Sonderstellung ein. Der Grundstoff Fluor, eine gelblich-grüne Gasart (Siedepunkt -187° , Schmelzpunkt -233°), ist das am meisten elektronegative Element und sehr aktiv. Es verbindet sich sehr leicht mit Wasserstoff, selbst im Dunkeln und bei niedrigen Temperaturen, und geht mit fast sämtlichen Metallen eine direkte Verbindung ein. Der freie Grundstoff spielt in pharmakologischer Beziehung keine Rolle, da er Wasser sofort unter Bildung von Fluorwasserstoff (HF) und bei Freimachung von Sauerstoff spaltet. Unter der Wirkung des Fluors im Organismus muß daher die Fluoridwirkung (F^{-}) verstanden werden.

Fluorwasserstoff (HF), eine flüchtige Flüssigkeit (Siedepunkt $19,4^{\circ}$), ist eine sehr aktive Verbindung mit ausgesprochener Lokalwirkung. Das gleiche gilt von der farblosen Gasart Siliciumtetrafluorid (SiF_4), die entsteht, wenn Fluorwasserstoff Quarz angreift; sie wird von Wasser zu Kieselflußsäure hydrolysiert ($3 SiF_4 + 4 H_2O \rightarrow 2 H_2SiF_6 + Si(OH)_4$). Fluorwasserstoff ist eine ziemlich schwache Säure. Die Eigenschaften der Fluoride weichen oft in entscheidender Weise von denen der entsprechenden anderen Halogene ab. So ist z. B. Silberfluorid wasserlöslich, Chlorid, Bromid und Jodid hingegen nicht. Calciumfluorid

Tabelle 1. Löslichkeit einiger Fluorverbindungen in Wasser.

Verbindung	Fluorgehalt in %	Löslichkeit bei $25^{\circ} C$ und je 100 g in g
NaF	45,46	4,210
CaF ₂	48,63	0,0017
Na ₂ SiF ₆	60,57	0,759
K ₂ SiF ₆	51,70	0,176
BaSiF ₆	40,68	0,024
Na ₃ AlF ₆ (Kryolith)	54,26	0,039

ist im Gegensatz zu Chlorid, Bromid und Jodid beinahe unlöslich, ein Umstand, der für den Mechanismus der Fluorwirkung im Organismus Bedeutung hat. Von Wichtigkeit ist auch die ausgeprägte Fähigkeit der Fluoride, komplexe Verbindungen einzugehen. In wäßriger Lösung reagieren die Fluoride in der Regel neutral.

Silicofluoride oder Fluorsilicate sind Salze des Kieselfluorwasserstoffes (H_2SiF_6). Sie sind im allgemeinen leichter löslich als die entsprechenden Fluoride, haben aber im übrigen qualitativ dieselbe toxische Wirkung; ihre Lösun-

gen reagieren sauer, indem Hydrolyse eintritt ($3 M_2SiF_6 + 4 H_2O \rightarrow 6 MF + 2 H_2SiF_6 + Si(OH)_4$). Kryolith (Na_3AlF_6) ist eine farblose, stabile, schwerlösliche Verbindung, die in wäßriger Lösung nicht hydrolysiert wird. Sogar sehr schwerlösliche Fluorverbindungen sind in diesem Falle, chronische Vergiftung hervorzurufen. Organische Fluorverbindungen haben nur geringes toxikologisches Interesse.

Für das Studium der biologischen Bedeutung von Fluor hat das *analytische Problem* keine geringe Rolle gespielt. Die qualitative Bestimmung des Grundstoffes ist relativ leicht. Fluor wird in Kieselflußsäure übergeführt, die ihrerseits durch Krystall- oder Färbereaktion nachgewiesen wird. Die Empfindlichkeitsgrenze liegt in verschiedenen Proben um 1—5 γ . Weit schwieriger gestaltet sich die quantitative Bestimmung von kleinen Mengen Fluor in organischem Material. Die Ergebnisse der älteren Analysen müssen kritisch beurteilt werden, so manche der zahlreich vorliegenden Methoden sind nicht verwendbar. Die letzten Jahre haben verschiedene Methoden gebracht, die sich zum Großteil auf die Beobachtung stützen, daß Zirkoniumverbindungen mit alizarinsulphonsaurem Natrium einen roten Lack ergeben, der durch die Einwirkung von F^{-} im Verhältnis zur vorhandenen Fluormenge gebleicht wird (DE BOER und BASART). Eine verwendbare Methode wurde 1933 von WILLARD und WINTER angegeben. Fluor wird mit Hilfe von Perchlorsäure bei Vorhandensein von Kieselsäure als Kieselfluorwasserstoff (H_2SiF_6) freigemacht und abdestilliert. Die Bestimmung geschieht durch Titrierung mit Thoriumnitrat unter Verwendung von Zirkoniumalizarin als Indicator. Dabei gibt es verschiedene Fehlerquellen, auch werden allerhand Modifikationen angegeben. Es besteht die Möglichkeit, Fluormengen der Größenordnung 10—25 γ zu bestimmen. Eine Übersicht über die Mikromethoden zur Bestimmung von Fluor wurde vor kurzem von HERNLER und PFENINGBERGER gegeben. Die Frage von einer einfachen und verlässlichen Mikromethode kann noch nicht als gelöst angesehen werden.

Vom praktisch-toxikologischen Standpunkt aus lassen sich die *Formen der Fluorvergiftung* in drei Gruppen einteilen:

1. *Lokale Ätzungen* der Haut oder Schleimhäute, die durch Flußsäure, Kieselflußsäure, saure Lösungen ihrer Salze, sowie durch bestimmte gasförmige Fluorverbindungen (HF , SiF_4) hervorgerufen werden können.

2. *Akute resorptive Vergiftung* durch perorale Aufnahme von aufgelösten oder relativ leicht löslichen, oder auch durch Einatmung von luftförmigen Fluorverbindungen.

3. *Chronische resorptive Vergiftung*, die sich in drei klinische Einheiten zerlegen läßt, die ihrerseits wiederum auf verschiedene Weise kombiniert werden können: a) degenerative Zahnveränderungen, b) generalisierte Osteosklerose oder c) ebensolche Osteoporose, von mehr oder weniger ausgesprochenen Allgemeinsymptomen kachektischer Art begleitet. Die chronische Vergiftung wird ferner durch schwerlösliche Verbindungen wie z. B. Kryolith (Na_3AlF_6), Calciumfluorid (CaF_2) und Fluorapatit ($3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaF}_2$) hervorgerufen.

Akute Fluorwirkung.

Eine Reihe von Fluorverbindungen haben starke *lokale Ätzwirkung* auf Haut und Schleimhaut. Es handelt sich dabei wahrscheinlich nicht um eine Säurewirkung, sondern das Agens scheint das nicht dissoziierte HF -Molekül zu sein, das imstande ist, die intakte Epidermis zu durchdringen und auf unbekannt Weise das darunterliegende Gewebe zu schädigen. Lokalwirkung haben daher nicht nur Flußsäure und Kieselflußsäure, sondern sämtliche sauer reagierenden Lösungen von Fluoriden, vor allem Bifluoride und Silicofluoride. Auch Silicofluoride und Fluoride in Substanz können ätzend auf die Schleimhaut einwirken. Das gasförmige Siliciumtetrafluorid (SiF_4) wird durch die Feuchtigkeit der Luft und der Schleimhäute zu Fluorwasserstoff (HF) und Kieselfluorwasserstoff (H_2SiF_6) hydrolysiert.

Die Lokalwirkung der wäßrigen Flußsäure ist in der Technik und im Laboratorium wohlbekannt. Leichte Einwirkung ergibt Rötung und spät eintretende, anhaltende Schmerzen. Bei stärkerer Einwirkung entstehen gelbliche, lederartige Veränderungen der Epidermis und allmählich Destruktion des darunterliegenden Gewebes, so daß sich schmerzhaft, nur langsam heilende Wunden entwickeln. Allgemein ist Blasen- und Pustelbildung, ebenso Eiterung unter den Fingernägeln, die sich ablösen lassen.

Gasförmiger Fluorwasserstoff hat starken Einfluß auf Conjunctiva und die Schleimhäute der Luftwege und ruft Niesen, Tränenfluß, Heiserkeit und Husten hervor. Bei Kaninchen und Meerschweinchen tritt der Tod bei Unruhe und zunehmender Dyspnoe ein. Blutiges Erbrechen und Konvulsionen werden ebenfalls beobachtet. Die leicht zugänglichen Schleimhäute weisen Hyperämie auf, zuweilen Erosionen oder Ulcerationen. In den Lungen stellt man Hyperämie, Blutungen und Ödem, bis zu Bronchopneumonie ausartend, fest. Meerschweinchen sterben nach 6-stündiger Einatmung von 0,025 mg HF pro Liter (RONZANI, MACHLE und Mitarbeiter). Der Fluorwasserstoff muß als eine sehr toxische Gasart bezeichnet werden, teils als Lokalreiz, teils als Gift mit spezifisch resorptiver Wirkung. Siliciumtetrafluorid ähnelt in seiner Wirkung dem Fluorwasserstoff und scheint ebenso toxisch zu sein.

Vergiftungen durch luftförmige Fluorverbindungen werden ziemlich selten beobachtet. Mehrere Chemiker, die sich mit Fluor befaßt haben, sollen an langwierigen Erkrankungen der Luftwege gelitten haben, so z. B. der belgische

Chemiker LOYET, der 32 Jahre alt an einem Lungenleiden starb (DE KONINCK). Es sind verschiedene Fälle bekannt, wo Arbeiter nach der Beeinflussung durch fluorhaltigen Staub oder gasförmige Fluorverbindungen Anzeichen einer akuten oder chronischen Lungenschädigung mit oder ohne Symptomen von resorptiver Fluorvergiftung aufwiesen (WEBER und ENGELHARDT, FROSTAD). Im Jahre 1887 beobachtete CAMERON 2 tödlich verlaufende Fälle von akuter Vergiftung an Superphosphatarbeitern, die gasförmige Fluorverbindungen eingeatmet hatten.

Die rätselhafte *Nebelkatastrophe*, die anfangs *Dezember 1930 im Maastale* in der Nähe von Lüttich (Belgien) eintraf, ist wahrscheinlich eine akute Fluorvergiftung gewesen. Diese Vermutung wurde mehrmals laut; aber erst eine kritische Analyse der Katastrophe auf Grund unserer jetzigen Kenntnis von der Toxikologie des Fluors gibt begründeten Anlaß zu der Annahme, daß die Theorie von der Fluorvergiftung richtig sei (ROHOLM [5], FLURY).

In den Tagen der Katastrophe lag dichter Nebel über großen Teilen von Belgien. Es war kalt und so gut wie kein Wind. Im Verlaufe von 3 Tagen traten im dichtbevölkerten Maastale auf der 20 km langen Strecke zwischen Seraing westlich von Liège und Huy mehrere Tausende Fälle von akuten Lungenerkrankungen auf, die 60 Todesfälle zur Folge hatten. In dieser Gegend finden sich viele Fabriken; das Tal ist 1—2 km breit und ziemlich tief (60—80 m). Der Rauch aus den Fabrikschlotten wurde niedergeschlagen und vermengte sich mit dem Nebel. Die Symptome der Affektionen waren Dyspnoe (asthmatische Anfälle oder Polypnoe), Husten, Expektoration, mehr oder weniger ausgesprochene Heiserkeit und Tränenfluß, Übelkeit und gelegentliches Erbrechen. In den Fällen mit tödlichem Ausgang stellte sich eine akute Schwächung des Kreislaufs mit schnellem und schlechtem Puls, Blässe — seltener Cyanose — im Gesicht und Erweiterung der Herzdämpfung ein. Die erkrankten Personen waren meist ältere Leute oder solche, deren Lunge oder Herz im Vorhinein geschwächt war. Die meisten Todesfälle traten im Laufe von 24 Stunden ein. Bei der Sektion fand man diffuse Hyperämie der Schleimhäute der Luftröhre und der größeren Bronchien. Die mikroskopische Untersuchung zeigte Epitheldesquamation und Zelldegeneration der Schleimhäute; in den Lungen sah man begrenzte Gebiete mit mäßigem Ödem, Blutung und Desquamation des Alveolarepithels. Eine Untersuchungskommission kam zu dem Beschluß, daß das wirksame Agens ein lokalreizender Stoff ohne resorptive Wirkung war. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelte es sich um Schwefeldioxyd (SO_2) oder um Oxydationsprodukte dieser Verbindung (MAGE und BATTÀ, BATTÀ, FIRKET und LECLERC).

Die beobachteten Symptome deuten jedoch auf das Vorhandensein eines sehr toxischen Giftes hin, mit mäßiger Lokalwirkung und ausgesprochener Allgemeinwirkung nach der Resorption. Die Symptome klangen rasch ab, sobald sich die Leute auf die Anhöhen zurückzogen und auf diese Weise außerhalb des Bereiches des Nebels gelangten. Sobald der Nebel sich verzogen hatte, trafen keine weiteren Todesfälle ein, und die Überlebenden waren im Laufe von einigen Tagen wieder geheilt. Von den 27 Fabriken dieser Gegend gehören 15 solchen Industriezweigen an, die entweder fluorhaltige Rohprodukte verarbeiten (Superphosphatfabriken, Zinkhütten), oder die Fluorverbindungen als Zusatz zum Rohmaterial verwenden (Stahlwerke, Eisengießereien, Glasfabriken), mit der Möglichkeit, daß die Abgase luftförmige Fluorverbindungen (SiF_4 , HF) enthalten können. Als Kondensationskeim haben dem Nebel die ungeheuren Mengen von Ruß und Staub gedient, die von den Fabriken abgegeben werden. Die Fluorverbindungen waren in aufgelöstem Zustand in den mikroskopischen Wasserpartikelchen vorhanden, daher in einer äußerst aktiven und leicht resorbierbaren Form. Zwei Umstände beweisen, daß im Maastale beständig luftförmige Fluorverbindungen abgegeben wurden: In einer bestimmten Gegend verloren die Fenster und die elektrischen Glühlampen rascher als gewöhnlich ihren Glanz, und das Vieh erkrankte nach kurzer Weidezeit ernstlich an Knochenleiden. Eine annähernde Berechnung stellte fest, daß die Fluorkonzentration im Maastale in den Tagen der Katastrophe die für den Menschen tödliche Dosis überschritten haben kann.

Die akute perorale Vergiftung mit Fluorverbindungen tritt häufiger auf als allgemein angenommen wird. In den Jahren zwischen 1873 und 1935 wurden insgesamt 112 Fälle von Vergiftung bei Menschen veröffentlicht, wovon 60

tödlich verliefen (ROHOLM [4, 6]). Es ist auch eine Reihe von Vergiftungsfällen bei Tieren bekannt. Die Vergiftungen nehmen an Häufigkeit zu, nur 6 der tödlichen Fälle fallen in die Zeit vor 1918. Am häufigsten handelt es sich um Unfälle, Verwechslungen, wobei Fluoride, die als Rattengift oder Insektenpulver dienen, beim Kochen verwendet oder als Arznei eingenommen werden, u. ä. Es sind eine Reihe von Selbstmorden, sowie etliche Morde und Mordversuche bekannt. Sämtliche Selbstmordfälle hatten den Tod zur Folge, ein Beweis dafür, wie giftig die Fluorverbindungen sind und wie gering der Erfolg der Behandlung ist. Die in Betracht kommenden Verbindungen sind zumeist Natriumsilicofluorid und Natriumfluorid, seltener Flußsäure und Kieselflußsäure, die als Ätz- und Desinfektionsmittel Verwendung finden. Auf Tabelle 2 findet man eine Übersicht über 42 tödlich verlaufene Fälle, von denen mehrere in Deutschland vorkamen. HEYDRICH hat kürzlich eine Massenvergiftung mit Natriumsilicofluorid in Kiel beschrieben, die durch den Genuß von Kuchen entstanden war, bei dessen Zubereitung man irrtümlich Rattengift anstatt des Staubzuckers verwendet hatte; von den 14 vergifteten Personen starben 2.

Das klinische Bild der Vergiftung läßt sich am besten durch ein Beispiel veranschaulichen. FISCHER beschrieb 1922 einen eingehend beobachteten Fall.

Eine Pflegerin nahm irrtümlicherweise etwa 11 g Natriumsilicofluorid ein. Es erfolgte sofort einmaliges Erbrechen, worauf sie sich relativ wohl fühlte. 3 Stunden später zeigte sich ein universeller, urticarieller Ausschlag und gleichzeitig begann andauerndes, teilweise blutiges Erbrechen, Erstickungsgefühle, Bauchschmerzen und Durchfall. Das Erbrechen hörte 7 Stunden nach Beginn der Vergiftung auf. Der Reihe nach folgten nun tetanieähnliche Krämpfe an beiden Händen, flüchtige Augenmuskellähmungen, doppelseitige, schwere Ulnariskontraktur und Lähmung der Streckmuskeln der Hand. Der Tod trat nach 10 Stunden unter Pulsschwäche, Dyspnoe und Krämpfen ein.

Die Symptome sind teils lokale, vom Magen-Darmkanal ausgehend, teils resorptive. Bald nach der peroralen Aufnahme treten Erbrechen, häufig mit Blut, sowie diffuse Bauchschmerzen, oft auch Durchfall, ein. Diese Phänomene sind eine Folge der ausgesprochenen Lokalwirkung der Fluorverbindungen und können bei leichten Fällen die einzigen Symptome bilden. Nach verschiedenen, oft kurzen Intervallen folgen schmerzhafte Krämpfe von tetanieartigem Charakter in den Gliedmaßen, abwechselnd mit lokalisierten Paresen in einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen (z. B. Augenmuskeln). Die Reflexempfindlichkeit ist erhöht. Man beobachtet Sprech- und Schluckbeschwerden, in ausgesprochenen Fällen universelle tonisch-klonische Konvulsionen. Zwischen den Krämpfen tritt ausgesprochene Mattigkeit, von Durst begleitet, ein, ferner Speichelfluß, Schweiß und Temperaturerhöhung. Die Gesichtsfarbe ist blaß-cyanotisch. Das Bewußtsein bleibt oft noch lange ungestört. Schließlich folgt Benommenheit, Dyspnoe und Pulsschwäche, so daß der Tod unter Anzeichen von akuter Kreislaufinsuffizienz eintritt. Die Zeit vor Eintritt des Todes variiert ziemlich stark, am häufigsten sind es 6—10 Stunden, doch kommen ungefähr 2 Stunden auch nicht selten vor. Ein Verlauf von mehr als 12 Stunden dagegen ist ungewöhnlich. Flußsäure und Kieselflußsäure wirken äußerst toxisch, der Tod kann hier schon nach Verlauf von 15—30 Minuten eintreten; ein 2½-jähriges Kind starb sogar schon nach 5 Minuten.

Bei der Sektion findet man akute hämorrhagische Gastroenteritis; die Veränderungen im Magen sind meist konstant. Dazu kommen mehr oder weniger

Tabelle 2. Akute tödliche Fluorvergiftungen 1873—1935.

Jahr	Verfasser	Unglücksfall (U), Selbstmord (S), Mord (M)	Geschlecht u. Alter	Verwendetes Präparat	Fluorverbindung	Dosis ¹ (ungefähr) g	Dauer in Stunden
1873	KING	S	♂ 46	Ätzmittel	HF	14	35/60
1899	Anonym	U	♂ 51	„	HF	1,3—5,2	1
1899	Baldwin	U	♂	Insektenpulver	NaF	10	10—12
1908	ROSNER	U	♂ 37	Desinfektionsmittel	H ₂ SiF ₆	27,5	15/60
1911	HICKEY	U	♀ 10	Insektenpulver	NaF	2—5	1
1917	SPAETH	U	Knabe	Desinfektionsmittel	H ₂ SiF ₆	—	—
1920	KOCKEL und ZIMMERMANN	S	♀ 16	Rattengift	Na ₂ SiF ₆	—	—
1920	„	M	♀ 63	„ ?	—	—	48
1920	„	M	♀ 68	„ ?	—	—	6—10
1921	KRAUSE	U	♂ 13	Desinfektionsmittel	H ₂ SiF ₆	10	rasch
1921	BERG	U	♀ 35	„Buttersalz“	Na ₂ SiF ₆	2—6	9—10
1922	FISCHER	U	♀	—	Na ₂ SiF ₆	11	10
1922	RIECHEN	U	♂	Insektenpulver	—	—	näml. Tag
1923	KURTZAHN	S	♀	Mäusegift	Na ₂ SiF ₆	—	—
1923	MCNALLY	U	♀ 59	Insektenpulver	NaF	—	3 ¹ / ₂
1923	„	U	♀ 45	„	NaF	4—4,5	4
1923	„	U	♀ 36	„	NaF	15—16	3/4
1923	„	S	♂ 19	Rattengift	NaF ?	4—10	—
1923	SOMMELET	U	♂	Insektenpulver	Na ₂ SiF ₆	—	rasch
1924	BIZOT	U	♂	—	NaF	2—5	9
1924	KIPPER	S	♀ 23	Rattengift	NaF	—	wenige
1924	LÜHRIG	U	♂ 57	Insektenpulver	Na ₂ SiF ₆	—	6—7
1924	„	U	♂ 2 ¹ / ₂	Desinfektionsmittel	H ₂ SiF ₆	—	5/60
1925	„	U	♂	Insektenpulver	Na ₂ SiF ₆	1—3	10
1925	DYRENFURTH und KIPPER	U	♀	—	Na ₂ SiF ₆	0,2—0,6	8
1925	RAESTRUP	U	♂ 42	Mäusegift	—	—	10
1925	„	U	♂ 44	„	—	—	6
1926	HUPPERT	S	♂ 57	Ätzmittel	HF	—	1
1926	LÜHRIG	S	♂	Insektenpulver	Na ₂ SiF ₆	—	8
1930	BOCHKOR	S	♀ 15	Ätzmittel	NH ₄ F	—	1 ¹ / ₂
1930	FULLERTON	U	♂ 76	Insektenpulver	NaF	2—5	12
1930	PIETRUSKY	S	♀ 19	Rattengift	—	—	6
1931	ZEYNEK und STARY	S ?	♀	„	Na ₂ SiF ₆	—	<24
1931	SEDLMEYER	S	♀ 21	Mäusegift	Na ₂ SiF ₆	—	3
1932	GELLERSTEDT	S	♂ 49	Rattengift	Na ₂ SiF ₆	0,7—1	3 ¹ / ₂
1932	JECKELN	S	♂ 59	Insektenpulver	Na ₂ SiF ₆	—	4 ¹ / ₂
1933	FLAMM	U	♂ 22	Desinfektionsmittel	H ₂ SiF ₆	—	98
1933	KRAUL	U	♂	Insektenpulver	Na ₂ SiF ₆	6—8	12
1933	SHARKEY und SIMPSON	U	♀ 39	„	NaF	18	7
1933	WEIDEMANN	U	♀ 71	Rattengift ?	—	—	22
1935	MALETZ	U	♂ 41	Insektenpulver	Na ₂ SiF ₆	—	6—7
1935	NEUGEBAUER	S	♀ 24	Rattengift	NaF ?	—	6

¹ Wo nichts anderes angegeben ist, handelt es sich um erwachsene Personen ohne nähere Altersangabe. Die Dosis ist oft ungenau. Ein Kaffeelöffel ist mit 2—5 g (NaF) und 2—6 g (Na₂SiF₆) angegeben, eine Messerspitze mit 0,2—0,6 g. Die genaue Zusammensetzung der Präparate ist oft unbekannt.

ausgeprägte, oft nur mikroskopische Degenerationserscheinungen in den parenchymatösen Organen, zumal den Nieren. In einigen Fällen fiel der guterhaltene Zustand der Leiche auf, sowie der Umstand, daß das Blut nicht koagulierte. Bei Vergiftungen mit Flußsäure beobachtet man oberflächliche Ätzphänomene in Mund, Rachen und Speiseröhre. Es muß betont werden, daß der Sektionsbefund sehr gering, ja sogar negativ sein konnte. Die tödliche Dosis ist in manchen Fällen ziemlich hoch, nämlich 8—18 g Natriumfluorid oder Natriumsilicofluorid. Die kleinste Menge Natriumfluorid, die bei einem erwachsenen Menschen den Tod zur Folge gehabt hat, betrug etwa 4 g (McNALLY). In bezug auf Natriumsilicofluorid liegt die Dosis bedeutend niedriger: 0,7—1 g (GELLERSTEDT, DYRENFURTH und KIPPER). Saurer Mageninhalt fördert die Resorption. Mit Hinblick auf die Toleranz ist die Resorptionsgeschwindigkeit von großer Wichtigkeit. Das Bild der akuten Vergiftung ist weder in klinischer noch in pathologisch-anatomischer Hinsicht pathognomonisch, doch sollten die tetanieähnlichen Symptome die Aufmerksamkeit auf Fluor lenken. Die Diagnose konnte in der Regel erst durch den Nachweis von Fluor im Magen-Darminhalt und den Organen mit Sicherheit gestellt werden. Die Prognose muß im allgemeinen als ungünstig bezeichnet werden; die Sterblichkeit beträgt 50—60%. In therapeutischer Hinsicht darf man sich nur wenig erwarten. Außer der gewöhnlichen Vergiftungsbehandlung (Magenausspülungen usw.) muß man beim Verdacht einer Fluorvergiftung sofort Calcium intravenös verabreichen. Die theoretische Begründung für diese Behandlung wird später noch erwähnt werden (Mechanismus der Fluorvergiftung S. 893). Lokale Ätzschäden werden mit Waschungen mit alkalischer Lösung, MgO-haltiger Salbe und Einspritzung von 10% Ca-Gluconat Sandoz in und unter der beschädigten Hautpartie behandelt (JONES).

Die *akute experimentelle Vergiftung* ist hauptsächlich durch die Arbeiten RABUTEAUS, TAPPEINERS, SCHULTZs und MUEHLBERGERS bekannt geworden. Die Symptome stimmen mit den klinischen Erfahrungen überein: Schwäche, universelle Krämpfe oder Tremor, Erbrechen, Durchfall, Dyspnoe, Speichel- und Tränensekretion, Polyurie. Der Calciumgehalt des Blutes ist verringert (GERSCHMANN, A. JODLBAUER). Die Symptome bleiben sich bei peroraler und parenteraler Eingabe ziemlich gleich. Natriumfluorid und Natriumsilicofluorid sind gleich giftig unter Berücksichtigung des verschiedenen Fluorgehaltes (WIELAND und KURTZAHN). Betreffs der gewöhnlichen, am Laboratorium verwendeten Säugetiere beträgt die kleinste tödliche Dosis 23—90 mg Fluor pro Kilogramm bei peroraler Eingabe. Bei der Sektion findet man hämorrhagische Gastroenteritis mit Neigung zu Nekrosenbildung, akute toxische Nephritis und mehr oder weniger ausgesprochene parenchymatöse Degeneration der Organe (CRZELITZER, SIEGFRIED, DALLA VOLTA). Beim Menschen beobachtete CASARES nach intravenöser Injektion von 0,20—0,26 g NaF Durst, Appetitlosigkeit, Erbrechen, leichte Temperaturerhöhung, Zittern und vorübergehende Unruhe. Schwerlösliche Verbindungen wie Calciumfluorid und Kryolith besitzen nur sehr geringe akute Toxizität. Die schwer zu bestimmende tödliche Dosis bewegt sich um mehrere Gramm Fluor pro Kilogramm (SMITH und LEVERTON [2]).

Eine Reihe von vereinzelt Beobachtungen bestätigen, daß Fluor ein Element mit wichtigen biologischen Eigenschaften ist, indem bei der akuten Vergiftung eine Beeinflussung anderer Gewebe und Funktionen als der schon

erwähnten erfolgt. Durch den Zusatz von 0,15% Alkalifluorid zu Blut in vitro wird die Koagulation aufgehoben (ARTHUR und PAGÉS). Auch in vivo kann dieses Phänomen beobachtet werden, doch nur nach Verabreichung von toxischen oder subletalen Dosen. Mit Methämoglobin geht Fluor eine Verbindung ein, Fluor-Methämoglobin, die ein charakteristisches Spektrum darbietet. Während der ausgesprochenen akuten Vergiftung beobachtet man bei Hunden Fallen des Blutdruckes, Herzdilatation sowie verschiedene Arythmien und Leitungsstörungen (GOTTDENKER und ROTHBERGER). Die charakteristischen fibrillären Zuckungen in der Skelettmuskulatur werden von Muskelsteifheit abgelöst, die in ihrem Verlauf und ihrer Entstehung der Monojodessigsäurestarre äußerst ähnlich ist (LIPMANN [3]). In Versuchen mit Hunden wurde Hyperglykämie und Glykosurie beobachtet (MAGENTA), sowie erhöhte Ausscheidung von Wasser, Chlor und Stickstoff (GOTTLIEB und GRANT). Auf die Zahnbildung übt Fluor einen sehr interessanten Einfluß aus. Eine einzelne subcutane Injektion von Natriumfluorid ruft bei der Ratte die Bildung einer hypoplastischen Schicht von Schmelz und Zahnbein hervor, die sich schon nach 24 Stunden feststellen läßt (SCHOUR und SMITH). Dieses Phänomen wird unter der chronischen experimentellen Vergiftung noch eingehender besprochen (S. 883).

Chronische Fluorvergiftung beim Menschen.

Es sind zwei verschiedene Formen der chronischen Fluorvergiftung beim Menschen bekannt. *Mottled enamel* (Gesprenkelter Schmelz) ist eine auf der ganzen Welt endemisch auftretende Hypoplasie der bleibenden Zähne, hervorgerufen durch einen relativ hohen Fluorgehalt des Wassers, das zum Trinken und Kochen verwendet wird. Der schädliche Faktor übt seine Wirkung während der Zahnbildung, also im Kindesalter aus. Die *generalisierte Osteosklerose*, die man nur an erwachsenen Individuen kennt, entsteht durch jahrelange, regelmäßige Aufnahme von noch größeren Fluormengen. Die Symptome im Knochen- und Zahnsystem können kombiniert sein.

Gesprenkelter Schmelz (*Mottled enamel*).

Ogleich in der älteren Literatur bereits vereinzelt Mitteilungen¹ über eine Zahnanomalie vorkommen, deren charakteristische Merkmale dunkle Flecken des Schmelzes sind, müssen die Arbeiten von BLACK und MCKAY vom Jahre 1916 doch als grundlegend angesehen werden. Sie studierten dieses Zahnleiden in Colorado (USA.), wo es sehr ausgebreitet ist.

Symptome. Die Krankheit oder Anomalie ist auf kleine geographische Gebiete begrenzt und ergreift nur Kinder, die an Ort und Stelle aufgewachsen sind; diese erkranken aber auch oft in großer Zahl. Bloß die bleibenden Zähne werden angegriffen, Milchzähne äußerst selten. Erwachsene, die erst in die

¹ Die älteste Beschreibung habe ich bei dem deutschen Zahnarzt KÜHN (1888) gefunden, welcher kurz die Zahnverhältnisse in einer Familie beschreibt, die aus der Stadt Durango in Mexiko gekommen war. Im Jahre 1901 berichtete der amerikanische Arzt EAGER, der in Neapel Auswanderer untersuchte, über die charakteristische dunkle Färbung des Schmelzes bei der Bevölkerung aus bestimmten Stadtvierteln (*denti di Chiaie*). Eine Untersuchung MCKAYS (2) im Jahre 1927 stellte fest, daß das Zahnleiden nach einer Abänderung der Wasserversorgung in Neapel verschwunden war. Aus Colorado, wo diese Anomalie ausgebreitet ist, lieferte FYNX 1910 eine Beschreibung.

Gegend übersiedeln, entgehen der Krankheit. In der Hauptsache behalten die Zähne ihre Form. Die Veränderungen sind zweierlei Art, die man von einander unterscheiden muß (Abb. 1). Einerseits verliert der Schmelz fleckenweise

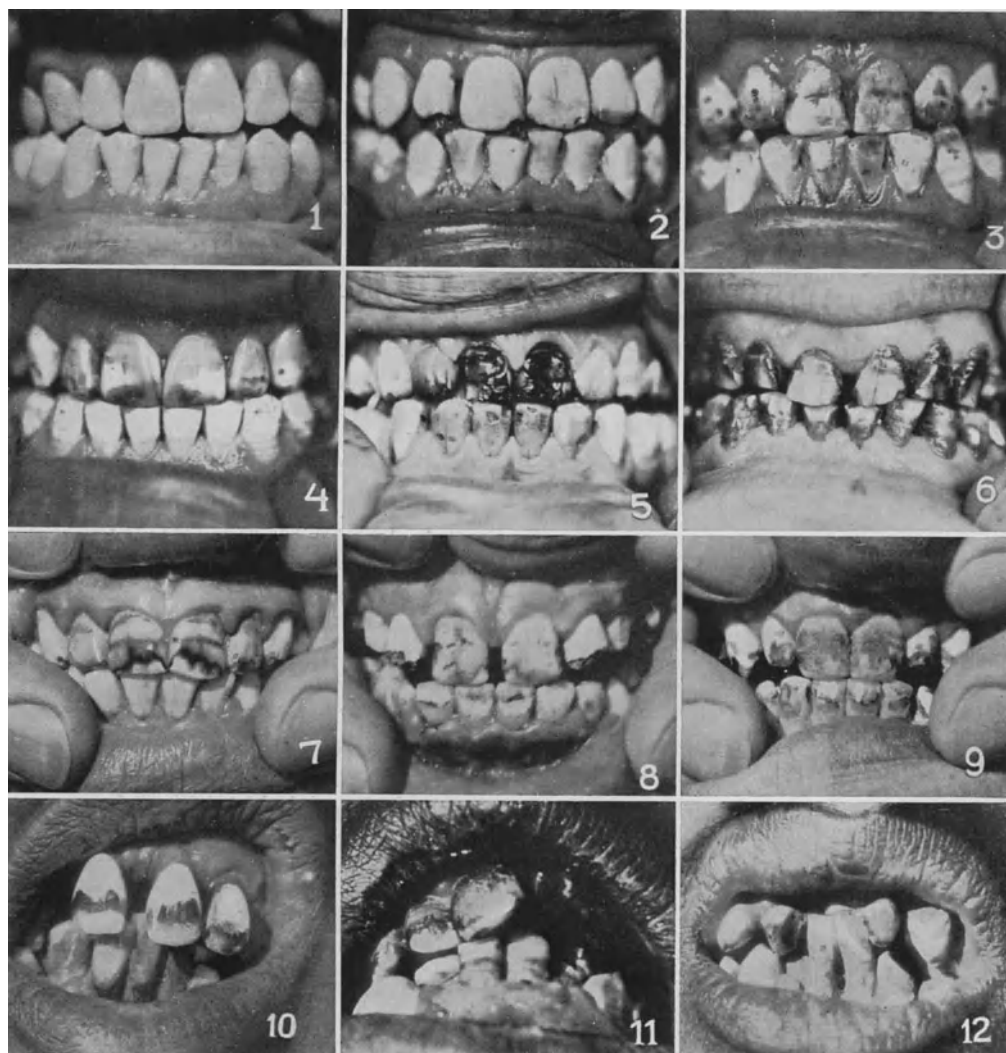


Abb. 1. Verschiedene Typen von „Gesprenkelte Zähne“. 1. Normales Gebiß. 2. Trüber, kreidiger Schmelz ohne Pigmentierung. 3.—7. und 10. Pigmentierung in verschiedenen Graden, punktförmig, gefleckt oder diffus. 8. und 9. Korrodierter Schmelz. 11. und 12. Anomalien der Größe, Form und Stellung. 2.—6. Dientes veteados (Argentinien). 7.—9. Mottled teeth (Verein. Staaten). 10.—12. Darmous (Nordafrika). [Wiedergabe mit Genehmigung der Herren Dr. CHANELES, Revista Odontológica 1932 (1—6), Dr. MCKAY, Public Health Reports 1930 (7—9), und Drs. GAUD, CHARNOT und LANGLAIS, Bulletin de l'Institut d'Hygiène de Maroc 1934 (10—12)].

oder mehr diffus seine normale Transluszenz und wird unklar, weißlich, von einem Ton, der an Kreide oder ungeglättetes Papier erinnert. Diese Veränderung zeigt sich schon beim Durchbruch des Zahnes und wird als *mottling* bezeichnet. Andererseits wird nach dem Durchbruch im defekten Schmelz eine dunkle

pigmentartige Substanz abgelagert (*brownin*). Die Farbe kann von verschiedener Intensität sein, gelb bis rotbraun und schwarz. Die gefärbten Stellen sind in unregelmäßigen Flecken oder regelmäßigeren Querstreifen angeordnet (*stained*) und vornehmlich an den labialen Flächen der Vorder- und Eckzähne, also den dem Lichte ausgesetzten Teilen, lokalisiert. Die Ausbreitung der Veränderungen innerhalb eines Gebisses hängt von der Dauer der Einwirkung des schädlichen Faktors ab. Da die bleibenden Zähne in einer bestimmten Reihenfolge in der Zeit von der Geburt bis zum 12.—14. Lebensjahr verkalken, läßt sich auf Grund der Ausbreitung der Anomalie schließen, wie lange die schädliche Einwirkung angedauert hat. Beide Geschlechter und alle Rassen scheinen gleich empfänglich zu sein. Sporadische Fälle lassen sich nicht leicht von Hypoplasien anderen Ursprungs unterscheiden, ebensowenig leichte Fälle.

Caries scheint bei den mäßig angegriffenen Zähnen nicht besonders häufig zu sein; es wird sogar eine relative Immunität gegen Caries genannt (s. S. 904). Doch soll der Schmelz brüchiger als normal sein und die Plomben schlecht halten. Die Oberfläche des Schmelzes kann Unregelmäßigkeiten aufweisen, die teils auf lokalisierten Hypoplasien beruhen (*pits*), teils geradezu durch Korrosion des Schmelzes verursacht werden. In Nordafrika, wo VELU einen identischen Zustand (*Darmous*), der in gewissen Gegenden besonders bei den Eingeborenen häufig ist, beschrieben hat, sind die Veränderungen oft schwererer Art (GAUD, CHARNOT und LANGLAIS). Der Durchbruch der Zähne kann verzögert sein, die bleibenden Zähne können an Größe, Form und Stellung vom Normalen bedeutend abweichen. Die Zähne sind wenig widerstandsfähig und werden abnorm rasch abgenutzt. Es können Schmerzen beim Kauen und unter dem Einfluß von Kälte entstehen. Gingivitis und Zahnsteinablagerungen sind häufig.

Histopathologie. Nach den Untersuchungen BLACKs rührt die unklare, kreibige Farbe von einem Mangel an Ablagerung von Interprismalsubstanz im äußeren Drittel bis Viertel des Schmelzes her. WILLIAMS hat gezeigt, daß die Schmelzprismen bei schwereren Fällen ihre Form ändern und schlecht verkalken. Auch das Zahnbein verkalkt unvollständig (BEUST, AINSWORTH). Nach ERAUSQUIN ist der pathologische Schmelz abnorm permeabel. Die histologischen Veränderungen unterscheiden sich nicht von jenen, die man bei anderen Formen von Hypoplasie des Schmelzes und Zahnbeins beobachten kann. Das dunkle Pigment, das im defekten Schmelz abgelagert wird, ist unbekannter Natur. MCKAY (1) stellte einen Gehalt an Mangan darin fest. MONTELIUS, MCINTOSH und MA haben den Schmelz analysiert und in bezug auf organisches Gewebe, Calcium, Phosphor und Eisen Werte innerhalb der normalen Grenzen gefunden. Das Verhalten des Pigments bei der Verbrennung deutet darauf hin, daß es organischer Beschaffenheit ist. Es läßt sich durch verschiedene Oxydationsmittel bleichen, jedoch nicht dauernd; eine effektive Behandlung ist nicht bekannt.

Ätiologie. Bei den Untersuchungen von BLACK und MCKAY war die populäre Auffassung die, daß die Anomalie in Verbindung mit dem Trinkwasser stehe, zumal aus artesischen Bohrungen. Wo die Wasserversorgung geändert wurde, konnte man die weitere Entwicklung der Anomalie in einer betroffenen Gegend verhindern (MCKAY [4]). Analysen des Wassers boten jedoch nichts Auffallendes dar. MCKAY hat sich in einer Reihe von Arbeiten mit diesen Umständen befaßt, doch blieb die Ursache nach wie vor im Dunkeln und gab Anlaß zu einer Reihe von unhaltbaren Hypothesen.

Die Forschungen der späteren Jahre brachten die Lösung. PETREY entdeckte mittels spektrographischer Untersuchung das Vorhandensein von Fluoriden im Trinkwasser in Bauxite, Arkansas, wo gesprenkelter Schmelz endemisch ist. Dadurch angeregt, untersuchte CHURCHILL 1931 eine Reihe von Trinkwasserproben aus verschiedenen Orten der Vereinigten Staaten und konnte nachweisen, daß der Fluorgehalt sich bis zu einem gewissen Grad parallel zur Verbreitung der Zahnanomalie verhielt. Ohne Kenntnis von dieser Entdeckung zu haben, riefen M. C. SMITH, LANTZ und H. V. SMITH zum gleichen Zeitpunkt experimentell einen Zustand hervor, der gesprenkeltem Schmelz Zug für Zug gleicht, indem sie Ratten konzentriertes Trinkwasser aus einer verseuchten Gegend verabreichten. Sie machten ferner darauf aufmerksam, daß die Zahnveränderungen identisch waren mit jenen, die McCOLLUM und Mitarbeiter seinerzeit an den Schneidezähnen von Ratten beschrieben hatten, die auf eine natriumfluoridhaltige Diät gesetzt waren. In bezug auf das in Nordafrika bekannte Zahnleiden war VELU (2, 3) schon zum gleichen Ergebnis gelangt. GAUD, CHARNOT und LANGLAIS haben seither nachgewiesen, daß es in Nordafrika weniger die eigentliche Fluorkonzentration ist, die

eine Rolle spielt, als vielmehr der Fluorgehalt der im Wasser aufgeschlemmten Bestandteile, sowie des Staubes auf den Pflanzen und der Pflanzen selbst.

Reiche Erfahrungen aus den Vereinigten Staaten liefern den Beweis, daß die niedrigste Fluorkonzentration im Trinkwasser, wodurch gesprenkelter Schmelz hervorgerufen wird, sich um 1 mg pro Liter oder etwas darunter bewegt. Die Häufigkeit und der Grad der Veränderungen variieren bei der Bevölkerung genau im Verhältnis zur Fluorkonzentration des Trinkwassers (Abb. 2). Je nach dem Grad der Zahnläsion wird gewöhnlich eine Einteilung in eine Reihe von Typen vorgenommen; mittelschwere bis schwere Veränderungen treten dort auf, wo das Trinkwasser 2,5 mg oder mehr Fluor pro Liter enthält. Wie DEAN und ELVOVE (1, 2, 3) gezeigt haben, muß beim Studium der Epidemiologie der Krankheit auf eine ganze Reihe von Faktoren Rücksicht genommen werden¹. Die jüngsten Erfahrungen deuten darauf hin, daß die Grenzkonzentration tiefer als 1 mg Fluor pro Liter angesetzt werden muß, zumal in Gegenden mit trockenem warmen Klima, das reichlichere Wasseraufnahme zur Folge hat. PILLAI hat ziemlich schwere Zahnveränderungen in einer Gegend Indiens beobachtet, wo das Trinkwasser 0,4—0,5 mg Fluor pro Liter enthielt; SUGAWA hat gesprenkelte

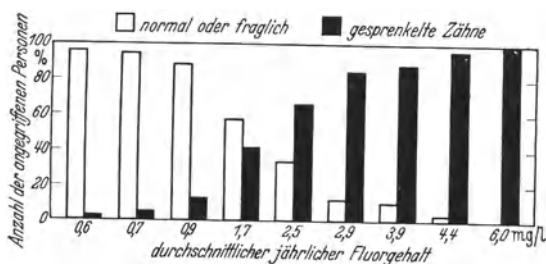


Abb. 2. Das Verhältnis zwischen der Fluorkonzentration des Trinkwassers und der Häufigkeit der „Gesprenkelten Zähne“ (nach DEAN, 1936).

Die jüngsten Erfahrungen deuten darauf hin, daß die Grenzkonzentration tiefer als 1 mg Fluor pro Liter angesetzt werden muß, zumal in Gegenden mit trockenem warmen Klima, das reichlichere Wasseraufnahme zur Folge hat. PILLAI hat ziemlich schwere Zahnveränderungen in einer Gegend Indiens beobachtet, wo das Trinkwasser 0,4—0,5 mg Fluor pro Liter enthielt; SUGAWA hat gesprenkelte

¹ DEAN (2) teilte die Zahnveränderungen in folgende Grade ein: fraglich, sehr leicht, leicht, mäßig, mäßig schwer und schwer. Nach DEAN und ELVOVE (2) ist das Trinkwasser verwendbar, wenn weniger als 10% der Kinder in der betreffenden Gegend sehr leichte oder ausgesprochenere Typen von gesprenkeltem Schmelz aufweisen (negativer *mottled enamel index*). Bei dieser Grenzkonzentration, die sich um 0,9 mg Fluor pro Liter bewegt, bieten ungefähr 20% der Kinder fragliche Schmelzveränderungen dar. Da der Fluorgehalt des Wassers im Laufe des Jahres sehr verschieden sein kann, ist es geboten, monatliche Analysen vorzunehmen und die durchschnittliche Fluorkonzentration anzuwenden.

Zähne bei einer Fluorkonzentration von ungefähr 0,3 mg pro Liter gefunden. Vielleicht kommt gesprenkelter Schmelz in Gebieten endemisch vor, wo es *nicht* möglich ist, einen erhöhten Fluorgehalt des Trinkwassers nachzuweisen (RICCI, R. R. SMITH).

Pathogenese. Die Zahnveränderungen beruhen auf dem Umstand, daß die formativen Zellen des Zahnorgans, Ameloblasten und Odontoblasten, der toxischen Wirkung des Fluors gegenüber äußerst empfindlich sind. Ein Gehalt von 1 mg Fluor pro Liter Trinkwasser entspricht einer durchschnittlichen täglichen Aufnahme von ungefähr 0,1 mg Fluor pro Kilogramm bei einem Kind in dem Zeitraum, in dem die bleibenden Zähne verkalken. Eine so geringe Dosis Fluor hat, soviel man weiß, keinen anderen schädlichen Einfluß auf den Organismus. Fluor stört wahrscheinlich die enzymatischen Prozesse, worunter die Zahnverkalkung stattfindet (s. S. 896). Damit die charakteristischen Zahnveränderungen sich entwickeln können ist es notwendig, daß das Kind das ganze Jahr hindurch *ständig* Fluor aufnimmt. Wird die Fluoraufnahme mehr als einen Monat hindurch unterbrochen, dann können Zähne und Zahnabschnitte, die zu diesem Zeitpunkt verkalken, normalen Schmelz haben. Es findet keine Nachwirkung statt. In der Praxis rechnet man damit, daß Kinder nur in der Periode von ihrer Geburt bis zum 8. Lebensjahr empfänglich sind, indem keine Rücksicht auf die 3. Molaren genommen wird, die erst später verkalken. Nach ERAUSQUIN sind Kinder vom 3. bis zum 5. Lebensjahr besonders empfänglich. Die Zahnläsion ist irreparabel, da im fertiggebildeten Schmelz kein Stoffwechsel stattfindet. Leichte Veränderungen müssen eher als Defekt oder Dystrophie charakterisiert werden, als wie ein eigentlicher krankhafter Zustand. Von praktischer Bedeutung ist der Umstand, daß die schädliche Wirkung des Fluors auf die Zahnbildung erst viel später erkannt werden kann, nämlich bis der Durchbruch stattfindet. Da die Milchzähne in der Regel nicht angegriffen werden, muß also die Placenta als Filter dienen. Wo der Fluorgehalt des Trinkwassers ein besonders hoher ist (10 mg oder mehr pro Liter), können die ersten Zähne auch in Mitleidenschaft gezogen sein (M. C. SMITH und H. V. SMITH, SHORTT und Mitarbeiter). Der trübe, hypoplastische Schmelz ist das Ergebnis des primären Fluoreffekts; die Pigmentierung ist sekundär und erfolgt von außen. Daß die Dunkelfärbung des Schmelzes vor allem an den sichtbaren Teilen der Zähne lokalisiert ist, könnte darauf schließen lassen, daß das Licht bei der Bildung des Pigments eine Rolle spielt. Experimentell wirkt Fluor im Trinkwasser mehr toxisch als die gleiche Menge mit der Nahrung verabreicht (MARCOVITCH). Der Gehalt der Kost an Mineralen und Vitaminen hat keinen nennenswerten Einfluß auf das Vorkommen der Zahnläsion. Die Kenntnis von den Faktoren, welche die Fluorwirkung beeinflussen, ist noch unvollständig.

Vorkommen. Seitdem gesprenkelter Schmelz im Jahre 1916 beschrieben worden ist, hat man dieses Zahnleiden in zahlreichen Ländern auf der ganzen Welt erkannt (Abb. 3). Es wird auf englisch außer *mottled enamel* auch *mottled teeth* oder einfach *mottling* genannt, ferner *darmous* (Nordafrika), *dientes veteados* oder *manchados* (Argentinien), *denti scritti*, *screziati* oder *macchiati* (Italien) und *émail tacheté* (Frankreich). In den Vereinigten Staaten gelang es 1936 DEAN (4) 335 endemische Gebiete, die auf 25 Staaten verteilt waren, zu verzeichnen; 86% dieser Gebiete liegen westlich des Mississippiflusses. Texas ist der

am meisten heimgesuchte Staat, aber auch in Colorado, Süd-Dakota und Arizona bildet das Zahnleiden ein ernstliches Problem in der öffentlichen Hygiene. Außerhalb der Vereinigten Staaten kommen gesprenkelte Zähne hauptsächlich in Argentinien vor, von wo über ungefähr 175 endemische Gebiete berichtet wird (CHANELES [3], MUNOZ [1], ERAUSQUIN). Auch aus anderen Staaten Südamerikas ist die Anomalie rapportiert¹. In Amerika wurde das Leiden noch in Mexiko, auf Barbados und den Bahamainseln erkannt (McKAY [3]), vor kurzem auch in Kanada (WALKER und SPENCER). In Afrika begegnet man der Krankheit in gewissen Gegenden von Algier, Tunis und Marokko (VELU [4]), voraussichtlich auch in Südafrika¹ (BROWN), auf der Halbinsel Sinai, ferner auf den



Abb. 3. Geographische Verteilung der „Gesprenkelten Zähne“ (endemischen Fluorose). ● Einmaliges oder öfteres Vorkommen in einem Land oder größeren Gebiet innerhalb eines Staates. Es ist sowohl sicheres als noch nicht endgültig entschiedenes Vorkommen angegeben. ■ Sporadische Fälle, nicht durch den Gebrauch von fluorhaltigem Trinkwasser verursacht (Kopenhagen, Südwestgrönland).

Azoren und den Cap Verdischen Inseln (McKAY [3]). Das Leiden wurde an mehreren Orten in Japan (MASAKI und MIMURA, NAKANO, SUGAWA) und China (Ni) beobachtet, kürzlich auch in Indien (SHORTT und Mitarbeiter, PILLAI) und wahrscheinlich auf Java¹. Über das Vorkommen in Europa finden sich nur vereinzelte Mitteilungen vor. Man kennt die Anomalie in begrenzten Gebieten von Italien (RICCI), England (AINSWORTH), möglicherweise Holland (McKAY [3]) und Spanien¹. Es ist anzunehmen, daß das Zahnleiden auch in Europa mehr verbreitet ist, als man derzeit weiß. Obwohl gesprenkelter Schmelz in der Regel eine „water born“ Krankheit ist, gibt es doch Ausnahmen. In Nordafrika spielt fluorhaltiger Staub eine entscheidende Rolle (GAUD, CHARNOT, und LANGLAIS). Sporadische Fälle, vermutlich hervorgerufen durch den Übertritt von Fluor mit der Milch von Müttern, die Fluor in Staubform aufgenommen hatten, wurden in Dänemark (BRINCH und ROHOLM) und Südwestgrönland (PEDERSEN) beobachtet.

¹ Private Mitteilungen von den Herren Dr. S. W. DAMON (Buenos Aires), Dr. H. MAUGHAN BROWN (Cape Town), Prof. D. G. STEYN (Onderstepoort), E. W. HABLÜTZEL (Soebang, Java) und Dr. F. S. McKAY (New York).

Osteosklerose.

Die Kenntnis von dieser Form der Fluorvergiftung ist neueren Datums. In einer Kopenhagener Fabrik, wo unter Staubentwicklung Kryolith (Na_3AlF_6) gereinigt und vermahlen wird, fanden FLEMMING MØLLER und GUDJONSSON 1932 bei der röntgenologischen Untersuchung von Arbeitern eine bis dahin noch unbekannte Art der Osteosklerose. ROHOLM (2, 6) hat danach dieses Leiden, das eine Fluorvergiftung darstellt, eingehender studiert.

Durch die Arbeit im Staube werden akute Symptome hervorgerufen, vor allem Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, die jedoch verhältnismäßig



Abb. 4. Röntgenbild des Beckens eines Kryolitharbeiters, 55 Jahre alt, 25 Jahre beschäftigt. Osteosklerose 3. Phase: stark diffuse Verdichtung, unregelmäßige und unscharfe Konturen, Bänderverkalkungen.

nur wenig stören, da sich die Leute daran gewöhnen. In bezug auf chronische Symptome klagten die Arbeiter über eine leichte Funktionsdyspnoe, Steifheit, Schmerzen rheumatischer Natur und Obstipation. Im Röntgenbilde fand man bei 57 von 68 männlichen und weiblichen Arbeitern, also bei 86,8%, die charakteristische Sklerose, die sämtliche Knochen des Organismus angreift, vornehmlich aber die zentralen, spongiösen (Wirbelsäule, Becken, Rippen). Die Sklerose ist durch Verdichtung und Verwischung der normalen trabekulären Struktur gekennzeichnet, ebenso durch periostale Ablagerungen, Verengungen des Markraumes und in ausgesprochenen Fällen durch Verkalkung der Bänder. In deutlichen Fällen ist das röntgenologische Bild der Fluorsklerose pathognomonisch, vom Bilde anderer diffuser Knochensklerosen abweichend. Die Intensität der Sklerose ermöglicht es, auf der Platte drei Phasen ein und desselben Prozesses zu unterscheiden, die ohne scharfe Grenzen ineinander übergehen (Abb. 4—7).

1. Phase. Im Becken und der Wirbelsäule, nicht aber an anderen Stellen, ist die schattenbildende Fähigkeit des Knochens ein wenig erhöht. Die Knochenbalken sind grob, unscharf, stark gezeichnet. Das Negativ hat eine charakteristische, zu gleicher Zeit mehr hervortretende und verschwommene Zeichnung.



Abb. 5.

Abb. 5. Röntgenbild einer Columna lumbalis. Derselbe Kryolitharbeiter wie auf Abb. 4. Osteosklerose 3. Phase. schwere, brückenförmige Bänderverkalkungen.

2. Phase. Die Balkenzeichnung ist noch verschwommener und der Knochen gibt auf mehr oder weniger ausgebreiteten Gebieten einen diffusen, strukturlosen Schatten. Das Negativ macht auf den ersten Blick den Eindruck, als wäre es zu wenig exponiert. Die Knochenkontur ist uneben und ziemlich unscharf. Die Veränderungen treten am stärksten im Becken und der Wirbelsäule hervor, sind aber auch in den Rippen und den Gliederknochen zu bemerken, deren Markraum in der Regel leicht verengert ist.



Abb. 6.

Abb. 6. Röntgenbild von COSTA X—XII, linke Seite, dicht an Columna. Derselbe Kryolitharbeiter wie auf Abb. 4 und 5. Unregelmäßige, nadelförmige Verkalkungen der Muskelansätze.

In der Wirbelsäule treten beginnende oder moderate Bänderverkalkungen auf, die an Spondylitis deformans erinnern.

3. Phase. Auf dem Negativ tritt der Knochen als ein mehr oder weniger diffuser, dichter, marmorweißer Schatten hervor, in dem sich keine Einzelheiten herausdifferenzieren lassen, selbst nicht bei einer Verlängerung der Exponierungszeit und Erhöhung der Spannung. Die Veränderungen sind stets am auffallendsten in den zentralen, spongiosen Knochen. Die Struktur der Gliederknochen erinnert an die 1. oder 2. Phase. Auch der Schädel ist angegriffen, doch ist keine Verkleinerung der pneumatischen Höhlen oder Verdickung der



Abb. 7. Röntgenbild eines Knies. Derselbe Kryolitharbeiter wie auf Abb. 4—6. Diffuse Verkalkung der Ligamente und Muskelansätze.

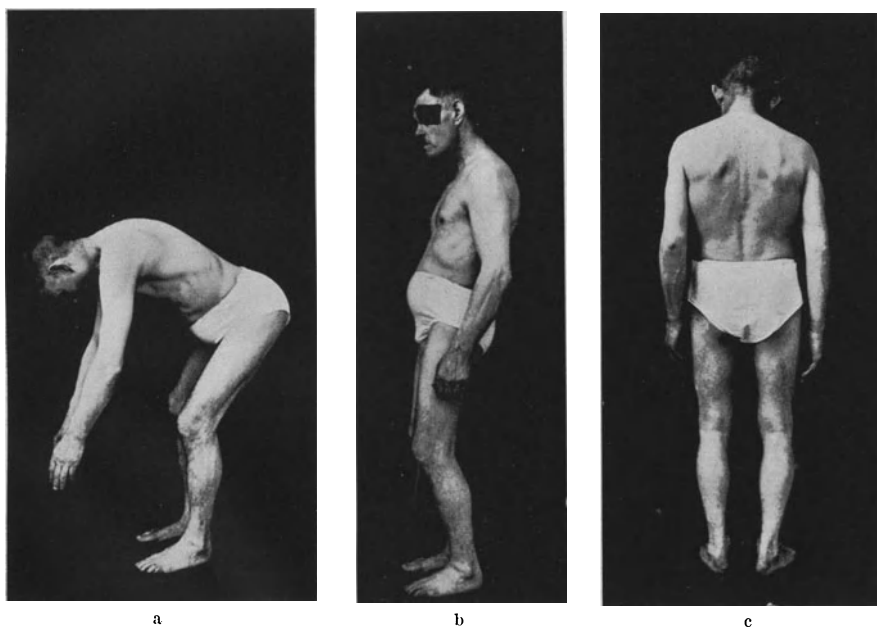


Abb. 8 a—c. Kryolitharbeiter, 57 Jahre alt, war 12 Jahre beschäftigt. Beweglichkeit der Columna vollständig aufgehoben. Der Kopf in vorgebeugter Stellung, leicht verdreht, beinahe fixiert. Vergeblicher Versuch, einen Gegenstand vom Fußboden aufzuheben a und die Wirbelsäule nach rückwärts zu biegen b. Thorax faßförmig, die langen Streckmuskeln des Rückens weisen leichte Atrophie auf c.

Proc. clinoidei zu verzeichnen. Die Knochenkonturen sind fast durchwegs wollig und unscharf. Die Knochen sind etwas plumper als normal, ihre Form aber im übrigen unverändert. Die langen Röhrenknochen weisen eine Verstärkung der normalen Leisten auf, unregelmäßige, oft bedeutende periostale Ablagerungen, sowie mehr oder weniger ausgesprochene Verengung der Markhöhle. An den Rippen erstrecken sich periostale Ablagerungen wie Rauhreifnadeln oder segelförmige Schatten in die Intercostalräume. Man findet ausgedehnte und meist ganz gewaltige Bänderverkalkungen im Becken und dem ganzen Lauf der Wirbelsäule. Im Cervicalteil sind die Veränderungen am geringsten. Zwischenwirbelscheiben und Gelenkknorpel sind unverändert.

Bei der klinischen Untersuchung des Knochensystems fand man in den schweren Fällen von Sklerose unregelmäßige Verdickungen der subcutanen Knochenränder, niemals aber Knochenempfindlichkeit. Die Beweglichkeit von Wirbelsäule und Brustkorb war bei den älteren, am heftigsten angegriffenen Arbeitern eingeschränkt oder aufgehoben (Abb. 8). Die objektive Untersuchung offenbarte im übrigen keinen Einfluß auf das Allgemeinbefinden und nur wenige Veränderungen in den anderen Organen, vor allem eine Verschiebung nach links des ARNETHschen Blutbildes. Blutungs- und Koagulationszeit waren normal. Die Werte von Serumphosphatase und anorganischem Phosphor bewegten sich innerhalb der normalen Grenzen; der Calciumgehalt des Serums war normal oder leicht erhöht (ROHOLM, GUTMAN und GUTMAN).

Bei der postmortalen Untersuchung von 2 Arbeitern, die viele Jahre angestellt und an interkurrierenden Krankheiten gestorben waren, wurden keine Organveränderungen gefunden, die mit Sicherheit der Intoxikation zugeschrieben werden könnten. Die Knochen wogen bis zum 3fachen des normalen Gewichts, ihre Elastizität war vermindert. Die Knochenoberflächen waren weiß mit stark verbreiteten periostalen Ablagerungen und Bänderverkalkungen (Abb. 9). Histologisch zeichnet sich die Sklerose durch einen irregulären organischen Matrix und durch variierende, im allgemeinen anscheinend übermäßige Kalkablagerungen aus. Der Kalk wird in Form von groben Körnchen und Klumpen ausgefällt, oft in den Markräumen und gefäßführenden Kanälen (Abb. 10, 11 und 12). Der Fluorgehalt der Knochenasche betrug maximal 13,1‰ Fluor. Unter Rücksichtnahme auf das vermehrte Gewicht enthielt das Knochensystem rund gerechnet bis zu 60mal die normale Menge Fluor. Die Zahnasche enthielt durchschnittlich 2,5‰ Fluor, das ist etwa 10mal die normale Menge. Der Fluorgehalt war in den Lungen erhöht, aber kaum in den anderen Organen (Tabelle 3). Es fanden sich keine Kalkablagerungen in den Organen, ebensowenig wie in den Knorpeln.

Tabelle 3. Fluorgehalt in Organen und Knochen bei Kryolitharbeitern.

	Fall 1	Fall 2	
Magen	1,2	1,6	} mg Fluor in 100 g Trocken- substanz
Leber	0,44	0,32	
Milz	0,67	0,66	
Niere	2,4	2,3	
Lunge	79,2	10,8	
Herz	0,70	0,53	} mg Fluor in 1g Asche
Sternum	10,9	9,9	
Costa	11,2	9,9	
Lendenwirbel	13,1	9,3	
Femur, Corpus	7,6	7,9	

Knochenveränderungen entwickeln sich erst, wenn die Betroffenen lange und kontinuierlich dem Kryolithstaub ausgesetzt werden. Nur eben erkennbare Veränderungen auf der Röntgenplatte beobachtete man frühestens nach 2,4jähriger Arbeit, schwere Bänderverkalkungen frühestens nach 11,2jähriger Arbeit (Abb. 13). Es war möglich, die wahrscheinliche tägliche Dosis mit 15—25 mg



Abb. 9.

Abb. 9. Columna eines Kryolitharbeiters, 24 Jahre beschäftigt. Pars thoracalis von lateral und rückwärts gesehen. Ausgebreitete, teilweise tropfsteinartige Bändervercalcungen.

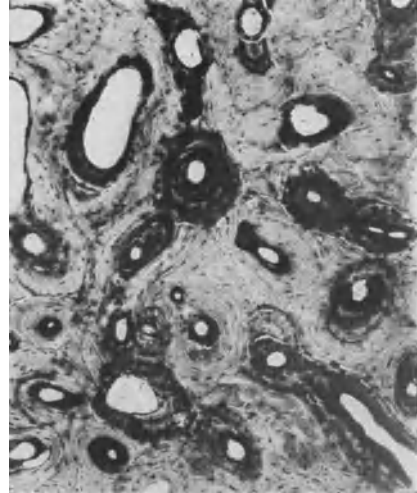


Abb. 10.

Abb. 10. Querschnitt der Femurdiaphyse eines Kryolitharbeiters (vgl. Abb. 10). Gewebe stark kalkhaltig in ringförmigen Zonen um die gefäßführenden Kanäle (125mal).

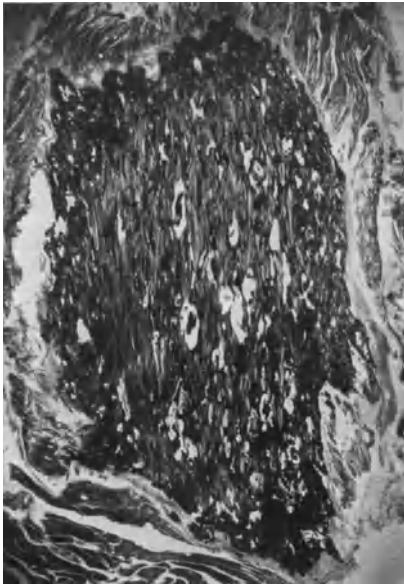


Abb. 11.

Abb. 11. Querschnitt der Costa eines Kryolitharbeiters (vgl. Abb. 10). Vollständige Aufhebung der normalen Struktur, Markraum zu Spalten reduziert. Peripher sieht man die Bändervercalcung als stark kalkhaltige Schicht mit unregelmäßiger Begrenzung ($3\frac{1}{2}$ mal).



Abb. 12.

Abb. 12. Corpus des 4. Lendenwirbels eines Kryolitharbeiters (vgl. Abb. 10). Man bemerkt den Kalk in der Grundsubstanz als unregelmäßige Körnchen und Klumpen (250mal).

Fluor, oder 0,20—0,35 mg pro Kilogramm zu beziffern. Möglicherweise jedoch liegt die Dosis etwas höher. Die Röntgenuntersuchung an einer Reihe von ehemaligen Kryolitharbeitern zeigte relativ seltenes Vorkommen von Osteosklerose, was darauf schließen läßt, daß das sklerotische Knochengewebe wieder

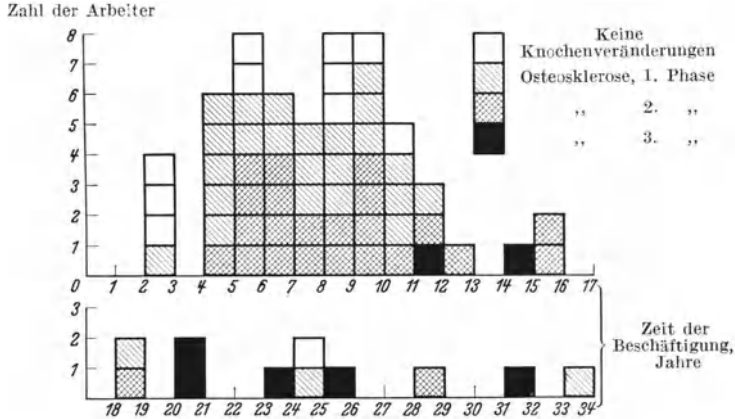


Abb. 13. Diagramm; stellt das Verhältnis dar zwischen der Beschäftigungszeit der Kryolitharbeiter und dem Vorkommen von Osteosklerose.

abgebaut und durch normales Knochengewebe ersetzt werden kann, wenn die Fluoraufnahme eingestellt wird.

Um der Frage näher zu kommen, inwieweit Fluor durch die Milch ausgeschieden wird oder Placenta passiert, wurden einige Kinder von Arbeiterinnen untersucht. Zwei 1 bzw. 1½ Monate alte Kinder von Müttern, die 6 und 12 Jahre in der Fabrik gearbeitet hatten, wiesen keinerlei röntgenologische Knochenveränderungen auf. Beide Mütter litten an typischer Osteosklerose: sie waren beide den größten Teil der Schwangerschaft hindurch ihrer Arbeit nachgegangen. Bei 3 Kindern fand man Anomalien der bleibenden Zähne, die man als das unter dem Namen von *Mottled teeth* beschriebene Zahnleiden identifizieren mußte (Abb. 14). Bei keinem der Kinder sollen die Milchzähne abnorm gewesen sein. Es wurde angenommen (BRINCH und ROHOLM), daß die Zahnveränderungen durch einen abnorm hohen Fluorgehalt der Muttermilch hervorgerufen worden waren. Diese Genese ist allerdings unsicher, da die Zahnveränderungen zwar am deutlichsten in jenen Zahnabschnitten waren, die während der Stillperiode verkalken, aber auch an solchen Zähnen zu bemerken waren, die erst in den späteren Kindesjahren verkalken.



Abb. 14. Gesprenkelte Zähne bei 15jährigem Mädchen, Kind einer Kryolitharbeiterin, etwa 18 Monate lang gestillt.

Diffuse Osteosklerose von der gleichen Art wie die der Kryolitharbeiter wurde später bei an *Darmous* leidenden Personen beschrieben (SPÉDER), sowie bei einem Mann, der mit der Herstellung von Dünger aus fluorhaltigem Phosphorit beschäftigt war (BISHOP; BAUER, BISHOP und WOLFF). In letzterem Falle waren Aschengehalt und chemische Zusammensetzung der Knochen normal, abgesehen von einem bedeutend erhöhten Fluorgehalt. Das spezifische Gewicht des Knochengewebes war abnorm niedrig; die größere Dichtigkeit auf der Röntgenplatte muß folglich einer Vermehrung der Knochenmenge zugeschrieben werden (WOLFF und KERR). Vor kurzem haben SHORTT und Mitarbeiter eine besonders ausgesprochene Form von Osteosklerose an Eingeborenen in der Nähe von Madras (Indien), wo das Trinkwasser bis zu 10 mg Fluor pro Liter enthält, beschrieben. Das Leiden entwickelt sich erst nach dem 25.—30. Lebensjahr. Es ist von ausgeprägten Zahnveränderungen und Kachexie, zuweilen auch von Drucksymptomen aus dem Rückenmark begleitet; die Nierenfunktion ist gestört. Das Blut enthielt bis zu 1,85, der Harn bis zu 4,08 mg Fluor pro 100 cm. Der Durchschnitt des Gehalts im Serum an Phosphatase, Calcium, anorganischem Phosphor, Natrium und Kalium ist etwas erhöht. Durch fluorhaltiges Trinkwasser hervorgerufene Osteosklerose wird man voraussichtlich in Gegenden mit trockenem und warmem Klima finden können, wo die Wasseraufnahme eine erhebliche ist. In den Vereinigten Staaten scheinen selbst schwere Zahnveränderungen nicht von Knochensymptomen begleitet zu sein; diese Frage dürfte aber kaum gründlich untersucht worden sein¹. Die ausgesprochene Osteosklerose ist pathognomonisch für die Fluorvergiftung. Beginnende Fälle sind schwer zu diagnostizieren, wenn die charakteristischen Zahnveränderungen fehlen. In diesem Falle ist der Nachweis einer abnorm reichlichen F-Ausscheidung im Harn und eines erhöhten Fluorgehaltes in Zähnen und Knochen wertvoll.

Chronische Fluorvergiftung bei Pflanzenfressern.

Die spontane chronische Fluorvergiftung bei Pflanzenfressern ist unter den folgenden Formen beschrieben worden, wobei man eine deutliche Übereinstimmung bemerkt: 1. Eine osteomalazische Krankheit, in der Umgebung von verschiedenen Fabriken in Europa endemisch; 2. *Darmous*, eine Zahn- und Kiefererkrankung in bestimmten Gegenden von Nordafrika und 3. *Gaddur*, ein Zahn- und Knochenleiden in Island nach Vulkanausbrüchen.

Wenn in einer Fabrik fluorhaltiges Rohmaterial verarbeitet wird, können die Abgase unter Umständen Fluorwasserstoff (HF) enthalten. Sind Silicate oder Quarz vorhanden, was in der Praxis sehr häufig der Fall ist, dann kann auch Siliciumtetrafluorid (SiF₄) abgegeben werden. Durch den Einfluß der Feuchtigkeit der Luft geht eine partielle Hydrolyse von SiF₄ in HF und H₂SiF₆ vor sich und diese sehr aktiven Verbindungen finden sich dann in feinsten Gestalt mit großer Oberfläche verteilt. Ihre Fähigkeit zur Nebelbildung ist ihnen mit Schwefelsäure und Salzsäure gemein, ihre Toxizität jedoch ist bedeutend größer. Durch flüchtige Fluorverbindungen hervorgerufene akute und chronische Pflanzenschädigungen sind zu wiederholten Malen in der Umgebung von

¹ BLUE teilt mit, daß bei Kindern mit gesprenkeltem Schmelz auffallend oft Rachitis und andere Entwicklungsanomalien zu beobachten sind (Oklahoma Panhandle, USA. Fluorgehalt des Trinkwassers bis zu 2,6 mg pro Liter).

chemischen, sowie Superphosphat- und Aluminiumfabriken, von Metallwerken und Eisengießereien beobachtet worden (ROHOLM [6, 7]). Die Fluorschädigungen von Pflanzen sind makroskopisch und mikroskopisch uncharakteristisch. Es liegt eine Reihe von experimentellen Untersuchungen von SCHMITZ-DUMONT, SERTZ und WISLICENUS vor, die nachweisen, daß sich makroskopisch wahrnehmbare Ätzphänomene hervorrufen lassen, wenn Pflanzen eine bis mehrere Wochen hindurch täglich dem Einflusse von HF-Konzentrationen von ungefähr 0,00035% ausgesetzt werden. Unter solcher Einwirkung nehmen die Pflanzen Fluor auf, wodurch chronische Fluorvergiftung bei den in der Umgebung der betreffenden Fabriken weidenden Pflanzenfressern entstehen kann.

Im Jahre 1912 beschrieb BARTOLUCCI mehrere Fälle einer merkwürdigen Erkrankung unter dem Viehbestand auf einem Landbesitz in unmittelbarer Nähe einer italienischen Superphosphatfabrik. Nach 2—3monatigem Aufenthalt an diesem Orte magerten die Tiere ab und ihr Fell wurde rau und glanzlos. Es stellten sich Bewegungshemmungen ein: die Tiere konnten sich nur mit Mühe niedertun und erheben, sie hinkten und nahmen beim Stehen eine charakteristische Stellung mit krummem, steifem Rücken, eingezogenem Bauch und steifen hinteren Extremitäten ein. Es bildeten sich verbreitete, empfindliche Schwellungen an den Gelenken, nach 4—5 Monaten auch Verdickung der Rippen und der Knochen an Kopf und Schultern. Trotzdem die Freßlust befriedigend war und das Wiederkäuen unbehindert vor sich ging, trat schließlich ein kachektischer Zustand ein, so daß das Vieh geschlachtet werden mußte. Postmortale Untersuchung konnte nicht vorgenommen werden. BARTOLUCCI charakterisierte das Leiden als eine in klinischer Hinsicht mit der klassischen Osteomalacie übereinstimmende Ostitis. In bezug auf ihre Ätiologie setzte BARTOLUCCI die Krankheit in Verbindung mit dem Gehalt der Abgase oder des Abwassers der Fabrik an Fluorverbindungen.

In der Schweiz trat in den Jahren 1911—1918 beim Vieh in der Nähe einer Aluminiumfabrik eine osteomalacieähnliche Krankheit auf, deren Ätiologie lange Zeit verborgen blieb. Nach einem langwierigen Prozeß wurde die Fabrik dazu verurteilt, bestimmte Rauchschäden an der Vegetation zu ersetzen; von der Verantwortung für die Erkrankung der Rinder wurde die Fabrik dagegen freigesprochen. Die Mehrzahl der Sachverständigen sahen das Leiden als eine gewöhnliche Osteomalacie an, die in der Schweiz endemisch auftritt. CRISTIANI, der als Sachverständiger zu einem Zeitpunkt zugezogen wurde, als die Krankheit schon fast verschwunden war, stellte die Hypothese auf (CRISTIANI und GAUTIER [2, 3]), daß das Leiden eine chronische Fluorvergiftung gewesen sei, verursacht durch einen außergewöhnlich hohen Fluorgehalt der Pflanzen. Der Ursprung sei eine Verätzung der Vegetation in der Umgebung der Fabrik gewesen, durch die Abgabe von gasförmigen Fluorverbindungen bedingt. Die Krankheit war in einem Umkreis von 4—5 km um die Fabrik verbreitet. Die Lokalisation hing von den Windverhältnissen ab, die Häufigkeit der Krankheit verlief parallel zur Produktion der Fabrik.

Experimentell konnten CRISTIANI und Mitarbeiter durch Verabreichung von Fluorverbindungen eine chronische, oft tödlich verlaufende Intoxikation bei Meerschweinchen hervorrufen. Das nämliche Bild wurde durch die Verwendung von Futter erzielt, das in der Nähe der Fabrik an der Windseite gerntet wurde, sowie von Futter, das auf experimentellem Wege Flußsäuredämpfen ausgesetzt

war. In einigen Punkten stimmten die Symptome der experimentellen Fluorvergiftung mit denen der Viehkrankheit überein, in anderen nicht. Die Ergebnisse der übrigen Sachverständigenuntersuchungen bewirkten, daß der Standpunkt CRISTIANI's keine Zustimmung fand. Die Zeit jedoch hat CRISTIANI Recht gegeben; denn es muß heute mit Gewißheit angenommen werden, daß sekundäre osteomalacieähnliche Erkrankungen bei Pflanzenfressern entstehen können, die in der Nähe von Fabriken weiden, deren fluorhaltige Luftarten die Pflanzen der Umgebung ätzen. Derartige Enzootien wurden zu wiederholten Malen in verschiedenen Ländern Europas beobachtet, darunter auch in Deutschland

Tabelle 4. Osteomalacische Viehkrankheit in der Nähe industrieller Betriebe.

Jahr	Art der Fabrik	Land	Verfasser
1878	Zinkhütten	Deutschland	HAUBNER
1912	Superphosphatfabrik	Italien	BARTOLUCCI (1)
1911—18	Aluminiumfabrik	Schweiz	CRISTIANI und GAUTIER (2, 3)
1928	Superphosphatfabrik	Frankreich	SETTE
1931	Chemische Fabrik	Deutschland	HUPKA und GÖTZE
1931	Superphosphatfabrik	„	HUPKA und GÖTZE
1934	Aluminiumfabrik	Norwegen	SLAGSVOLD
1935	„	Italien	BARDELLI und MENZANI

(Tabelle 4). Eine ältere, von HAUBNER beschriebene Viehkrankheit in der Nähe von Zinkhütten in Sachsen hat vermutlich denselben Ursprung.

Die Symptome bleiben sich im allgemeinen gleich: Abmagerung bis zu Kachexie, steifer, beschwerlicher Gang, mitunter Muskelunruhe, knotenförmige Verdickungen, besonders an den Knochen der Gliedmaßen, und häufige Spontanfrakturen. Durch die Kachexie unterscheidet sich dieses Leiden von der klassischen Osteomalacie. SLAGSVOLD beschreibt bei Schafen überdies vermehrte und unregelmäßige Abnützung der Mahlzähne und Behinderung am Wiederkäuen (Abb. 15). Pathologisch-anatomische Untersuchungen liegen nur in spärlicher Anzahl vor. ASKANAZY hat bei Kühen aus der Umgebung der Schweizer Fabrik typische Osteomalacie festgestellt; in der Knochenasche fand TREADWELL bis zu 5,18‰ Fluor. Wo in der Knochen- und Zahnasche der Fluorgehalt bestimmt wurde, war er stets vermehrt. Eine *latente Fluorvergiftung* (CRISTIANI [3]) ist durch den Nachweis eines abnorm hohen Fluorgehaltes der Knochen erkennbar.

Eine ganz ähnliche Krankheit kann auch nach vulkanischen Ausbrüchen vorkommen. Durch viele Jahrhunderte wurde Island nach Vulkanausbrüchen immer wieder von einer Krankheit unter den Pflanzenfressern, hauptsächlich den Schafen, heimgesucht. Ein Teil der Tiere stirbt akut nach Verlauf von Tagen oder Wochen. Bei jungen, überlebenden Tieren tritt nachträglich das Zahnleiden *Gaddur* auf, das sich durch unregelmäßige Abnützung der Mahlzähne, verbunden mit Kaubeschwerden und sekundären Kieferverletzungen infolge von spitzen Zahnresten, äußert. Die Schneidezähne bekommen schwarze Flecken und verfallen rasch (Aschenzahn). Unter Abmagerung und Kachexie verdicken die Knochen und werden weich. ROHOLM (1) konnte nachweisen, daß diese Krankheit eine chronische Fluorvergiftung ist, die auf ähnliche Weise

wie die Viehkrankheiten in der Nähe der obenerwähnten Fabriken entsteht. Während der Vulkanausbrüche werden gasförmige Fluorverbindungen abgegeben, die den Pflanzenwuchs ätzen. Knochen von Schafen, die im Anschluß an den Ausbruch der Hekla im Jahre 1845 starben, weisen ausgebreitete periostale Beläge an den Unterkiefern und den Knochen der Gliedmaßen auf (Abb. 16 und 17). Die Asche eines Metatarsus enthielt bis zu 20,6‰ Fluor.

In bestimmten Gegenden Nordafrikas (Algier, Tunis, Marokko) tritt vornehmlich bei Pflanzenfressern ein Zahnleiden auf, *Darmous*, das zum ersten Male im Jahre 1923 von VELU (1) beschrieben wurde. Von diesem Leiden werden

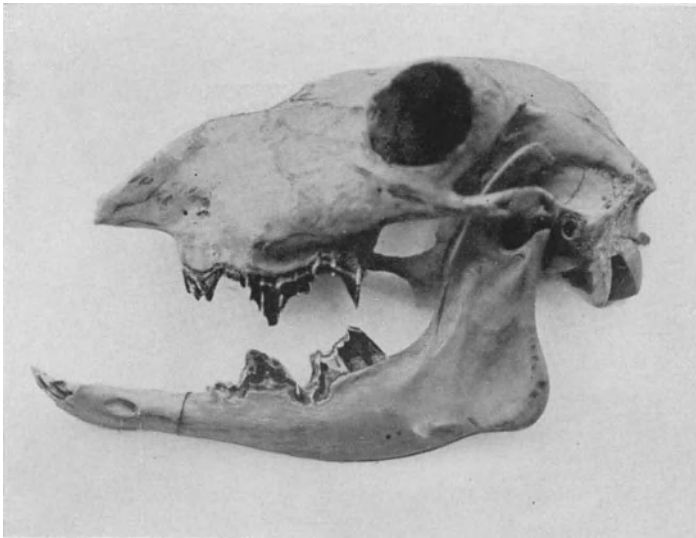


Abb. 15. Schädel eines jungen Schafes aus der Umgebung einer norwegischen Aluminiumfabrik, von Fluorvergiftung ergriffen. Unregelmäßige Abschleifung der Prämolaren und Molaren, bis zum Rand des Unterkiefers reichend (Wiedergabe mit Genehmigung Professor STAGSVOLDS aus Norsk Veterinaer-Tidsskrift, 1934).

nur die bleibenden Zähne ergriffen und zwar nur bei Individuen, die sich zu einer Zeit in der betreffenden Gegend aufhalten, während welcher die Verkalkung dieser Zähne stattfindet. Solche, die erst im ausgewachsenen Stadium an den Ort übersiedelt sind, seien es Menschen oder Tiere, bekommen die Krankheit nicht. Schafe sind dem Leiden am meisten ausgesetzt. Charakteristisch ist, daß der Schmelz trübe, unregelmäßig und rauh wird und mehr oder weniger ineinanderfließende, braune und schwarze Flecken, Streifen und Bänder bekommt (Abb. 18). Oft sind die Zähne kleiner, besonders die Vorderzähne, die ihre Spatelform verlieren, zylindrischer werden und sich um ihre eigene Längsachse drehen können. Der Schmelz ist wenig widerstandsfähig und fleckenweise arrodirt; die Zähne werden abnorm rasch abgeschliffen, oft so ungleichmäßig, daß das Wiederkauen erschwert wird. Die widerstandsfähigeren Zahnpartien können das gegenüberliegende Zahnfleisch berühren. Die Allgemeinsymptome sind wenig ausgeprägt. An Knochensymptomen bemerkt man diffuse Verdickung des Unterkiefers und in bestimmten Gegenden auffallend häufig Frakturen. VELU (4) hat experimentell nachgewiesen, daß die Krankheit eine chronische Fluorvergiftung ist, durch das Trinkwasser hervorgerufen, nachdem es

Ablagerungen fluorhaltigen Phosphorits passiert, hat. Der hohe Fluorgehalt der Pflanzen und der auf ihnen angesammelte Staub spielen jedoch die größte



Abb. 16. Unterkiefer, von unten gesehen, mit knotigen, periostealen Verdickungen.

Abb. 17. Stark ausgebreitete periostale Beläge; links Metacarpus, rechts Metatarsus.

Abb. 16—17. Knochen isländischer Schafe, die im Anschlusse an den Ausbruch der *Hekla* im Jahre 1845 verendeteten (Wiedergabe aus Archiv für Tierheilkunde 1934).



Abb. 18. Incisiven eines Rindes mit *Darmous*. Der Schmelz ist trübe, pigmentiert und korrodiert (Wiedergabe mit Genehmigung Dr. H. VELUS aus Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, 1932).

Rolle. Die Fluoraufnahme ist intermittierend und auf die trockenen Jahreszeiten begrenzt (VELU und CHARNOT). In der Unterkieferasche von jungen, gesunden Schafen wurden bis zu 0,32‰ Fluor gefunden, im nämlichen Material

von an *Darmous* erkrankten Schafen 4,6⁰/₁₀₀ Fluor (GAUD, CHARNOT und LANGLAIS). Charakteristische Zahnveränderungen, durch hohen Fluorgehalt des Trinkwassers hervorgerufen, wurden im übrigen an Haustieren in den Vereinigten Staaten (DEAN [3]) und Argentinien (ERAUSQUIN) beobachtet.

Vorkommen von Fluor in der leblosen Natur.

Wie aus den vorstehenden Abschnitten ersichtlich ist, hat das Vorkommen und die Verteilung von Fluor in der Natur Bedeutung für die Entwicklung gewisser Formen von chronischer Fluorvergiftung. Nach GOLDSCHMIDT, der eine schätzungsweise Berechnung der elementären Zusammensetzung der Erdrinde vorgenommen hat, reiht sich Fluor an 17. Stelle unter den Elementen ein.

Die Neigung des Fluors, sehr schwer lösliche Verbindungen mit Calcium und Calciumphosphat einzugehen, spielt in der Geochemie dieses Elements eine wesentliche Rolle; nur ein geringer Teil zirkuliert in aufgelöster Form. Ziemlich stark verbreitet ist eine Reihe von fluorhaltigen Mineralen, zum Teil in Gestalt von größeren Ablagerungen. Das wichtigste dieser Minerale ist *Flußspat* oder *Fluorit* (CaF₂), das in der ganzen Welt vor-

	Gramm pro Tonne		Gramm pro Tonne
1. O . . .	494 000	10. Mn . .	930
2. Si . . .	276 000	11. P . . .	786
3. Al . . .	88 200	12. S . . .	500
4. Fe . . .	51 000	13. Cl . . .	480
5. Ca . . .	36 300	14. Sr . . .	420
6. Na . . .	28 300	15. Ba . . .	390
7. K . . .	25 900	16. Rb . . .	310
8. Mg . . .	21 000	17. F . . .	270
9. Ti . . .	6 300		

kommt; die größten und bekanntesten Lager finden sich in Deutschland, England und den Vereinigten Staaten (MEISNER). Ein seltenes Mineral ist *Kryolith* (Na₃AlF₆), das sich in größeren Mengen nur bei Ivigtut, Grönland, vorfindet. Flußspat und Kryolith enthalten 48,67 bzw. 54,26% Fluor. *Apatit*, der bis zu 3,77% Fluor enthalten kann (3 Ca₃(PO₄)₂ · CaF₂), tritt in fast allen eruptiven Bergformationen auf. Eine Reihe von weniger verbreiteten Mineralen (*Topas*, *Biotit*, *Muskovit* u. a.) haben zuweilen einen geringen Fluorgehalt.

Von besonderem Wert ist das reichliche Vorkommen von natürlichen Phosphaten oder *Phosphorit*, Ablagerungen von Calciumphosphat in amorpher Form, das Rohprodukt bei der Herstellung von Superphosphat. Sie enthalten meistens 2—5% Fluor. Phosphorit wird als ein Verwitterungsprodukt des Apatit angesehen, doch rührt ein wesentlicher Teil von den besonders fluorhaltigen Skeletteilen der Sektiere her. Es finden sich Phosphoritablagerungen in den Vereinigten Staaten (Florida, Süd-Karolina), Nordafrika (Tunis, Marokko, Alger), Westindien und auf zahlreichen Südseeinseln. In den meisten Ländern Europas gibt es Ablagerungen, die zum Teil ausgebeutet werden. Mehr oder weniger bekannt ist das Vorkommen in allen Weltteilen (STUTZER).

Der Gehalt des Erdbodens an Fluor rührt von der Verwitterung der ausgedehnten fluorhaltigen Gesteinsarten und von der Verwendung fluorhaltiger Phosphate als Kunstdünger her. In Proben amerikanischer Erde konstatierten McCaughey und Frey sehr häufig das Vorhandensein von fluorhaltigen Mineralen. Steinkoenig analysierte 9 Erdproben und wies in 8 davon zwischen 0,01 und 0,15% Fluor nach, durchschnittlich 0,03%. In Nordafrika haben Gaud, Charnot und Langlais in der Umgebung großer Phosphoritlager den Gehalt der

Erde an Fluor untersucht. Die Fluormenge war groß (bis zu 0,06%) in der Nähe der Orte, wo die Lager an die Oberfläche ragten, aber auch weit über diese Gebiete hinaus ließen sich bedeutende Mengen nachweisen. Die fluorhaltigen Verbindungen werden in der Hauptsache als Staub vertragen, der seinen Fluorgehalt an die oberen Erdschichten abgibt. Im Grundwasser wurde nur wenig Fluor gefunden. Der Fluorgehalt in Staub und Erde spielt eine überwiegende Rolle bei der Entstehung des Zahnleidens *Darmous*. Die Grenzkonzentration im Erdboden scheint 0,02% zu sein; bei dieser und niedrigeren Fluorkonzentrationen kam *Darmous* nicht vor. Der Fluorgehalt des Erdbodens in der Nähe einer Flußspatmine in China variierte zwischen 0,01 und 0,05% (N1).

Der Fluorgehalt des Meerwassers schwankt mit den Jahreszeiten, dem Abstand von der Küste und der Meerestiefe. THOMPSON und TAYLOR fanden Werte zwischen 1 und 1,4 mg Fluor pro Liter. Das Oberflächenwasser ist fluorarm. Das Wasser von Seen und Flüssen, vorwiegend französischen, enthielt 0,01—0,06 mg Fluor pro Liter (GAUTIER und CLAUSMANN [5]). Mineralquellen, darunter hauptsächlich die warmen, sind relativ reichhaltig an Fluor und können mehrere Milligramm pro Liter enthalten. Für die Frage vom Fluorgehalt des Trinkwassers ist die Löslichkeit des in der Natur vorkommenden Calciumfluorids von Interesse; in 1 Liter Wasser lassen sich 16 mg CaF_2 oder etwa 8 mg Fluor auflösen. Die Löslichkeit nimmt mit steigender Temperatur und steigendem Gehalt des Wassers an Kohlendioxyd zu. Die Fähigkeit der Fluorverbindungen, Komplexe zu bilden, spielt wahrscheinlich ebenfalls eine Rolle, da nicht selten weit mehr als 8 mg Fluor pro Liter gefunden werden. Es liegen eine Reihe von Analysen aus letzterer Zeit über den Fluorgehalt des Trinkwassers vor, hauptsächlich aus Gegenden, wo gesprenkelter Schmelz endemisch auftritt (Tabelle 5). Der höchste Fluorgehalt, den man beobachten konnte, betrug 33 mg pro Liter¹. Mehrere ältere Analysen von Mineralquellen in Europa weisen einen Fluorgehalt von mehr als 1 mg pro Liter auf².

Der Erdboden in vulkanischen Gegenden scheint besonders fluorhaltig zu sein. Bei vulkanischen Ausbrüchen werden oft fluorhaltige Produkte abgegeben. Die Emanationen können teils Fluorwasserstoff und Siliciumtetrafluorid enthalten, teils verschiedene Salze. Die meisten Vulkane sind bis jetzt nur wenig oder gar nicht auf das Vorkommen von Fluor untersucht worden. Fluorführende Vulkane gibt es aber auf der ganzen Welt (Italien, Kanarische Inseln, Martinique, Hawaii, Alaska, Island).

Vorkommen von Fluor in der lebenden Substanz.

Infolge des ausgebreiteten Vorkommens von Fluor in der lebenden Natur nehmen sowohl Pflanzen als Tiere normalerweise kleine Mengen dieses Elements auf, je nach dem Fluorgehalt des Erdbodens und des Wassers. Aller Wahrscheinlichkeit nach finden sich in jedem organischen Gewebe Spuren von Fluor. Abgesehen von Knochen und Zähnen gibt es jedoch nur spärliche und

¹ Arizona agricult. exper. Stat. Ann. Rep. 1936, S. 16.

² Zum Beispiel Sprudel, *Karlsbad*; Felsö-Alaper, *Ungarn*; Sauerquellen, *St. Moritz*; Wasser aus den Pyrenäen, Lugo und Guitiriz, *Spanien*; Gerez, Celorico da Beira, *Portugal*; Agnano, *Italien*. In Wasser aus folgenden Orten wurde Fluor qualitativ nachgewiesen: Burtscheid bei Aachen, Ems, Schlangenbad, Weilbach, Greilau, Fachingen, *Deutschland*; Val dell'Irno, Fratte, Salerno, Val Secchia, *Italien* [Literatur bei ROHOLM (6)].

Tabelle 5. Fluorgehalt in natürlich vorkommendem Wasser.

Jahr	Untersucher	Ort	Art des Wassers	mg F pro Liter	Zahlveränderungen	Grenzkonzentration mg F pro Liter
1929	STUBER und LANG (2)	{ Freiburg Kiel	Leitungswasser	0,028		
1931	CHURCHILL	U.S.A., verschiedene Orte	5 Trinkwasserproben	0,165	+	
1932	SMITH und LANTZ (2)	U.S.A., verschiedene Orte	Verschiedene Trinkwasserproben	2—13,7 0—17	+	2,5
1933	AINSWORTH	Maldon, Essex, England	Trinkwasser	4,5—5,5	+	
1934	MUNOZ (1)	Argentinien, verschiedene Orte	153 Trinkwasserproben	0,5—19	+	2,4 (1,2)
1934	CHARONNAT und ROGHE	Frankreich	150 Mineralwasser	0,5—15,5		
1936	SMITH, SMITH und FOSTER	U.S.A., Arizona	1000 Trinkwasserproben	0—29,5	+	0,9
1937	Ni	China, Shansi	Trinkwasser	0,97—2,20	+	
1937	ROHOLM (6)	Island	35 Wasserproben von Brunnen, Quellen, Flüssen	0—0,6	÷	
1937	" (6)	"	20 warme Quellen	1,4—13,6		
1937	KRAFT und MAY	München	Leitungswasser	0,0014		
1937	FELLENBERG (1)	Bern	"	0,041		
1937	STAS und Mitarbeiter	{ Holland, verschiedene Orte	461 Trinkwasserproben	0—0,85		
		"	5	1,0—1,3		
		"	8 warme Quellen	0,8—10,0		
1937	SUGAWA (1)	Japan, Sakurasima-Insel	Brunnenwasser	0,3—1,0	+	0,3
1938	" (2)	Wien	Leitungswasser	0,0053—0,0098		
1938	MAYRHOFER	Südtindien, Nagercoil	Trinkwasser	0,4—0,5	+	0,4
1938	PILLAI	Schweiz, Orte mit Kropfendemie	65 Trinkwasserproben	0,03—1,39		

wenig übereinstimmende Analysen, zum Teil vermutlich wegen analytischer Schwierigkeiten, zum Teil auch wegen tatsächlicher Verschiedenheiten.

WILSON fand als erster das Element im *Pflanzenreich* verbreitet, besonders in den kieselreichen Stengeln der Gramineen und Equisetaceen. GAUTIER und CLAUSMANN (7) analysierten 64 Pflanzengewebeproben, hauptsächlich von Nährpflanzen. Überall fanden sie Fluor, jedoch in sehr verschiedenen Mengen; keine der Pflanzengruppen zeigte sich besonders reich an diesem Grundstoff. Der größte Fluorgehalt war in den Blättern zu finden (3—14 mg in 100 g Trockensubstanz), der geringste in Stengeln, Holz und Rinde (0,36—1,7 mg). In Samen und Fruchtfleisch war die Menge mittelgroß und überall ziemlich gleich; die Schale der Früchte war stets bedeutend reichhaltiger an Fluor. In Bananenmark wurde 0,38, in der Schale 5,10 mg in 100 g Trockensubstanz gefunden. MAYRHOFER, SCHNEIDER und WASITZKY wiesen in den meisten Kulturpflanzen Fluor nach, nicht aber in Tomaten, Kartoffeln und Tabak. Die Menge bewegte sich zwischen 0,006 und 0,048 mg in je 100 g frischer Pflanze. Auf die gleiche Weise ausgedrückt schwanken die Zahlen GAUTIERS und CLAUSMANNs zwischen 0,01 und 5,90 mg. In verschiedenen Pflanzen, vornehmlich Heilpflanzen, fand MAYRHOFER bis zu 0,5 mg Fluor pro 100 g Trockensubstanz, in der Regel 0,1 bis 0,3 mg. Mittels neuzeitlicher analytischer Technik fanden MARCOVITCH, SHUEY und STANLEY 0,2—4,0 mg Fluor pro Kilogramm Nährpflanze (Apfelfleisch, Kohl, Spinat, Getreide). Tee war besonders fluorhaltig (41—66 mg pro Kilogramm). Verschiedene chinesische vegetabilische Nahrungsmittel (Getreidesorten, Gemüse, Kaffee) enthielten 0,02—0,85 mg Fluor in 100 g Trockensubstanz; in Tee fand man bis zu 39,9 mg Fluor. Pflanzen, die in der Nähe einer Flußspatmine gezogen wurden, enthielten keine wesentlich größeren Fluormengen, mit Ausnahme von Tee, der bis zu 175,8 mg Fluor pro 100 g Trockensubstanz aufwies (REID). In chinesischem Salz betrug der Fluorgehalt 0,8—28,5 mg pro Kilogramm (CHENG und TSAO). In Weizen und Mais fand DAHLE (2) 1—4,5 mg Fluor pro Kilogramm. Nach diesen spärlichen Erfahrungen zu urteilen, scheinen Pflanzen für gewöhnlich bis zu einigen wenigen Milligramm Fluor pro Kilogramm zu enthalten. Nach GAUD, CHARNOT und LANGLAIS ist es wahrscheinlich, daß der Fluorgehalt der Pflanzen von der Fluorkonzentration der Erde abhängig ist. Erdproben aus zwei verschiedenen Orten zeigten 0,016 und 0,060% Fluor auf, das Stroh von Weizen, der in den betreffenden Gegenden geerntet wurde, enthielt 7,42 bzw. 20,9 mg Fluor in je 100 g Trockensubstanz. In der zuletzt erwähnten Gegend bemerkte man an den Herbivoren Anzeichen von chronischer Fluorvergiftung, in der ersteren dagegen nicht.

Über die Fluormenge in *Knochen* und *Zähnen* waren die Meinungen im Laufe der Zeit sehr geteilt. Das Vorhandensein des Grundstoffes im Zahngewebe (fossilem Elefantenzahn) wurde zum ersten Mal von MORICHINI (1) nachgewiesen. Die erste quantitative Analyse rührt von BERZELIUS her. Zwischen Calciumphosphat und Fluor besteht eine gewisse Affinität; darauf deutet u. a. schon der häufige Fluorgehalt bei den in der Natur vorkommenden Phosphaten (Phosphorit) hin. CARNOT konnte 1893 experimentell nachweisen, daß auch der Knochen eine starke Fähigkeit besitzt, Fluoride in aufgelöster Form zu absorbieren und zu fixieren. Obzwar die Erdrinde 100mal mehr Kalium als Fluor enthält, ist die Menge dieser beiden Elemente im Knochengewebe ungefähr die gleiche.

Nach neuzeitlichen Untersuchungen ist der Fluorgehalt in den Knochen und Zähnen bei Mensch und Tier ziemlich derselbe, meistens 0,1—1,5 mg pro Gramm Asche (Tabelle 6). Das Zahnbein enthält mehr Fluor als der Schmelz, doch liegen nur vereinzelte Analysen vor; auch macht sich eine gewisse Unsicherheit geltend. Mittels spektrographischer Untersuchung konnten LOWATER und MURRAY nicht mit Sicherheit Fluor in normalen Zähnen von Hunden, Ratten und Menschen nachweisen; BOISSEVAIN und DREA fanden kein Fluor im Schmelz normaler menschlicher Zähne. BOWES und MURRAY (1) fanden 0,2‰, ROHOLM (6)

Tabelle 6. Fluorgehalt in Knochen und Zähnen von normalen Individuen.

Untersucher	Jahr	mg Fluor pro g Trockensubstanz (T) Asche (A)	Material
BETHKE u. Mitarb.	1929	T 0,231—0,409	Schwein: Femur
		0,59	Mensch: Schädelknochen
		0,70	Röhrenknochen
KLEMENT (1)	1933	A 0,30	Zahn
		0,38—0,65	Verschiedene Tiere: Knochen
		8,00—16,20	Sectiere: Knochen
		6,90—7,40	Zähne
CHANG u. Mitarb.	1934	T 0,5376	Mensch: Mahlzahn
		0,6225	Zahnbein
		0,2666	Schmelz
		0,5840	Knochen
		0,48—2,10	Rippen
		0,19—0,30	Mensch: Zähne
		0,044—0,057	Schmelz
ROHOLM (6)	1937	A 0,30—0,31	Zahnbein
		0,12—0,38	Verschiedene Tiere: Knochen (junge Tiere)
		0,18—0,81	„ (ältere Tiere)
		0,32—0,34	Wasser-säuger: Knochen (junge Tiere)
		4,40—6,50	„ (ältere Tiere)

0,044—0,057‰ und ARMSTRONG und BREKHUS (1) 0,073—0,167, durchschnittlich 0,11‰ Fluor im menschlichen Zahnschmelz. Die Bedeutung des Milieus für den Fluorgehalt ist daraus ersichtlich, daß Knochen und Zähne von im Meer lebenden Tieren ungefähr den 10fachen Fluorgehalt aufweisen von demjenigen der entsprechenden Gewebe von Landsäugetieren (KLEMENT). Die bedeutende Anreicherung des Fluors in den Meeresorganismen spielt eine wesentliche Rolle in der Geochemie des Elements; ein Teil der fluorhaltigen Phosphoritablagerungen ist organischen Ursprungs (von Seetieren). Der Fluorgehalt der Knochen und Zähne kann beim Menschen eine Beziehung zum Fluorgehalt des Trinkwassers haben (BOISSEVAIN und DREA). Im Schmelz von gesprenkelten Zähnen fanden BOWES und MURRAY (2) 0,32‰ Fluor, ARMSTRONG und BREKHUS (1) bis zu 0,36‰. Mit dem Alter nimmt in der Regel auch der Fluorgehalt der Knochen zu.

Nach KLEMENT und TRÖMEL bildet Hydroxylapatit $Ca_{10}(PO_4)_6 \cdot (OH)_2$ den Hauptbestandteil der anorganischen Substanz der Knochen. Theoretisch ist die Möglichkeit vorhanden, daß Fluor im Knochen als Fluorapatit, $Ca_{10}(PO_4)_6 \cdot F_2$ oder 3 $(Ca_3(PO_4)_2) \cdot CaF_2$ vorhanden ist. Reiner Fluorapatit enthält 3,77% Fluor, und da der Fluorgehalt der Knochenasche sich um 1‰ bewegt, kann

höchstens von Mischkrystallen aus Hydroxyl- und Fluorapatit die Rede sein. Zahnasche, die bei 800° geglüht wurde, ergab dasselbe Röntgendiagramm wie Hydroxylapatit, d. h. Fluor- und Hydroxylapatit haben den gleichen Krystallbau und F⁻ und OH⁻ können sich gegenseitig isomorph ersetzen.

Fossile Knochen sind oft überaus reich an Fluor. Der Fluorgehalt nimmt mit dem Alter zu; das Verhältnis Fluor: Phosphorsäure ist in bezug auf Knochen aus den ältesten geologischen Perioden wie bei Apatit. Der Fluorgehalt eines fossilen Knochens ist zur ungefähren Berechnung von dessen geologischem Alter benutzt worden.

In *anderen tierischen Geweben* ist das Vorhandensein des Elementes wiederholt nachgewiesen worden. Um 1850—1860 fand WILSON Fluor in Ochsenblut, Kuhmilch, Käse und Molke, NICKLÈS konstatierte es im Blut von Menschen, Säugetieren und Vögeln, sowie in Harn, Galle, Speichel und Haaren. HORSFORD wies 1869 Fluor im menschlichen Gehirn nach, TAMMAN im Hühnerei, und zwar sowohl in der Schale als auch im Eiweiß und dem Dotter, am reichlichsten im letzteren.

Quantitative Analysen sind nur wenige vorhanden. Nach ZDAREK, GAUTIER und CLAUSMANN (3), CHANG und Mitarbeiter und ROHOLM (6) bewegt sich der normale Fluorgehalt in menschlichen und tierischen Organen zwischen Zehnteln Milligramm und einigen wenigen Milligramm in je 100 g Trockensubstanz (Tabelle 7). HAMAN und Mitarbeiter fanden in der Muskulatur, Leber und Niere

Tabelle 7. Fluorgehalt normaler Organe, ausgedrückt in Milligramm pro 100 g Trockensubstanz.

Untersucher	ZDAREK (1910)	GAUTIER u. CLAUS- MANN (3) (1913)	CHANG u. Mitarb. (1934)	ROHOLM (6) (1937)	
Material	Mensch (2 erwachsene Männer)	Mensch	Milchkühe (6 Tiere)	Mensch (Mann 50 J.)	Schwein (7 Monate)
Hirn	0,23—0,27	3,07	—	—	—
Herz	0,45—0,46	—	0,23	0,81	0,85
Lunge	0,22—0,70	2,44	—	0,73	1,30
Leber	0,68—0,80	2,13	0,52—0,56	0,50	0,61
Milz	0,82—2,35	—	—	1,80	0,47
Niere	1,34—1,54	0,95	0,69—1,01	1,10	1,20
Muskulatur	—	0,57	—	—	0,82
Blut ¹	0,35	0,46	—	—	0,28

von jungen Hühnern 0,46—0,65 mg Fluor pro 100 g Trockensubstanz; Fettgewebe enthielt 0,07 mg, im Gefieder und der Thyreoidea konnte das Element nicht festgestellt werden. Es gibt keinen genügenden Anhaltspunkt dafür, daß einzelne Organe (ausgenommen Knochen und Zähne) besonders reichhaltig an Fluor oder das Gegenteil sein sollten. GAUTIER und CLAUSMANN (1, 2, 3) deren Untersuchungen ziemlich umfangreich sind, fanden, daß die Fluormenge am geringsten in den lebenswichtigen Organen war, größer in den Binde- und Stützgeweben, am reichlichsten aber in der Epidermis und ihren Derivaten. Epidermis enthielt 16,4, Haare bis zu 17,2, Schmelz bis zu 181 mg Fluor in 100 g

¹ Ausgedrückt pro 100 g oder 100 ccm Blut.

Trockensubstanz. CHANG und Mitarbeiter konnten mittels moderner Analysetechnik bei Rindern in Sehnen, Haaren und Hufen keine größere Menge Fluor als in parenchymatösen Organen wahrnehmen.

Der Fluorgehalt des Blutes ist nach der Theorie von STUBER und LANG wichtig für die Koagulation und wurde deshalb zum Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen gemacht. In verschiedenen deutschen Städten fanden STUBER und LANG zwischen 0 und 0,85 mg schwankendes Blutfluor pro 100 ccm; die Schwankungen wurden dem ungleichen Fluorgehalt des Trinkwassers zugeschrieben. Blut von Blutern enthielt 3—4 mg Fluor pro 100 ccm, in Tierblut variierte das Blutfluor gemäß der Blutungszeit zwischen 0 (Hund, Katze) und 1,5 mg pro 100 ccm (Gans). Im Gegensatz hierzu konnten HOFF und MAY, sowie FEISSLY, FRIED und OEHRLI bei Normalen und bei Blutern nur Spuren von Fluor gewahren, die sich quantitativ nicht bestimmen ließen oder doch weniger als 0,5—1 mg pro 100 ccm betrugten. GOLDEMBERG und SCHRAIBER geben an, daß Menschen Serum 0,05—0,08 mg Fluor pro 100 ccm enthält; die roten Blutkörperchen enthalten kein Fluor, oder zum mindesten nur ganz unbedeutende Mengen. KRAFT und MAY fanden im Blutkuchen 0,045, im Serum 0,10—0,12 mg Fluor pro 100 ccm.

Bei einer Reihe von niederen Tieren ist das Vorhandensein von Fluor erwiesen. Nach den Untersuchungen von CARLES enthalten die Schalen der Weichtiere des Meeres ungefähr 10mal so viel Fluor als die entsprechenden Organe bei den Weichtieren des Landes. Austernschalen enthalten 0,01—0,02% Fluor.

Wirkung von Fluor auf isoliertes Gewebe, niedere Organismen und enzymatische Prozesse.

Isoliertes Gewebe, das in eine NaF-Lösung gebracht wird, verliert seine Funktionsfähigkeit und wird im Vergleich zu äquimolekularen Lösungen von Natriumsalzen der übrigen Halogene rasch zerstört. Fluor fällt in dieser Beziehung aus der Reihe.

NASSE untersuchte die zur Bewahrung der direkten Muskelreizbarkeit günstigste Konzentration von Natriumsalzen der Halogene. In einer 0,6%igen NaCl-Lösung ließ sich die Reizbarkeit des ruhenden Froschmuskels am längsten bewahren; in bezug auf NaBr und NaJ wurden etwas höhere Ziffern gefunden als die erwartete, den äquimolekularen Verhältnissen entsprechende Konzentration (NaBr 1,2%, NaJ 1,75%). Die entsprechende molekulare Konzentration von NaF ist 0,43%, die günstigste Wirkung hatte aber eine Lösung von 0,15%. WEINLAND stellte fest, wie lange das Flimmerepithel der Rachen- und Speiseröhrenschleimhaut des Frosches seine Funktion in halb molekularen Lösungen von Natriumsalzen der Halogene bewahren konnte. Das Aufhören der Bewegung stellte sich mit sehr verschiedener Geschwindigkeit ein, in NaJ nach 10 Minuten, in NaBr nach 45 Minuten, in NaCl noch nicht nach 45 Minuten, in NaF schon nach Verlauf von 2 Minuten. GRÜTZNER untersuchte die Reizbarkeit motorischer Froschnerven durch Eintauchen in äquimolekulare Lösungen von Natriumsalzen der Halogene. Die Reizbarkeit nahm in bezug auf Cl, Br und J dem steigenden Molekulargewicht entsprechend zu, F aber steigerte die Reizbarkeit am raschesten und stärksten. Bei längerer Einwirkung nahm die Reizbarkeit ab, am raschesten in der NaF-Lösung. Durch Versuche mit isoliertem Hundedünndarm zeigte HEIDENHAIN, daß ein Zusatz von 0,04—0,05% NaF zu einer NaCl-Lösung die Wasser- und Salzresorption hemmte, ohne daß Veränderungen der Zellen wahrgenommen werden konnten. Eine 1%ige NaF-Lösung rief übermäßige Hyperämie und Zerstörung der Schleimhaut hervor.

Bakterien gegenüber sind Fluorverbindungen ziemlich giftig. Jedes Bakterien gewächs wurde von 0,5—1% NaF unterdrückt; 2% wirkten nach 1—6 Tagen

tötend (TAPPEINER [1]). Selbst eine geringe Konzentration wie 0,03—0,04 % NaF verhinderte das Wachstum an einer Reihe von Bakterien (MARPMANN). Sporen hingegen sind von Fluoriden ziemlich unbeeinflussbar. Sporenbildende Bakterien, die mehrere Wochen hindurch in 2,5% NaF gelegen hatten, wuchsen weiter, wenn sie in einen entsprechenden Nährboden kamen. Dysenterie- und Colibacillen konnten gradweise an NaF in der Konzentration 1,2% gewöhnt werden (D'HERELLE).

EFFRONT hat gezeigt, daß *Hefezellen* gegen Fluorverbindungen empfindlich sind. Bei niedrigen Konzentrationen (2—5 mg pro Liter) regen Alkalifluoride die Gärung von Rohrzucker an; bei höheren Konzentrationen wird der Gärungsprozeß rasch gehemmt und zum Aufhören gebracht. Hefe kann an außerordentlich große Mengen Fluorid (bis zu 3 g pro Liter) gewöhnt werden, während die gleichen Mengen jede Tätigkeit bei nicht angepaßten Stämmen hindert. Während der Gewöhnung verändert sich die Hefe stark; die Morphologie der Zellen ändert sich und die Vermehrung nimmt ab, aber die Gärungsfähigkeit kann größer als normal sein. In der Industrie hat dieses Phänomen eine große Rolle gespielt, indem man durch den Zusatz von Fluoriden die schädlichen, vornehmlich durch Bakterien entstandenen Gärungen unterdrücken konnte, wobei gleichzeitig die Alkoholproduktion ungehemmt und sogar in erhöhtem Maße vor sich ging.

Verschiedene *Algengattungen* (*Oscillaria*, *Cladophora*, *Oldogonium*, *Diatomeen*) wurden nach 24stündigem Aufenthalt in 0,2%iger NaF-Lösung getötet; die Blätter von *Wasserpflanzen* (*Trapa*, *Elodea*, *Vallisneria*) wurden in der gleichen Zeit schlaff, welk und mißfarbig. Bei den Spirogyren riefen 0,5% NaF sehr rasch Verquellungserscheinungen im Zellkern und Chlorophyllkörper hervor. Oxalsäure Salze verursachten ähnliche Veränderungen, die aber viel langsamer eintrafen (LOEW [1]). Keimung und Wachstum werden beeinflusst, wenn dem Nährboden Fluorverbindungen zugesetzt werden. In Wasserkulturen von Erbsen, Bohnen und Getreidesorten rief 0,001% NaF sehr wenig Hemmung hervor, 0,01% hatte eine deutliche schädigende Wirkung. In Erdkulturen ist die Giftwirkung der Fluoride nur wenig ausgesprochen. Calciumfluorid war völlig unschädlich; bei 0,1% NaF konnten Schädigungen auftreten, bei 0,5% NaF war die Giftwirkung im allgemeinen deutlich erkennbar (WÖBER). In Erde mit saurer Reaktion wirkten Fluoride schädlicher als in neutralem Milieu (SCHARRER und SCHROPP). Die Toleranz gegenüber NaF ist bedeutend erhöht, wenn der Boden reich an Ca ist (LOEW [2]), oder wenn Ca und P der Nährflüssigkeit zugesetzt werden (PRICE). Der Zusatz von Alkalicarbonat erhöht die Toxizität der Fluoride (MARCOVITCH, SHUEY und STANLEY). Im Erdboden wird Fluor wahrscheinlich als schwer lösliches Calciumfluorophosphat, das von Pflanzen nicht aufgenommen werden kann, ausgefällt.

Insekten scheinen im Vergleich zu höherstehenden Tieren besonders empfindlich für Fluorverbindungen zu sein; dies beruht möglicherweise auf dem Umstand, daß der Ca- und P-Gehalt der Insekten viel geringer ist als jener der Säugetiere. Die neuzeitliche Anwendung von schwerlöslichen Fluorverbindungen gegen schädliche Insekten stützt sich auf dieses Phänomen (S. 910).

Fluoride wirken hemmend auf eine Reihe von *enzymatischen Prozessen*, zum ersten Mal von ARTHUS und HUBER nachgewiesen. Die Empfindlichkeit der verschiedenen Enzyme für Fluorid ist sehr wechselnd. Manche hydrolytisch spaltende Enzyme sind ziemlich unbeeinflussbar, andere wie z. B. Lipasen und

Phosphatasen sind Fluorid gegenüber sehr empfindlich. Man ist sich nicht ganz einig darüber, ob F^- die Hemmung durch eine direkte Verbindung mit dem Enzym bewirkt oder nicht. Der Prozeß scheint in der Regel reversibel zu sein. Saure Reaktion steigert im allgemeinen die Fluoridhemmung.

KASTLE und LOEVENHART zeigten, daß die Wirkung der Leberlipase durch NaF in der Konzentration 1:5000 aufgehoben wurde. Die Spaltung von Ätylacetat durch Leberlipase wurde selbst von einer Konzentration 1:5 Mill. NaF zu 50% gehemmt. Die Hemmung war nur eine vorübergehende im Leberbrei von Kaninchen, die durch intravenöse Injektion von NaF getötet wurden (LEAKE und Mitarbeiter). Unter der durch Schweineleberlipasen verursachten Hydrolyse von Ätylbutyrat bildet 1 Mol NaF mit 1 Mol Enzym eine inaktive Verbindung, die reversibel ist (PEIRCE). *Cholinesterase*, wodurch Acetylcholin gespalten wird, wird durch NaF gehemmt. Die Hemmung war noch bei einer Konzentration von 1:10000 bis 1:15000 NaF deutlich wahrnehmbar. Gleichzeitig aber steigern die Fluoride am Froschrectus hochgradig die Empfindlichkeit für Acetylcholin. Erhöhte Empfindlichkeit trat bei Konzentrationen ein, die in vitro nicht fermenthemmend wirkten (KAHLSON und UVNÄS).

Daß Fluorid die Wirkung von *Phosphatase* hemmt, wurde zuerst von LIPMANN (1) beobachtet, der fand, daß NaF die Phosphatabspaltung von bestimmten Phosphorsäureestern unter der alkoholischen Gärung und unter der Glykolyse im Muskel hemmt. Nach ihrem p_H -Optimum können eine Reihe von Phosphatasen getrennt werden und sich in groben Zügen in „alkalische“ und „saure“ gruppieren lassen. Neuere Untersuchungen zeigen, daß Fluoride in vitro die Tätigkeit der „sauren“ Phosphatasen, nicht aber die der „alkalischen“ hemmen. Die Wirkung der „sauren“ Phosphatase ist sehr gering in Knochengewebe und Serum; es wird angenommen, daß die alkalische Phosphatase die wesentlichste Rolle bei der Verkalkung spielt. ROBISON und ROSENHEIM haben gezeigt, daß Fluorid die Wirkung der alkalischen Knochenphosphatase nicht beeinflusst. Nach den Untersuchungen von ROBISON und dessen Mitarbeitern über die Verkalkung der Knorpel in vitro können in der normalen Verkalkung von Knorpel und Knochen zwei Mechanismen unterschieden werden: 1. eine Spaltung von Phosphorsäureester durch (alkalische) Phosphatase, wodurch die Gewebsflüssigkeit mit Knochensalzen gesättigt wird, und 2. eine Ausfällung und Ablagerung der Calciumsalze in der Grundsubstanz des Gewebes. Während der erstere Prozeß durch NaF nicht beeinflusst wird, ist der zweite überaus empfindlich, indem 0,00001 m NaF eine deutliche hemmende Wirkung haben. Die saure Knochenphosphatase spielt möglicherweise bei der Verkalkung eine Rolle, aber ihr Verhältnis zur alkalischen Phosphatase ist noch nicht endgültig geklärt. BELFANTI und Mitarbeiter fanden, daß alkalische Phosphatase durch Fluorid inaktiviert werden kann, wenn dieses eine bestimmte Zeit in saurem Medium wirken gelassen wird. Die alkalische Knochenphosphatase ist überaus empfindlich für die saure Reaktion des Mediums.

Die *diastatischen Enzyme* sind in der Regel wenig beeinflussbar durch Fluorid, indem sowohl hemmende als stimulierende Wirkung beobachtet wurde. Die *proteolytischen Enzyme* sind ziemlich unempfindlich. Die hemmende Wirkung des Fluorids auf *Urease* wurde von JACOBY erwiesen. Zusatz von Fluorid hebt die *Labfermentkoagulation der Milch* auf, dagegen tritt sie bei Zusatz von Kalksalzen ein. Die Labfermentspaltung findet trotz Vorhandensein von Fluor

statt, aber die Fällung von Paracasein wird gehemmt (MORACZEWSKI). CLIFFORD hat durch Untersuchung der milchkoagulierenden Wirkung des Pepsins nachgewiesen, daß die Konzentration eine bedeutende Rolle spielt. Wenn die NaF-Konzentration 0,0144 m überstieg, wurde der Prozeß gehemmt; bei genügend schwacher Konzentration fand sogar eine Stimulation statt.

Auf die *Glykolyse des Muskels* übt Fluorid eine theoretisch höchst interessante Wirkung aus. Die Milchsäurebildung im zerschnittenen Froschmuskel oder Muskelextrakt wird durch Zusatz von Fluorid in der Konzentration m/300 zu m/200 gehemmt. Dieses Phänomen wurde zuerst von EMBDEN und Mitarbeitern bemerkt. Unter der Einwirkung von Fluorid verestert sich das im Muskel vorhandene Glykogen mit anorganischem Phosphor und es sammelt sich Hexosediphosphorsäure an, weshalb EMBDEN meinte, daß Fluorid die Hexosediphosphatbildung anrege. Dies ist jedoch nicht der Fall. In den letzten Jahren haben MEYERHOF und Mitarbeiter eine sehr genaue Lokalisation des Angriffspunktes des Fluors in der komplizierten Reihe der Intermediärspaltungen angegeben. Fluorid blockiert die Verwandlung von Phosphoglycerinsäure in Phosphorbrenztraubensäure (Enolase-Reaktion). Es entsteht eine Ansammlung von Phosphorsäureester, weil diese Blockierung indirekt den weiteren Verbrauch eines intermediär gebildeten, phosphorylierten Produkts aufhebt (LIPMANN [1], LOHMANN). Die Prozesse bei der alkoholischen Gärung weisen eine weitgehende Übereinstimmung mit der Milchsäurebildung auf, sowohl in bezug auf wirksame Enzysysteme als auch in bezug auf Zwischenprodukte. Die Gärung wird ebenfalls durch Fluorid in schwachen Konzentrationen gehemmt, ein Umstand, der anscheinend zum erstenmal von TAPPEINER (1) nachgewiesen wurde und seither Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war. Die Wirkung von Fluorid auf die Kohlehydratspaltung hat eine bedeutende Rolle bei der Klärung der intermediären Prozesse gespielt. Die Respiration des Muskels wird nur wenig durch Fluorid beeinflusst. Erst bei Konzentrationen von mehr als m/100 tritt eine direkte Hemmung ein; bei weniger als m/100 sieht man eine Herabsetzung der Respiration, die bei Zusatz von Milchsäure verschwindet und daher als eine indirekte Beeinflussung der Hemmung der Milchsäurebildung aufgefaßt werden muß (LIPMANN [1]).

Der anaerobe Abbau von Glykogen in *anderen Geweben* wird durch Fluorid gehemmt, wie es beim Muskel der Fall ist. Die Respiration ist im allgemeinen weniger beeinflusbar. Tumorgewebe kann unter dem Einfluß von Fluorid interessante Veränderungen im cellulären Stoffwechsel aufzeigen. ARTHUS beobachtete, daß der Zusatz von 0,15% Alkalifluorid zu Blut *in vitro* die Glykolyse und die Sauerstoffaufnahme aufhob. LOEBEL hat an Haut und Nervengewebe von Ratten und Fröschen gezeigt, daß der Zusatz von 0,01% NaF eine merkbar hemmende Wirkung auf die anaerobe Bildung von Milchsäure aus Glykose hatte; die Hemmung der Respiration war viel weniger ausgesprochen. DICKENS und ŠIMER fanden ebenfalls, daß Fluor die anaerobe Glykolyse an einer Reihe von Geweben hemmte. Fluorid geht eine inaktive Verbindung mit irgendeiner für die Glykolyse notwendigen Substanz ein; diese Reaktion folgt den Gesetzen der Massenwirkung. Nach EWIG hemmt m/100 NaF sowohl die anaerobe als auch die aerobe Glykolyse in verschiedenem, isoliertem Gewebe. Die Fluorwirkung ist an F⁻ gebunden und reversibel. Unter dem Fluoreinfluß wird die Glykolyse der Carcinomzelle reduziert (vor allem die aerobe, aber auch die

anaerobe), so daß sie sich der Glykolyse in normalem Gewebe nähert. VERNON fand, daß Perfusion der isolierten Kaninchenniere mit 0,1—1,0% NaF eine zeitweilige Herabsetzung der Respiration, gemessen an der CO₂-Produktion und O₂-Aufnahme, hervorrief. Dauernde Herabsetzung erfolgte erst bei 1,5% NaF. Die Wirkung war unabhängig vom Vorhandensein von Ca-Salzen, weshalb VERNON den Schluß zog, daß die Fluoridwirkung spezifischer Art sei. KIRSCH ist der Meinung, daß die Wirkung von NaF auf die Gewebsrespiration teils eine spezifische F-Wirkung sei, teils auf der Beschlagnahme von Calcium beruhe. Die Wirkung ist reversibel. In schwacher Konzentration (m/700—m/500) regte NaF die Respiration der Rattenniere an.

Weiteres über die Wirkung von Fluor auf enzymatische Prozesse ist auf S. 893 (Mechanismus der Fluorwirkung) zu finden.

Resorption, Ablagerung und Ausscheidung von Fluor.

Es ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt, an welcher Stelle und in welcher Form Fluor *resorbiert* wird, wenn man eine Fluorverbindung per os einführt. WIELAND und KURTZAHN haben die wahrscheinliche Vermutung geäußert, daß Fluoride und Silicofluoride unter der Einwirkung der Salzsäure des Magens Fluorwasserstoff bilden, der in nicht dissoziiertem Zustand die Magenschleimhaut unter Hervorrufung von Ätzerscheinungen durchdringt. Für die Resorption von Fluor aus schwerlöslichen Verbindungen wie Calciumfluorid, Fluorapatit und Kryolith spielt die Magensalzsäure eine entscheidende Rolle. Bei 25° C ist die Löslichkeit von Calciumfluorid in 0,5% Salzsäure 19mal größer als in Wasser. CHARNOT hat gezeigt, daß die Verdauungssäfte (vor allem Magensaft und Galle) wegen ihres Gehaltes an anorganischen Salzen, namentlich Phosphaten, nicht unbedeutende Mengen von Calciumfluorid auflösen können. Die Toxizität der schwerlöslichen Fluorverbindungen hängt im wesentlichen von der Partikelgröße des Präparates ab.

Bestimmte Fluor-Aluminiumverbindungen werden nicht aus dem Magen-Darmkanal resorbiert. Aluminiumfluorid ist bei peroraler Verabreichung ungiftig; der Zusatz einer genügenden Menge Aluminiumchlorid oder Aluminiumsulfat zu einer NaF-haltigen Kost verringert die toxische Wirkung oder hebt sie gänzlich auf (SHARPLESS; KEMPF, GREENWOOD und NELSON). Nur ein Teil, wahrscheinlich $\frac{1}{3}$ der in Kryolith (Na₃AlF₆) enthaltenen Fluormenge ist giftig, da Kryolith in salzsaurer Lösung $\frac{2}{3}$ seines F-Gehaltes in komplexer Verbindung mit Al abspaltet ($\text{Na}_3\text{AlF}_6 \rightarrow 3 \text{Na}^+ + \text{AlF}_4^- + 2 \text{F}^-$).

Einfach zusammengesetzte Fluorverbindungen wie die Alkalifluoride können voraussichtlich aus dem Darm resorbiert werden. Es ist wahrscheinlich, daß das nicht dissoziierte HF-Molekül fähig ist, die intakte Epidermis zu durchdringen. Frösche und Insekten sind imstande, aufgelöste Fluorverbindungen durch die Haut zu resorbieren. Bei subcutaner und intramuskulärer Injektion sind die löslichen Fluorverbindungen leicht resorbierbar und sehr toxisch. Alkalifluoride werden leicht resorbiert. Ratten, deren Kost 0,1% NaF enthielt, retinierten 38,3% Fluor (DU TOIT, SMUTS und MALAN). Von Calciumfluorid wird nur ein Bruchteil resorbiert, der sehr von der eingegebenen Menge abhängt. CHENG und REID fanden, daß Ratten 59% Fluor retinierten, wenn das Futter 0,00013% Fluor als Flußspat enthielt. Die retinierte Menge erhöhte sich nur 16mal, wenn der Flußspatgehalt des Futters 3300mal vermehrt wurde.

Nach der Resorption wird Fluor vor allem in den Knochen und Zähnen *abgelagert*. Diese Tatsache wurde erstmalig von BRANDL und TAPPEINER durch ihre einzig dastehenden Versuche an einem Hund festgelegt. Das Tier bekam im Laufe von 22 Monaten 402,9 g NaF ein und schied 330,5 g aus. Von den retinierten 72,4 g Fluor wurden 64,6 g wiedergefunden. Die Ablagerung fand vornehmlich im Knochensystem statt, in geringerem Grad auch in den Zähnen und verschiedenen Organen, vor allem der Leber und der Haut (Tabelle 8).

Daß eingegebenes Fluor in Knochen und Zähnen abgelagert wird, wurde später von SONNTAG sowie BETHKE und Mitarbeitern und zahlreichen nachfolgenden Untersuchern bestätigt. Die Erhöhung des Fluorgehaltes der Knochen kann sehr bedeutend sein (bis zu 20—30mal die normale, geringe Menge) und scheint direkt von der täglichen Fluoraufnahme pro Kilogramm Körpergewicht

Tabelle 8. Fluorablagerung bei einem Hund, dem im Laufe von 648 Tagen 402,9 g Natriumfluorid per os eingegeben wurden (BRANDL und TAPPEINER 1891).

Gewebe	Gewicht in frischem Zustand g	Absolute Menge NaF g	NaF in der Trockensubstanz %	F pro 100 g Trockensubstanz mg
Blut.	750	0,14	0,12	54
Muskeln	5710	1,84	0,13	59
Leber	360	0,51	0,59	267
Haut	1430	1,98	0,33	149
Knochen und Knorpel	2039	59,94	5,19	2348
Zähne	25	0,23	1,00	452

sowie von der Dauer des Versuches abzuhängen. Die Ablagerung in den Zähnen ist mäßiger, nach den gegebenen Analysen scheint die Erhöhung das 10fache des normalen Gehaltes selten zu übersteigen. Ein relativ hoher Fluorgehalt in Knochen und Zähnen muß demnach als ein wichtiges Anzeichen dafür gewertet werden, daß der Organismus durch einen längeren Zeitraum Fluor aufgenommen hat. Den höchsten bisher beobachteten Fluorgehalt hatte der Hund BRANDLs und TAPPEINERs, nämlich 3,69% in der Knochenasche. Dies entspricht in Wirklichkeit reinem Fluorapatit nach der Formel $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaF}_2$ mit einem theoretischen Fluorgehalt von 3,77%. Dem Skelet kommt eine wichtige entgiftende Funktion zu, wenn der Organismus Fluor aufnimmt. GADASKINA und STESSEL gaben Hunden 20 mg/kg NaF täglich bis zu $15\frac{1}{2}$ Monate lang ein und fanden $\frac{1}{11}$ — $\frac{1}{6}$ der eingegebenen Menge Fluor im Organismus wieder; hiervon waren 96% im Knochensystem abgelagert.

Nach den Analysen von BRANDL und TAPPEINER zu urteilen (Tabelle 8), wird Fluor auch in den Organen in recht bedeutendem Ausmaße abgelagert. Dies stimmt jedoch nicht mit den Ergebnissen neuzeitlicher Untersucher überein. BOISSEVAIN und DREA konnten nicht das Vorhandensein von Fluor bei spektrographischer Untersuchung der Organe von Individuen feststellen, deren Knochenasche $8\frac{0}{00}$ Fluor enthielt. CHANG und Mitarbeiter fanden, daß bei den Organen von Rindern, denen längere Zeit hindurch Fluorverbindungen eingegeben worden waren, der normale geringe Fluorgehalt auf das Doppelte gestiegen war. Allein die Schilddrüse hatte den Fluorgehalt auffallend erhöht, nämlich auf das 240fache. Andauernde Fluoraufnahme rief bei Hühnern eine Vermehrung des

Fluorgehaltes der Organe auf das 2—3fache des normalen hervor (HAMAN, PHILLIPS und HALPIN). Auch bei der spontanen chronischen Fluorvergiftung bei Tieren (GAUD, CHARNOT und LANGLAIS) und Menschen (ROHOLM [6]) überschreitet der Fluorgehalt nicht oder wenigstens nur in geringem Maße die normalen 1—2 mg Fluor in 100 g Trockensubstanz. Nach HILLER kann man bei der experimentellen Fluorvergiftung körnige Ausfällungen in den inneren Organen beobachten, möglicherweise eine Fluorverbindung.

Fluor scheint vorzugsweise im Harn *ausgeschieden* zu werden, jedoch ungewiß in welcher Form. Nach einer einzigen subcutanen Einspritzung von NaF an einem Hund fanden BRANDL und TAPPEINER, daß im Laufe der 2 folgenden Tage etwa $\frac{1}{5}$ der eingegebenen Menge im Harn ausgeschieden wurde. Fluor wird ziemlich langsam ausgeschieden. Daraufhin deutet schon die bedeutende Ablagerung bei Intoxikationsversuchen, aber auch der Umstand, daß der Fluorgehalt von Knochen und Organen mit dem Alter zuzunehmen scheint. CHARNOT (1) konnte noch 12 Tage nach der Verabreichung von 0,40 g Calciumfluorid einen abnorm hohen Fluorgehalt im Harn nachweisen. Bei einer Durchschnittskost scheidet der Mensch nach MACHLE 0,5—2,8 mg Fluor pro Liter Harn aus.

Es ist noch recht ungeklärt, inwieweit Fluor durch andere Kanäle als die Nieren ausgeschieden wird. GAUTIER und CLAUSMANN (1, 3) fanden einen relativ hohen Fluorgehalt in Epidermis, Haaren und Nägeln; auch in Galle und Milch konnten sie das Vorhandensein von Fluor konstatieren. BOISSEVAIN und DREA konnten durch spektrographische Untersuchung das Vorhandensein von Fluor im Harn, nicht aber in Speichel und Kuhmilch nachweisen. Nach Intoxikation mit Fluorid wurde erhöhter Fluorgehalt in Speichel, Galle, Schweiß, sowie in Epidermis, Haaren und Nägeln gefunden (CHARNOT [1]). Nach intravenöser Verabreichung von NaF wird Fluor sowohl durch die Niere als auch durch den Darm ausgeschieden (GADASKINA und STESSEL).

Die Frage, ob Fluor mit der *Milch* ausgeschieden wird, hat praktisches Interesse mit Hinblick auf die Pathogenese des Zahnleidens gesprenkelte Zähne. PHILLIPS, HART und BOHSTEDT (2) stellten fest, daß die Milch von normalen Kühen 0,05—0,25 mg Fluor pro Liter enthält; diese Menge wurde durch anhaltende experimentelle Vergiftung nicht vermehrt. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte COSTANTINI (4) in Versuchen mit Ziegen. BRINCH und ROHOLMS Fälle von gesprenkelten Zähnen bei Kindern, welche lange Perioden hindurch von fluorvergifteten Müttern gestillt worden waren, haben, wie auf S. 859 erwähnt, eine unklare Genese. Daß Fluor, jedenfalls unter experimentellen Verhältnissen, durch die Milch ausgeschieden werden kann, wurde schon von MURRAY nachgewiesen. Von normalen Ratten geborene Junge, die von anderen Rattenweibchen bei fluorhaltiger Kost genährt wurden, hatten abnorm hohen Fluorgehalt in den Knochen.

Wenn der Fluorgehalt im Blut der Mutter nur gering ist, passiert Fluor wenig oder gar nicht die *Placenta*. Deshalb zeigen die Milchzähne in der Regel nicht gesprenkelten Schmelz. M. C. SMITH und H. V. SMITH u. a. haben aber doch die charakteristischen Veränderungen der Milchzähne an Kindern beobachtet, deren Mütter Trinkwasser mit ungewöhnlich hohem Fluorgehalt zu sich nahmen. KNOUFF und Mitarbeiter stellten in Versuchen mit Hunden fest, daß kleine Mengen Fluor die Placenta nicht passieren, sondern im Gewebe der Mutter fixiert bleiben. Wird die Dosis erhöht, dann findet Ablagerung von

Fluor im Fetus statt, und zwar in relativ stärkerem Grad als bei der Mutter, möglicherweise infolge des stärkeren Wachstums des Knochensystems beim Kind. Im übrigen wurde der Übertritt von Fluor durch die Placenta bei der Ratte (MURRAY; REID und CHENG) und dem Pferd (VELU [5]) beobachtet. Rattenjungen, deren Mütter mit der Kost 0,1% NaF aufnehmen, tragen schon vor der Entwöhnung typische Zahnveränderungen zur Schau (SCHUCK).

Es scheint, daß die kleinen Fluormengen der Durchschnittskost die Placenta passieren. Ältere Analysen (JODLBAUER; GAUTIER und CLAUSMANN [2, 3]) zeigen einen ziemlich bedeutenden Fluorgehalt in Organen und Knochen von Neugeborenen. SHARPLESS und MCCOLLUM konnten nicht mit Sicherheit das Vorhandensein von Fluor in 16—18 Tage alten Ratten nachweisen. EVANS, PHILLIPS und HART untersuchten den Fluorgehalt der Knochenasche bei Rindern in verschiedenen Entwicklungsstadien. In 2—10 Wochen altem Fetus fand man 0,092‰, bei neugeborenen Tieren 0,044‰, bei ausgewachsenen 0,298‰ Fluor. Im embryonalen Knochen stammte $\frac{1}{3}$ der relativ hohen Fluormenge vom Knorpel her.

Nach TAMMAN und GAUTIER (2) enthält das Hühnerei, vor allem der Dotter, ganz bedeutende Mengen von Fluor. PURJESZ und Mitarbeiter konnten in den Eiern normaler Hennen kein Fluor entdecken, dafür aber in den Eiern fluorvergifteter Tiere. PHILLIPS, HALPIN und HART wiesen nach, daß Fluor fast ausschließlich in der Lipoidfraktion des Eidotters abgelagert wird. In 100 g Eidotter von Hennen, die fluorhaltige Kost bekamen, wurden 0,32 mg Fluor gefunden, im Kontrollmaterial nur 0,09 mg.

Die chronische experimentelle Fluorvergiftung.

Aus den letzten 6—8 Jahren liegen bereits eine beträchtliche Anzahl experimenteller Arbeiten vor, welche die Wirkung von andauernder Aufnahme von Fluorverbindungen zum Gegenstand haben. Den Anlaß bildeten vornehmlich Studien über die Ätiologie des Zahnleidens gesprenkelter Schmelz sowie Versuche bei der Verwendung von fluorhaltigem Mineralzuschuß bei der Zucht von Schweinen und Rindern. Andere Erfahrungen wurden bei den Versuchen gewonnen, die Ätiologie der spontanen chronischen *Fluorose*¹ bei Haustieren zu ermitteln. Nur ein kleiner Teil der Arbeiten stammt aus Europa. Das vorliegende Material ist daher zerstreut und von verschiedenen Gesichtspunkten aus behandelt. Als Versuchstiere fanden vorzugsweise Ratten, im übrigen aber auch Meerschweinchen, Schweine, Hunde, Schafe und Rinder Verwendung. Nebst Natriumfluorid wurden auch insbesondere Calciumfluorid, Kryolith und natürlich vorkommende fluorhaltige Phosphate (Phosphorit²) verwendet.

Zur Einleitung sollen folgende Verhältnisse dargelegt werden: Die Wirkung des Fluors hängt von der Dosis ab, von der Dauer der Verabreichung, dem Alter des Individuums, der Tiergattung, der Zusammensetzung der Kost und wahrscheinlich noch von anderen, unbekanntem Umständen. Die verschiedenen

¹ Diese in etymologischer Hinsicht unzutreffende Bezeichnung für chronische Fluorvergiftung wurde durch BARTOLUCCI (1) eingeführt und hat allgemeine Verbreitung gefunden.

² *Rock phosphate* und *phosphatic limestone* sind Bezeichnungen für verschiedene Phosphoritgattungen, die in den Vereinigten Staaten gewonnen werden. Der Gehalt an Calcium und Phosphor variiert; dies kommt schon in den Namen zum Ausdruck. Der Fluorgehalt bewegt sich um 3,5%.

anorganischen Fluorverbindungen wirken qualitativ gleich; die quantitative Wirkung hängt sehr von ihrer Löslichkeit ab. Dies trifft aber nicht auf die Zahnveränderungen zu, die durch außerordentlich kleine Dosen Fluor verursacht werden, selbst in schwerlöslichen Verbindungen. Nur ein Teil der verschiedenen Formen der Fluorvergiftung ist bekannt. Fluor übt eine spezifische Wirkung auf Knochen- und Zahngewebe aus. Die Folge des Einflusses auf die Zähne ist die Bildung von hypoplastischem, schlecht verkalktem Schmelz und Zahnbein. Das Knochengewebe reagiert verschiedenartig; es ist sowohl diffuse Osteosklerose als auch diffuse Osteoporose oder Osteomalazie bekannt. Eigentümlich ist, daß sowohl Zahnveränderungen als auch Osteosklerose durch Dosen hervorgerufen werden können, die im übrigen auf den Organismus keinen, oder jedenfalls nur geringen schädlichen Einfluß haben, während die Osteoporose von mehr oder weniger schwachen oder starken Allgemeinsymptomen begleitet ist. CRISTIANI (3, 4) hat den Begriff *latente Fluorose* geschaffen, die besonders bei ausgewachsenen Tieren in Betracht kommt, wo die klinischen Symptome entweder ganz fehlen oder nur wenig ausgeprägt sind. In der vorliegenden Übersicht ist es nur möglich, die Hauptzüge der Symptomathologie der chronischen Vergiftung zu behandeln. Eine ausführlichere Darstellung findet man u. a. bei ROHOLM (6, 8).

Allgemeinbefinden, Wachstum, Fortpflanzung. Fluorverbindungen gleichen anderen giftigen Stoffen darin, daß bei einem bestimmten Grad der Einwirkung auf den Organismus Gewichtsabnahme, und zwar absolute oder relative, eintritt. Appetit und Nahrungsaufnahme sind beeinträchtigt. Charakteristisch für sämtliche in Verwendung gekommene Tiergattungen ist die verminderte Vitalität; das betreffende Tier bewegt sich weniger und macht einen abgestumpften Eindruck. Das Aussehen wird ungepflegt. Die Haardecke wird gröber und verliert ihren gewohnten Glanz. Verstärktes Wachsen der Klauen wurde an Ratten beobachtet (HAUCK, STEENBOCK und PARSONS). Gewisse Augensymptome wie Lichtscheu und seropurulente oder hämorrhagische Sekretion der Conjunctiva wurde bei Ratten (BERGARA [1]), Schafen (SLAGSVOLD), Kälbern und Hunden (ROHOLM [6]) festgestellt. Der Gang kann steif, beschwerlich und offensichtlich schmerzhaft sein. Unruhe, Zittern und Muskelfibrillationen können beobachtet werden, fehlen aber in der Regel. Im Gefolge des schlechten Allgemeinbefindens gewahrt man verminderte Fruchtbarkeit oder schlecht entwickelten Fetus. Nach PHILLIPS, LAMB, HART und BOHSTEDT hat NaF bei Ratten keinen direkten und spezifischen Einfluß auf den Fortpflanzungsmechanismus, sondern nur eine durch die Inanition bedingte sekundäre Wirkung. Eine ähnliche sekundäre Erscheinung stellt die Herabsetzung der Milchsekretion dar. Bei Rindern war die ungünstige Einwirkung auf die Milchsekretion sogar nach einer Fluorzufuhr, die nicht die Fortpflanzung störte, charakteristisch (REED und HUFFMAN). Die Eierproduktion nimmt ab, wenn Hühner mit fluorhaltigem Mineral versetztes Futter bekommen (BUCHNER, MARTIN und PETER). Bei Ratten beginnt das Wachstum und das Allgemeinbefinden bei einer täglichen Zufuhr von 18—20 mg Fluor pro Kilogramm zu leiden; Oestrus und Milchsekretion setzen aus, wenn die Ratte 25 mg Fluor pro Kilogramm aufnimmt (LAMB und Mitarbeiter, PHILLIPS, LAMB, HART und BOHSTEDT). Bei den Rindern liegt die Grenze wesentlich tiefer, nämlich um 2—3 mg Fluor pro Kilogramm täglich (REED und HUFFMAN; PHILLIPS, HART und BOHSTEDT (1); ELMSLIE). Schweine scheinen dem Fluor gegenüber weniger empfindlich als Rinder, aber

empfindlicher als Ratten zu sein (McCLURE und MITCHELL (1); KICK, BETHKE und EDGINGTON). Die Toleranz der Henne ist größer als die der Ratte, des Schweines und Rindes (HALPIN und LAMB). Den kachektischen Zustand, der sich bei der Aufnahme von Fluorverbindungen entwickelt, kann man nicht als besonders typisch bezeichnen, noch weniger als pathognomonisch, im Gegensatz zur Auffassung GOLDEMBERG's (4) und CRISTIANI's (2).

Magen-Darmkanal, Leber. Zugleich mit der Gewichtsabnahme beobachtet man verminderte Nahrungsaufnahme und schlechte Verwertung der Nahrung. Wo die Fluorverbindung mit der Nahrung innig vermengt ist, sind Reizsymptome des Verdauungskanals wenig ausgesprochen oder gar nicht vorhanden. Direkte Zufuhr von Fluor oder hohe Fluorkonzentration in der Nahrung können Durchfall, seltener Erbrechen zur Folge haben. Relativ hohe Dosen von Fluorverbindungen können Entzündungserscheinungen, fallweise mit Blutungen, vornehmlich an der Magenschleimhaut und der Schleimhaut des Duodenums hervorrufen (MARCONI, HAUCK und Mitarbeiter). CARLAU spritzte Kaninchen und Meerschweinchen Na_2SiF_6 in täglichen Dosen von 0,12—0,42 g/kg ein. Nach Verlauf von 10—25 Tagen wurden bei der Mikroskopie der Leber zerstreute Inseln mit Degeneration des Zellprotoplasmas gefunden. VELU und ZOTTNER beobachteten Fettdegeneration der Leber an Schafen, die in langdauernden Versuchen mit CaF_2 oder Phosphorit intoxikiert wurden. Die Veränderungen waren hauptsächlich in der Gegend um V. hepatica lokalisiert. ROHOLM (6) fand bei Kälbern und Hunden, die Monate hindurch verschiedene Fluorverbindungen in bedeutenden Dosen erhalten hatten, diffuse Protoplasmadegeneration uncharakteristischer Art an der Leber. Die Funktion des Verdauungskanals kann durch Fluorvergiftung gehemmt werden. Die aus Magen, Darm und Pankreas chronisch intoxizierter Meerschweinchen hergestellten Extrakte hatten eine geringere proteinzerstörende Fähigkeit als normal (COSTANTINI [3]).

Blut und Knochenmark, Milz. Die Verhältnisse sind wenig übersichtlich. VALJAVEC bemerkte bei Meerschweinchen eine Neigung zu herabgesetzter Erythrocytenzahl und Hämoglobinnmenge. CRISTIANI und GAUTIER (1) fanden als eine charakteristische Erscheinung gallertartige Atrophie des Knochenmarks bei Meerschweinchen nach Intoxikation mit Fluorverbindungen. Der mikroskopische Befund zeichnete sich durch Schwund des Fettgewebes und des eigentlichen Markgewebes sowie durch die Entwicklung von gefäßreichem, hyperämischen Gewebe mit reichlichem Flüssigkeitsgehalt aus. ROHOLM (6) gewährte die Entwicklung einer sehr schweren hypochromen Anämie an Hunden bei langdauernder Intoxikation. Bei Hunden und Ratten verursachte die Intoxikation Hyperplasie des myeloiden und Atrophie des erythropoietischen Marks, zugleich mit begrenzten, gallertartigen Degenerationen bzw. fibröser Umbildung. Bei Kälbern wurde ausgesprochene gallertartige Degeneration des Marks der langen Röhrenknochen festgestellt. Bei Hunden gewährten LEAKE und RITCHIE Anämie u. a. in Begleitung von Hämosiderose in der Milz.

Wie auf S. 871 erwähnt, haben STUBER und LANG die Hypothese aufgestellt, daß Hämophilie durch einen abnorm hohen Fluorgehalt des Blutes verursacht werde. Bei der akuten Vergiftung hebt Fluor sowohl in vitro als auch in vivo die Koagulation des Blutes entweder auf oder verzögert sie (S. 848). Diese Theorie wurde mit Kritik aufgenommen, unter anderem weil es nicht gelungen ist, im Blut Hämophiler erhöhte Fluorkonzentration nachzuweisen. Die vorhan-

denen experimentellen Untersuchungen stehen im Widerspruch zueinander. In einer älteren Untersuchung bemerkte SCHWYZER vermehrte Koagulation des Blutes an Kaninchen und Tauben nach Verabreichung von NaF in mäßigen Dosen. GREENWOOD, HEWITT und NELSON (1, 2) fanden keine Veränderung der Koagulationszeit des Blutes bei jungen Hunden, denen durch 18 Wochen NaF per os in Dosen verabreicht wurde, die zwischen 0,45 und 4,52 mg/kg Fluor lagen. Eine Beobachtung von KICK, BETHKE und RECORD steht vereinzelt da. Steigender Zusatz von NaF oder *Rock phosphate* zur Nahrung verkürzte bei jungen Hühnern die Koagulationszeit des Blutes fast proportional. Bei einer Brut, die so gut wie fluorfreies Futter bekam, betrug die durchschnittliche Koagulationszeit 159—196 Sekunden, ging aber bis auf 17 Sekunden herunter, wenn der Fluorgehalt des Futters 0,108% ausmachte. Die einzelnen Tiergattungen scheinen demnach verschieden zu reagieren.

Endokrine Drüsen. Um die Mitte des vorigen Jahrhunderts warf MAUMENÉ den Gedanken auf, daß ein hoher Fluorgehalt des Trinkwassers Ursache des endemischen Kropfes sein könnte, indem er sich auf einen wenig überzeugenden Versuch an einem Hund stützte. Ohne von dieser Arbeit Kenntnis zu haben, nahmen GOLDEMBERG (1, 2) und PIGHINI (1, 2) diese Theorie neuerdings auf. GOLDEMBERG (2) beobachtete an weißen Ratten, die 6—8 Monate lang täglich 2—3 mg NaF zum Futter bekamen, eine Vergrößerung der *Schilddrüse* bis auf das 5—6fache. Die histologische Untersuchung zeigte einen parenchymatösen Kropf. PIGHINI (1) gelang es, ähnliche Veränderungen an der Schilddrüse von Ratten, Hühnern und Hunden sowohl durch fluorhaltiges Wasser als mit NaF hervorzurufen. PIGHINI (2) machte doch darauf aufmerksam, daß Veränderungen der Schilddrüse sich von einer Reihe von organischen und anorganischen Stoffen experimentell hervorrufen lassen können. Die übrigen bekannten Beobachtungen sind der Richtigkeit dieser Theorie nur eine geringe Stütze. TOLLE und MAYNARD fanden das Gewicht der Schilddrüse bei fluorvergifteten Ratten das gleiche wie bei den Kontrolltieren. CRISTIANI (5) bemerkte mikroskopische Parenchymproliferation an Meerschweinchen. CHANALES (1) konnte weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen an Ratten nachweisen. Auf Grund einer großen Anzahl mikroskopischer Untersuchungen an Organen von Ratten, denen längere Zeit hindurch täglich 15—30 mg/kg Fluor verabreicht worden war, teilen PHILLIPS und LAMB zusammenfassend mit, daß die Schilddrüse bei ungefähr der Hälfte der Tiere mikroskopische Veränderungen aufwies, aber auch bei 10—11% der Kontrolltiere. Es fand sich eine geringe parenchymatöse Proliferation und gelegentlich etwas Fibrose. Ein Teil der Drüse war in der Regel normal. Andere Beobachtungen deuten darauf hin, daß zwischen Fluor und Schilddrüse eine interessante Beziehung besteht. Der Fluorgehalt der Schilddrüse wurde bei chronischer Vergiftung von Rindern sehr bedeutend vermehrt (S. 876). Die Aufnahme von Fluorverbindungen scheint spontanen und experimentellen Hyperthyreoidismus zu beeinflussen (S. 898).

PAVLOVIC und TIHOMIROV bemerkten Fettdegenerationen und Blutungen der *Nebenschilddrüse* bei Kaninchen, die 105—122 Tage hindurch intravenös 0,010—0,030 g/kg NaF bekamen. HAUCK und Mitarbeiter haben die Nebenschilddrüsen an Ratten und jungen Hühnern untersucht, die 0,15 bzw. bis zu 1,2% NaF mit dem Futter einbekommen hatten. Es wurden keine Veränderungen, weder makroskopisch noch mikroskopisch, festgestellt. Das Gewicht der Drüsen war

bei den Hühnern normal, bei den Ratten vermindert, jedoch nicht mehr, als es der gewöhnlichen, durch die Vergiftung verursachten Gewichtsabnahme entsprach.

CRISTIANI (6) machte die Beobachtung, daß das Gewicht der *Hypophyse* bei erwachsenen Meerschweinchen, die an chronischer Fluorvergiftung eingingen, verringert war. Als Kontrollmaterial dienten jedoch nur 2 Tiere. Bei der mikroskopischen Untersuchung (7) wurde Atrophie der spezifischen Zellen und relative Vermehrung des Bindegewebes gefunden. Bei der Untersuchung von Ratten, die täglich bis zu 20—30 mg Fluor pro Kilogramm einbekamen, kamen PHILLIPS

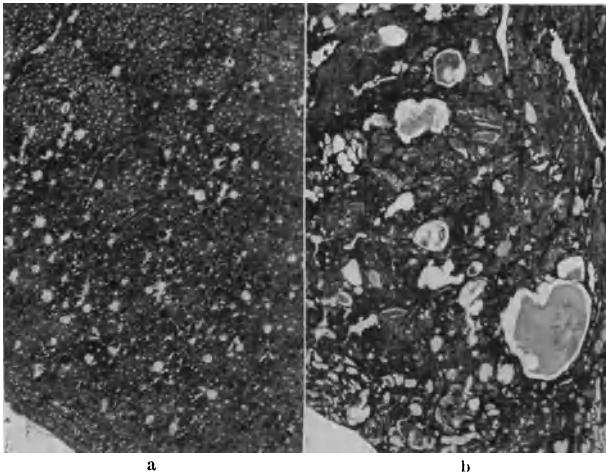


Abb. 19 a und b. Chronische interstitielle Nephritis bei einer Ratte, die 158 Tage hindurch 0,0226% Fluor mit der Kost als NaF (b) bekommen hat, verglichen mit dem Schnitt der Niere eines Kontrolltieres (a) (Hämatoxylin-Eosin, 12mal vergrößert).

und LAMB sowie LAMB und Mitarbeiter und PHILLIPS, HART und BOHSTEDT zum entgegengesetzten Resultat. Das Gewicht der Hypophyse, das mikroskopische Bild wie auch die gonadenstimulierende Funktion waren normal. An denselben Ratten wurde ein erhöhtes Gewicht der *Nebennieren*, sowie bei der mikroskopischen Untersuchung Neigung zu passiver Hyperämie, insbesondere der *Zona reticularis* des Marks, festgestellt. In einzelnen Fällen wurde

außerdem auch Fettdegeneration beobachtet. Die *Hoden* zeigten eine gewisse Neigung zu Atrophie. HAUCK, STEENBOCK und PARSONS geben an, daß ein Zusatz von 0,15% NaF zur Kost bei Ratten bedeutende Atrophie des spezifischen Gewebes der Hoden, sowie vollständigen Samenmangel herbeiführte. Es wurde schon erwähnt, daß Herabsetzung oder gänzlichliches Aufhören der Vermehrung dort zu beobachten ist, wo die Vergiftung die Ernährung ernstlich stört.

Harnwege. Der auffallende Durst und die Polyurie, die bei Intoxikationsversuchen regelmäßig beobachtet werden, müssen als Anzeichen eines Nierenreizes aufgefaßt werden. HEWELKE wies Eiweiß und Blut im Harn von Hunden nach, die durch 47 und 100 Tage täglich ungefähr 0,012—0,018 g/kg NaF per oral einbekamen; die Nieren erwiesen sich bei der Sektion als hyperämisch. Bei Meerschweinchen beschrieb MARCONI eine schwere parenchymatöse Nierenentzündung. Die Tiere verendeten nach einer subchronischen Vergiftung mit bedeutenden Mengen NaF. Chronische Nierenveränderungen wurden ausführlich von KICK, BETHKE und EDGINGTON (Schweine) und ROHOLM (Ratten, Schweine, Kälber, Hunde) beschrieben. Makroskopisch geben sich die späten Veränderungen durch Verkleinerung der Niere und mehr oder weniger feiner Granulierung der Oberfläche zu erkennen; die Farbe ist heller als normal. Die Konsistenz ist erhöht, im Schnitt ist die Rinde schmal mit streifenförmiger Zeichnung.

Mikroskopisch kennzeichnet sich der Prozeß durch diffuse Bindegewebsentwicklung, die sich in disseminierten Herden verstärkt. Die Glomeruli sind relativ gut erhalten, die Harnkanälchen unregelmäßig erweitert, oft mit niedrigem Epithel. Der Prozeß ist vorwiegend interstitieller Art. Zu diesem Bilde gesellt sich bei schweren Graden der Vergiftung eine Degeneration des Epithels der Harnkanälchen, die den Veränderungen bei Nephrosen ähnlich ist. Kalkausfällung im Gewebe gehört nicht zum Gesamtbilde. Die einzelnen Tiergattungen reagieren verschieden; der interstitielle Schrumpfprozeß wurde nämlich bei Ratten, Schweinen und Hunden, nicht aber bei Kälbern beobachtet (Abb. 19).

Zahngewebe. Fluor hat einen schädlichen Einfluß auf die Zahnanlage, so daß jener Teil eines Zahnes, der zur Zeit der Fluoraufnahme verkalkt, bleibende Defekte erwirbt¹. Zähne oder Zahnabschnitte, die vor Beginn der Fluorverabreichung schon verkalkt waren, verändern sich anscheinend nicht. Die Veränderungen lassen sich daher besonders leicht an Nagetieren studieren, insbesondere an Ratten, deren Schneidezähne kontinuierlich aus persistierender Pulpa wachsen. Schon zu Beginn des Jahrhunderts wurden v. STUBENRAUCH und ROST (1, 3) auf die deletäre Wirkung von Fluor auf die Zähne aufmerksam, aber diese Untersuchungen wurden niemals in extenso veröffentlicht. Die erste ausführliche Beschreibung wurde 1925 von MCCOLLUM, SIMMONDS, BECKER und BUNTING publiziert. An Ratten, die in sonst vollwertigem Futter 0,0226% Fluor als NaF bekamen, wurden bedeutende Veränderungen der Schneidezähne beobachtet. Der Zahnschmelz war trübe, weiß mit dunkleren Querbändern, die Zähne abnorm brüchig. Veränderungen ähnlicher Art wurden seitdem von zahlreichen Untersuchern beschrieben.

Die Einzelheiten der *makroskopischen Veränderungen* werden namentlich durch Arbeiten von MARGARET C. SMITH und Mitarbeitern (Arizona) erhellt. Bei dem schwächsten Grad der Einwirkung schwindet das Fe-haltige Pigment, das normalerweise im Schmelz der Schneidezähne der Ratten vorhanden ist und ihre dunkel-orange Farbe bedingt. Der Schmelz wird heller, verliert seinen Glanz und nimmt schließlich eine kreibige, weiße Färbung an. Bei stärkerer Einwirkung beobachtet man lokalisierte Hypoplasien des Schmelzes, der seine Widerstandskraft verliert und in Plättchen abfällt. Die Widerstandskraft der Zähne ist verringert, doch wird angeführt, daß die Härte zunimmt (ARMSTRONG [1]). Der scharfe, meisselartige Schneiderand der Incisiven schleift sich ab und wird mehr oder weniger flächenförmig. Die Zähne können sich bis zum Zahnfleisch abschleifen. Zuweilen brechen ein oder mehrere Schneidezähne ab und der dadurch verursachte mangelhafte Verschluß hat das übermäßige Wachsen des gegenüberstehenden Zahnes zur Folge. Verlängerungen können an allen Schneidezähnen beobachtet werden, sind aber am auffallendsten, wenn es sich um die oberen Schneidezähne handelt, die sich zirkulär nach rückwärts biegen und den Gaumen durchdringen können. Diese Veränderungen sind sekundär und für die Fluorvergiftung nicht pathognomonisch. Nicht selten entstehen Seitendeviationen (ROHOLM [6]). Bei den schwächsten Graden der Einwirkung treten abwechselnd Ringe und Bänder aus hellem, pathologischem

¹ VELU und CHARNOT haben vor kurzem die Beobachtung gemacht, daß bei Schafen eine beträchtliche Zeit zwischen der Fluoraufnahme und der Wirkung auf die Zahnbildung verstreichen kann. Dies steht im Widerspruch zu den bisherigen Erfahrungen.

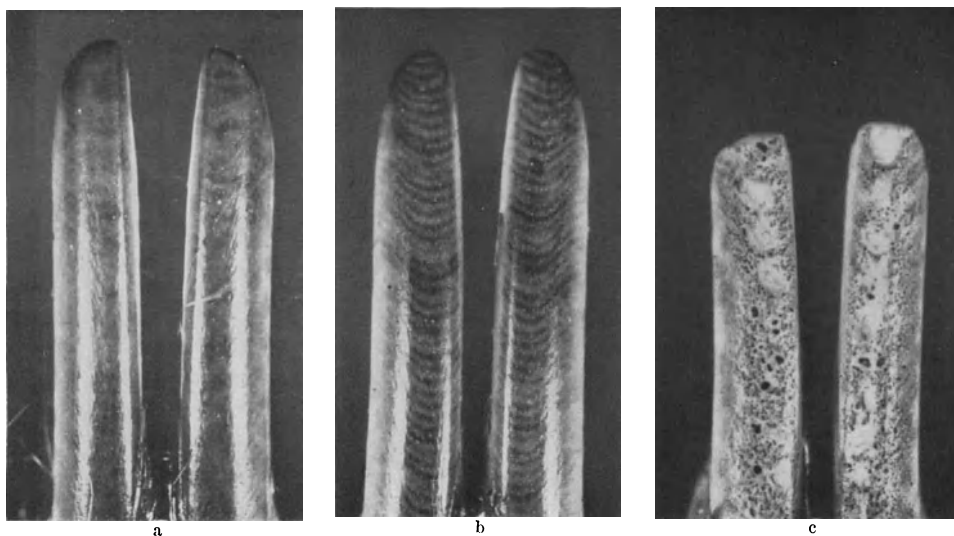


Abb. 20 a—c. Untere Schneidezähne von jungen Ratten, die 10 Wochen lang fluorhaltiges Futter bekamen. a) Kontrolle. b) 0,014% Fluor als Knochenasche. Typische Streifung des Schmelzes. c) 0,014% Fluor als NaF. Diffuse Veränderung des Schmelzes. (Lupenvergrößerung; aufgenommen mit unsensibilisierter Platte, Tageslichtlampe und Blaufilter).

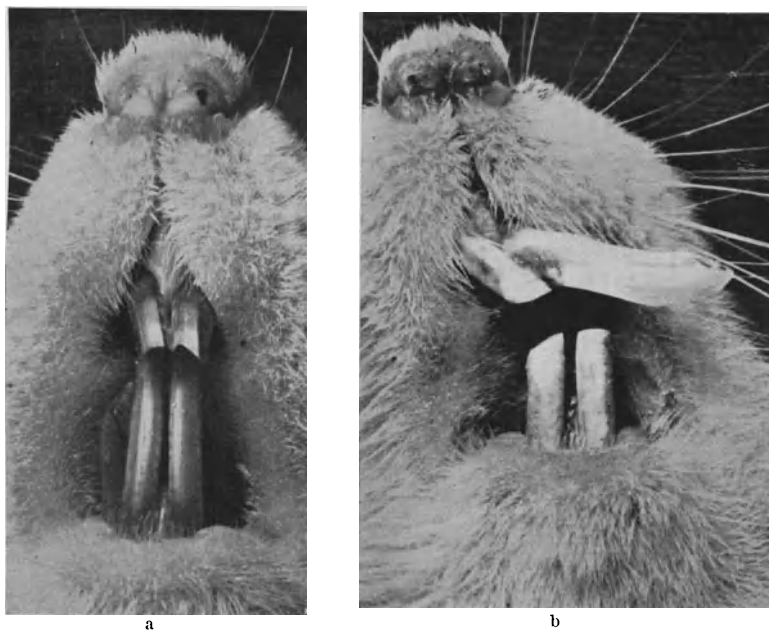


Abb. 21 a und b. Groteske Veränderungen an den Schneidezähnen einer Ratte, die ungefähr 14 Monate hindurch 0,0226% Fluor als NaF mit der Kost aufgenommen hat (b). Die oberen Schneidezähne sind länger als normal, die unteren kürzer; Seitendeviationen; die Schnittkante ist in eine Fläche verwandelt; der Schmelz ist diffus weiß. (a) Kontrolle.

Schmelz und dunklem, normalem Schmelz auf. Die Ringe verlaufen oft bogenförmig mit der Hohlseite gegen die Zahnschmelzgerichte (Abb. 20 und 21). Diese eigentümliche Anordnung beruht möglicherweise auf dem Umstand,

daß die Ratte diskontinuierlich frißt, oder daß sich die Wachstumsgeschwindigkeit des Zahnes mit den verschiedenen Tageszeiten ändert (S. 897). Das gleiche Phänomen wird beobachtet, wenn man dem Trinkwasser der Ratten NaF zusetzt (SEBRELL und Mitarbeiter). Intermittierende NaF-Injektion verursacht die Entwicklung von Bändern aus abwechselnd pathologischem und normalem Schmelz; jeder Einspritzung entspricht eine helle und eine dunkle Schicht (SCHOUR und SMITH). Bei den Meerschweinchen ist die normale Pigmentbildung geringfügig; hier stellt die verringerte Stärke des Schmelzes das charakteristische Phänomen dar¹.

Die zur Hervorrufung der charakteristischen Veränderungen erforderliche Fluormenge ist überaus gering. Bei einer Konzentration von 0,0007% Fluor (als NaF) in der Nahrung konnten SMITH und LEVERTON an einigen Ratten mittels Lupe deutliche Beeinflussung feststellen, bei einer Konzentration von 0,0014% an sämtlichen Tieren, nämlich feine Linien an den Schneidezähnen mit abwechselnd schwächerem und stärkerem Pigmentgehalt. Bei der doppelten Fluorkonzentration wurden die abwechselnden, farblosen und orangefarbenen Linien oder Bänder mit bloßem Auge sichtbar; oder auch wurde die Ringbildung unregelmäßig und die gesamte Oberfläche des Zahnes allmählich weiß und trübe. Die stärksten Veränderungen mit Abschälung des Schmelzes traten ein, wenn die Fluorkonzentration 0,014% betrug. Die Zahnveränderungen erscheinen bei einer Dosis, die bedeutend unter der zu einer ungünstigen Beeinflussung des Allgemeinbefindens erforderlichen Dosis liegt. Die Grenzkonzentration scheint um 0,0010% Fluor in der Nahrung zu liegen (10 mg pro Kilogramm Futter). Schwerlösliche Fluorverbindungen (CaF_2 , Na_3AlF_6 , Fluor in Knochenasche) sind in dieser Beziehung beinahe ebenso wirksam wie NaF. Makroskopisch zweifelhafte Streifung erscheint bei der Aufnahme mit unsensibilisierter Platte und Verwendung von Tageslichtlampe und Blaufilter (Abb. 20) oder bei Veräschung des Zahnes (CANNAVÀ [4]). Eine Konzentration von 0,0014% Fluor in der Nahrung entspricht einer täglichen Aufnahme durch die Ratte von ungefähr 0,2 mg Fluor oder etwa 1 mg pro Kilogramm. Es ist charakteristisch, daß die Veränderungen zuerst am gingivalen Teil der unteren, am raschesten wachsenden Schneidezähne nach 2—3 Wochen zu erkennen sind. Bei Tieren, deren Schmelz normalerweise nicht pigmentiert ist, äußern sich die durch Fluor verursachten Veränderungen in trübem Schmelz, Schmelzhypoplasien und vermehrter Brüchigkeit der Zähne. Bei Rindern und Schafen werden die Zähne abnorm rasch abgeschliffen, so daß vor allem die Kauflächen der Mahlzähne einen höchst unregelmäßigen Verlauf nehmen. Es kann sich Zahnfleischentzündung entwickeln; die Tiere kauen schlecht und sind für kaltes Wasser empfindlich. Durch Röntgenisierung von verschiedenen Gattungen fluorvergifteter Tiere fand ROHOLM (6) verminderten Mineralgehalt der angegriffenen Zähne und mehr oder weniger vollständige Obliteration der Periodontalspalten infolge von Knochenneubildung (Abb. 22).

¹ SCHOUR und Mitarbeiter haben wiederholte Injektionen von NaF angewandt, um die Appositionsgeschwindigkeit bei Schmelz und Zahnbein zu konstatieren. Bei Säugtieren werden im Laufe von 24 Stunden 16μ rhythmisch abgelagert (SCHOUR und HOFFMAN). Die Appositionsgeschwindigkeit ist beim Menschen und *Macacus rhesus*-Afften geringer, um 3—4 μ in 24 Stunden (SCHOUR und PONCHER).

Histologische Untersuchungen von Zähnen fluorvergifteter Tiere wurden 1929 von CHANELES (1) und BERGARA (3) vorgenommen, später vor allem von PACHALY, BETHKE und Mitarbeitern, sowie von SCHOUR und SMITH. Die Beschreibungen decken sich in groben Zügen. Charakteristisch sind gewisse morphologische Veränderungen im Schmelzorgan und der entsprechende hypoplastische Schmelz. Die innere Begrenzung der Ameloblastenschicht verläuft unregelmäßig, die einzelnen Zellen sind flacher. Nach PACHALY tritt nach stärkerer Einwirkung eine Atrophie des gesamten Schmelzorgans ein, die in aseptischer Nekrose enden kann. Die schwächste Veränderung des Schmelzes (bei der Ratte) ist der

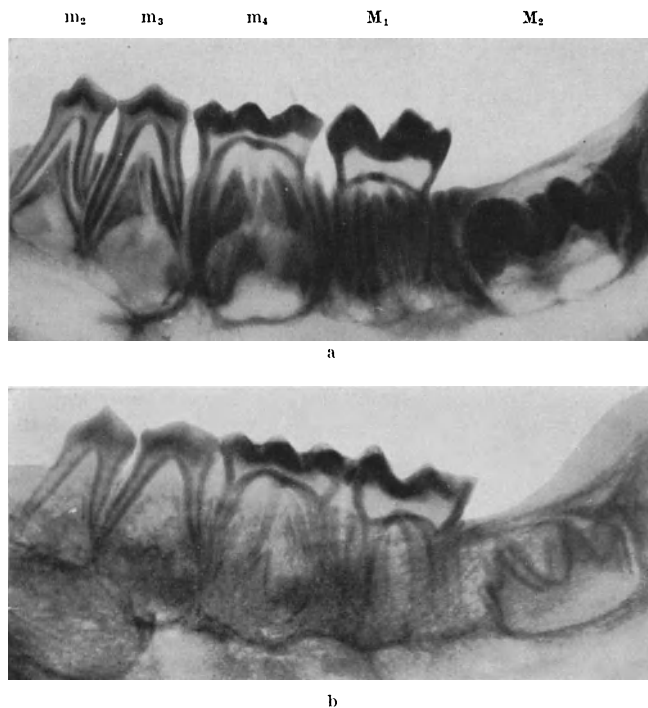


Abb. 22 a und b. Röntgenbilder von Schweinekiefern mit Molaren der 1. Dentition (m_2 , m_3 und m_4) und der 2. Dentition (M_1 und M_2). a Kontrolltier. b Schwein, das 171 Tage hindurch täglich 15 mg Fluor als NaF pro Kilogramm einbekommen hat. Erhöhte Abnutzung von M_1 , starke Hypoplasie von M_2 , die während der Fluor Aufnahme verkalkten. Die Zähne der 1. Dentition, die vor Beginn der Intoxikation verkalkten, bieten keine Veränderungen dar. Die Knochenstruktur ist undeutlich, die Periodontalräume verengert oder verwischt.

Pigmentmangel. Die Schmelzhypoplasie ist häufig an begrenzten Partien besonders ausgeprägt, den charakteristischen, lokalisierten Vertiefungen an der Zahnoberfläche entsprechend. Der Schmelz verkalkt schlecht, kann stellenweise ganz fehlen; die Umstände an der Färbung lassen auf eine abnorme Zusammensetzung schließen. Die Schmelzprismen sind unregelmäßig in Form und Verlauf und können der Sitz verschiedener morphologischer Eigentümlichkeiten sein (Querstreifung, Hervortreten der RETZIUSschen Streifen usw.). Gleichlaufend mit den Schmelzveränderungen beobachtet man in der Regel auch Hypoplasie und schlechte Verkalkung des Zahnbeins, Verbreiterung des Prädentins und unregelmäßige Grenzfläche zwischen den beiden Schichten. Die Odontoblasten scheinen keine charakteristischen Veränderungen aufzuweisen, ebensowenig die Pulpa. SCHOUR und SMITH haben gezeigt, daß sowohl Schmelz als Zahnbein abnorme Streifung parallel zur Oberfläche aufweisen, hervorgerufen durch abwechselnd kalkarme und kalkreiche Schichten. Eine derartige Schichtenbildung, die ein charakteristischer Fluoreffekt zu sein scheint, zeigt sich hauptsächlich nach subcutaner Injektion von Natriumfluorid, wird aber auch dort gesehen, wo eine nicht zu große Fluormenge mit der Kost aufgenommen wird. Die abwechselnden Bänder von hellem und dunklem Schmelz, die mit den bloßen Augen an den Schneidezähnen der Ratten zu sehen sind, entsprechen den alternierenden Schichten von

schlecht und gut verkalktem Schmelz, die sich später in sehr schrägem Schnitt wegen des krummen Wuchses der Schneidezähne zeigen. ÖHNELL, WESTIN und HJÄRRE fanden bei Meerschweinchen nach Intoxikation mit Na_2SiF_6 Zahnveränderungen von rachitischem Typus. Das Prädentin war abnorm breit; als Ausschlag mangelhafter Verkalkung wies das Zahnbein große Interglobularräume und kleine Kalkglobuli auf. Bei Meerschweinchen, die Vitamin-C-freie Grundkost mit abwechselndem Zuschuß von Na_2SiF_6 und Apfelsinensaft (bis zu 7 g täglich) bekamen, wurde Ablagerung von unregelmäßigen groben Kalkkörnchen, vor allem zwischen Odontoblasten und Prädentin sowie im Dentin, aber auch im Schmelz beobachtet. Die Tiere wiesen Anzeichen von Skorbut auf. Bei Dunkelfeldbeobachtung treten die körnigen Ausfällungen besonders schön hervor, sowohl in Pulpa als auch im Zahnbein (GÖHLE).

Die *chemische Zusammensetzung* von Zähnen fluorvergifteter Tiere ist Gegenstand so mancher Untersuchung gewesen. Man ist sich allgemein einig darüber, daß der Gehalt der Zähne an Fluor zunimmt (S. 876). Hingegen steht es nicht fest, ob der Gehalt der Zähne an Asche und deren Zusammensetzung bei der chronischen Fluorvergiftung nachweisbaren Veränderungen unterworfen ist. KICK, BETHKE und EDGINGTON fanden keine Änderung in der Aschenmenge und dem Gehalt der Asche an Ca, P, Mg und CO_2 in den Zähnen von Schweinen, die bis zu 0,097% Fluor in das Futter bekamen. Analysen von SMITH und LANTZ (1, 4) und HAUCK, STEENBOCK und PARSONS scheinen darauf hinzuweisen, daß die Schneidezähne von Ratten, deren Kost 0,1—0,15% NaF enthielt, einen verringerten Aschengehalt und möglicherweise eine Steigerung des Verhältnisses Ca/P aufwiesen. PHILLIPS, HART und BOHSTEDT (1) fanden bei der Untersuchung von Röntgenspektren, daß der kristallinische Charakter der Zahnasche dem Fluorapatit entspricht. Schmelz und Zahnbein von normalen als auch fluorvergifteten Kühen ergaben dasselbe Röntgenspektrum. Nach REYNOLDS und Mitarbeitern wird die Brüchigkeit der Fluorzähne durch mangelhafte Orientierung, gesteigerte Kristallgröße und Heterogenität des Materials verschuldet.

Knochengewebe. Die Wirkung von Fluor auf das Knochensystem ist kompliziert und trotz mannigfacher Arbeiten noch nicht in allen ihren Einzelheiten geklärt. Am häufigsten wird generalisierte Osteoporose oder Osteomalacie mit Neigung zu Exostosenbildung an den langen Röhrenknochen und dem Unterkiefer beobachtet. Bei ausgewachsenen Tieren (vornehmlich Ratten) kann die Aufnahme von Fluorverbindungen in mäßigen Dosen eine diffuse Osteosklerose mit enorm starker Mineralisation des Knochensystems hervorrufen (vgl. die Osteosklerose beim Menschen, S. 854). Die einzelnen Tiergattungen scheinen verschiedenartig zu reagieren.

Die *makroskopischen Veränderungen* können recht bedeutend sein. BRANDL und TAPPEINER fanden, daß die Knochen ihres Hundes, der 648 Tage hindurch täglich ungefähr 22 mg Fluor (als NaF) bekam, auffallend weiß, abnorm hart und brüchig waren. ROST (1, 3) gab im Wachsen begriffenen Hunden bis zu 12 Wochen lang täglich 0,2—0,5 g NaF ein und konnte bedeutende Veränderungen osteoplastischer und osteoporotischer Natur an den Knochen wahrnehmen. Die Exostosen waren hauptsächlich an den Karpalgelenken und dem Schädel lokalisiert. Bei der Ratte wurde die abnorm weiße, poröse Knochenoberfläche von einigen Untersuchern beobachtet (MCCOLLUM und Mitarbeiter u. a. m.). Bei Ratten, die bis zu 585 Tage hindurch 0,05—0,15% Kryolith oder 0,05% NaF mit der Kost einbekamen, waren die Knochen abnorm brüchig und Leisten und Fortsätze plumper als normal (ROHOLM [6]). Junge Ratten, die eine 0,1% NaF-haltige Kost bekamen, waren im Wachsen gehemmt und bekamen krumme Gliedmaßen wie bei Kalkmangel (LANTZ und SMITH). CRISTIANI (9, 10) beschrieb an *Meerschweinchen* Exostosenbildung am Schienbein, dessen Dicke verdoppelt sein konnte. Ausgebreitete Exostosenbildung, insbesondere an den Knochen der Gliedmaßen und dem Unterkiefer, wurde an

Rindern (REED und HUFFMAN, DU TOIT, MALAN, GROENEWALD und DE KOCK) und an *Schafen* (SLAGSVOLD, ROHOLM [1]) beobachtet. BETHKE und Mitarbeiter gewahrten an *Schweinen* eine Vergrößerung des Corpus mandibulae, umso ausgesprochener, je höher der Fluorgehalt der Nahrung war. Im Querschnitt war die Compacta sehr verdickt, die Markhöhle dementsprechend erweitert. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Veränderungen bei der *Osteoporose* aus einer Kombination von atrophischen und hyperplastischen Prozessen

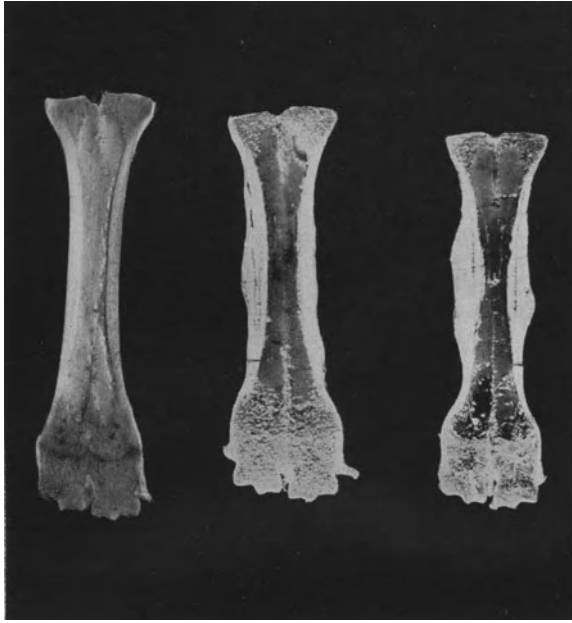


Abb. 23 a—c. Durchschnitte Metatarsen von Kälbern, die 195 Tage hindurch täglich im Durchschnitt 20 mg Fluor pro Kilogramm als NaF (c) oder Kryolith (b) bekommen haben. Der Knochen ist plump, mit bedeutenden periostalen Ablagerungen. Die Markhöhle ist breit, das Mark gelatinös degeneriert. (a) Metatarsus des Kontrolltieres.

bestehen. Die Knochen sind oft plumper als normal, das Gewicht ist vermindert, die Widerstandskraft herabgesetzt. Compacta und Spongiosa sind atrophisch, die Markräume erweitert. Die hyperplastischen Prozesse sind am ausgesprochensten an im Wachsen begriffenen Tieren und vornehmlich am Periost lokalisiert. Die periostalen Ablagerungen sind von loser Struktur und schlecht verkalkt; sie nehmen häufig die Form von Exostosen an, die hauptsächlich an den langen Röhrenknochen und dem Unterkiefer lokalisiert sind. Eine Kombination von atrophischen und hyperplastischen Prozessen kann bedeutende Formveränderungen im Gefolge haben (z. B. beim Unterkiefer des Schweines). Bei

der makroskopischen Untersuchung fehlt in der Regel die endostale Knochenneubildung, die Epiphysenlinien weisen keine größeren Veränderungen auf. Eine deutliche Veränderung der Gelenke gehört nicht zum Gesamtbilde (Abbildung 23 und 24).

Bei der *röntgenologischen Untersuchung* von fluorvergifteten Ratten (täglich 29—283 mg/kg F als NaF) fand BERGARA (1, 2), daß die Knochen einen schwächeren Schatten gaben als die der Kontrolltiere. Die Breite der Epiphysenlinie der hinteren Gliedmaßen war pathologisch erhöht. LOEWE gab jungen Ratten täglich 80—160 mg/kg CaF_2 ein und sah auf der Röntgenplatte Veränderungen, die Rachitis ähnelten. Außer dem charakteristischen Kalkmangel in der Verkalkungszone machte sich konstante Verdichtung (d. i. Kalkablagerung) in der Nachbarzone bemerkbar. ROHOLM (6) fand bei Kälbern, Schweinen und Hunden, daß der osteoporotische Zustand von einer diffusen Halisterese des Knochensystems mit Verwischung der normalen trabikulären Struktur begleitet

ist. Bei im Wachsen begriffenen Tieren wurde intermittierende Unterbrechung des epiphysären Wachstums (*lines of arrested growth* in der Metaphyse) beobachtet.

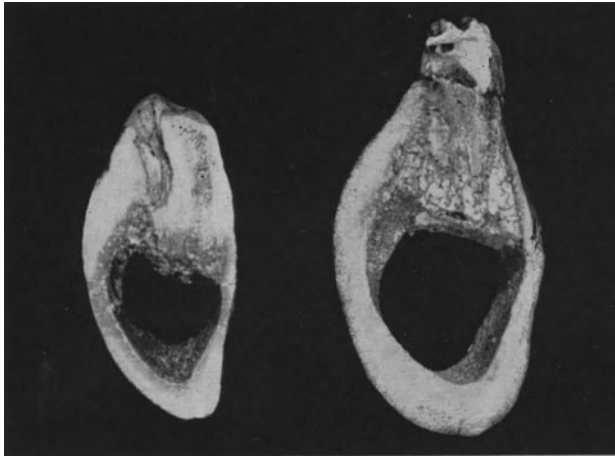


Abb. 24. Frontalschnitt vor dem 1. Mahlzahn von Unterkiefern junger Schweine. (a) Kontrolle. (b) Schwein, das 171 Tage hindurch 15 mg Fluor pro Kilogramm als Kryolith bekommen hat. Höhe und Breite des Unterkiefers sind gesteigert, die Markhöhle erweitert, Compacta verdickt, der periphere Teil von loser Struktur.

Bei der Untersuchung von Ratten, die Monate hindurch täglich 25—50 mg/kg NaF einbekommen hatten, machte SUTRO die Bemerkung, daß die Knochen-schatten normal oder etwas dichter als normal waren. ROHOLM (6) sah diffuse

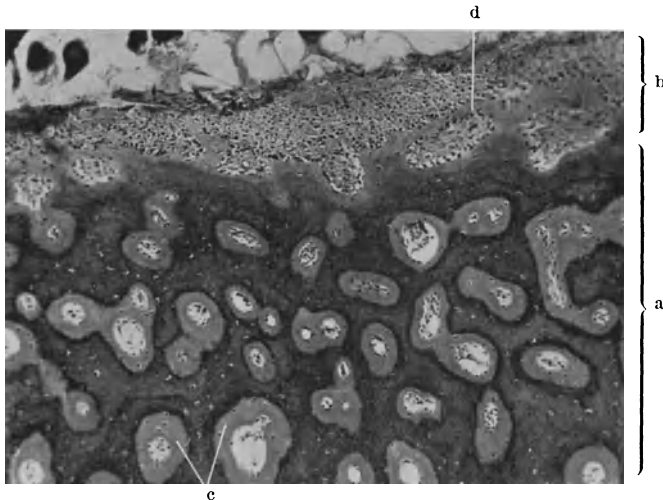


Abb. 25. Querschnitt der Costa eines jungen Schweines, das 171 Tage hindurch täglich 15 mg Fluor als NaF pro Kilogramm einbekommen hat. Osteomalacieähnliche Veränderungen: Der Knochen (a) hat unregelmäßige Struktur, mit geringem Kalkgehalt; das Lumen aller Kanäle mit breiten osteoiden Säumen bekleidet (c); Periost (b) ist zellenreich, mit osteoiden Balken (d) (80mal vergrößert).

Osteosklerose der Knochen des Schädels und des Körpers bei Ratten, die bis zu 585 Tage lang 0,05—0,10% Kryolith mit der Nahrung aufgenommen hatten (Abb. 26); bei höherer Konzentration traten zugleich sklerotische und atrophische Prozesse in verschiedenen Teilen des Skelets auf.

Bei *mikroskopischen Untersuchungen* von MARCONI und DITTRICH wurden in den Knochen von fluorvergifteten Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten atrophische Prozesse nachgewiesen. Bei Schafen, die 16 Monate lang von fluorhaltigem Heu gelebt hatten, stellte LILLENGEN bedeutende diffuse Atrophie der Knochen fest. Um die erweiterten Markräume und die HAVERSSchen Kanäle waren bis zu 133μ breite osteoide Ränder zu sehen. Compacta war stellenweise fast spongiöser Natur. Vom Periost des Kiefers und der langen Knochen gingen Exostosen unter lebhafter Zellen- und Gefäßproliferation aus. Osteoklasten waren spärlich vorhanden. SUTRO untersuchte die Knochen von jungen Ratten, nachdem sie 1 Jahr hindurch oder länger täglich mit dem Trinkwasser 25, 50 oder 75 mg/kg NaF aufgenommen hatten. Bei Tieren, die 50 mg bekamen, wurde nach 3—5 Monaten nichts Abnormes an den Knochen gefunden. Nach Verlauf eines Jahres waren die Fibrillen im Matrix

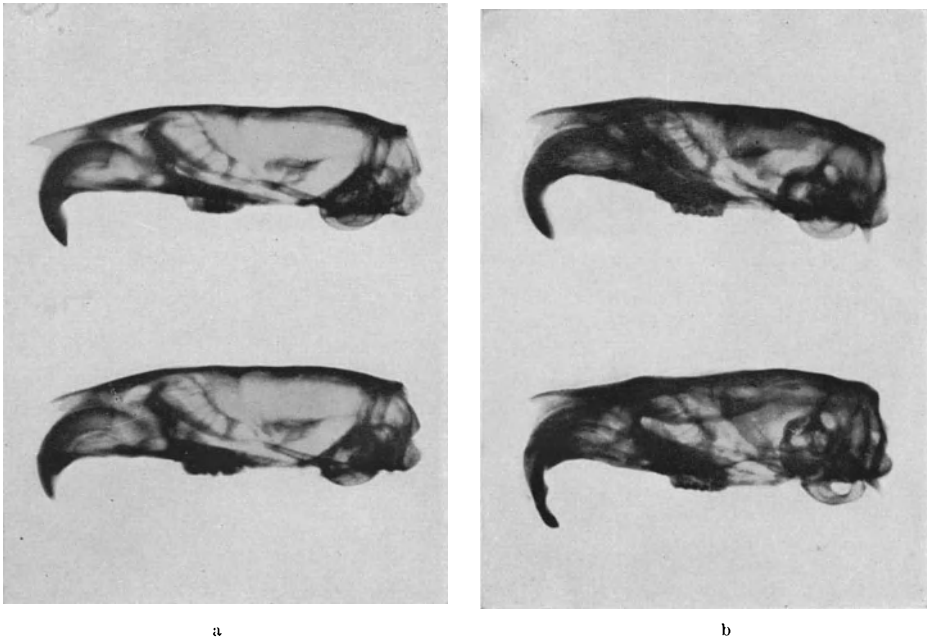


Abb. 26. Röntgenbilder von Rattenschädel. (a) Kontrolltier. (b) Ratten, die 14—17 Monate hindurch 0,0226 % Fluor als NaF mit der Kost bekommen haben. Diffuse Sklerose der Schädelknochen; ungleiche Verlängerung der oberen Schneidezähne.

unregelmäßig und man gewahrte zahlreiche grobe und feine, stark färbare Körnchen zwischen ihnen. Ähnliche Körnchen fanden sich am Rande der HAVERSSchen Kanäle und (bei einem einzelnen Tier) im *Ligamentum interpubicum*. Ratten, die 75 Tage hindurch täglich 75 mg/kg NaF einbekamen, wiesen eine abnorme Menge osteoides Gewebe um die HAVERSSchen Kanäle auf; zahlreiche dunkle Körnchen wurden sowohl an den osteoiden Rändern als auch im Matrix gefunden. Ratten, die von calciumarmer Kost lebten, verwendeten nach 1—2monatiger Fluoraufnahme und zeigten ausgesprochene generalisierte Osteoporose. ÖHNELL, WESTIN und HJÄRRE beschrieben Verkalkungsanomalien von rachitischem Typus bei Meerschweinchen, die ziemlich große Mengen Na_2SiF_6 bekamen. In den Knochen von Meerschweinchen, die Vitamin-C-freie Kost mit abwechselndem Zuschuß von Na_2SiF_6 und Apfelsinensaft bekamen, wurden grobe Kalkkörnchen gefunden, vor allem in den Verkalkungszonen, aber sporadisch auch im Knochen und längs des Randes der HAVERSSchen Kanäle. Die Tiere wiesen gleichzeitig mehr oder weniger ausgesprochene Anzeichen von Skorbut auf. Die vom Fluor verursachten körnigen Ausfällungen können bei Dunkelfeldbeobachtung an jenen Stellen gesehen werden, wo die Knochenneubildung stattfindet (NIXDORF).

Nach ROHLM (6) ist der osteoporotische oder osteomalacische Zustand folgendermaßen gekennzeichnet: 1. Atrophie der Spongiosa und des zentralen Teiles der Compacta; 2. lebhaftere periostale, seltener endostale Apposition von Knochengewebe mit irregulärer Struktur; 3. verzögerte Verkalkung des osteoiden Gewebes, gleichzeitig qualitativ abnorme Verkalkung, indem der Kalk in Form von zerstreuten, oft groben Körnchen ausgefällt wird, die nur unvollkommen zu homogener Grundsubstanz zusammenschmelzen; 4. variierender Abbau durch Osteoklasten, zuweilen von fibrös umgebildetem Mark aus. Die Ratte nimmt bis auf weiteres eine Sonderstellung ein, da man zu gleicher Zeit Prozesse beobachten kann, die Osteosklerose (übermäßige Kalkausfällung in Form von groben Körnchen) und Osteoporose (Abbau des kalkhaltigen Knochens und Bildung von schlecht verkalktem Knochengewebe) gleichen. Die von BRANDL und TAPPEINER beobachtete Ablagerung von krystallinischem Calciumfluorid in den Knochenkanälchen muß wahrscheinlich einer falschen Deutung zugeschrieben werden; diese Erscheinung wurde von JODLBAUER und v. STUBENRAUCH, nicht aber von späteren Untersuchern bemerkt.

Die *Stärke und chemische Zusammensetzung* des Knochens verändert sich durch langandauernde Aufnahme von Fluorverbindungen. Der Fluorgehalt der Knochen wird bis auf das 20—30fache erhöht (S. 876). Bei dem osteoporotischen Zustand ist die Aschenmenge verringert und die Brüchigkeit erhöht; bei der Osteosklerose sind die Verhältnisse wahrscheinlich die umgekehrten. Untersuchung der Zusammensetzung der Knochenasche hat keine eindeutigen Resultate herbeigeführt. Die verminderte Stärke der Knochen rührt vermutlich in erster Linie von Veränderungen in der Struktur her.

FORBES und Mitarbeiter wiesen nach, daß Mineralzuschuß in Form von fluorhaltigem *Rock phosphate* bei unausgewachsenen Schweinen in schlechter Entwicklung der Knochen resultierte. Im Vergleich zu anderen Mineralgemischen ergab *Rock phosphate* weniger Asche pro Volumeneinheit und größere Brüchigkeit. Analysen zeigten relative Vermehrung von Magnesium und Phosphor und relative Abnahme von Calcium und Kohlendioxyd; das Verhältnis P/Ca wurde erhöht. CRISTIANI und GAUTIER (1) fanden, daß die Knochen von fluorvergifteten Meerschweinchen brüchiger als normal waren. Bei einer Messung der Widerstandskraft der Tibia gegen Flexion wurde eine durchschnittlich 20%ige Herabsetzung verzeichnet. Normale Werte der Aschenmenge und des Gehaltes an Calcium und Phosphor fanden SMITH und LANTZ (4) durch Analyse der Tibia von Ratten, die durch 60—120 Tage 0,05% NaF in die Kost bekommen hatten. Ein Gehalt von 0,1% in der Nahrung verringerte die Aschenmenge um 2% und vermehrte die Calciummenge um 3%, so daß sich das Verhältnis Ca/P erhöhte. Im Gegensatz hierzu fanden McCURE und MITCHELL (2) gleichfalls in Versuchen mit Ratten, daß ein Fluorgehalt der Kost von 0,0313 und 0,0623% (als NaF) eine Erhöhung des Gewichts der Asche um 1,3% zur Folge hatte. Der Phosphorgehalt blieb unverändert, die Calciummenge wurde um 1,05% verringert, so daß das Verhältnis Ca/P reduziert war. Absolute und relative Herabsetzung der Aschenmenge gewahrten HAUCK, STENBOCK und PARSONS bei Ratten, die 0,15% Natriumfluorid in die Nahrung bekamen, gleichviel ob der Calciumgehalt der Kost ein mittlerer oder ein niedriger war. In Versuchen mit jungen Schweinen konnten BETHKE und Mitarbeiter nachweisen, daß die Brüchigkeit der Knochen im gleichen Verhältnis zunahm wie der Fluorgehalt der Kost. Die Aschenmenge war bei den höheren Fluorkonzentrationen gleichfalls verringert, aber nur dann, wenn ihr Gewicht pro Volumeneinheit Knochen ausgedrückt war. Der Gehalt an Calcium und Phosphor änderte sich nicht, aber bei steigendem Fluorgehalt der Kost nahm die Magnesiummenge zu, die Kohlendioxydmenge hingegen ab. Bei Rindern, die durch 4½ Jahre Zuschuß an *Rock phosphate* bekommen hatten, war die Bruchfestigkeit der Metakarpalknochen fast verdoppelt [PHILLIPS, HART und BOHSTEDT (1)].

Biochemie. Der Verbleib des Fluors im Organismus ist auf S. 876 besprochen

Ausscheidung geschieht durch den Harn. Während bei der akuten Vergiftung eine Herabsetzung des *Kalkgehaltes des Blutes* zu verzeichnen ist, wird dieses Phänomen bei der chronischen Intoxikation seltener und weniger ausgesprochen beobachtet. Selbst eine so bedeutende tägliche Dosis wie 0,05 g/kg NaF ergab keine sicheren Veränderungen des Serum-Ca der Ratte (CHANELES [1]). Bei jungen Hunden, die bis zu 3½ Monate lang täglich 0,1—0,2 g NaF bekamen, entwickelten sich schwere Zahn- und Knochenveränderungen, aber das Serum-Ca änderte sich nicht (STÖHR). Deutliches aber mäßiges Fallen gewährte A. JODLBAUER an Kaninchen, denen bei calciumarmem Futter 22 aufeinanderfolgende Tage hindurch 0,015 g NaF pro Kilogramm subcutan verabreicht wurde. Eine 24 Stunden nach der letzten Einspritzung erfolgte Bestimmung ergab das Fallen des Serum-Ca um 12,8%; bei der akuten Vergiftung betrug der größte Fall 50%. PAVLOVIC und BOGDANOVIC stellten gleichfalls eine mäßige Senkung im Blut-Ca (durchschnittlich von 17,6 auf 14,5 mg pro 100 ccm) bei Kaninchen fest, die bis zu 122 Tage lang intravenös 0,010—0,030 g/kg NaF bekommen hatten. Nach Untersuchungen von PRICE zeigten Ratten, deren Kost die hohe Konzentration von 1% NaF enthielt, eine allgemeine Störung des Mineralstoffwechsels, fast ausschließlich in Form von *fallendem Gehalt an anorganischen Bestandteilen des Blutes*; allein die Magniumkonzentration stieg. Die vorhandenen Bestimmungen des *Phosphorgehaltes des Blutes* weisen keine gleichartigen Resultate auf; es wurde sowohl Neigung zu steigenden, zu fallenden und zu unveränderten Werten festgestellt. Der *Fluorgehalt des Blutes* betrug durchschnittlich 0,17 und 0,60 mg pro 100 ccm bei zwei Gruppen von Rindern, die monatelang täglich 60,6 bzw. 738,4 mg Fluor als CaF₂ erhielten (DU TOIT, SMUTS und MALAN).

Bei der Untersuchung des *Calcium- und Phosphorstoffwechsels* findet man meistens eine mehr oder weniger ausgesprochene verminderte Retention dieser beiden Elemente, insbesondere bei wachsenden Tieren, doch sind die Verhältnisse nicht leicht zu überblicken. FORBES und Mitarbeiter machten die Beobachtung, daß Zuschuß von *Rock phosphate* bei jungen Schweinen eine geringere Calcium- und Phosphorretention zur Folge hatte als andere, in der Praxis angewandte Calciumquellen (Calciumcarbonat, Knochenmehl, Kalkstein). McCLURE und MITCHELL (2, 1) nahmen Stoffwechselversuche an Ratten und Schweinen vor. Bei Ratten hatte ein Kostzuschuß von 0,0106 und 0,0313% Fluor als NaF keine Wirkung auf die Ca-Retention. Hingegen war es höchst wahrscheinlich, daß 0,0623% Fluor in Form von NaF und CaF₂ eine Herabsetzung der Ca-Retention in zwei 10tägigen Bilanzperioden hervorrief. In dem Versuch mit Schweinen waren die individuellen Schwankungen groß, doch war es auch hier wahrscheinlich, daß die Ca-Retention verringert war, wenn der Zuschuß 0,017 und 0,026% Fluor in Form von CaF₂ und *Rock phosphate* betrug. LANTZ und SMITH machten wichtige Beobachtungen in Versuchen mit jungen Ratten, die eine Kost mit 0,1% NaF bekamen. Während der starken Wachstumsperiode (28.—52. Tag) betrug die Ca-Retention, ausgedrückt im Verhältnis zum Körpergewicht, weniger als die Hälfte jener der Kontrolltiere. Auch die Phosphorretention war verringert, wenn auch in geringerem Grad. Das Verhältnis zwischen retiniertem Ca und P fiel vom normalen gut 1 bis auf einen so niederen Wert wie 0,54 herab. Das normale steile Fallen der Retention am Ende der starken Wachstumsperiode (um den 60. Tag) blieb bei den F-Ratten aus; die

Ca-Retention konnte im Gegenteil zu diesem Zeitpunkt ebenso groß oder sogar größer als die der Kontrolltiere sein (ausgedrückt pro Gewichtseinheit). Bei F-haltiger Kost schieden die Ratten viel mehr Calcium und auch mehr Phosphor durch den Kot aus als die Kontrolltiere, und mehr Ca im Verhältnis zu P. Es trat gleichzeitig eine bedeutende Hemmung des Wachstums ein und die Ratten boten den kurzen, verkrüppelten (*stunted*) Bau, der für den Calciummangel charakteristisch ist, dar. Wie die Tiere allmählich schwerer wurden, traten auffallende Krümmungen der Beine zutage. Die Konzentration 0,05% NaF in der Kost hatte dieselben Wirkungen, nur in viel geringerem Maße. In den Rattenversuchen DU TOIT, SMUTS und MALANS riefen 0,1% NaF in der Nahrung eine verminderte Retention von Ca, besonders aber von P hervor. In Versuchen mit Rindern war die Ca-Retention etwas erhöht, die P-Retention deutlich vermindert. REK fand keine gleichartige Wirkung verschiedener Fluorverbindungen in kleinen Dosen auf den Phosphorstoffwechsel des Kaninchens.

Auf Grund von Versuchen mit jungen Kühen gibt PHILLIPS (1) an, daß die *Plasmaphosphatase* im Verhältnis zur Fluoraufnahme stieg. Bei den Kontrolltieren wurden durchschnittlich 0,1763 Einheiten pro Kubikzentimeter gefunden. Tiere, die 0,02, 0,04 und 0,087% Fluor (als *Rock phosphate*) mit der Getreide ration bekamen, hatten durchschnittlich 0,2366 bzw. 0,2751 und 0,3366 Einheiten pro Kubikzentimeter. DE EDS (3) und SMITH und LANTZ (5) fanden keine Änderung der Plasmaphosphatase bei fluorvergifteten Ratten im Vergleich zum Kontrollmaterial. THOMAS, WILSON und DE EDS wiesen verringerte Aktivität der Knochenphosphatase an Rattenjungen nach, deren Muttertiere fluorhaltige Kost bekamen. Der Grad der Herabsetzung entsprach in groben Zügen den Abweichungen der Wachstumskurve vom normalen; das Phänomen konnte nur innerhalb der ersten 30 Lebenstage nachgewiesen werden. HAUCK, STENBOCK, LOWE und HALPIN stellten keine Änderung der Nierenphosphatase bei jungen Hühnern fest, deren Kost bis zu 1,2% NaF enthielt. Der *Zuckerstoffwechsel* wurde bei der chronischen Vergiftung nur wenig untersucht. An einem Lamm, das täglich 0,3 g NaF peroral einbekam, beobachtete GOLDEMBERG (5) eine vorübergehende Glykosurie. LUY und THORMÄHLEN gewahrten keine Veränderung des Blutzuckers an einer Kuh, die mit fluorhaltigem Fabrikstaub gefüttert wurde.

Mechanismus der Fluorwirkung.

Wie schon erwähnt, ist man sich nicht im klaren darüber, in welcher Form Fluor im Organismus wandert und seine Wirkung geltend macht. Der Grundstoff Fluor ist zu sehr chemisch aktiv, um als solcher in organischem Gewebe bestehen zu können. Die Bezeichnung Fluorwirkung bezieht sich daher auf die Wirkung von Fluorid (F^-), das in den experimentellen Versuchen vorzugsweise zur Anwendung kommt. Von den komplexen Fluorverbindungen, darunter auch organischen, haben etliche die spezifische Fluorwirkung, andere aber nicht, vermutlich dadurch bedingt, ob die betreffende Verbindung im Organismus Fluor als Ion abspaltet oder nicht.

Kurz umschrieben äußert sich die *akute Fluorvergiftung* als ein oft von universellen Krämpfen begleiteter Schwächezustand, der in ausgesprochenen Fällen rasch den Tod nach sich bringt. Der pathologisch-anatomische Befund umfaßt außer Veränderungen im Magen-Darmkanal uncharakteristische Degenerationserscheinungen an den parenchymatösen Organen. Bei der chronischen

Vergiftung durch Fluorverbindungen ist die toxische Wirkung des Fluors hauptsächlich am Zahn- und Knochengewebe lokalisiert. Die *degenerativen Zahnveränderungen* bestehen in der Ablagerung von hypoplastischem, mangelhaft verkalktem Schmelz und Zahnbein. Das genetische Zahngewebe ist für Fluor elektiv empfindlich, da diese Phänomene bei Dosen beobachtet werden, die von keiner anderen bekannten schädlichen Wirkung auf den Organismus begleitet werden. Unter dem Einfluß von Fluor treten morphologische Änderungen der Ameloblasten und der Kalkglobuli in der Ameloblastenschicht ein. Die Knochenveränderungen äußern sich meistens als eine generalisierte *Osteoporose*, die histologisch durch verringerte Verkalkung rachitischer Natur gekennzeichnet ist. Der organische Matrix ist unregelmäßig, die Kalksalze weisen schwankende Neigung zu unregelmäßig körniger Ablagerung auf. Dieser Zustand wird leicht bei im Wachsen begriffenen Tieren hervorgerufen, ist aber auch bei ausgewachsenen bekannt. Die *Osteosklerose*, die gleichfalls universell ist, wurde bisher nur bei erwachsenen Individuen (Mensch, Ratte) beobachtet. Auch hier hat das Knochengewebe irreguläre Struktur, aber die Verkalkung ist augenscheinlich beschleunigt und die Kalksalze werden als unregelmäßige Körnchen und Klumpen sowohl im osteoiden Gewebe als auch in den Hohlräumen der Knochen abgelagert. Die Osteosklerose kann durch so kleine Dosen hervorgerufen werden, daß das Allgemeinbefinden unbeeinflusst bleibt. Die Osteoporose ist in der Regel von Allgemeinsymptomen begleitet, denen degenerative Zellveränderungen uncharakteristischer Art in den parenchymatösen Organen entsprechen.

Die klassische Erklärung für die Giftwirkung der Fluoride ist, daß Fluor das Calcium des Blutes und der Gewebsflüssigkeit durch die Bindung von schwerlöslichem CaF_2 beschlagnahmt. Mehrere Beobachtungen sprechen für diesen *calciopriven Mechanismus*. Die Fluoride gehören zur Gruppe der calciumfällenden Stoffe, die u. a. auch Oxalsäure, Citronensäure und Ölsäure umfaßt. Bei intravenöser Injektion verursachen die Natriumsalze der betreffenden Säuren eine Vergiftung, in die sich fibrilläre Zuckungen als ein für die ganze Gruppe charakteristisches Symptom einreihen. Die Toleranz wird enorm erhöht, wenn die Aufnahme langsam vor sich geht, indem das toxische Ion von dem aus den Geweben mobilisierten Calcium gebunden wird (FRIEDENTHAL). Die giftige Wirkung von NaF auf Frösche und Kaninchen wird aufgehoben, wenn man zugleich mit dem Fluorid eine äquivalente Menge Calciumchlorid einspritzt (SCHLICK). Die akuten Fluorid- bzw. Oxalatvergiftungen weisen manche Übereinstimmungen auf, u. a. Sinken des Calciumgehaltes des Blutes (A. JODLBAUER). Die tödlichen Dosen der calciumfällenden Stoffe sind umgekehrt proportional zur Löslichkeit ihres Calciumsalzes. Natriumoxalat ist nach WIELAND und KURTZAHN bei parenteraler Verabreichung giftiger als NaF, dem Umstand gemäß, daß die Löslichkeit in 1 l Wasser von $\frac{\text{CaF}_2}{\text{Ca-Oxalat}}$ gleich ist $\frac{1,6 \cdot 10^{-2}}{0,8 \cdot 10^{-2}}$. Bei peroraler Aufnahme hingegen ist NaF bedeutend giftiger als Oxalat, wahrscheinlich weil das Oxalat als zweiwertiges Ion langsamer als das Fluorion resorbiert wird.

Auch bei der chronischen Fluorvergiftung deuten verschiedene Beobachtungen auf eine Beziehung zum *Kalkstoffwechsel* hin. Wenn Fluor eine Beeinflussung des Allgemeinbefindens und mehr oder weniger ausgesprochene Osteoporose hervorrief, wurde eine verringerte Retention von Ca und P nachgewiesen. Dem entsprechen die Vergiftungssymptome: Neigung zu vermindertem Blut-Ca,

latente oder manifeste Tetanie und diffuse Halisterese der Knochen. Gehalt an Ca, P und Vitamin D in der Nahrung übt einen Einfluß auf die Toleranz gegenüber Fluor aus. Ratten wuchsen schlechter bei einer Kost, die 0,15% NaF enthielt, wenn der Ca-Gehalt ein niedriger als wenn er ein durchschnittlicher war. Zuschuß von Vitamin D verringerte die Giftigkeit der Ca-armen Kost, nicht aber die der Ca-reichen (HAUCK, STEENBOCK und PARSONS [2]). Die durch Fluor hervorgerufenen Zahnveränderungen entwickelten sich an der Ratte bei Ca-armer Kost rascher als wenn sie reich an Ca, P und Vitamin D war (SMITH, LANTZ und SMITH [4]). Bestrahlung von fluorvergifteten Ratten mit ultravioletten Strahlen wirkte der Intoxikation entgegen (CHANELES [2]). Die von NaF hervorgerufene Entkalkung der Knochen wird durch Vigantol verringert (CANNVÀ [3]). Ein großer Ca-Bedarf des Organismus erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Fluor. Knochensymptome lassen sich am leichtesten an jungen, wachsenden Individuen hervorrufen. Die toxische Wirkung bei Rindern zeigt sich hauptsächlich im Anschluß an Trächtigkeit und Lactation. SMITH (1) macht darauf aufmerksam, daß die verminderte Ca-Retention möglicherweise bei der Pathogenese der chronischen Fluorvergiftung eine große Rolle spielt, da dieselbe bei der Ratte parallel zur allgemeinen Wachstumshemmung und zur Herabsetzung der Wachstumsgeschwindigkeit der Schneidezähne verläuft. Nach anderen Beobachtungen zu urteilen, spielt die herabgesetzte P-Retention eine ähnliche oder vielleicht sogar größere Rolle.

Die Frage, ob jede Wirkung von Fluor im Organismus sich durch einen calciopriven Mechanismus erklären läßt, muß verneint werden. Zahlreiche Beobachtungen deuten darauf hin, daß Fluor eine *spezifische Wirkung* auf das Protoplasma und die enzymatische Tätigkeit hat, *unabhängig von einer Entionisierung von Calcium*.

Es ist nicht möglich, die Giftwirkung des Fluors durch einen Überschuß an Ca und P in der Nahrung aufzuheben. Die Herabsetzung des Ca-Gehaltes des Blutes kann bei der akuten Fluorvergiftung gering sein und bei der chronischen Vergiftung oft ganz fehlen. Die Wirkung von Fluorid und Oxalat weist zwar Ähnlichkeiten, aber auch Verschiedenheiten auf; so fehlt z. B. dem Oxalat die Wirkung auf Knochen und Zähne (ROST [2]). LOEW (1) zeigte, daß niedere Pflanzen- und Tiergattungen (gewisse Algen, Bakterien und Flagellaten), deren Ca-Bedarf gering oder gleich Null ist, in schwachen Oxalatlösungen wachsen und sich vermehren können. In gleich starken Fluoridlösungen konnte stets eine gewisse Giftwirkung bemerkt werden. Die durch Fluorid hervorgerufene Verminderung der Respiration der Kaninchenniere war nicht vom Vorhandensein von Ca-Salzen abhängig (VERNON). Gleichzeitige Injektion von äquimolekularen Mengen CaCl_2 hob zwar die Wirkung von NaF auf, aber nur, wenn die tödliche Dosis nicht wesentlich überschritten wurde (SCHLICK). Eine vollständige Entgiftung von NaF mittels CaCl_2 war in Versuchen mit Mäusen nicht möglich (LÜTTKE). Die hemmende Wirkung auf die Zahnbildung wird von so kleinen Mengen Fluor verursacht, daß ein calciopriver Mechanismus ausgeschlossen werden kann. Die Osteosklerose wird von einer bedeutenden Ablagerung von Knochensalzen begleitet, darunter auch von Calcium. Es gibt also zahlreiche Anhaltspunkte dafür, daß man für die Erklärung der verschiedenen Wirkungen des Fluors auch andere Mechanismen als eine einfache Beschlagnahme von Calcium einräumen muß.

Die ausgesprochen hemmende Wirkung von Fluor auf eine Reihe von *enzymatischen Prozessen* in vitro wurde schon auf S. 872 besprochen. Vor allem die anaerobe Glykolyse ist Fluorid gegenüber sehr empfindlich, nicht nur in Hefe und Muskel, sondern auch in anderem Gewebe. Im intermediären Kohlehydratabbau hemmt Fluorid die Milchsäurebildung, indem es die Verwandlung von Phosphorglycerinsäure in Phosphorbrenztraubensäure blockiert. In Muskelgewebe kann noch deutlich hemmende Wirkung von m/3000 NaF gewahrt werden. Es ist wahrscheinlich, daß diese direkte hemmende Wirkung von Fluor auf den Kohlehydratabbau in den Geweben eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Vergiftung spielt. LIPMANN (3) hat eine Hemmung der Milchsäurebildung im Muskel bei der akuten Fluorvergiftung des Frosches nachgewiesen und auf die Ähnlichkeit des Vergiftungsbildes mit der Monojodessigsäurevergiftung hingewiesen. GOTTDENKER und ROTHBERGER (1) erklären die von NaF verursachten Leitungsanomalien des Froschherzens durch Störungen im intermediären Kohlehydratstoffwechsel; bei der Monojodessigsäurevergiftung werden ähnliche Phänomene beobachtet.

Wahrscheinlich greift Fluor auch anderwärts als in die Kohlehydratspaltung hemmend ein. Besonders empfindlich für Fluorid sind auch Lipasen und andere Esterasen. Indem Fluorid die Wirkung der Cholinesterase hemmt, ruft es auch eine enorme Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber Acetylcholin im Froschmuskel hervor; KAHLSON und UVNÄS erwähnen die Möglichkeit, daß die bei der akuten Fluorvergiftung beobachteten Krämpfe auf einer Acetylcholinwirkung beruhen könnten. LIPMANN (2) hat den Mechanismus bei der Bindung von Fluorid mit dem Enzym untersucht. Die Gärungshemmung durch Fluorid ist ein vollkommen reversibler Prozeß, der den Gesetzen der Massenwirkung folgt; die Hemmung wird bei zunehmender Acidität verstärkt. Es muß angenommen werden, daß eine chemische, leicht dissoziierende Verbindung zwischen Ferment und Fluorid gebildet wird. Gleich den gärungshemmenden Metallkomplexbildnern HCN und H₂S reagiert auch Fluorid mit Methämoglobin und bildet komplexe Metallverbindungen, welcher Umstand dafür spricht, daß die Fluorhemmung ein spezifischer Prozeß ist, bei welchem sich Fluor mit dem schwermetallhaltigen Komponenten des Enzyms verbindet.

Die ausgesprochene Wirkung von Fluor auf den *Verkalkungsprozeß* ist wahrscheinlich einer Beeinflussung von enzymatischen Prozessen zuzuschreiben. Histologisch scheint die körnige Ausfällung der Kalksalze im Knochen- und Zahngewebe für die Fluorvergiftung charakteristisch zu sein. Die Ausfällungen dürften kaum aus CaF₂ bestehen, sondern vielmehr aus einer komplexen Verbindung zwischen Calciumphosphat und Fluor, oder nur aus Calciumphosphat in amorpher Form. Es ist interessant, daß bei Meerschweinchen die Ausfällungen schon 20 Minuten nach der peroralen Aufnahme von Fluorid in der Pulpa zu sehen sind (GÖHLE). In den Knochen zeigen sich die Körnchen erst nach tage- oder wochenlanger Intoxikation an den Stellen, wo die Knochenneubildung vor sich geht (NIXDORF). Die morphologische Reaktion des Knochengewebes auf akute Fluoreingabe ist übrigens so gut wie unbekannt. Eine einzelne Fluoreingabe ruft gleich die Bildung von schlecht verkalkten Schmelz- und Zahnbeinschichten hervor, von einer abnorm stark verkalkten Schicht in beiden Geweben gefolgt, was besonders an Ratten studiert wurde (SCHOUR und SMITH). Bei kontinuierlicher Fluoraufnahme hält das abwechselnde Auftreten von

schlecht verkalkten und stark verkalkten Schichten im Schmelz und Zahnbein an¹.

Auf Grund von Studien über die Calcifikation von Knorpel *in vitro* unterscheidet ROBISON in der normalen Verkalkung von Knorpel und Knochen zwei Mechanismen, nämlich 1. eine Spaltung von Phosphorsäureester durch (alkalische) Phosphatase, wobei die Gewebsflüssigkeit mit Knochensalzen übersättigt wird, und 2. eine Ausfällung und regelmäßige Ablagerung der Ca-Salze in der Grundsubstanz des Gewebes. Wie schon erwähnt (S. 873), ist die Wirkung der alkalischen Phosphatase durch Fluorid nur wenig beeinflussbar, während NaF sogar in einer Konzentration von 0,00001 m eine hemmende Wirkung auf den zweiten Mechanismus ausübt. Außer dem Fluorid hat auch die Monojodessigsäure eine ausgesprochen hemmende Wirkung auf diesen Mechanismus, dessen enzymatische Natur wegen der durch diese Verbindungen bewirkten ausgeprägten Hemmung des fermentativen Abbaus von Phosphorsäureestern im Muskel und bei der alkoholischen Gärung wahrscheinlich erscheint. HARRIS hat auf das gleichzeitige Vorhandensein von Phosphatase und Glykogen in den hypertrophischen Knorpelzellen hingewiesen und angedeutet, daß die chemischen Verwandlungen während der Ossifikationsprozesse zum Kohlehydratabbau in Hefe und Muskelgewebe Beziehung haben können. Durch Hydrolyse des Glykogens sollten die Knorpelzellen selbst Hexosenphosphorsäureester liefern; durch Phosphatabspaltung mittels der Tätigkeit der Phosphatase und Zufuhr von Ca aus der Gewebsflüssigkeit würde dann die Möglichkeit einer Ablagerung von unlöslichem Calciumphosphat gegeben sein. Man könnte nun annehmen, daß die verkalkungshemmende Wirkung des Fluors (Osteoporose) durch eine Hemmung des zweiten Mechanismus, der Ausfällung der Knochensalze, entsteht. Das bei der Osteosklerose beobachtete histologische Bild lenkt noch mehr die Gedanken auf eine Beeinflussung des zweiten Mechanismus hin, da das Charakteristische daran eine beschleunigte, unordentliche und zum Teil heterotope Ablagerung der Kalksalze ist. Fluor scheint demnach eine Doppelwirkung auf die Wachstums- und Ossifikationsprozesse im Knochen auszuüben, nämlich teils eine Hemmung (Osteoporose), teils eine Stimulation (Osteosklerose). Der letztere Prozeß wurde bisher nur an ausgewachsenen Individuen und bei relativ geringen Dosen Fluor beobachtet. Die verschiedentliche Reaktion des Knochengewebes kann deshalb von der Fluorkonzentration abhängen, aber auch von Verhältnissen, die mit dem Wachstum in Verbindung stehen. Allen Anzeichen nach ist es in erster Linie eine Frage der Dosis, ob das Knochengewebe mit atrophischen oder sklerotischen Prozessen reagiert. Die Auffassung SPÉDER und CHARNOTS, die verschiedenen Fluorverbindungen hätten verschiedene Wirkungen auf das Knochensystem, erfordert noch experimentelle Aufklärung.

Die Wirkung von Fluor auf Knochen- und Zahngewebe ist sicher komplizierter als eine Hemmung oder Förderung eines einzelnen enzymatischen Prozesses. Die Wirkung auf die Zahnbildung scheint stets eine Hemmung zu sein, sogar bei Dosen, die Osteosklerose hervorrufen. Eine unregelmäßig körnige und offenbar beschleunigte Kalkausfällung sieht man auch bei relativ großen

¹ Eine ähnliche, wenngleich weniger ausgeprägte Schichtenbildung sieht man normalerweise bei der Verkalkung der Schneidezähne an Ratten. Die Fluoraufnahme verstärkt also einen physiologischen Prozeß. SCHOUR und STEADMAN nehmen an, daß die kalkreichen Schichten bei Tag, die kalkarmen bei Nacht gebildet werden.

Dosen, die (zumindest bei kontinuierlicher Eingabe) Osteoporose bewirken. Hier sollte man gerade eine hemmende Wirkung auf den anderen Mechanismus, die Ausfällung, voraussetzen. Zugleich mit den Verkalkungsanomalien beobachtet man Desorganisation von Osteoblasten und Ameloblasten, was auf eine einschneidende Zellwirkung schließen läßt. Das Vorkommen von körnigen Ausfällungen auch in parenchymatösen Organen (HILLER) deutet auf eine Beeinflussung noch anderer Prozesse als jener, die bei der Verkalkung stattfinden, hin.

Die hemmende Wirkung von Fluorid auf die *Koagulation des Blutes* in vitro wird nicht durch eine einfache Ausfällung oder Beschlagnahme von Calcium verursacht. Der Zusatz von löslichem Kalksalz zu Fluoridplasma bewirkt keine Koagulation, wie sie unter den gleichen Bedingungen im Oxalatplasma eintritt. CALUGAREANU ist der Ansicht, Fluor habe eine spezielle Wirkung auf die Zellen, wodurch die Abgabe von Fibrinferment gehindert wird. In Übereinstimmung hiermit fand FOIT (1931), daß recalcifiziertes Fluoridplasma bei Zusatz von zellfreiem Gewebsextrakt koaguliert. Nach der Theorie von STUBER und LANG erhöht Fluor die Koagulationszeit durch eine Hemmung der Glykolyse des Blutes, indem angenommen wird, daß die durch die Glykolyse gebildete Milchsäure die *Causa movens* im Koagulationsprozeß darstellt. FOIT hat in Versuchen mit fluorvergifteten Kaninchen festgestellt, daß keine Parallelität zwischen der Hemmung der Glykolyse und der Koagulation besteht. Deutliche Koagulationshemmung entsteht erst, wenn der Fluorgehalt des Blutes ein ziemlich bedeutender ist. Die Theorie von STUBER und LANG wird nicht durch die klinischen Erfahrungen gestützt und bildete auch den Gegenstand von Kritik (s. S. 871 u. 880). Der Zusatz von 1% NaF verändert auf bemerkenswerte Art die Erythrocyten, indem sie die Fähigkeit verlieren, das Volumen in hypotonischer Lösung zu vergrößern (PORTIER und DUVAL).

Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, daß eine gewisse *Beziehung zwischen Fluor und der Schilddrüse* besteht. Aufnahme von mäßig großen oder kleineren Fluormengen durch längere Zeit verursacht Hypertrophie der Schilddrüse, obschon nicht konstant. Nach der Theorie GOLDEMBERG's entsteht der endemische Kropf und Kretinismus durch vermehrte Fluoraufnahme mit dem Trinkwasser, möglicherweise von einem relativen Jodmangel begünstigt. Soviel man weiß, kommt der Kropf nicht besonders häufig in Gegenden vor, in denen der erhöhte Fluorgehalt des Trinkwassers die spezifischen Zahnveränderungen hervorruft. FELLEBERG (2) konnte keinen sicheren Zusammenhang zwischen dem Fluorgehalt des Trinkwassers in der Schweiz und dem Vorkommen von Kropf feststellen.

Die Aufnahme von Fluorverbindungen bedingt nach GOLDEMBERG (6) und GÖRLITZER (1) eine Herabsetzung des Grundumsatzes bei normalen Ratten und Mäusen. PHILLIPS, ENGLISH und HART (1), sowie PHILLIPS (3) konnten keine Veränderung des Grundumsatzes an Ratten und Meerschweinchen feststellen, die täglich bis zu 60 mg NaF pro Kilogramm einbekamen. GOLDEMBERG (7, 8) hat die Behandlung von Basedow mit Fluorverbindungen eingeführt; dabei wird der Stoffwechsel herabgesetzt und die thyreotoxischen Symptome schwinden angeblich. GOLDEMBERG nimmt an, daß Fluor Thyroxin inaktiviert und Gewebsfermente, vor allem Oxidasen, hemmt. Der Fluorgehalt des Serums, der normalerweise 100—120 μ pro 100 ccm beträgt, ist bei thyreotoxischen Zuständen nur

50—80 μ (KRAFT und MAY). Bei niedrigem Stoffwechsel ist das Blutfluor besonders hoch (GOLDEMBERG und SCHRAIBER). Die Wirkung von Thyroxin auf die Metamorphose der Amphibienlarven von *Bufo vulgaris* wird durch NaF und besonders durch Fluortyrosin, einer organischen Fluorverbindung, die nach LITZKA eine ausgesprochene antithyreotoxische Wirkung hat, aufgehoben¹. Auf eine Beziehung zwischen Fluor und Schilddrüse weist auch der Umstand hin, daß bei der experimentellen Fluorvergiftung eine bedeutende Ablagerung von Fluor in der Drüse vor sich geht (CHANG und Mitarbeiter, S. 876). Fluor ersetzt wahrscheinlich das Jod im Thyroxin. Dafür spricht auch, daß Fluor gegen den durch Überdosierung mit Jod entstandenen hyperthyreotischen Zustand besonders wirksam zu sein scheint; MAY meint geradezu von einem Antagonismus zwischen Jod und Fluor im Organismus reden zu können. Der Jodgehalt der Gl. thyroidea wird aber nicht durch NaF-Intoxikation bei Kaninchen geändert (STORMONT und Mitarbeiter). Bei Hyperthyreoidismus liegt der F-Gehalt der Gl. thyroidea innerhalb normaler Grenzen (EVANS und PHILLIPS [1]).

Im Widerstreit zu den obenstehenden Beobachtungen über die antithyreotoxische Wirkung des Fluors befinden sich verschiedene Untersuchungen von amerikanischer Seite. SEEVERS und BRAUN konnten nicht das Auftreten der giftigen Wirkung von getrockneter Thyroideasubstanz bei Kaninchen verhindern, denen gleichzeitig täglich intravenöse Injektionen von 5—10 mg NaF pro Kilogramm gegeben wurden. Die histologische Untersuchung der Schilddrüse ergab das gleiche Bild wie bei Tieren, die nur Thyroideasubstanz bekamen. PHILLIPS, ENGLISH und HART (1, 2) fanden in Versuchen mit Ratten und jungen Hühnern, daß ungiftige Dosen von getrockneter Thyroideasubstanz bei gleichzeitiger Aufnahme von NaF in Mengen, die an und für sich nicht den Grundumsatz beeinflußten, unbedingt toxisch wurden. Als Möglichkeiten eines Zusammenspiels von Fluor und Schilddrüse werden Bildung eines aktiveren, fluorsubstituierten Thyroxins oder hemmende Wirkung von Fluor auf die antithyreoidalen Hormone genannt.

PHILLIPS (2) hat darauf hingewiesen, daß eine *Beziehung zwischen Vitamin C und der chronischen Fluorvergiftung* besteht. Meerschweinchen, die Vitamin C-arme Kost bekamen und täglich mit 25—30 mg Fluor (als NaF) pro Kilogramm intoxiziert wurden, zeigten Symptome von Skorbut, selbst wenn sie mehrfach die gewöhnliche antiskorbutische Dosis Apfelsinensaft bekamen. Bei Rindern, die Jahre hindurch mit fluorhaltigem Phosphorit vergiftet waren, erwies sich der Gehalt an Vitamin C in Niere, Leber, Hypophysenvorderlappen und Neben-

¹ LITZKA (4) nimmt an, daß die antithyreotoxische Wirkung des Fluortyrosins hauptsächlich auf einer indirekten Hemmung der durch Thyroxin geförderten Verwandlung von Glykogen zu Glykose in der Leber beruht. Sowohl NaF als auch Tyrosin haben eine antithyreotoxische Wirkung, aber erst in relativ großen Dosen. Fluortyrosin besitzt in besonderem Maße die antithyreotoxische Wirkung des Fluors, ohne zu gleicher Zeit die Zellgigeneigenschaften des Fluors zu haben. KRAFT hat gezeigt, daß 700 γ Fluortyrosin (entspricht 70 γ F) genügen, um die Wirkung von 15 γ Thyroxin auf die Metamorphose der Amphibienlarven von *Bufo vulgaris* aufzuheben. Um die gleiche Wirkung zu erzielen, müssen 500 γ F als NaF verwendet werden. Die Wirkung von Fluortyrosin kann nach KRAFT nicht auf der spezifischen Hemmung der enzymatischen Prozesse durch Fluor beruhen, da die Verbindung nicht die Milchsäurebildung in Fluormuskelextrakt hemmt und nur geringe hemmende Wirkung auf die Hefegärung hat.

nierenrinde als erhöht. Im letzteren Gewebe war die celluläre Atmung verändert, indem die Totalrespiration verringert und die anaerobe Phase stark vermehrt war (PHILLIPS und STARE). Der Vitamin C-Gehalt von Nebennieren und Hypophysenvorderlappen vermehrte sich bei fluorvergifteten Ratten; gleichzeitig nahm das Gewicht der Nebennieren zu (PHILLIPS und CHANG). Die Symptome bei Skorbut und chronischer Fluorvergiftung sind sich bis zu einem gewissen Grad ähnlich. Bei beiden Zuständen ist die Nebenniere hypertrophisch, der Ascorbinsäuregehalt erhöht und die Sauerstoffaufnahme des Drüsengewebes bis auf die Hälfte des normalen reduziert. Bei beiden Syndromen wird der Gehalt an Indophenoxidase in der Leber herabgesetzt, während der Gehalt an Glutathion erhöht ist. Versuche an Meerschweinchen lassen darauf schließen, daß Fluor entweder die Ascorbinsäure inaktiviert oder, was wahrscheinlicher klingt, daß es eine spezifische hemmende Wirkung auf ein Enzymsystem ausübt, in das die Ascorbinsäure eingegliedert ist (PHILLIPS, STARE und ELVEHJEM). Bei Hunden, die monatelang Vitamin C-arme Kost bekommen hatten, beobachteten BIESTER und Mitarbeiter u. a. auch schwere Myelindegeneration im Rückenmark; die Veränderungen waren noch ausgeprägter, wenn der Nahrung Fluor zugesetzt war.

Diese Untersuchungen könnten den Schluß zulassen, daß Fluor Skorbut erzeugt und daß zumindest ein Teil der Symptome bei chronischer Fluorvergiftung einem Vitamin C-Mangel zugeschrieben werden müsse. Es lassen sich jedoch weder die klinischen Symptome noch die Zahn- und Knochenveränderungen ohne weiteres als skorbutisch identifizieren. Ratten, die NaF-haltige, Vitamin C-arme Kost bekamen, wurden außerordentlich skorbutisch, bevor sich typische Anzeichen von Fluorvergiftung entwickelten (SMITH [3]). Die Zahnveränderungen bei Vitamin C-Mangel und bei Fluorvergiftung weichen stark voneinander ab. Vitamin C-Mangel ruft im Knochengewebe Schwund des kollagenen Gewebes und eine vermehrte degenerative, amorphe Verkalkung hervor. Bei der von Fluor verursachten Osteoporose ist der Kollagengehalt des osteoiden Gewebes nicht merklich verringert und die Verkalkung ist zwar degenerativ, aber vermindert und nicht erhöht. ÖHNELL und Mitarbeiter haben gezeigt, daß die Verkalkungsstörungen bei Skorbut und bei Fluorvergiftung entgegengesetzt sind und sich bis zu einem gewissen Grad gegenseitig aufheben. Die körnige Kalkfällung war jedoch sehr ausgesprochen bei fluorvergifteten Meerschweinchen, die zugleich Anzeichen von Skorbut aufwiesen, fehlte aber bei fluorvergifteten Meerschweinchen, die normale Kost bekamen. Dies deutet darauf hin, daß ein relativer Vitamin C-Mangel eine Rolle bei der eigentümlichen Kalkfällung spielt und daß er den variierenden Grad dieser Erscheinung erklären kann. Die klinischen Symptome sowohl bei den experimentellen als auch bei den spontanen Vergiftungen lenken die Aufmerksamkeit aber auch auf andere Avitaminosen, ohne daß es dabei möglich wäre, eine Identifikation vorzunehmen. Die Augenveränderungen (jedenfalls der Ratte) könnten auf einen A-Mangel deuten, die Hautveränderungen auf einen B₂-Mangel.

Es ist höchstwahrscheinlich, daß die Symptome der Fluorvergiftung eine komplizierte Pathogenese haben und daß das Hauptgewicht auf eine universelle Beeinflussung von enzymatischen Prozessen gelegt werden muß. Daß die Beeinflussung des Kohlehydratwechsels allein keine Hauptrolle spielt, geht daraus hervor, daß ein reichlicher Gehalt der Nahrung an Kohlehydraten und Kohlehydrat-

abbauprodukten auf die toxische Wirkung des Fluors keinen Einfluß nimmt; das gleiche gilt vom Fettgehalt (PHILLIPS und HART). Ohne Zusammenhang mit der Entwicklung der giftigen Symptome war auch der Gehalt der Kost an Protein. In Rattenversuchen ergab 0,1% NaF in der Kost keinen Unterschied in der Verdaulichkeit des Proteins oder in der N-Retention (SMITH [3]). Nebst der Enzymwirkung können auch andere Mechanismen eine Rolle spielen, z. B. Ca-Fällung, direkte Protoplasmawirkung, Blockierung von Zellmembranen und Veränderungen von kolloid-chemischen Verhältnissen.

Die Ursache von der ungleichen Empfindlichkeit der einzelnen Tiergattungen gegenüber Fluor ist unbekannt. Wahrscheinlich spielt die entgiftende Funktion des Skelets eine wichtige Rolle. Die geringe Widerstandskraft der Insekten gegen Fluorverbindungen wird in Zusammenhang mit ihrem niedrigen Gehalt an Ca und P gebracht. Beachtet man die Grenzkonzentration für die Entstehung der Zahnveränderungen, so scheint der Mensch empfindlicher zu sein als die Ratte. Nach MARCOVITCH und Mitarbeiter ist dieser Unterschied jedoch nur ein scheinbarer, der vergeht, wenn das fluorhaltige Trinkwasser auch zum Kochen der Nahrung der Ratte verwendet wird. Wenn die Fluorwirkung eine gewisse Grenze nicht überschreitet, sind die Veränderungen insoweit reparabel, als das vergiftete Tier, sobald die Fluoraufnahme aufhört, das Wachstum von neuem fortsetzen und das normale Gewicht erreichen kann. Wird jedoch dieser Grenzwert überschritten, dann hinterläßt die Vergiftung eine relative Wachstumshemmung, die sich nicht mehr ausgleichen läßt (SOLLMANN und Mitarbeiter).

CHANELES (1) hat die Hypothese aufgestellt, daß Fluor seine Wirkung auf den Ca-Stoffwechsel durch eine *Beeinflussung der Nebenschilddrüsen* ausübt. Als Stütze dieser Hypothese wird angeführt, daß die Schneidezähne von parathyrektomierten Ratten Veränderungen erhalten (ERDHEIM), die an die Folgen der Fluoraufnahme erinnern. Diese Zahnveränderungen scheinen immerhin unspezifisch zu sein, insoweit ähnliches auch dort beobachtet werden kann, wo der Organismus kein Ca abzulagern vermag (Ca-Mangel, Rachitis, Osteogenesis imperfecta u. a.). Histologisch nehmen die durch Fluor entstandenen Zahnveränderungen eine Sonderstellung ein (SCHOUR und SMITH); es gelingt nicht, die Entwicklung der Zahnläsion durch gleichzeitige Verabreichung von Parathyroidealextrakt zu verhindern (MUNOZ, SUTRO). Dagegen konnte KOCHMANN die tödliche NaF-Vergiftung der weißen Maus bei vorhergehender Verabreichung von Parathyroideahormon mit Sicherheit aufheben (Kalkmobilisierung). Die Knochenveränderungen bei Hypo- und Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen lassen sich nicht mit denen der Fluorvergiftung identifizieren. Untersuchungen über die Nebenschilddrüsen bei chronischer Fluorvergiftung haben übrigens kein eindeutiges Resultat ergeben. VELU und CHARNOT, die vor kurzem die überraschende Beobachtung gemacht haben, daß die Verabreichung von Fluor die Zahnbildung erst nach einer ansehnlichen Latenzzeit beeinflusst, nehmen eine indirekte Wirkung auf den Verkalkungsprozeß auf dem Wege des internen Drüsenapparats an.

HUPKA und LUY meinten, daß Fluor wesentlich als Säure (HF) wirkte und daß Ca aus dem Knochensystem mobilisiert wurde, um die Säure zu neutralisieren. Diese Auffassung ist sicher nicht richtig, da danach manche Wirkungen des Fluors unverständlich würden (z. B. die Wirkung auf die Zahnbildung in

kleinen Dosen). Das bei der Säureverfütterung von Pflanzenfressern beobachtete Knochenleiden unterscheidet sich von dem der Fluorvergiftung. Andererseits würde eine gleichzeitige Säureaufnahme vermutlich die Fluorvergiftung beschleunigen, vor allem bei Pflanzenfressern. Bei der spontanen Fluorose bei Rindern hat LEINATI eine Verminderung der Alkalireserve des Blutes festgestellt.

Die Möglichkeit einer physiologischen Rolle des Fluors.

Das konstante Vorhandensein von kleinen Mengen Fluor in organischem Material könnte darauf schließen lassen, daß dieses Element in der Physiologie des Organismus eine Rolle spielt. Das bloße Vorhandensein des Grundstoffes ist kein Beweis für diese Auffassung, sondern eine zwangsläufige Folge des ausgedehnten Vorkommens von Fluor in der leblosen Natur. Die Nahrung des Menschen enthält schätzungsweise einige Milligramm Fluor pro Kilogramm. Durch den Harn werden von Erwachsenen täglich rund gerechnet 0,5—3,0 mg Fluor ausgeschieden, von Kindern etwas weniger (MACHLE; MARCOVITCH und STANLEY [1]). In dieser Verbindung treten nun drei Fragen hervor. 1. Ist Fluor für das normale Wachstum und die normale Funktion des Organismus notwendig? 2. Hat Fluor eine erkennbare Wirkung auf den Organismus in Mengen, die sich zwischen dem hypothetisch erforderlichen Minimum und der niedrigsten toxischen Dosis bewegen? 3. Wie wirkt Fluor im Organismus in diesen kleinen Mengen?

Die Frage von der Notwendigkeit des Fluors für den Organismus kann noch nicht als endgültig erledigt betrachtet werden. Etliche Untersuchungen, besonders ältere, lassen darauf schließen, daß Fluor für die Fortpflanzung notwendig ist, möglicherweise auch für das normale Wachstum. SALM-HORSTMAR zeigte an Wachstumsversuchen mit Roggen in synthetischem Nährsubstrat, daß eine kleine Menge Fluor notwendig ist, um normale Fruchtbildung zu ermöglichen (1861). Auf ähnliche Weise hat MAZÉ später als wahrscheinlich hingestellt, daß die normale Entwicklung der Maispflanze das Vorhandensein von Fluor voraussetzt. DANIELS und HUTTON machten die Beobachtung, daß Mäuse sich bei einseitiger Milchdiät nur schlecht vermehren. Durch die Versetzung von Milch mit Sojabohnenasche, die relativ große Mengen Fluor, Mangan, Aluminium und Silicium enthalten soll, erzielten sie durch 4 Generationen eine gute Fortpflanzung. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten MITCHELL und SCHMIDT. Ratten, die durch einseitige Milchdiät anämisch geworden waren, vermehrten sich besser, ohne jedoch daß die Anämie beseitigt wurde, wenn man der Milch Spuren von Fluor, Mangan, Silicium, Aluminium und Jod zusetzte. OSBORNE und MENDEL (1) entdeckten, daß der Zusatz von denselben Elementen das Wachstum von Ratten förderte, die mit einem synthetischen, milchartigen Produkt ernährt wurden. In einer später angegebenen Normalkost (2) wurden kleine Mengen Natriumfluorid mit einbezogen.

SHARPLESS und MCCOLLUM fütterten junge Ratten mit einer Kost, die möglichst fluorfrei war. Wachstum und Fortpflanzung bis in die 3. Generation blieben nicht zurück im Vergleich zu Ratten, deren Kost 0,001% Fluor enthielt. Die Knochen der Ratten, die möglichst fluorfreie Kost bekamen, enthielten äußerst geringe Mengen Fluor, in ihren Zähnen konnte das Element überhaupt nicht nachgewiesen werden. Im übrigen gab es keinen sicheren Anhaltspunkt

für die Annahme, daß der Fluormangel gerade auf diese Gewebe einen schädlichen Einfluß gehabt hätte.

Der Umstand, daß die Fluormenge der Knochen vom Fluorgehalt des Milieus abhängt und mit dem Alter zunimmt, könnte darauf hindeuten, daß Fluor ein indifferentes Element sei, das abgelagert wird, wenn es im Organismus aufgenommen ist. Beobachtungen, die auf die Notwendigkeit von Fluor für das normale Wachstum deuten können, sind der Nachweis des Elementes in Eiern, vor allem dem Dotter, in der Milch und im neugeborenen Individuum. Bei einer Beurteilung der Versuche von SHARPLESS und McCOLLUM darf nicht vergessen werden, daß eine Kost, die vollständig fluorfrei sein soll, schwer herzustellen ist; die Knochen der Ratten enthielten selbst bei möglichst fluorfreier Kost kleine Mengen dieses Grundstoffes, einem Fluorgehalt der Kost von ungefähr 0,5 mg pro Kilogramm entsprechend. Man kann Fluor mit anderen Elementen vergleichen, die sich normalerweise in kleinen Mengen im Organismus vorfinden (Mn, Zn, Cu, Co, Ni, B, As u. a.) und denen früher besonders von BERTRAND Bedeutung beigemessen wurde, während ihr Vorkommen am häufigsten als Zufall, als eine Art Verunreinigung angesehen wurde. Die Untersuchungen späterer Jahre haben ergeben, daß mehrere dieser Spurenelemente (Cu, B, Mn, Co) gewisse biologische Funktionen ausüben. Man kann die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß künftige Forschungen etwas Ähnliches auch in bezug auf Fluor an den Tag bringen werden.

Die *stimulierende Wirkung von kleinen Mengen Fluor*, insbesondere auf das Wachstum und die Fruchtbildung einiger Pflanzengattungen, darf kaum als spezifische Fluorwirkung angesehen werden, da man ähnliche Verhältnisse auch bei anderen Grundstoffen beobachten kann. Bei Wachstumsversuchen hat der Zusatz von etwa 0,001 % Fluor als Natriumfluorid oder Flußsäure einen günstigen Einfluß sowohl auf niedere Pflanzen wie Algen und Schwämme (ONO) als auch auf Getreidesorten und Gartenpflanzen (ASO, BOKORNY, PRICE). Die Pflanzen verhalten sich verschiedenartig; manche Arten sind empfindlich, andere nicht (UCHIYAMA, GAUTIER und CLAUSMANN [8]). Bei Versuchen im freien Felde machte sich bei Zusatz von 0,1—1 kg Natriumfluorid pro Hektar in der Regel eine günstige Wirkung geltend; Roggen scheint in besonderem Maße beeinflußt zu werden, da der Ertrag bei Zusatz von 5 kg Natriumfluorid pro Hektar bedeutend über jenem der Kontrollstrecken lag (UCHIYAMA). Durch Tierversuche hat man bis jetzt nur wenig Erfahrung gewonnen. KRASNOW und SERLE geben an, daß Rattenweibchen, deren Kost 0,0025 % Natriumfluorid enthielt, besser als die Kontrollratten wuchsen, denen nur Spuren von Fluor in der Kost verabreicht wurden. Eine Gewichtszunahme kann durch die von den kleinen oder mäßiggroßen Fluormengen hervorgerufene diffuse Osteosklerose bedingt sein.

Über die *Wirkungsart des Fluors in physiologischen Dosen* wurden verschiedene, größtenteils spekulativ begründete Hypothesen vorgebracht. TAMMAN fand, daß der Fluorgehalt im Dotter des Hühnereis merklich größer war als im Eiweiß und der Schale und hob den Gedanken hervor, daß die phosphorreichen Organe besonders fluorhaltig seien und daß dem Fluor wahrscheinlich eine wichtige physiologische Rolle zukomme (1888). GAUTIER (2) hat an einer Reihe von Organen den Gehalt an Fluor und Phosphor bestimmt und teilt die Gewebe

des Organismus auf Grund des Verhältnisses zwischen Phosphor und Fluor in drei Gruppen ein:

1. *Organe und Gewebe mit besonders lebhaftem Stoffwechsel.* Die Fluormenge ist gering, von 0,5 mg (Muskulatur) bis 8 mg (Medulla) in je 100 g Trockensubstanz. Ratio P/F schwankt zwischen 321 und 776.

2. *Stütz- und Bindegewebe* haben einen mittleren Fluorgehalt, von 4,5 mg (Knorpel) bis 88 mg (Knochen). Ratio P/F ist 52—189, durchschnittlich 125.

3. *Gewebe mit sehr niedrigem oder gar keinem Stoffwechsel,* Haut, Haare, Nägel usw. sind reich an Fluor und enthalten bis zu 180 mg (Schmelz). Ratio P/F ist 3,48—7,5, durchschnittlich 5,7.

In der letzten Gruppe nähert sich die Ratio P/F dem Verhältnis zwischen Phosphor und Fluor im Apatit, weshalb GAUTIER meint, daß Fluor im Organismus möglicherweise in dieser Verbindung, in mehr oder weniger vollständiger Form, vorkommt. GAUTIER stellt übrigens die Hypothese auf, daß Fluor irgendeine Bedeutung für die Bindung des Phosphors in der Zelle haben müsse und daß Fluor bei gewissen Geweben zur Härte und Widerstandskraft gegen chemischen Einfluß beitrage. Die Grundlage für GAUTIERs Hypothese ist sehr schwach und hauptsächlich spekulativer Art; es liegt keine Bekräftigung der erwähnten Analysen vor. Die Härte des Schmelzes beruht nicht auf einem relativ hohen Fluorgehalt; sowohl Zahnbein als Knochen, also weichere Gewebe, enthalten größere Fluormengen. Der Schmelz ist hart, weil er eine fast reine anorganische Substanz mit niedrigem Wassergehalt und besonders großen Krystalliten darstellt (KLEMENT).

Die ausgesprochene Wirkung des Fluors auf die Knochen- und Zahnbildung könnte zu der Annahme verleiten, daß das Element auch unter physiologischen Verhältnissen eine Rolle für diese Gewebe spielt, z. B. indem es als Katalysator bei gewissen Wachstumsprozessen wie Bildung und Verkalkung von organischem Matrix wirkt. Man weiß jedoch nichts Sicheres über diese Verhältnisse. Verschiedene Beobachtungen lassen darauf schließen, daß relativ viel Fluor während der aktiven Knochenbildung retiniert wird. EVANS, PHILLIPS und HART konstatierten, daß der Fluorgehalt der Knochen bei jungen Kalbsembryonen größer war als bei neugeborenen Kälbern. Ungefähr $\frac{1}{3}$ der Fluormenge fand sich in den Knorpeln vor. Nach MARCOVITCH und STANLEY (1) ist das Verhältnis F/Ca bei der Ratte relativ hoch bei der Geburt und nimmt danach ab:

Alter der Ratte:	neugeboren	29 Tage	90 Tage
F/Ca:	1/573	1/1598	1/4832

Vor kurzem wurde auf eine gewisse *Beziehung zwischen dem Fluorgehalt des Schmelzes und der Widerstandsfähigkeit gegen Caries* aufmerksam gemacht. Die allgemeine Erfahrung lehrt, daß die Cariesfrequenz zumindest bei den leichten und mäßigstarken Graden von gesprenkelten Zähnen merkbar herabgesetzt ist. Auch Kinder, die fluorhaltiges Wasser trinken ohne gesprenkelte Zähne zu bekommen, leiden relativ selten an Caries (DEAN [5]). ARMSTRONG und BREKHUS (2) haben erweisen können, daß der Fluorgehalt im gesunden Schmelz cariöser Zähne wesentlich niedriger ist als im Schmelz gesunder Zähne, durchschnittlich um 0,069 bzw. 0,111‰. Sie halten es für wahrscheinlich, daß ein *Optimum* an Fluor im Schmelz mit einer erhöhten Resistenz gegen Caries verbunden sein kann, aber ohne der deletären Wirkung auf das Aussehen und die Struktur, wie sie von einer übermäßigen Fluormenge hervorgerufen

wird. Bei der experimentellen Fluorvergiftung sind die Zähne zwar abnorm brüchig, aber sie enthalten Schichten aus härterem Material; eine Untersuchung des Röntgenspektrums zeigt größere Krystallformen und mangelhafte Organisation (REYNOLDS und Mitarbeiter). Man wird mit Interesse den Ergebnissen der fortgesetzten Untersuchungen auf diesem Gebiete entgegensehen¹.

Vergiftungsmöglichkeiten.

Im folgenden sollen die Vergiftungsmöglichkeiten in Verbindung mit dem Vorkommen von Fluor in der Natur, seiner Gewinnung und der mannigfachen Anwendung der Fluorverbindungen behandelt werden. Vom praktisch-toxikologischen Standpunkt aus lassen sich die Fluorschädigungen in Ätzungen der Haut oder Schleimhäute, in akute Vergiftung und in chronische Vergiftung einteilen, von denen die letztere Art die häufigste ist und das größte Interesse hat. Bei den bekannten spontanen Vergiftungen wird Fluor in aufgelöster oder fester Form aufgenommen (Trinkwasser, Staub, Pflanzen) und aus dem Magen-Darmkanal resorbiert. Sowohl akute als auch chronische Fluorvergiftung kann sich nach Resorption von gasförmigen Fluorverbindungen durch die Schleimhäute der Respirationswege entwickeln (MACHLE und Mitarbeiter), aber diese Art der Vergiftung hat nur begrenzten praktischen Wert. Leichtlösliche Fluorverbindungen können vermutlich über die Respirationswege resorbiert werden, schwerlösliche hingegen nicht.

Vorkommen von Fluor in der Natur. Wo die Erde fluorhaltige Minerale enthält, kann der Fluorgehalt des Grundwassers ein relativ hoher sein. Das Vorhandensein von Fluor scheint nicht an bestimmte Wassergattungen gebunden zu sein oder im Verhältnis zu der Tiefe zu stehen, aus der das Wasser kommt. *Mineralquellen*, zumal warme, führen oft Fluor; sie können alkalisch und schwefelhaltig sein, wahrscheinlich auch anderer Art. In Gegenden, wo der Fluorgehalt des *Trinkwassers* ungefähr 1 mg pro Liter oder mehr beträgt, lassen sich die charakteristischen Zahnveränderungen, gesprenkelte Zähne, bei Individuen voraussetzen, die dieses Wasser trinken, während die bleibenden Zähne verkalken. Die Grenzkonzentration ist variabel, am niedrigsten in Gegenden mit trockenem Klima, wo der Wasserverbrauch ein großer ist. Nach den vorliegenden älteren Analysen (S. 866) muß angenommen werden, daß das Zahnleiden weiter verbreitet ist als derzeit bekannt². Wo die Fluoraufnahme mit dem

¹ MILLER konnte durch die perorale Verabreichung von Natriumfluorid oder Monojodessigsäure die Entstehung von experimenteller Caries bei Ratten verhindern. Da die Molaren der Ratten zu Beginn des Versuches schon fertiggebildet waren, dürfte die Wirkung des Fluors eine *äußerliche* gewesen sein (durch den Einfluß der enzymatischen, carieserzeugenden Prozesse an der Zahnoberfläche). Es kann hier erwähnt werden, daß WOLF und BAUER den Fluorgehalt in der Knochenasche bei Ostitis deformans (PAGET) auffallend niedrig fanden, nämlich 0,02—0,16‰.

² Dr.-Ing. A. KÄMPF, Augsburg, teilte mir mit, daß er im Jahre 1900 anlässlich einer geologisch-mineralogischen Exkursion im Schwarzwald durch Hammereisenbach gekommen sei, einer bevorzugten Fundstätte für Flußspat. Es wurde dabei erzählt, daß die dortigen Kühe vor dem Kalben in eine gesündere Gegend getrieben werden müssen, um dann in dieser ihre Kälber zu säugen, weil das Jungvieh in der Nähe der Flußspatlager nicht gedeihen kann. Erst wenn es ein bestimmtes Alter erreicht hat, kehrt es in die Heimatstation zurück. Dies wird auf den Fluorgehalt des dortigen Wassers, möglicherweise auch der Pflanzen zurückgeführt.

Trinkwasser besonders hoch ist und sich über mehrere Jahre erstreckt, kann man die Entwicklung einer generalisierten Osteosklerose beobachten, wie es in Vorderindien der Fall war (SHORTT und Mitarbeiter). Die endemische Fluorose in den Vereinigten Staaten scheint nicht von Osteosklerose begleitet zu sein, jedoch fehlen anscheinend ausführlichere Untersuchungen. In Gegenden, wo der Erdboden und das Wasser relativ fluorhaltig sind, können die *Pflanzen* voraussichtlich eine Fluormenge enthalten, die den Durchschnitt überschreitet. Dies spielt eine Rolle bei der Entstehung der Zahn- und Knochenveränderungen bei Tier und Mensch in Nordafrika, obzwar eine einfache Verunreinigung der Pflanzen durch Staub aus den großen Phosphoritlagern den weitaus überragenden Faktor bildet (GAUD und Mitarbeiter, VELU und CHARNOT). Die in Nordafrika auftretenden schweren Zahnveränderungen (s. S. 850), die bei weitem die in den Vereinigten Staaten beobachteten Fälle übertreffen, sind in der Hauptsache diesem Umstande im Verein mit mangelhafter Hygiene zuzuschreiben (GAUD und CHARNOT, DEAN [6]). Chinesischer Tee kann so bedeutende Fluormengen enthalten, daß sein Genuß die Möglichkeit einer Vergiftung birgt (CHANG und REID). Im Anschluß an Ausbrüche isländischer *Vulkane* sind oft Massenvergiftungen, akute wie chronische, unter den Pflanzenfressern vorgekommen (ROHOLM [1]). Fluorhaltige Luftarten, insbesondere in aufgelöstem Zustand, ätzen die Pflanzen, die den Tieren als Nahrung dienen. Sichere Vergiftungen bei Menschen sind nicht bekannt, obwohl einige suspekte Fälle vorliegen (s. JOHNSTON-LAVIS). Zwischen den einzelnen Vulkanausbrüchen dürfte keine Vergiftungsgefahr herrschen. Gesprenkelte Zähne scheinen immerhin nicht selten in Gegenden mit ehemaliger vulkanischer Tätigkeit vorzukommen. Viele Vulkane auf der ganzen Erde führen Fluor (S. 866). GAUTIER (1) fand 0,11 mg Fluor pro Liter Luft beim Ausbruch des Vesuv im Jahre 1913, also eine toxische Dosis.

Die Gewinnung von fluorhaltigen Rohprodukten. Aus den in der Natur vorkommenden fluorhaltigen Mineralen und Gesteinsarten werden Flußspat, Kryolith und Phosphorit gewonnen. *Flußspat* (CaF_2) ist ein Gangmineral von großer Verbreitung. Er wird gewöhnlich in unterirdischen Gängen geschürft. Die Weltproduktion beträgt jährlich 2—300 000 Tonnen. Auf Grund der Durchschnittsziffern aus den Jahren 1913—1933 wird die Verteilung der Produktion folgendermaßen angegeben (MEISNER): Vereinigte Staaten 56,3%, England 17,9% Deutschland 16,4%, andere Länder 4,6%. Flußspat findet hauptsächlich in den Ländern Verwendung, wo er gewonnen wird und zwar vornehmlich als Flußmittel in der Metallindustrie (82%), in der Glasindustrie (12%) und der chemischen Industrie (5%). *Kryolith* (Na_3AlF_6) wird nur in Ivigtut, Grönland, gewonnen. Die durchschnittliche Jahresproduktion an Kryolith in den Jahren 1925—1934 betrug 22 542 Tonnen. Der Rohkryolith hat nur zwei Abnehmer, nämlich eine Fabrik in Kopenhagen und eine Firma in Philadelphia, USA. Kryolith wird insbesondere in der Aluminiumindustrie verwendet (60%), ferner bei der Emaillefabrikation (27%), der Glasindustrie (10%) und in den letzten Jahren auch als Stäube- und Spritzmittel gegen Pflanzenschädlinge. Die Reinigung und das Vermahlen des Kryolith umfaßt eine Reihe viel Staub erzeugender Prozesse. *Phosphorit* oder Rohphosphat kommt in einer Anzahl Länder als Ablagerungen vor. Die jährliche Weltproduktion wird mit 8 bis 9 Millionen Tonnen bemessen. Die Hauptproduzenten sind Nordafrika (Tunis

Algier, Marokko), die Vereinigten Staaten (Florida, Süd-Carolina) und eine Anzahl Inseln der Südsee und in Westindien (STUTZER). Phosphorit wird in der Regel in offenen Lagern gewonnen. Die Verarbeitung umfaßt eine Reihe wenig oder gar nicht staubender Prozesse. Der weitaus größte Teil des Phosphorits wird zur Herstellung von Superphosphat benutzt. Kleinere Mengen finden in der chemischen Industrie bei der Herstellung von Phosphorsäure und in der Metallurgie als Zusatz zur Schmelzmasse Verwendung. Der Fluorgehalt bewegt sich um einige wenige Prozent; Fluor findet sich wahrscheinlich in Form von komplexem Calcium-Fluorphosphat von der gleichen Formel wie Apatit vor. Die chronische Fluorvergiftung kennt man bei Kryolith- und Superphosphatarbeitern, die andauernd in staubiger Atmosphäre arbeiten. Nach den Untersuchungen NICOLS sind Flußspatarbeiter der Silicose ausgesetzt, und zwar recht stark, da Flußspat Quarz enthält. Die Möglichkeit einer chronischen Fluorvergiftung besteht zwar, scheint aber noch nicht untersucht worden zu sein.

Verwendung von fluorhaltigen Rohprodukten in der Industrie. In einer ganzen Reihe von Industrien werden als Nebenprodukte gasförmige Fluorverbindungen entwickelt, die toxikologisches Interesse haben. Bei der *Superphosphatfabrikation* wird der Rohstoff, Phosphorit, im geschlossenen System mit Schwefelsäure behandelt, wobei HF und H_2SiF_6 entwickelt werden, die durch Absorption in Wasser und Zusatz von Natriumchlorid in das Nebenprodukt Na_2SiF_6 verwandelt werden können. Früher scheint es allgemein üblich gewesen zu sein, die flüchtigen Fluorverbindungen mit den Abgasen an die Atmosphäre und die Flüssigkeit aus der Absorptionskammer an die Abwasser abzugeben. In neuerer Zeit werden die Fluorverbindungen bis zu einem gewissen Grad gesammelt und gewonnen, aber in verschiedenen Industrieländern ist dieses Problem immer noch aktuell. So berechnet z. B. DEEDS (2), daß bei der Superphosphatfabrikation in den Vereinigten Staaten jährlich 25000 Tonnen Fluor in Luftform abgegeben werden (1933).

Die *Herstellung von Aluminium* nach der HALL-HÉROULTSchen Methode geschieht durch Elektrolyse von Aluminiumoxyd in einem Bad von geschmolzenem Kryolith. Bei der Elektrolyse wird der Kryolith dekomponiert und eine bestimmte kleine Menge Fluor als flüchtige Verbindungen (wahrscheinlich SiF_4) abgegeben, die die Fenster der Fabrik ätzen und die Vegetation der Umgebung schädigen können. In den *Stahl- und Metallwerken* wird Flußspat in großer Menge als Flußmittel beim Schmelzen verwendet. Es gilt dies sowohl für die Veredelung von Eisen (THOMAS-, BESSEMER- und SIEMENS-MARTIN-Prozeß) als auch für die Eisengießerei (Kupolöfen) und die Gewinnung anderer Metalle. Gewisse Erze können Flußspat enthalten. Von der jährlichen Weltproduktion an Flußspat werden 80% in der Metallindustrie verwendet. Während des Schmelzprozesses entweicht SiF_4 ($3 \text{SiO}_2 + 2 \text{CaF}_2 \rightarrow \text{SiF}_4 + 2 \text{CaSiO}_3$). Die Abgabe von gasförmigen Fluorverbindungen wurde überdies in *Glas- und Emaillefabriken, chemischen Fabriken* und *Ziegelwerken* beobachtet.

Die Vergiftungsmöglichkeiten in diesen Industrien sind verschieden. Wo die flüchtigen Fluorverbindungen direkt an die Luft im Fabrikationsraum abgegeben werden, können die Arbeiter akuten, möglicherweise auch chronischen Vergiftungen ausgesetzt sein (FROSTAD, HJORT). In der Regel findet jedoch eine solche Verdünnung statt, daß die Vergiftungsgefahr eine minimale ist.

Bei der modernen Superphosphatfabrikation gehen alle gefährlichen Prozesse im geschlossenen System vor sich. Für die Umgebung solcher Fabriken besteht vor allem die Gefahr einer Schädigung der Vegetation und daraus folgender chronischer Vergiftung der Pflanzenfresser (S. 862). Chronische Vergiftung der Bevölkerung aus der Umgebung derartiger Fabriken kommt wohl kaum vor, dagegen aber aller Wahrscheinlichkeit nach akute Vergiftung. Es ist dies vermutlich ein seltenes Phänomen, das ein ganz besonderes Zusammentreffen von Umständen voraussetzt, nämlich eine ansehnliche Fluorabgabe in Verbindung mit Nebel, Windstille und topographischen Verhältnissen, die eine Lüfterneuerung verhindern (Nebelkatastrophe im Maastale, Dezember 1930, s. S. 844).

Verschiedene Verwendung von Fluorverbindungen in der Technik. Die Fluorverbindungen haben dank ihrer Fähigkeit, sich mit anderen Stoffen zu verbinden, weitgehende Anwendung in Industrie und Handwerk gefunden. In Tabelle 9 sind die wichtigsten Verwendungsmöglichkeiten verzeichnet,

Tabelle 9. Verschiedene Verwendung von Fluorverbindungen in der Technik.

Verwendung	Fluorverbindung
Klebstoffe für Schmirgelscheiben	CaF_2 (Flußspat)
Reinigung der Gußwaren von Sand	HF
Glasätzen	HF; NH_4F
Silikatanalysen im Laboratorium	HF
Rostentfernung an Stahl und Eisen	HF
Desinfektion von Schläuchen und Behältern in Brauereien	H_2SiF_6 ; $\text{NH}_4\text{F} \cdot \text{HF}$
Desinfektion von Häuten und Leder	H_2SiF_6 ; Silikofluoride
Fensterputzmittel	H_2SiF_6 ; Silikofluoride
Bleichmittel in Wäschereien	Na_2SiF_6
Bleichen von Rohr für Stuhlsitze	HF
Synthetische Herstellung von Edelsteinen	Verschiedene Verbindungen
Koagulieren von Kautschuk	Na_2SiF_6 ; MgSiF_6
Beizen	CrF_3
Herstellung von Leim, Kleister und Klebstoffen	NaF; Salze von HBF_4
Konservierung von Holz (Bauholz, Telegraphenstangen)	NaF; ZnF_2 ; MgSiF_6
Härtung und Dichtung von Zement	MgSiF_6 ; ZnSiF_6
Fixieren von Tannin auf Baumwolle in Färbereien und Druckereien	SbF_3
Färben von Seide	HF
Herstellung von H_2O_2	HF
Herstellung von Silicium	K_2SiF_6
Elektrolytische Herstellung von Beryllium	Na_2SiF_6 u. a.
Kühlindustrie	CCl_2F_2 ; $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$
Reinigung von Graphit	HF
Behandlung von Anthrazit für die Herstellung von Leucht- kohle	HF
Optische Industrie	CaF_2 (Flußspat)

zum Teil nach KAUSCH und ULLMANN. Sehr oft sind es überaus toxische Verbindungen. Die Vergiftungsmöglichkeiten variieren; in manchen Fällen handelt es sich um eine begrenzte Verwendung des betreffenden Stoffes, vielleicht eben deswegen unter primitiven Verhältnissen und ohne ausreichende prophylaktische Veranstaltungen. Die häufigste Vergiftungsform ist die lokale Ätzung, die kaum Anlaß zu resorptiver Vergiftung gibt. Wichtig ist dabei das vielgebrauchte

Glasätzen, das oft in primitiver Weise über einem Bleigeäß vor sich geht, worin pulverisierter Flußspat mit konzentrierter Schwefelsäure bei gleichzeitiger Erwärmung behandelt wird. Chronische resorptive Vergiftung kann möglicherweise bei Arbeitern entstehen, die dauernd mittels Flußsäuredämpfen Glas ätzen. Eine Untersuchung von FLEMMING MÖLLER und GUDJÓNSSON (1) fiel jedoch negativ aus. Fluorhaltige Salzmischungen, die nach ihrer Verwendung beim Gerben als Dünger auf die Felder kommen, können eine Vergiftungsgefahr für das Vieh bedeuten (BOWES).

Verwendung von Superphosphat. Das Rohprodukt Phosphorit enthält so gut wie immer Fluor, häufig um 3,5%. Als eine Folge der Herstellungsweise schwankt der Fluorgehalt des Superphosphats um 1,2%. Die jährliche Weltproduktion an Superphosphat beträgt ungefähr 11 Millionen Tonnen. Dies besagt, daß dem Ackerboden der ganzen Welt ständig etwa 130 000 Tonnen Fluor im Jahr zugeführt werden. Mit Rücksicht darauf, daß Fluor in sehr kleinen Mengen giftig wirkt, wird man diesbezüglich Bedenken hegen müssen. Die wohlbekannte toxische Wirkung des Superphosphats auf die Pflanzen bei direktem Kontakt wird aufgehoben, wenn der Düngstoff mit der Erde vermengt wird (MORSE). Im Erdboden wird Fluor wahrscheinlich als schwerlösliches Calciumfluorid, Calciumfluorophosphat oder komplexe Verbindungen mit Fe oder Al, die von Pflanzen nicht aufgenommen werden können, ausgefällt. Der Überschuß der Erde an Ca verringert überdies die geringe Löslichkeit dieser Verbindungen, so daß nur unbedeutende Mengen Fluor das Grundwasser erreichen. BREDEMANN und RADELOFF konnten das Vorhandensein von Fluor in Pflanzen aus einer Erde, welcher Fluor teils als Phosphorit und Superphosphat, teils als Alkalifluoridlösungen zugesetzt war, nicht nachweisen. In Sandkulturen waren die Pflanzen imstande, lösliche Fluorverbindungen zu resorbieren. BARTHOLOMEW konstatierte eine nicht geringe Fluorresorption bei Pflanzen, die in fluorhaltigen Nährflüssigkeiten wuchsen; das Element fand sich vornehmlich in den Wurzeln vor. Nach den Untersuchungen von HART und Mitarbeitern vermehrt sich der Fluorgehalt nicht in Pflanzen, die auf Flächen gezogen werden, die viele Jahre lang mit Rock phosphate oder Superphosphat gedüngt wurden. Das Dränierwasser solcher Strecken hatte nur eine mäßige Vermehrung der Fluormenge im Vergleich zu den Kontrollen aufzuweisen, am meisten immerhin Rock phosphate (bis zu 1,71 mg pro Liter). Bei einer so massenhaften Abgabe von Fluor an die Erde wie es um die Phosphoritlager in Nordafrika der Fall ist, findet eine Ablagerung von Fluor in den Pflanzen statt. Weizenkörner aus einer Gegend, wo die endemische Zahnläsion auftritt, enthielten 22,6 mg Fluor pro 100 g Trockensubstanz gegen 0,2 mg im Kontrollmaterial aus einem nicht verseuchten Gebiet (GAUD, CHARNOT und LANGLAIS). Es scheint demnach keine wirkliche Vergiftungsgefahr bei der Verwendung von Superphosphat zu bestehen, aber die Frage beansprucht doch fortgesetzt eine gewisse Aufmerksamkeit, nicht zumindest wegen der steten Anhäufung von Fluor in den oberen Erdschichten.

Fluorhaltige Giftmittel gegen schädliche Tiere und Pflanzen. Die bedeutende Toxizität der Fluorverbindungen hat ihre Verwendung als Giftmittel gegen Ratten, Mäuse und Ungeziefer zur Folge gehabt. Zumeist werden NaF und Na_2SiF_6 genommen, da sie erfolgreich, relativ billig und ohne auffälligen Geschmack sind. Sie kommen unter zahlreichen Phantasienamen in den Handel

und scheinen, nach den Vergiftungsfällen bei Menschen zu urteilen (S. 846), zuerst nach dem Weltkrieg in Deutschland in diesem Sinne Anwendung gefunden zu haben. Eine moderne Gebrauchsweise, die sich immer mehr einbürgert, ist gegen pflanzenschädliche Insekten. Die Fluorverbindungen wurden auf diesem Gebiet 1924 durch RIPLEY und MARCOVITCH eingeführt. Seither ist viel über dieses Thema geschrieben worden, hauptsächlich in den Vereinigten Staaten (GWIN). Das Interesse ist lebhaft, einerseits weil man in den Fluorverbindungen ein Mittel gefunden zu haben hofft, das ebenso erfolgreich wie die Arsenverbindungen, dabei aber weniger giftig für den Menschen ist, andererseits weil man in der Industrie einen Abnehmer für die als Nebenprodukt bei der Superphosphatfabrikation gewonnenen Silikofluoride benötigt (Jahresproduktion schätzungsweise 10—20000 Tonnen). Man benutzt mit Vorliebe schwerlösliche Verbindungen wie BaSiF_6 und Na_3AlF_6 , deren Toxizität für die Insekten ihrem Fluorgehalt entspricht (SHEPARD und CARTER), die aber nicht die Vegetation schädigen und vom Regen nicht so leicht weggespült werden. Der Stoff wird entweder in aufgelöstem Zustand oder in Staubform gespritzt. Eine große Anzahl Insekten werden erfolgreich bekämpft, ebenso Krankheiten, die durch niedere Pflanzen hervorgerufen werden. Diese Art der Verwendung von Fluorverbindungen hat die wichtige Frage zur Folge gehabt, ob eine Vergiftungsgefahr beim Genuß der kleinen Mengen Fluor besteht, die an den eßbaren Pflanzenteilen (z. B. Früchten) nach dem Spritzen haften bleiben. CARTER bestimmte diese Restmenge am Obst nach wiederholtem Spritzen mit Bariumsilikofluorid mit 2,5—5,8 mg Fluor pro Kilogramm. Das meiste ließ sich durch Waschen des Obstes mit Säure oder Alkali entfernen. WICHMANN und DAHLE (2) berichten über 2,0—7,6 mg Fluor pro Kilogramm gespritzter Äpfel, Tomaten und Blätterstengel des Zellers; die Blätter von Kohl und Zeller enthielten bis zu 135 mg pro Kilogramm. In Anbetracht der Tatsache, daß die tägliche Aufnahme von annähernd 1 mg Fluor bei einem Kind spezifische Zahnveränderungen bedingen kann, muß die Gefahr einer Vergiftung durch den Genuß von ungewaschenem Obst als nicht ausgeschlossen angesehen werden. Das tatsächliche Risiko ist schwer zu beurteilen. Auf diese Weise entstandene Vergiftungen wurden noch nicht beobachtet. Zu den Umständen, welche die Vergiftungsgefahr einschränken, gehört z. B., daß nur ein bestimmter Teil der menschlichen Nahrung aus Pflanzenkost besteht, daß ein Teil der Fluormenge durch gewöhnliches Abwaschen, Schälen des Obstes usw. entfernt wird, daß aufgelöstes Fluor wesentlich giftiger ist als in einer schwerlöslichen Verbindung in der Nahrung, daß die Empfänglichkeit auf die Periode von der Geburt bis zum 8. Lebensjahr, während die bleibenden Zähne verkalken, beschränkt ist und schließlich, daß eine Fluoraufnahme auf diesem Wege intermittierend wäre und daher bedeutend weniger gefährlich (s. auch S. 913). Die Vergiftungsgefahr für Personen, die mit dem Spritzen von schwerlöslichen Fluorverbindungen beschäftigt sind, muß als minimal angesehen werden. Die Möglichkeit, daß Pflanzen oder Grundwasser unter diesen Umständen toxische Mengen von Fluor aufnehmen können, ist wahrscheinlich ohne praktisches Interesse. Die Versuche von MCINTIRE und Mitarbeitern verweisen in diese Richtung.

Fluorhaltige Nahrungsmittel. In der Haustierzucht hat man seinerzeit fluorhaltige Phosphorite als Mineralzusatz verwendet. Die toxischen Eigenschaften dieser Präparate wurden experimentell eingehend studiert (S. 878)

und die Verwendung aufgegeben. Sogar als Quelle für das Salzlecken der Tiere ist Phosphorit nicht geeignet (HENRY und BENJAMIN, PEIRCE). Auch die früher bei der Spiritusfabrikation angewandte Versetzung von Maische mit Fluorverbindungen (EFFRONTsche Methode) wird kaum mehr gebraucht, u. a. weil sich beim Vieh Symptome chronischer Fluorvergiftung nach der Verfütterung der Schlämpe einstellten (KÖTZ).

Der direkte Zuschuß von Fluorverbindungen bei Nahrungsmitteln zu *Konservierungszwecken* hat praktisches Interesse. Alkalifluoride sind diesbezüglich insoweit gut geeignet, als sie stark antiseptisch wirken, das Produkt nicht verändern und geschmacklos sind. Das Vorhandensein von Fluor in unzweifelhaften Beimengungen zum Wein wurde aus den meisten europäischen Weinländern, Argentinien und den Vereinigten Staaten mitgeteilt. In amerikanischem Wein haben JOHNSON und FISCHER 2,86—28,6 mg Fluor pro Kilogramm gefunden. FELLEBERG (1) konstatierte 4,7—6,3 mg pro Liter in Schweizer Wein (1937). Fluor wird teils dem Most, teils schon den Trauben zugesetzt, um schädliche Nachgärungen zu verhindern. Die Beigabe kann durch Desinfektion der Fässer und Flaschen mit fluorhaltigen Lösungen geschehen. Fluorhaltige Konservierungsmittel wurden bei Bier, Fruchtsaft, Milch, Butter, Eiern, Würsten, Tomatenkonserven angewandt [Literatur bei ROHOLM (6)]. Lösliche Fluoride wurden früher zum Weichmachen des Wassers und zur Desinfektion von Trinkwasser und Gemüsen vorgeschlagen. Fluorhaltige Lösungen wurden ferner zur Desinfektion der Behälter, Schläuche u. a. in Brauereien und Schlächtereien benutzt. Backpulver, zu dessen Fabrikation aus Phosphorit hergestelltes Phosphat benutzt wird, kann bis zu 0,5% Fluor enthalten und den Anlaß zu täglicher Aufnahme von Mengen bis zu 35 mg dieses Grundstoffes geben (SOLLMAN und Mitarbeiter).

Die Vergiftungsgefahr bei Gebrauch von fluorhaltigen Nahrungsmitteln ist gewöhnlich eine begrenzte. Die spezifischen Zahnveränderungen erfordern zu ihrer Entstehung andauernde, ununterbrochene Aufnahme. Leichte akute Vergiftungen können vorkommen, wenn der Fluorgehalt ein ansehnlicher ist; SCHAFFER beobachtete Erkrankungen von mehreren Personen nach dem Genuß von italienischem Wein, dem Natriumfluorid beigegeben war. GRIEBEL und Mitarbeiter berichten 1938 über Massenerkrankungen in Deutschland durch Aprikosenpulpe, die bis zu 66 mg Fluor pro 100 g enthielt. Eine systematische Untersuchung auf Fluor wäre in der Lebensmittelkontrolle wünschenswert; es müßte dabei Rücksicht auf die sog. „natürliche“ Menge genommen werden.

Fluor in der Therapie. Im Vergleich zu den übrigen Halogenen hat Fluor nur eine bescheidene Rolle in der Therapie gespielt. Die meisten Anwendungen, die im Laufe der Zeit versucht wurden, beruhen auf einer schwachen, zuweilen geradezu falschen Grundlage und beziehen sich oft auf Krankheiten, bei denen der Erfolg der Behandlung schwer zu beurteilen ist. Nach CHEVY hat die Anwendung von Flußsäuredämpfen gegen *Lungentuberkulose* ihren Ursprung in der Erfahrung, daß Arbeiter französischer Glashütten, wenn sie ein Lungenleiden hatten, vorzugsweise Beschäftigung beim Glasätzen mittels Flußsäure suchten; dadurch kam man in den 80er Jahren auf den Gedanken, Lungentuberkulose mit Inhalation von fluorwasserstoffhaltiger Luft zu behandeln. Die hervorragenden Ergebnisse, von denen anfangs berichtet wurde, waren offenbar allzu

optimistisch beurteilt; bald wurde es wieder still um diese Methode. Versuche, die Therapie experimentell zu stützen, ergaben negative oder unsichere Resultate. Später haben CASARES und GOLDEMBERG ohne überzeugenden Erfolg versucht, Lungentuberkulose mit intravenösen Injektionen von Natriumfluorid zu behandeln, wobei giftige Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Mit rein spekulativer Begründung empfahl CRICHTON-BROWNE im Jahre 1892, Schwangeren und Kindern fluorhaltige Nahrungsmittel zu geben, um der *Caries* entgegenzuwirken; da Fluor sich in den Zähnen vorfindet, müßte das Element von Bedeutung für ihre Widerstandskraft sein. Ähnliche Vorstellungen hatte BRISSEMORET in bezug auf das Knochensystem und riet auf Grund derselben eine stärkende Therapie mit Verabreichung von Calciumfluorid an. In der Homöopathie spielt diese Behandlung auch heute noch eine Rolle. Auf Grund der produktiven Knochenveränderungen am Menschen bei der Kryolithvergiftung deuteten FLEMMING MØLLER und GUDJÓNSSON (1) die Möglichkeit einer Behandlung von *rarefizierenden Knochenleiden* mit Fluorverbindungen an. BRAŠOVAN und SERDARUŠIĆ haben an Kaninchen die Heilung des Radius nach Resektion untersucht. Tägliche intravenöse Injektion von 0,03 g/kg NaF hatte abnorm frühzeitigen und dichten Callus, sowie ausgebreitete periostale Ablagerungen zur Folge. In Versuchen von VOLKMANN und MARX boten kleine Mengen NaF keine Wirkung auf das Knochensystem dar.

Im Jahre 1881 versuchte WOAKES Kropf mit kleinen Mengen peroral verabreichter Flußsäure zu behandeln. GOLDEMBERG (7) hat diese Behandlung gegen *Hyperthyreoidismus* wieder eingeführt (1930); er wendet teils intravenöse Injektion von NaF (jedesmal 0,04—0,06 g; in Intervallen von etlichen Tagen wurden insgesamt bis zu 1 g verabreicht), teils perorale Eingabe an. Heilende Wirkung wurde selbst bei schweren Fällen beobachtet, wo sonstige Therapie wirkungslos blieb. Die Behandlung wurde auch anderweitig versucht, angeblich mit gutem Erfolg. GÖRLITZER (2) verwendet flußsäurehaltige Bäder und ist der Meinung, daß das undissoziierte HF-Molekül die intakte Haut durchdringen kann. In neuester Zeit hat MAY gute Ergebnisse mit der weniger giftigen Verbindung Fluortyrosin erzielt. Die theoretische und experimentelle Grundlage dieser Anwendung von Fluorverbindungen wurde S. 898 besprochen. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet wären jedoch wünschenswert.

Die anderweitigen therapeutischen Verwertungen von Fluorverbindungen sind sehr verschiedenartig und ohne besonderes Interesse. Wegen des schädlichen Einflusses von Fluor auf die Zahnbildung muß es als kontraindiziert angesehen werden, Fluorverbindungen intern an Kinder, Schwangere und stillende Frauen zu verabreichen. Dasselbe gilt für Knochenmehl und Knochenasche, die imstande sind, charakteristische Zahnveränderungen an Ratten hervorzurufen [ELLIS und MAYNARD, ROHOLM (10)]. Bei der Erörterung des Mechanismus der Fluorwirkung wurden verschiedene Hypothesen erwähnt, die in Zukunft möglicherweise Einfluß auf die therapeutische Anwendung von Fluor ausüben können.

Prophylaktische Probleme.

Die Fluorvergiftung stellt die Hygiene vor eine Reihe zum Teil neuer Probleme. Um von den auf diesem Gebiet geltenden Bestimmungen Kenntnis zu erlangen, veranstaltete der Verfasser in den Jahren 1934/35 mit Unterstützung

des dänischen Außenministeriums eine internationale Rundfrage [ROHOLM (6)]. Im folgenden sollen die Grundzüge der von seiten der Öffentlichkeit erforderlichen oder wünschenswerten Veranstaltungen angeführt werden.

Handel mit Fluorverbindungen. Die bedeutende akute Toxizität der Fluorverbindungen erfordert, daß diese Verbindungen in die Giftliste aufgenommen werden, mit den daraus folgenden Regeln für die Aufbewahrung, Ausgabe und Kennzeichnung der betreffenden Stoffe. Die Verbindungen, die in diese Liste aufgenommen werden müßten, sind 1. Flußsäure und deren neutrale und saure wasserlöslichen Salze, 2. Kieselflußsäure und deren wasserlöslichen Salze. Wo die Giftliste nach der Giftigkeit der Stoffe in verschiedene Abteilungen eingeteilt ist, wäre es angemessen, Flußsäure und Kieselflußsäure unter die giftigeren, die Salze unter die weniger giftigen Stoffe einzureihen. Es wäre angezeigt, die Bestimmungen bezüglich der reinen Stoffe auch auf jene Präparate auszudehnen, welche die obengenannten Verbindungen enthalten, und Inhaltsangabe, Bezeichnung der Gefahr und Gebrauchsanweisung zu fordern. Die meisten Länder haben Verordnungen, die mehr oder weniger in den freien Handel mit Fluor, in der Regel nur Flußsäure, eingreifen. Die obenerwähnte Form der Angabe auf der Giftliste deckt sich mit der in Deutschland gebräuchlichen¹. In England, Finnland, Frankreich, Holland und Schweiz ist der Handel mit Fluorverbindungen frei.

Fluorverbindungen als Konservierungsmittel. Die Beigabe von Fluorverbindungen zu jeder Art von Lebensmitteln zu Konservierungszwecken sollte verboten werden. Es wird dadurch eine Kontrolle des Fluorgehalts der Nahrungsmittel notwendig, weshalb die sog. „natürliche“ Fluormenge, die eine Folge des ausgebreiteten Vorkommens von Fluor in der Natur ist, bestimmt werden muß. Die Verwendung von Fluorverbindungen zur Desinfektion oder anderweitigen Behandlung von Behältern, Schläuchen, Geräten usw., die bei der Herstellung von Lebensmitteln benutzt werden, sollte eingeschränkt oder auch ganz verboten werden. Fast alle Staaten haben Verordnungen, die eine Verhinderung der Beigabe von Fluorverbindungen zu Nahrungsmitteln bezwecken. Einzelne Staaten in Australien (W. Australien, Tasmanien), Holland und Litauen kennen keine derartigen Bestimmungen. Argentinien läßt 5 mg Fluor pro Liter spanischen Weins zu, jedoch keinerlei Zuschuß von Fluor unter irgendeiner Form zu eigenen Weinen.

Verwendung als Insektizid. Diese moderne und in stetem Zunehmen begriffene Anwendung von Fluorverbindungen hat großes hygienisches Interesse, da die Verwendung in erster Linie Nährpflanzen betrifft. Das „Rest“-Problem (*spray residue problem*) hat in den Vereinigten Staaten lebhaftes Interesse geweckt. Fluor wird in diesem Zusammenhang vom gleichen Gesichtspunkt wie Arsen und Blei behandelt, für welche Elemente in diesen Staaten eine Maximalgrenze in bezug auf die zulässige Menge im Obst angesetzt ist. In einer Verordnung vom 20. Juni 1933 hat das *United States Department of Agriculture* die Maximalgrenze für den Fluorgehalt des Obstes mit 0,01 grain per pound (d. i. 1,43 mg Fluor pro Kilogramm), oder so viel wie bezüglich Arsentrioxyd festgelegt. Die Vergiftungsmöglichkeiten und die Umstände, die darauf Einfluß haben, wurden schon erwähnt (S. 910). Das praktische Risiko einer Vergiftung

¹ Polizeiverordnung vom 22. II. 1906 und 9. II. 1926 (Preußen).

durch den Genuß von fluorbehandeltem Obst muß, vor allem im Vergleich zu der tatsächlichen Vergiftungsgefahr, die bei der Verwendung von Arsenverbindungen besteht, als gering angesehen werden. Die Maximalgrenze für Fluor ist in den Vereinigten Staaten Gegenstand von Diskussionen und dürfte in der Zukunft erhöht werden. Die jetzige Grenze wurde zu einer Zeit bestimmt, als die Kenntnis von der Toxikologie der Fluorverbindungen begrenzt war, und zwar in Übereinstimmung mit den für Arsen gültigen Regeln, das jedoch wesentlich giftiger als Fluor ist. Die allgemein bestimmte Grenzkonzentration für die Entstehung von gesprenkelten Zähnen 1 mg pro Kilogramm, gilt nur für Fluor in aufgelöstem Zustand und es wurde dabei keine Rücksicht auf die nicht geringe Fluormenge genommen, die bei der Verwendung von Trinkwasser zum Kochen usw. zugeführt wird. Schwerlösliche Fluorverbindungen in fester Nahrung sind unbedingt weniger toxisch. Die Bedeutung der Zustandsform wird in der englischen Gesetzgebung anerkannt, die 0,143 mg Arsenik pro Kilogramm Flüssigkeit gestattet, aber 1,43 mg pro Kilogramm in festen Nahrungsmitteln. Der natürliche Gehalt an Fluor in Nahrungsmitteln kann unter Umständen die festgelegte Maximalgrenze übersteigen. MARCOVITCH und Mitarbeiter haben in den letzten Jahren die in den Vereinigten Staaten für Fluor geltende Bestimmung angegriffen.

Industrielle Probleme. Es wäre wünschenswert, daß Männern unter 18 Jahren und Frauen die Arbeit mit Fluorverbindungen, die Staub oder Dämpfe entwickeln, einfach verboten würde. Das Ätzen von Glas in Flußsäure- oder Ammoniumfluoridlösungen, das häufig von Frauen ausgeführt wird, kann kaum die Möglichkeit einer resorptiven Vergiftung bieten. Eine Lokalwirkung auf die Hände kann durch das Tragen von Gummihandschuhen verhindert werden. An den Arbeitsplätzen, wo sich fluorhaltige Dämpfe oder Staub entwickeln, muß Ventilation gefordert und die gewohnten Einrichtungen zur Bekämpfung der Staubplage getroffen werden. Da es sich um toxische Stoffe handelt, muß auf die persönliche Hygiene der Arbeiter Wert gelegt werden; unter Umständen kann auch der Gebrauch von Atemschutzmasken geboten sein. Die Ärzte sollten verpflichtet sein, jede Krankheit zur Anzeige zu bringen, die bei der Arbeit mit Fluorverbindungen erworben wurde. Die chronische Fluorvergiftung müßte als entschädigungspflichtige Berufskrankheit anerkannt werden. Arbeiter, die einer steten Aufnahme von Fluorverbindungen in irgendeiner Form ausgesetzt sind, sollten periodisch kontrolliert und zeitweilig von der Arbeit entbunden werden. In gewerblichen Betrieben, deren Abfallprodukte Fluor enthalten, müßte auf diesen Umstand Rücksicht genommen werden. Offene Prozesse, bei denen flüchtige Fluorverbindungen abgegeben werden, müßten überdeckt und mit Abzugsvorrichtungen versehen werden. Wo die Abgase Fluorverbindungen enthalten, sollten sie durch wirksame Kondensationsanlagen geleitet werden, bevor sie in die Atmosphäre übergehen. Bei der Errichtung solcher Betriebe müßte auch Rücksicht auf die topographischen Verhältnisse genommen werden, damit nicht die Abgabe von fluorhaltigen Luftarten in einem Tale oder anderen Gebieten riskiert wird, wo die Erneuerung der Luft durch besondere klimatische Verhältnisse auf Hindernisse stößt. Fluorhaltiges Abwasser müßte in Rezipienten mit ausreichender Wassererneuerung geleitet oder in entsprechender Entfernung von dem Areal, das zur Sammlung des Trinkwassers dient, abgeleitet werden. Eine Übersicht über die in den verschiedenen

Ländern bestehenden diesbezüglichen Bestimmungen wurde von ROHOLM (9) gegeben.

Andere prophylaktische Aufgaben. Die Ausarbeitung einer verlässlichen und raschen *Standardmethode* zur Bestimmung von kleinen Mengen Fluor wäre von großem Wert für die zukünftige Arbeit in bezug auf die Fluorvergiftung. Die Untersuchung auf Fluor sollte in die gerichtskemische Untersuchung von akuten Vergiftungen mit unbestimmter Ätiologie eingehen, ferner in die *routine-mäßige Analyse* des Trinkwassers und die Lebensmittelkontrolle. Die *therapeutische Anwendung* von Fluorverbindungen muß begrenzt werden. Jedwede Art der Fluoreingabe ist bei Kindern kontraindiziert in der Periode, während welcher die bleibenden Zähne verkalken. Bei den Frauen liegt die Möglichkeit einer Fluorausscheidung durch die Milch vor. Es kann die Notwendigkeit eines Verbotes gegeben sein, daß Futtermittel (Kalk) Fluor in solchen Mengen enthalten, die für die *Haustiere* schädlich sind. Die Ausscheidung von Fluor mit der Kuhmilch scheint ohne praktische Bedeutung zu sein. Wo das *Trinkwasser* fluorhaltig ist, liegt die rationelle Lösung in einer Änderung der Wasserversorgung, was aber in der Praxis undurchführbar sein kann. Von amerikanischer Seite sind in den letzten Jahren zahlreiche Anweisungen auf die Entfernung von Fluormengen aus dem Trinkwasser durch Ausfällung oder Absorption gegeben worden (s. z. B. ELVOVE (2) und H. V. SMITH und M. C. SMITH).

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literatur.

- Abbeg 2, 7, 32.
 Abdel-Salaam, A. u. P. Ch.
 Leong 351, 378, 379.
 Abderhalden 248.
 — E. 260, 266, 355, 378, 380,
 397.
 — u. Wertheimer 355, 397.
 Abegg 400, 519.
 Abel 400.
 — u. Branas 400, 449.
 — Kissel u. Simonin 400, 523.
 — s. Levitt 549, 560.
 Abelin 673.
 Ablina, T. N. s. S. M. Wolter
 839.
 Abott 350.
 — s. Raney 308.
 Abraham s. Morgenroth 630.
 Abrahams s. Gordon 405.
 Abrahamson 613.
 Abramson 400, 504.
 Achard 256, 257.
 — Pariety u. Codounis 244.
 Achelis 2, 6, 43, 255.
 — s. Schneider 245.
 Ackermann 266.
 Ackland 613.
 — u. Lang 613.
 Adam 613.
 Adams 613.
 Adler 490, 556, 613, 646.
 — s. Freund 547, 560.
 — u. Jablonsky 244, 256.
 Adloff 613, 614.
 Adolf 260, 270.
 Ahlberg, P. G. u. N. G. Nor-
 denson 723.
 Aibara 723, 769.
 Aiello 400, 460.
 Ainsworth, N. J. 822, 850,
 853, 867.
 Aitken, R. S. 546, 560.
 Akasawa 400, 504.
 Alajouanine 400, 523.
 — s. Guillain 405.
 Albanese 614.
 Albanus 15, 21, 119.
 Albertini 614, 715.
 — u. Grumbach 614, 655, 657,
 658.
 — s. Grumbach 622.
 Albrecht, Eugen 15, 95.
 Alcock 260, 268, 516.
 — s. Findlay 404.
 Alder 400, 498.
 Alfödy 614.
 Allaëys 614, 621, 646.
 Allan 546, 582, 584.
 Allen 63, 248, 560.
 — F. M. 546.
 — s. Buttler 241.
 — s. Pembrey 12.
 — u. Smithwick 18, 112.
 — u. Spencer 400, 503.
 Allerhand 614.
 Aloin 400, 435.
 Alper s. Thompson 5.
 Alpers 400, 444.
 Altshuler u. Leiser 546, 556.
 Alvarez, A. C. 18, 98.
 Alwards 248.
 — s. Dill 241.
 Alwens 614.
 — s. Frank 3.
 D'Amato, L. 15, 86, 87.
 Amenille 14, 82.
 Amitrano 400, 458.
 Ammon 546, 560.
 — R. 356, 377, 395.
 Anders u. Cloetta 2, 41.
 Andersen u. Wulff 400,
 503, 504, 521.
 Anderson 241, 249, 614.
 Andrac s. Gaujoux 244.
 André-Thomas u. Laflotte 400.
 Andrei u. Ravenna 614.
 Andres 771.
 — A. H. u. P. J. Shiwago 723.
 Angelini 400.
 Anitschkow 297.
 — N. 15, 86.
 — u. Chalатов 15.
 Annechino 400, 471.
 Anrep 32, 297, 326, 327, 328,
 329.
 — u. Häußler 297.
 — u. King 297.
 — u. Segall 297, 330.
 Ansay 400, 522.
 Anselmino u. Hoffmann 2, 41,
 260, 293.
 Anspach 614.
 Antenucci, A. J. 15.
 Anthony 2, 11, 40, 67.
 Antoni 400, 504.
 Antonius u. Czepa 614, 648.
 Antopol u. Kugel 297.
 Antos 400, 504.
 Aoki, S. 351.
 Apert 400, 503.
 Apfeldach 117.
 Apitz 727, 730, 737, 738, 739,
 749, 753, 758, 760, 761,
 798, 819.
 — K. 723.
 Appelbaum u. Nicolson 297.
 Appleton 614.
 Archer s. R. D. Lawrence 548,
 560, 565.
 Ardaschnikow 736.
 Ardashnikow, S. N. 723.
 Arendt 733.
 — J. u. W. Gloor 723.
 Argun u. Wassiljeff 18, 98.
 Arkle 614.
 Armstrong 515.
 — W. D. 822, 869, 883, 904.
 — W. D. u. P. J. Brokhus 822.
 — u. Dickens 400, 504.
 — u. Lilie 400.
 — u. Wooley 401, 516.
 Arnavljovč u. Slavkovič 297,
 342.
 Arnold 7, 15, 49, 90.
 — R. s. K. Voit 359.
 Arnovlyowitsch 244, 254.
 Arrillaga, F. C. 15, 18, 88.
 — F. W. Tobias u. R. G. Ca-
 bred 15, 18.
 — u. Elizalde 18.
 Arthus, s. Richet 662.
 — M. 822, 848, 872, 874.
 — M. u. A. Huber 822.
 — M. u. C. Pagés 822.
 Arzt, L. u. H. Fuss 723.
 Aschenbrenner 244, 255, 297,
 340.
 Aschoff, L. 2, 7, 10, 15, 18,
 21, 49, 57, 86, 101, 102,
 112, 113, 114, 122, 297,
 336, 614, 673, 724, 770,
 798.
 — v. Beck, de la Camp u.
 Krönig 21.
 Ascoli 661, 717.
 Askanazy 21, 123, 124.
 — M. 822, 862.
 Asmu 614.
 Aso, K. 823, 903.
 Assmann 13, 15, 18, 71, 90,
 105, 136, 145, 170, 614,
 710.

- Assmann, Bielenstein, Habs u. zu Jeddelloh 138, 141, 142, 143, 144, 162, 163, 164, 166, 167, 169.
- Atchley, Benedict 242, 252.
— Loeb, Benedict u. Palmer 242.
- Atkin, L. 360.
— s. A. Schultz 354.
- Atzler 2, 39, 40, 329.
— u. Lehmann 297.
- Aubertin, C. 724, 729.
— u. Horreau 297, 350.
- Auer 738, 739, 744, 769, 774, 793.
— u. Gates 13, 72.
- Auerbach 183, 190, 191, 197, 198, 199, 202, 209, 215, 217, 218, 219, 220, 229, 230, 235, 238, 614.
- l'Aunoy 541.
— s. Haam 406.
- Aurand 448.
- Ausépy s. Cathala 402.
- Aust, C. 15, 89.
- Austin u. Cook 614.
- Averbuck 297.
- Aycock u. Luther 401, 480.
- Ayerza 88, 95.
- Aymann s. Prodger 308.
- Baatz 614.**
- Babcock 614.
- Babilotte, J. 356.
- Babinski 502.
- Babonneix s. Nobécourt 409.
- Bachmann 2, 10, 43, 55, 138, 142, 145, 150, 152, 153, 154, 156, 158, 164, 166, 170.
— s. Bürgers 138.
— Hetteche u. Ogait 138, 167, 168, 169.
- Back 614.
- Bacon 117.
- Baehr u. Pick 2, 40.
- Bäumler, Ch. 7, 15, 86.
- Bagnall 614.
- Baird u. Rivers 401, 516.
- Bakaltschuk 784.
— M. s. B. Dubinskaja 724.
- Baker u. Willius 298.
- Baldenweck, Ronéche u. Lévy Decker 401, 435.
- Baldwin 846.
- Ball 298, 614.
— C. P. 643.
— s. Barnes 298.
- Balo 18, 110, 401.
- Balters 614.
- Bamatter 401, 517, 542, 543.
- Bang 247.
- Banhazy s. Landgraf 627.
- Bankow 22, 113.
- Banse, H. J. 546, 560, 580.
- Banti 724, 727, 737.
- Banting 551.
— s. Hall 302.
- Baqué 88.
- Barach 546, 556, 560.
— u. Levy 298.
— A. L. u. M. N. Woodwell 11, 14, 62, 64, 81.
- Bárány, F. 360.
— s. H. Willstaedt 354.
- Baráth 260, 276, 292.
- Barbacchi 96.
- Barber u. Roberts 615.
— u. Zamora 615.
- Barberry 529.
— s. Delille 402.
- Barbier 401, 465, 616.
- Barbieri 49.
— s. Spolverini 9.
- Barbonnaix s. Méry 13.
- Barcroft 2, 32, 34.
— Roughton u. Shogi 2.
- Bardelli, P. 862.
— u. C. Menzani 823.
- Barenne, De 298, 326.
- Bargmann, W. 724.
- Barkan, G. 260, 277.
- Barker 342.
- Barkroft u. Dixon 298, 328.
- Barnard, T. W. s. H. E. Shortt 836.
- Barnes 298, 322, 323.
— u. Ball 298.
— s. Giordano 621.
- Barr 32, 62, 66.
— s. Peters 9, 12.
— s. Wearn 5, 10.
- Barré 418, 446, 453, 465, 486, 487, 522, 523, 524, 525, 531, 534, 536.
— s. Guillain 405.
- Barret 401, 448.
- Barsini 198, 199, 200, 203, 204, 208, 212, 217, 223, 227, 228, 229, 230, 235, 237, 239.
— s. Pellegrini 185.
- Bartels 615, 692.
— u. Smith 298.
— s. Smith 310.
- Barth 212.
— H. 18, 98.
— s. Schindel 186.
- Barthels 2, 6, 10, 42, 57.
- Bartholomew, R. P. 823, 909.
- Bartolucci, A. 823, 841, 861, 862, 878.
- Barton s. Musser 307.
- Basart, J. 842.
— J. s. J. H. de Boer 823.
- Basch 528.
— v. 7, 11, 13, 15, 62, 72, 73, 86.
— s. Weissenbach 413.
- Baserga, A. 724, 787.
- Bask-Nielsen 728.
- Bassart 615.
- Basse 255, 257, 259.
— s. Schmitt 242, 244, 245.
- Bastos 401, 503.
- Batta, G. 844.
— G., J. Firket u. E. Leclerc 823.
— G. s. J. Mage 831.
- Baudoin u. Lercbouillet 401, 470.
- Bauer, J. T. 860, 905.
— J. T., P. A. Bishop u. W. A. Wolf 823.
— J. T. s. W. A. Wolff 839.
— Konrad 7, 50.
— R. 183, 190, 197, 228, 229.
- Bauer s. Schittenhelm 630, 674.
- Baumann 401, 471.
— Th. 355, 376.
— Th. u. Rappolt 355.
— s. Behrens 245.
- Baumgarten 615.
— v. 22, 114.
- Baumgartner s. Guillain 405.
- Bayer 32, 37, 46, 401, 458, 511.
— R. 2, 6.
- Bayet, A. 2, 32.
- Baylac 87.
- Bayless s. Karsner 626.
- Bayliss 2, 32, 39.
- Bazant 615.
- Bazille, S. 823.
- Bean 298.
- Beans 67.
— s. Christie 11.
- Bearwood 532, 584.
- Becher 7.
— E. 356, 371, 396.
- Bechhold 183, 234.
- Beck 615.
— s. Hirsch 3.
— u. Moritz 298.
— u. Tichy 298.
— v. s. L. Aschoff 21.
- Becker 6, 14, 45, 79.
— s. Pesch 633, 652.
— u. Veiel 560.
— -Freysing u. Veiel 546, 560.
— G. 361, 363, 364, 366, 381.
— G. s. F. Widenbauer 354.
— J. E. 883.
— J. E. s. E. V. McCollum 832.
- Beckert 546, 560, 561, 580.
- Beckmann 244, 256, 257, 553.
— H. 18, 109.
— K. u. Weitzsäcker 547, 560, 570.
- Bedford 322, 324, 339, 345.
— s. Parkinson 308.
- Bedzold, v. 298, 332.
- Behrenroth 615.
- Behrens 257.
— u. Baumann 245.
— u. Pachur 245.

- Behring, v. 99.
 Beiglböck 183, 213.
 Beitzke 14, 80.
 Belfanti, S. 873.
 — S., A. Contardi u. A. Ercoli 823.
 Bell u. Pardee 298, 345.
 Bellet 298.
 — s. Wood 312.
 Benacchio, L. 355.
 Benda 18, 98, 112, 114, 343.
 — C. 21.
 Bendien u. Snapper 260, 277.
 Benedict 11, 67, 252, 615.
 — s. Atehley 242.
 Benedikt 255.
 — s. Theis 245.
 Beneke, R. 7, 22, 50, 122, 124.
 Bennett s. Young 413.
 Benjamin, M. S. 911.
 — M. S. s. M. Henry 829.
 Bennet 298.
 Bennhold 236, 276, 277, 278, 282, 286, 292, 294.
 — Kylan u. Rusznyák 183.
 — u. Schubert 260, 277.
 — H. 260.
 Bennholdt-Thomsen, C. 356, 371.
 Benninghoff 298, 317, 318, 321, 322.
 — A. 2, 30, 31.
 Bensley s. Rabinowitch 549.
 Bérard 298.
 Béraud 401, 471.
 Bérat s. Bersaques 615.
 Berblinger 18, 98.
 Berg 177, 280, 547, 561, 846.
 — C. P. 284.
 — H. H. 582, 585, 600.
 — s. R. M. Conrad 261.
 — W. 260.
 Bergamano s. Delore 724.
 Berganamo 729.
 Bergara, C. 823, 879, 886, 888.
 Bergé 96.
 Berger 401, 461, 466, 615, 664, 666, 719.
 — s. Freund 620.
 — s. Morgenroth 630.
 Bergglas 2, 39.
 Bergmann 266, 326, 328, 334, 349.
 — u. Niemann 261.
 — C. 67.
 — E. 121.
 — G. v. 18, 298.
 — M. 261, 284, 285.
 — u. H. Schleich 261, 284.
 — v. 22, 100, 121, 122, 340, 715.
 Berkesy 401, 504, 519, 520.
 Berkessy, L. s. B. Purjesz 834.
 Berl 298.
 Bernard, J. 724, 728.
 — Dreyfuss-Sée u. Morin 401, 508.
 Bernard, J. u. Frémaux 401, 503.
 Bernhard 582, 585.
 Bernhardt 615, 617, 655, 657.
 Bernheim 443.
 — s. Bouchut 401.
 Berning, Heinrich 582.
 Bersaques u. Bérat 615.
 Bersin s. Jusatz 625.
 Bert 22.
 Bertram 552, 582, 584.
 Bertrand, G. 556, 823, 903.
 — s. Cathala 402.
 — Stern u. Mitarbeiter 555.
 Berzelius, J. J. 823, 868.
 Besançon u. de Jong 13, 68.
 Besdzick 615, 654.
 Beselin 615.
 Bessau, G. 355, 356, 378, 483.
 Best 123, 558, 615.
 — s. Kerr 548.
 Bethe 298, 313.
 Bethge 615, 703.
 Bethke, R. M. 869, 876, 880, 881, 882, 886, 887, 888, 891.
 — R. M., T. J. Hill u. S. W. Chase 823.
 — R. M. s. C. H. Kick 830.
 — B. H. Edington u. O. H. Wilder 823.
 Bettge s. Gutzeit 622.
 Beumer 401, 419, 449.
 Beust, T. B. 823, 850.
 Beuter 401, 448, 449.
 Beutner, A. 2, 32.
 Beyné 36.
 Biberstein s. Morgenroth 630.
 Bichat 22.
 Bichlmayr 615.
 Bickel u. Mozer 298.
 — G. 356, 396.
 — M. 356.
 Bielenstein 141, 142, 145.
 — s. Assmann 138.
 Bieling 298, 615, 664.
 — R. 18, 100, 101.
 Bienstock 18, 102.
 Bier, A. 18, 104.
 Biermer 790, 797.
 Biester, H. E. 900.
 — H. E., D. A. Greenwood u. V. E. Nelson 823.
 Bilano 87.
 Billingheimer 2, 39.
 Billings 615, 646, 647, 648, 649, 650, 653.
 — Davis u. Gilner 615.
 Billingsley 39.
 — s. Kanson 5.
 Binaud 460.
 Binder, A. 18, 97.
 Bingold 582, 584, 615.
 Bircher 22, 119, 401, 526, 615.
 Birkhaug 615.
 Bischoff 552, 556.
 — u. Maxwell 245, 257, 258, 259, 547, 556.
 Bishop 298.
 — P. A. 823, 860.
 — P. A. s. J. T. Bauer 823.
 Bittorf 62.
 — u. Forschbach 7, 14, 66, 80.
 Bitzer 298.
 Bizot 96, 846.
 Bizozero 22, 114.
 Bjerrum 615.
 Björn-Hansen 615.
 Black, G. V. 841, 848, 850.
 — G. V. s. F. S. McKay, 832.
 — G. V. u. F. S. McKay 823.
 Blalock 327, 328.
 Blamontier 109.
 — s. Pasteur 20.
 Blanc, Le 2, 7, 13, 63.
 Bland, White u. Garland 298.
 — s. White 311.
 Blaue s. O. Müller 4.
 Bleichsteiner 615.
 Bloch 298, 331, 340, 503, 552.
 — s. Maire 408.
 — Br. 18, 99.
 Block, J. R. 261, 266, 278, 284.
 — J. R. s. R. W. Jackson 261.
 Bloedorn 401, 514.
 Blotvogel, H. u. E. Tonutti 356, 396.
 Bloxom, A. P. 355.
 Blue, J. A. 823, 860.
 Blum 242, 250, 251, 577, 615.
 — u. Cauaert 242, 250.
 — Delaville u. v. Cauaert 242, 252.
 — u. Fusé 242, 252.
 — Grabar u. Cauaert 242, 250.
 — — u. Thiers 242, 250.
 — u. Gross 298.
 — s. Schauer 309.
 — u. Weinert 242, 252.
 Blumberg u. MacNairspott 245.
 Blumenberg 651.
 Blumgart 298.
 Boas u. Donner 298, 336.
 — s. Levy 305.
 Bocca s. Giraud 404.
 Bocchini 724, 787.
 Bochdalek 299.
 Bochkor 846.
 Bock 32, 36, 49, 250, 401, 437, 460.
 — Lemmen u. Rosegger 184, 230, 233, 235, 236.
 — s. Meyer-Bisch 243.
 — Anton 7.
 — H. E. 724, 727, 803, 818.
 Bode 401, 503.
 Bodo 298, 330.
 Boecker s. Lockemann 140.

- Böger u. Nothmann 244, 255.
 — u. Parade 299, 346.
 — u. Schroeder 18, 101.
 — u. Wendt 582, 584.
 Böhm, J. 356.
 Böhmig 299.
 Böhringer 616.
 Boenheim 616.
 Boer, de 299.
 — de, J. H. 842.
 — de, J. H. u. J. Basart 823.
 Böttner 616.
 Bogaert, van 453.
 — u. Moere 401, 453, 522.
 — u. Scherer 299.
 Bogdanovic, S. B. 892.
 — S. B. s. R. A. Pavlovic 833.
 Bogendörfer s. Morawitz 630.
 — s. Nonnenbruch 262.
 Bohn 616, 711.
 Bohnenkamp 67, 299.
 Bohning, Jochim u. Katz 299.
 — u. Katz 299.
 Bohr 2, 11, 34, 37, 66.
 — u. Henriquez 2.
 Bohstedt, G. 877, 879, 882, 887, 891.
 — G. s. C. Y. Chang 825.
 — G. s. E. B. Hart 829.
 — G. s. A. R. Lamb 830.
 — G. s. P. H. Phillips 834.
 Boissevain, C. H. 869, 876, 877.
 — C. H. u. W. F. Drea 823.
 Bokkel Huinink, ten 401, 459, 462.
 Bokorny, T. 823, 903.
 Bolgert s. Cathala 402.
 Boller 560.
 — u. Pilgersdorfer 575.
 — u. Pilgerstorfer 547.
 Bonade u. Percira 401, 471.
 Bonner, J. u. J. Erickson 352, 360.
 Bonot, A. J. 261, 265.
 Bonsdorf 757.
 — B. v. 724.
 Boothby u. Sandiford 11, 67.
 Bcquien 428, 509, 521, 536, 539.
 — s. Lesné 408.
 — s. Troisier 412.
 Borak 299.
 Borgard 299.
 Bork 299, 336.
 Born, G. 7, 48.
 Bornstein 22, 124.
 Boros, v. u. M. v. Fernbach 299.
 Borrromeo 560.
 Borromes, Giovanni 547.
 Borsook, H., P. Dangherty, A. A. Gould u. E. D. Kremers 356.
 Borst 7, 22, 50, 124.
 Bosco 299.
 Boshamer 115.
 Bosse u. Jaeger 138, 146.
 Bossert 415, 468.
 Bottyan 616.
 Bouchet 401, 499.
 Bouchut 415.
 — u. Bernheim 401, 443.
 Boudouresques 487, 522.
 — s. Giroud 405.
 Bouet 401, 468.
 Boulabias 401, 448.
 Bouley, H. 824.
 Boulin s. Labbé 548.
 Boulland 616.
 Bourges 401, 448.
 Bousquet 616.
 Boveri, Pietro 15, 87.
 Bowcock 561.
 Bowden 401, 474.
 Bowevk 547.
 — u. Wilkinson 547.
 Bowes, J. H. 824, 869, 909.
 — J. H. u. M. M. Murray 824.
 Bowie s. Richardson 549, 560.
 Boycott s. Haldane 3.
 — u. Haldane 11, 61.
 Boyd 251, 252, 560, 577.
 — u. Courtney, McLachlon 242.
 — u. Werblow 299.
 — Gladys 547.
 Boyle, R. 22, 123.
 Bradburn 616.
 Bradford, J. R. u. H. P. Dean 2, 32, 40.
 Brahig s. Gaujoux 244.
 Brailsford 616.
 Braithwaite u. Innes 402, 503.
 Branas 449.
 — s. Abel 400.
 Brandes s. Sutton 310.
 Brandl 840, 876, 877, 887, 891.
 — J. u. H. Tappeiner 824.
 Brandt 616.
 Brauchle, A. 356, 393.
 Brauer 18, 42, 65, 97, 136.
 — L. 6, 11, 15, 25, 61, 67.
 Brašovan 912.
 — R. u. J. Serdarušić 824.
 Braun, H. A. 899.
 — H. A. s. M. H. Sebrell 836.
 Braunbehrens, v. 299.
 Breaux, R. P. s. H. T. Dean 826.
 — R. P. s. W. H. Sebrell 836.
 Bredemann 909.
 Bredmann, G. u. H. Radeloff 824.
 Bredt 102.
 Breed u. Faulkner 299.
 Bregmann u. Krukowski 402, 470.
 Breinl u. Haurowitz 261, 278.
 Brekhush, P. J. 869, 904.
 Brekhush, P. J. s. W. D. Armstrong, 822.
 Brennejsen 616.
 Brenner 95.
 Breuer 35.
 — s. Hering 11.
 Briasco 616.
 Brichetau 124.
 Briggs 402, 532.
 Brill 299.
 Brinch, O. 824, 853, 877.
 — O. u. K. Roholm 824.
 — O. s. Jarlov 625.
 Brink 318.
 Brinkmann 243.
 — u. Margaria 243.
 Brissemoret, M. A. 824.
 Broccard, R. s. F. Scielounoff 358.
 Broderick 616.
 Brodie u. Dixon 2, 40.
 Brüder u. Engel 356, 392.
 Brömser 299, 328.
 — u. Ranke 299.
 Brönner 124.
 Bröss, B. 824.
 Brogsitter 15, 86, 402, 533.
 Bromer 32.
 — s. Wearn 5, 10.
 Bron s. Gautier 404.
 Brooks 245, 259.
 — H. 15, 25, 88, 95, 134.
 Brown 323, 521, 657, 853.
 — G. Maughan 853.
 — H. M. 824.
 — s. Riseman 308.
 — Séquard 2, 40.
 Bruch 370.
 Brucke 112.
 Bruckner, V. 282.
 — V. s. C. Ivánovics 261.
 Brücke, E. 22.
 Brückner 16, 299.
 Brüggemann 616.
 Brüning 172, 173.
 — s. Juckenack 139.
 — H. 16, 84, 95.
 Bruenn 299.
 — s. Levy 305.
 Brugsch u. Grunke 616.
 Brumlik 88.
 Brunetti, F. s. V. Zambotti 839.
 Brunn 299, 326.
 Brunnengräber 553.
 Brunner 616.
 Bruns, O. 2, 6, 10, 11, 14, 45, 55, 62, 79, 80.
 Bruststein 2, 39.
 Brustmann s. Külbs 4.
 Bruun 616.
 Bruynoghe 402, 503.
 Bryan 616.
 Buchholz 616, 663.
 — s. Veil 640.

- Buchner, G. D. 379.
 — G. D., J. H. Martin u. A. M. Peter 824.
 Buck 616.
 Bud, G. v. 18, 103.
 Budde s. Freudenberg 3, 26.
 Büchmann 48.
 Büchner 299, 319, 323, 324, 333, 334, 337, 339, 340, 341, 349, 350.
 — u. v. Lucadon 299.
 — Weber u. Haager 299, 322, 331, 339, 340, 341.
 Bülow, v. 161, 162, 170.
 — s. Fortner 139.
 — s. Lockemann 140.
 Buengeler, W. 724, 728, 765, 818.
 Bürge, E. 824.
 Buerger 299, 332.
 — Leo 18, 104, 105.
 Bürger 37, 38, 45, 86, 113, 124, 254, 616, 728.
 — M. 2, 6.
 — M. u. K. Uiker 724.
 Bürgers 138, 150, 151, 152, 153, 154, 160, 162, 164, 167, 168, 170, 177, 178, 179.
 — Bachmann u. Hettche 138, 166, 170, 181.
 Buettner 616.
 Bugge 616.
 — u. Frimann-Dahl 616.
 Buhl 18, 96.
 Bujadoux 616.
 Bulleid 616.
 Bunge 241, 248.
 Bunting, R. W. 883.
 — R. W. s. E. V. McCollum 832.
 Burbank 616.
 Burger 2, 244.
 — A. 364, 366, 370.
 — A. s. E. Schneider 353.
 Burgess, E. s. J. J. Durand 356.
 Burk, N. F. u. Greenberg 261, 272.
 Burke s. Heller 548.
 Burns 617.
 Burrow 402.
 Burton-Opitz 2, 39, 40.
 Busch 22, 121, 124.
 Buttler 248.
 — Allan u. MacKay 241.
 Buttu, A. 370.
 — A. s. O. Grigorescu 357.
 Buzágh, A. van 261, 269, 270.
 Bykova 784.
 Bykowa, O. 724.
 Byrialsen 402, 535.
 Cabred, K. G. s. F. L. Arrillaga 15, 18.
 Caccuri 561.
 — S. 824.
 Caffey s. Wilcox 413.
 Cahn 617.
 Cain, Gantier u. Meyer 402, 466.
 Caithness s. Glen 579.
 Calarese 617.
 Calcena s. Lian 628.
 Calhoun 249.
 — s. Cowie 241.
 Callum, M. 824.
 Calmac 617.
 Calugareanu, D. 824, 898.
 Calvino 402, 470.
 Cameron, C. A. 824, 844.
 Camescasse 13, 72.
 Camner u. Camner 402.
 Camp, de la s. L. Aschoff 21.
 Campanacci 402.
 Campbell 299, 324, 552, 560, 562.
 — Fletcher u. Kerr 547.
 — Hunt u. Poulton 11, 14, 62, 81.
 — u. Mitarbeiter 562.
 — u. Poulton 7, 11, 14, 62, 81.
 Camus 36.
 Cannavà, A. 824, 885, 895.
 — A. s. O. Tempestini 837.
 Cantone 402, 504.
 Capon 617.
 Carerra 98.
 Carrière, Martin u. Dufossé 184, 204, 206, 208.
 Carlau, O. 824, 880.
 Carlborg 547, 560.
 — Uno s. Tillgren 550.
 Carles, P. 824, 871.
 Carlstroem 2, 10, 55.
 Carnot, A. 824, 868.
 Carr s. Palmer 632.
 Carrière 13.
 Cartagena 402.
 Carter, R. H. 824, 910.
 — R. H. s. H. H. Shepord 836.
 Cartney, Mc 22, 119.
 Carvalho, de s. E. Coelho 2.
 Casares, G. 824, 847, 912.
 Cassirer 2, 39.
 Cassoute u. Marcou 402, 448.
 Castex 617.
 Castiglia s. Levitt 549, 560, 571.
 Castle 396.
 Castro, De 2, 39.
 Cataldi 299.
 Cathala 531.
 — Bertrand, Bolgert u. An-sépy 402.
 Caulaert 250, 252.
 — s. Blum 242.
 Caussade 441.
 Ceelen, W. 2, 13, 18, 22, 30, 40, 72, 103, 104, 105, 119, 124.
 Celcov 245, 258.
 Cerecedo, L. R. 363.
 — L. R. s. D. I. Henessy 352.
 Cestan u. Riser 402, 467.
 Chalataw 86.
 — s. Anitschkow 15.
 Chalier u. Martin 402, 423.
 Chamberlain 617.
 Chaneles, J. 824, 841, 849, 853, 881, 886, 892, 895, 901.
 Chang, C. Y. 869, 870, 871, 876, 899, 900, 906.
 — C. Y. s. P. H. Phillips 834.
 — C. Y., P. H. Phillips, E. B. Hart u. G. Bohstedt 825.
 Chapelle, de la s. Kossmann 304.
 Charleux 402, 499, 503.
 Charnot, A. 825, 849, 850, 851, 853, 864, 865, 868, 875, 877, 883, 897, 901, 906, 909.
 — A. s. M. Gaud 827.
 — A. s. Spéder 837.
 — A. s. H. Velu 838.
 Charonnat, R. 867.
 — R. u. S. Roche 825.
 Chase, S. W. s. R. M. Bethke 823.
 — S. W. s. C. H. Kick 830.
 Chatellier 617.
 Chauffard 526, 539.
 Chavasse 617.
 Chavez u. Mendez 300.
 Chediak 402, 503.
 Cheng, F. W. u. C. N. Tsao 825.
 — R. G. 875, 878.
 — R. G. s. E. Reid 825, 834.
 Chevallier 402, 533.
 Chevy, E. 825, 911.
 Chiari, H. 7, 18, 22, 50, 102, 124.
 Chini 300, 617, 657.
 — u. Corelli 617.
 Chirac 332.
 Choisy 504.
 — s. Turretini 412.
 Cholak, J. s. W. F. Machle 831.
 Christ 300, 331, 341, 617.
 — s. Determann 618.
 Christiani, H. 825, 879, 882, 887.
 — H. u. R. Gautier 825.
 Christiansen, Douglas u. Hal-dane 7, 34.
 Christie u. Beanes 11, 67.
 Christophe 617.
 Churchill 32.
 — s. Drinker 3, 7.
 — H. V. 825, 841, 851, 867.
 Chvostek 187.
 — u. Weichselbaum 18, 110, 111.
 Cipriano u. Molfese 242, 251.
 Citron 617.
 Clara, S. 261, 280.

- Clark s. Wood 312.
 Claude Bernard 2, 40.
 Claus 617.
 Clausen 553.
 — Clausen u. Hansen 547, 560.
 Clausmann, P. 866, 868, 870, 878, 903.
 — P. s. A. Gauthier 827.
 Claussen u. Steiner 672.
 Clément u. Kételbant 402, 522, 536.
 — u. Salembiez 402, 428.
 Clerc 300, 324, 325.
 — A. u. P. Noël 2.
 Clefford, W. M. 825, 874.
 Cloetta s. Anders 2.
 — A. 2, 37, 38, 41.
 Cobb 396.
 Cobet 7, 14, 81.
 Coca 105.
 Cochet u. Fichet 402, 503.
 Codonnis s. Achard 244.
 Coelho 300.
 — E., H. de Carvalho u. J. Richeta 2.
 Coevorden, J. van 352.
 Cohen u. van Wien 402, 462.
 Cohn, H. 342.
 Cohnheim 2, 13, 22, 72, 73, 74, 75, 112, 114, 319, 332.
 — u. Litten 2, 32.
 — u. v. Schultess-Rechberg 300.
 Colberg 52.
 Colbert, C. N. s. N. Jolliffe 357.
 Collazo 397.
 Collis 402, 503.
 Colombet 617.
 Colombo 244.
 Colyer 617.
 Comby 402, 503, 505.
 Companacci 504.
 Condorelli 300, 318, 319.
 Conrad, R. M. u. C. P. Berg 261, 284.
 Constam 547, 560.
 Conta 617.
 Contardi, A. s. S. Belfanti 823.
 Conti 244, 257.
 Cook 617, 657.
 — s. Austin 614.
 Cooksey 300.
 Cooley 787, 797.
 Corrigan, K. E. s. L. Reynolds 835.
 Cope s. Sherill 550, 560.
 Corcoran s. Rabinowitch 549.
 Cordier 402, 503.
 Corelli s. Chini 617.
 Cornil 22.
 — u. Ranvier 13, 68.
 Corning 28.
 Correa 255.
 Corten, M. H. 2, 18, 26, 96.
 Cossio s. Padilla 307.
 Cossu 184, 188, 230.
 Costa 855.
 — Bertani 402, 503.
 — A. 16, 95.
 — A. u. L. Masuelli 355.
 Costantini, A. 825, 877, 880.
 Costle, F. u. J. Metzger 356.
 Cotton 300.
 — s. Wiggers 311.
 Court s. Holmes 624.
 Courtis 617.
 Courtney 251, 252.
 — s. Boyd 242.
 Coveovan s. Rabinowitch 549.
 Cow 300, 328.
 Cowan 300.
 Cowen 805.
 Cowgill, G. R. 351, 355, 371, 379, 380, 389, 395, 397.
 — G. R. s. M. Dann 355.
 — G. R. u. M. L. Palmieri 355, 395.
 — H. A. Rosenberg u. J. Rogoff 355, 370.
 Cowie u. Calhoun 241, 249.
 Craig, L. C. 282.
 — L. C. s. W. A. Jacobs 261.
 Crecelius 582, 584.
 Crichton-Browne, J. 825, 912.
 Cristiani 841, 861, 862, 880, 881, 891.
 Crowe 617, 657.
 — s. Ott 632.
 Croxford s. Wilson 641.
 Cruchet 402, 459, 461, 462.
 Cruz 541.
 Crzellitzer, A. 825, 847.
 Csernyei 617.
 Curschmann 716, 644.
 — H. 724, 736.
 Curtis 818.
 — H. A. s. H. J. Jackson 725.
 Curtius, Dicker u. Wirth 617.
 — s. Siebeck 672.
 Cushing, H. 2, 41.
 — u. Weed 661.
 Cyon 39.
 — s. Ludwig 4.
 Czepa s. Antonius 614, 648.
 Czerny 22, 121, 122.
 Dack 344.
 — s. Master 306.
 Dagnelie 402, 453.
 Dahinten 618.
 Dahle, D. 825, 868, 910.
 — D. s. H. J. Wichmann 838.
 Daiber 40, 41.
 — s. Tiemann 5, 29.
 Dake 342.
 Daland 618.
 Dale 2, 32, 41.
 D'Allessandro 184, 204.
 Dammann, C. u. O. Manegold 825.
 Damon, S. W. 853.
 Danath 248.
 Daniel, E. u. H. E. Munsell 351, 380.
 Danielopolu 36.
 Daniels, A. L. 902.
 — A. L. u. M. K. Hutton 825.
 Danish 553.
 — s. Taeger 550.
 Dann, M. u. G. R. Cowgill 355, 395.
 Dancel 138, 151, 177.
 Danyi 618.
 Daranyi 294.
 Darré 536.
 — s. Ravant 410.
 Darrier 540.
 Daugherty, P. s. H. Borsook 356.
 Davidson, H. S. 393.
 — H. S. s. D. Riesman 358.
 Davies 63, 74.
 — H. W. s. J. Meakins 12, 13.
 Davis 618.
 — s. Billings 615.
 Davy 840.
 Dawe 245, 258.
 De Ahna 39.
 — s. Latschenberger 4.
 Dean 32, 40.
 — H. P. s. J. R. Bradford 2.
 — H. T. 826, 851, 852, 865, 904, 906.
 — H. T. u. E. Elvove 826.
 — H. T., F. S. McKay u. E. Elvove 826.
 — H. T. s. W. H. Sebrell 836.
 — H. T., W. H. Sebrell, R. P. Breaux u. E. Elvove 826.
 Dechaume 402, 523.
 Decourt 536.
 — s. Harvier 406.
 Degewop u. Novo 566.
 Degkwitz 402, 511.
 Delange s. Laubry 305.
 Delaunay 429.
 — s. Martin 409.
 Delaville 252.
 — s. Blum 242.
 Delbanco 618, 644.
 Delezenné 2, 39.
 Delille, Wolinetz u. Barberry 402, 529.
 Delinotte 470.
 — s. Moure 409.
 Delius u. Reindell 300.
 — L. 25.
 Dell'Aqua 244, 255.
 Delong s. Hoffmann 303.
 Delore 729.
 — u. Bergamano 724.
 Demme 402, 415, 417, 418, 435, 444, 447, 489, 490, 491, 495, 523.

- Demole 402, 499.
Denecke 349, 618.
Denise, van 461.
Dennig 300, 325.
Dennstedt u. Rumpf 243, 250.
Denny 87.
Depisch 618.
— s. Falta 619.
Dereux 403, 503, 522.
Derick s. Swift 639.
Deterding 22, 116.
Determann 618.
— u. Christ 618.
Deutsch 618.
— V. 724, 736.
Dewey 618.
Dewis u. Minot 2, 26.
Diamantopoulos 618.
Dickens 403, 504, 516.
— F. u. F. Siemer 326.
— s. Armstrong 400.
Dicker s. Curtius 617.
Diehl u. Heinichen 618.
Dieter 714.
Dietlen 2, 6, 43, 356, 396.
Dietrich 102, 104, 110, 112,
113, 114, 122, 300, 346,
618, 664, 677.
— u. Schroeder 22.
— u. Schwiégk 300, 347.
— A. 18, 22.
— Else 2, 13, 16, 71, 90.
— Kurt 2, 10, 32, 58.
Dill, Talbott u. Alwads 241,
248.
Dios Ugarte 403, 448, 449.
— u. Feijoo 403.
Dirr, K. 184, 261, 266, 277,
280.
— K. s. K. Felix 261.
— K. u. K. Felix 261.
— K. u. Lang 261, 267.
— K. u. Lereslis 261, 277.
— K. u. Logel 261, 295.
— K. u. Mayer 261.
— K. u. Platiel 261.
— K. u. Späth 261.
Disselhoff, V. 366, 388.
— s. F. Widenbauer 354.
Dissmann 184, 194, 199, 204,
205, 207, 227.
— u. Nassau 184, 229, 230.
Dittmar 2, 39.
Dittrich, W. 326, 890.
Dixon 40, 328, 618.
— s. Barkroft 298.
— s. Brodie 2.
— u. Heller 2.
— u. Hoyle 2.
Doberer 533, 607.
Dochle, P. 18, 98.
Dörbeck 139.
Doerr 536, 618, 662, 663.
— R. 18, 99.
Dogiel 3, 39.
Doleschall, v. u. Paul 403, 504.
- Dolger s. Pollak 549, 560.
Domagk 618.
— u. Neuhaus 618.
— G. 18, 103.
Domarus 184, 213.
Dominicus 22, 125.
Donegan 3, 40.
Donelson u. Macy 352, 376.
Dongen 618.
Donner 336.
— s. Boas 298.
Donzelot 300.
Dopfer 184, 227, 237.
Dopter 403, 531.
Dorper 190, 191.
Dorrance 618.
Douglas 34.
— s. Christiansen 7.
— s. Rabinowitz 308.
Doyle 618.
Draganesco 522.
— u. Façon 403.
Drake 48.
Draper 403, 477, 478, 483.
Drasche 22, 121.
Dratschinski 87.
Drea, W. F. 869, 876, 877.
— W. F. s. C. H. Boissevain
823.
Dreesen 14, 80.
Dreifuss 403, 461.
Dresel 3, 39.
Dressler 300.
Dreyer 11, 67.
Dreyfuss 508.
— s. Bernard 401.
Driak 618.
Drigalski, W. v. 352, 355, 365,
381.
Drinker 555.
— Churchill u. Fery 3, 7, 32.
— Thompson u. Marsh 547.
Drüner 403, 466.
Drysdale 547, 561, 577.
Dubberstein 403, 424, 503.
Dubinskaja 784.
— B. u. M. Bakaltschuk 724.
Du Bois, E. u. D. 11, 67.
Dubrow 3, 7, 10, 57.
Ducach, J. 16, 96.
Duck 618.
Ducet 300.
Duerck 18, 103, 104.
Dues 717.
Duesberg 184, 221.
Dufossé 204, 206, 208.
— s. Carrière 184.
Dufour 403, 471.
— u. Giroux 403, 543.
— Henri 3.
Duke 618.
Dulmes, A. H. s. C. D. Leake
830.
Dumont 618.
Duncan 547.
Duneau 560.
- Dunis u. Korth 300.
Dupire 535.
Duprai 531.
Dupré 13, 403, 415.
Durand, Girond, Larrivé u.
Mestrallet 403, 502.
— J. J., V. W. Spickard u.
E. Burgess 356.
Durant 300.
Durig 7.
Dustin, C. C., H. Weyler u.
C. P. Roberts 357, 396.
Duval, M. 898.
— M. s. P. Portier 834.
Dworetz 618.
Dyrenfurth 846, 847.
— u. F. Kipper 836.
- Eager, J. M. 826, 848.
Easby u. Roesler 618.
Eaton, James Caithness s.
Alexander Glenn 547.
Ebermaier, K. 577.
Eberth u. Schimmelbusch 22,
114.
Ebstein 7, 52.
Eckstein 403, 503, 504, 509,
515, 518, 520, 521, 534,
535.
— Hottinger u. Schlessing
403, 515.
Ecker s. Harris 623.
Econo 518.
Edeiken u. Wolferth 300.
Edelbacher 280.
Edens 300, 330, 334, 335, 347.
— E. 3, 7, 10, 11, 13, 16, 22,
25, 51, 54, 73, 88, 116,
137.
Ederer u. Zardey 618.
Ederle 819.
Edgington 880, 882, 887.
Edgins 16, 95.
Edington, B. H. s. R. M.
Bethke 823.
— B. H. s. C. H. Kick 830.
Editorial 547.
Edlbacher 261.
Eds, de F. 826, 837, 841, 893,
907.
— de F. u. J. O. Thomas 826.
Edwards 67.
— L. F. s. R. A. Knouff 830.
Eekelen, van 394.
Effront, J. 826, 872, 911.
Egedy u. Keleman 300.
Eggers u. Pulido 403.
Eggert s. Moller 549.
Ehlers, W. E. 3, 30, 31, 84.
Ehrenteil 188.
— s. Luger 185.
— u. Weis-Ostborn 184, 211.
Ehrlich 99.
Ehrmann 585.
— u. Jakoby 583, 584.

- Ehrmann u. Taterka 583, 584.
 Eichholtz 139, 151, 166, 169,
 177, 178, 328.
 — s. Hilton 303.
 Eichhorst, H. 22, 724, 737.
 Eigler 618.
 Eimer s. Schwenkenbecher
 637.
 Einbrodt 13, 38, 68.
 Einhorn 3, 619.
 Eirich u. Sinnreich 184, 236.
 Eiselsberg, v. 87, 300.
 Eisenmenger 7, 49.
 Eitel s. Linneweh 560, 577.
 — Marga s. Linneweh 549.
 Ekhart 184, 203, 204, 205, 206,
 207, 226.
 Elame s. Ralli 549.
 Elbogen 117.
 Elek u. Molnár 244, 256.
 Eliaschewitz 16, 95.
 Eliaser s. Sampson 309.
 Elizalde s. F. C. Arrillaga 18.
 Elken 619.
 Ellerbrook, L. s. A. O. Gettler
 827.
 Ellinger, K. 362, 364, 365,
 366, 388.
 — K. s. F. Widenbauer 354.
 Elliot 300.
 — u. Evans 300.
 Ellis, G. 912.
 — G. u. L. A. Maynard 826.
 Elmslie, N. P. 826, 879.
 Elsässer 531.
 Elvehjem, C. A. 900.
 — C. A. s. M. A. Lipschitz
 353.
 — C. A. s. P. H. Phillips 834.
 Elvove, E. 826, 851, 915.
 — E. s. H. T. Dean 826.
 — E. s. W. H. Seboeli 836.
 Embden 3, 41, 874.
 Emde 139, 151, 177.
 Emerson u. Green 11, 67.
 Emmerie 394.
 Endemann 619.
 Engel 392, 547, 560, 579.
 — s. Brüder 356.
 — R. 583, 586, 611.
 Engelbreth-Holm 727, 728,
 770.
 — — J. 724.
 — — J. s. O. Thomsen 726.
 Engelhard, A. 14, 79, 81.
 — W. E. 844.
 — W. E. s. H. H. Weber 838.
 English, E. H. 898, 899.
 — E. H. s. P. H. Phillips 834.
 Engmann 619.
 Enklewitz 300.
 Enroth 619.
 Entin 619.
 Entzian 124.
 — s. Stahl 25.
 Eppinger 184, 211, 213, 261,
 292, 341, 607.
 — Kaunitz u. Popper 300.
 — H. 3, 6, 7, 19, 37, 42, 44,
 97, 98, 120.
 — H., Kisch u. Schwarz 7.
 — H. u. Lehmke 19, 96.
 — H., v. Papp u. Schwarz 7.
 — H. u. Schiller 11, 65.
 — H. u. Wagner 3, 32.
 Epstein 7, 50, 87, 96, 101, 619.
 — s. Gross 302.
 — s. Stoerek 21.
 Erausquin, R. 826, 850, 852,
 853, 865.
 Erb, W. 16.
 Ercklentz 619.
 Ercoli, A. s. S. Belfanti 823.
 Erdheim, J. 826, 901.
 Erhard s. Schittenhelm 636,
 674.
 Erickson, J. 360.
 — s. J. Bonner 352.
 Erlandson 19, 110.
 Ernstene 32.
 — s. Wearn 5, 10.
 Ervin 619.
 Erxleben, H. 281.
 — H. s. F. Kögl 261.
 Eschbach 300, 403, 503.
 Esche 819.
 Escudero, P. 16, 19, 88.
 Essbach 142.
 Esser 3, 13, 40, 300.
 — J. 19, 73.
 Etcheres 619.
 Ettinger s. Hall 302.
 Euler 619, 651, 686, 687, 722.
 — u. Meyer 619, 684, 685,
 688, 689.
 — H. v. 355, 398.
 Euzière, Vidal u. Mas 403, 435.
 Evans 328.
 — s. Elliot 300.
 — Loratt u. Starling 301.
 — R. J. 878, 899, 904.
 — R. J. u. E. B. Hart 826.
 — R. J. u. P. H. Phillips 826.
 Evensen 784.
 — O. K. u. H. Schartum-
 Hansen 724.
 Evers 619.
 Ewald u. Kobert 22.
 Ewig 139, 141, 142, 144, 145,
 179.
 — W. 826, 874.
 Exner 619.
 Eyerlen 619, 643.
 Faber 301.
 — A. 16, 86.
 Fabian 619.
 Façon s. Draganesco 403.
 Fader 403, 475.
 Fahr 22, 41, 85, 105, 116, 619.
 Fahsel 619.
 Fairhall u. Mitarbeiter 245.
 — u. Shaw 245, 258.
 Falconer, F. H. 724, 729.
 Faleiro 301.
 Falta 547, 560, 567, 579, 580,
 583, 584, 619, 648.
 — u. Depisch 619.
 Fanconi 403, 447, 467, 468.
 — u. Goldsmith 403.
 Faquet, M. 352, 360.
 Farkas, G. van 261, 275, 295.
 — G. van s. v. Zárdy 262.
 Farrar s. Geiling 547.
 Farris 619.
 Fatzer 403, 499.
 Faulkner 324.
 — s. Breed 299.
 — u. Hamilton 301.
 Faust 403, 536.
 Fazekas 556.
 — s. Himwich 548.
 — u. Himwich 556.
 Feer 404, 464, 467, 484, 495,
 517.
 Feijoo s. Dios Ugarte 403.
 Feil 301.
 — s. Siegel 309.
 — u. Siegel 301, 339.
 Feiler 619.
 Fein 619.
 — Harry s. Ralli 549, 560.
 Feinstein u. Lieberson 301.
 Feissly, R. 871.
 — R. Fried u. H. A. Oehrli
 826.
 Feit 102, 105.
 — s. Sulzberger 21.
 Feldman 301.
 Feldmann 619.
 — u. Trace 619.
 — u. Ulanocoskaja 241, 247.
 Felix, K. 30, 85, 264, 266.
 — K. s. K. Dirr 261.
 — K. u. Dirr 261, 280.
 — K., Dirr u. Hoff 261.
 — K., Hirohata u. Dirr 261.
 — K., Inouye u. Dirr 261.
 — K. u. Mager 261.
 — K. s. Sauerbruch 5.
 — K., Fr. Scheel u. W. Schu-
 ler 261.
 Fellenberg, Th. v. 827, 867,
 898, 911.
 Fellner 22, 113.
 Ferge 22, 114.
 Fernbach, v. s. v. Boros 299.
 Ferrari 404, 449.
 — E. 19, 110.
 Ferru 404, 503.
 Fery 32.
 — s. Drinker 3, 7.
 Fibiger 22, 121.
 Fichet 503.
 — s. Cochet 402.
 Fick 328.

- Field, R. E. s. W. A. Groat 724.
 Fieschi, A. 724, 727, 771, 787.
 Fiessinger, Michaux u. Herbain 404, 447.
 Filehne 11, 63.
 Findlay, Alcock u. Stern 404, 516.
 Finkeldey 325.
 — s. Jetzler 303.
 Finkelstein 404, 463.
 Finland s. Robey 635.
 — Robey u. Heymann 620.
 Finlay 620.
 Firket, J. 844.
 — J. s. G. Batta 823.
 Fisch 620, 662.
 Fischer 6, 14, 16, 22, 45, 79, 84, 85, 95, 124, 134, 301, 325, 715, 845, 846, 911.
 — A. 620.
 — A. W. 583, 584.
 — B. 87.
 — C. H. 620.
 — E. 261, 262, 265, 278, 296.
 — G. 620.
 — H. 142, 827.
 — L. 620.
 — L. s. F. F. Johnson 829.
 — M. H. 620, 647.
 — W. 25.
 — Schick 620, 652, 653.
 — Wasels 724, 730, 798, 802, 818.
 — s. Scholtz 637.
 Fishberg 301.
 Fisher u. Scott 547.
 — s. Scott 550, 555, 556.
 Fittje 19, 98.
 Fitzhugh, Greene u. Hamilton 301.
 Flack 301, 315.
 — s. Keith 8, 304.
 Flamm 846.
 Fleck u. Hückel 404, 471.
 Fleisch 301, 329.
 Fleischer 620.
 Fleischhacker 754.
 — u. Klima 184, 223.
 — H. u. R. Klima 724.
 Fletcher u. Kerr 560.
 — s. Campbell 547.
 Fletscher, M. 19, 110, 111.
 — u. Wherry 647.
 Flexner u. Lewis 404, 474.
 Flohr, E. u. W. Flohr 620.
 — W. s. E. Flohr 620.
 Florand 147.
 — s. Huber 139.
 Flourens 35, 36.
 Flournoy 404, 472.
 Flury 139, 145, 168, 169, 170, 173, 178, 245.
 — F. 827, 844.
 Foà 22, 122.
 Foellmer s. Stoerring 560.
 Föllner s. UMBER 550.
 Foerster 139, 147, 404, 459.
 Förster 22, 112, 117.
 Foit 898.
 — R. 827.
 Fontaine s. Leriche 305.
 Forbes, E. B. 891.
 — E. B. u. Mitarbeiter 827.
 Forkner, C. E. 724, 727, 730, 731, 732, 733, 737, 738, 749, 757, 766, 768, 772, 784, 785, 805, 811, 818.
 Forlanini 6, 14, 45, 79.
 Fornara 404, 419, 504, 522.
 Forschbach 62, 66, 80.
 — s. Bittorf 7, 14.
 — u. Koloczek 7.
 Forst, E. K. s. F. G. Zelmannova 839.
 Forster 404, 620.
 — E. 357, 419.
 Fortner 139, 166.
 — Otto u. v. Bülow 139, 168, 170.
 Fossil 19.
 Foster 301.
 — s. Rabinowitch 549.
 — E. O. 867.
 — E. O. s. H. V. Smith 836.
 Fournaud 404, 503.
 Fowler s. Rabinowitch 549.
 Foy s. Laubry 408.
 Fraenkel 7, 19, 48, 87, 97, 339.
 Fränkel 620.
 Francken 22, 113.
 François u. Vague 404, 444.
 Frank 40, 287, 301, 345.
 — François 3, 36.
 — O. 3.
 — u. Alwens 3.
 — s. A. Schittenhelm 262.
 Franke 301, 620, 644, 657.
 Frankenthal 277.
 Franklin 301, 315.
 Fraser 301.
 Frauenberger 429.
 — s. Frachsler 412.
 Fred 248.
 Frei 99.
 Freiberg s. Gatzmeyer 700.
 Frémaux 503.
 — s. Bernard 401.
 Frenzel 620, 644.
 Freudenberg 261, 267.
 — u. Budde 3, 26.
 Freund 41, 80, 110, 111, 556, 620, 657.
 — G. 19.
 — L. u. L. Wieden 827.
 — W. A. 3, 14.
 — u. Adler 547, 560.
 — u. Berger 620.
 — s. Werckmeister 641.
 Freundlich 301, 620.
 Frey 19, 22, 85, 95, 113, 301, 315, 319, 320, 322, 325, 334, 336, 349, 377, 404, 443, 547, 865.
 — s. R. F. Schultz 354.
 — Ch. N. 360, 364.
 — Ch. N. s. A. Schultz 354.
 — v. 3, 13, 40, 73.
 — W. 95.
 Fribourg-Blanc 404, 439.
 Fried 826, 871.
 Friedemann 620.
 Friedenthal, H. 827, 894.
 Friedländer, C. 19.
 Friedmann 184, 210, 620.
 — u. Lukes 620.
 Friedrich 446.
 Friedrich 110.
 — s. Harris 19.
 Friedrichowsky 620.
 Frimann-Dahl s. Bugge 616.
 Frisch 404, 464, 465.
 Fröhlich 35, 620, 663.
 — W. 3.
 Froment s. Gallavardin 301.
 Fromme 428.
 Frommel 404, 440.
 — u. Zimmet 301.
 Frontali 404, 419.
 — u. Radici 404, 474.
 Frostad, A. W. 827, 844, 907.
 Frothingham 87.
 Fry, W. H. s. W. J. McCaughey 832.
 Fuchs 211.
 Fünfgeld 357, 371.
 Fuente-Hita u. Jubés 184, 192.
 Fujinami 22, 124, 301, 326.
 Fuks 22, 124.
 Fukushima u. Matsumote 404.
 Fulde 184, 222.
 Fullerton 846.
 Fulton 301.
 Furth, J. 724, 728.
 Fusé 252.
 — s. Blum 242.
 Fuss 620.
 — H. s. L. Arzt 723.
 Fynn, H. A. 827, 848.
 Gabbe, E. 261, 277.
 Gadaskina, J. D. 876, 877.
 — J. D. u. T. A. Stessel 827.
 Gaebel 139, 148.
 Gaethgens, G. 351, 357, 364, 366, 371, 372, 377, 391, 428.
 Gagel 661.
 Gaglio, G. 352, 363.
 Galdi 13, 69.
 Gallavardin 531.
 — u. Froment 301.
 Gallwas 620, 662.
 Gambaro 301.
 Gamna 16, 91.

- Ganjoux 256.
 Gantenberg u. Rosegger 184, 227.
 Ganter 301, 572.
 Garcin 256.
 — s. Loeper 244.
 Gard 404, 480, 520.
 Gardin s. Guillain 405.
 Gardner s. Meisser 629.
 Garland s. Bland 298.
 Garver 784.
 — H. s. R. R. Kracke 725.
 Gaskell 3, 32, 36, 301, 313.
 Gasparrini, O. u. B. Piergili 827.
 Gates 72.
 — s. Auer 13.
 Gatzmeier 660, 661, 700.
 Gatzmeyer u. Freiberg 700.
 Gatzweiler 620.
 Gaud 849, 850, 851, 853, 865, 868, 877, 906, 909.
 — u. A. Charnot 827.
 — M., A. Charnot u. M. Langlais 827.
 — Brahig u. Andrac 244.
 Gaupp, R. 357.
 Gautier 404, 448, 449, 466, 522, 861, 862, 866, 868, 870, 877, 878, 880, 891, 903, 904, 906.
 — s. Cain 402.
 — u. Gudder 404.
 — de Morsier u. Bron 404.
 — u. Peyrot 404, 464, 504.
 — A. 827.
 — A. u. P. Clausmann 827.
 — R. s. H. Christiani 825.
 Gay-Lussac 827, 840.
 Gebhardt 620.
 Gegenbaur 301, 316.
 Gehlen 620, 669.
 Geiling 551.
 — Jensen u. Farrar 547.
 Geipel, P. 8, 50, 101.
 Geisböck 16, 95.
 Gellerstedt, N. 827, 846, 847.
 Gellert, Ph. 8, 48.
 Gemelli 36.
 Genêt, G. 827.
 De Gennaro 728.
 Gennaro, A. de und A. di Grazia 724.
 Georgi, Pache u. Urech 404, 502.
 Geppert 14, 81.
 — s. Zuntz 10.
 Geraudel 301, 318.
 Gerber, B. u. K. Schwartzner 352, 378.
 Gerhardt 8, 32, 40, 68.
 — C. 22, 120.
 — D. 3, 6, 8, 10, 13, 42, 57.
 Gerigk 620.
 Gerlach 19, 110, 620, 662, 663.
 German 32.
 German s. Wearn 3, 10.
 Géronne 357, 393, 621.
 Gerschmann 847.
 Gershmann, R. 827.
 Gerstel, G. 19, 97.
 Gertler u. Lachenicht 184.
 Gettler, A. O. u. L. Ellerbrook 827.
 Gibbens 404, 446, 503.
 Gibier u. Rambraud 621.
 Gibson 301, 322.
 Giemsa 769.
 Gildea 396.
 Gildemeister, H. 261, 277.
 Gilmer 621.
 Gilner s. Billings 615.
 Gins 621, 662.
 Ginsburg 404, 504.
 Giordano u. Barnes 621.
 Giraud u. Bocca 404.
 Girbal 404, 448.
 Giroud 405, 502.
 — u. Boudouresques 405, 487, 522.
 — s. Durand 403.
 Giroux 95, 543.
 — s. Dufour 403.
 — s. Ribiene 17.
 Gittens 87.
 Glahn, v. u. Pappenheim 19, 102.
 Glanzmann 405, 416, 423, 441, 454, 459, 482, 487, 498, 533, 535, 536.
 — s. Gross 405.
 — u. Heller 405, 504, 514, 515, 539.
 Glaser 139, 552.
 Glass 3, 13, 40, 73.
 — s. Looney 560.
 Glen u. Caithness 579.
 Glendy, Levine u. White 301, 345.
 Glenn, Alexander u. James Caithness Eaton 547.
 Glet s. Umber 550, 566.
 Glisson 740, 759, 763, 779.
 Gloor 733, 816, 817.
 — W. 724, 803, 811.
 — W. s. J. Arendt 723.
 Goecke 19.
 Goedel, A. 16, 22.
 Göhle, S. 828, 887, 896.
 Gönczi, Kl. s. B. Purjesz 834.
 Görliizer, V. 828, 898, 912.
 Götze 829, 862.
 Gohr u. Niedeggen 184, 204.
 Gold, Modell u. Travell 301.
 Goldberg 621.
 Goldemberg, L. 828, 871, 880, 881, 893, 898, 899, 912.
 — L. u. J. Schraiber 828.
 Goldenberg 621.
 — u. Rothberger 301, 302.
 Goldfelder s. Neswijsky 631.
 Goldhammer 339.
 Goldmann 621.
 Goldschmidt 865.
 — V. M. 828.
 Goldsmith 405, 517.
 — s. Fanconi 403.
 Goldzieher 16, 87.
 Gollwitzer-Meier, Kl. 3, 34, 36, 40, 63, 64, 302.
 — s. Straub 5.
 Gollwitzer-Meyer 243, 253, 341.
 Golowanowa, Grosse u. Schilzow 621.
 Goltz 3, 40, 44.
 Goodby 621, 646.
 Goodhart, R. 396.
 — s. N. Jolliffe 357.
 — u. N. Jolliffe 357, 396.
 Goodwin 769.
 — A. F. 724.
 Gordon 503, 531.
 — u. Abrahams 405.
 Gorini 405, 504.
 Gorter 405.
 Gosau 766.
 — J. 724.
 Goth 669.
 Gottdenker, F. 848, 896.
 — F. u. C. J. Rothberger 828.
 Gottlebe 397, 548, 580.
 Gottlieb, L. 848.
 — L. u. B. Grant 828.
 Gottsegen 302.
 Goudsmit, J. 361, 363, 364, 365.
 — s. H. G. K. Westenbrink 354.
 Gouget 87.
 Gould, A. A. s. H. Borsook 356.
 Gourand 88.
 Gowar 405, 503.
 Goy u. Rudolf 139, 173.
 Goyema, J. R. 19.
 Grab 621.
 Grabar 249, 250.
 — s. Blum 242.
 Graber 338.
 — s. Smith 310.
 Grabner 621.
 Grabowsky 621.
 Gracoski 405, 504.
 Graeff 621.
 Gräff 614.
 Graf, E. 19, 110, 112.
 Grafe 548, 561, 565, 579, 580.
 Graham s. Lawrence 564.
 — George 548, 560, 564, 565.
 Grahe 621.
 Grancher 13.
 Grant 321.
 — u. Regnier 302, 316, 317.
 — B. 848.
 — B. s. L. Gottlieb 828.
 Grassi 405, 526, 530, 531, 532, 536.

- Gratia 405, 474.
 Graves 621, 660.
 Gravier 405, 503.
 Grawitz 22, 124.
 Gray 405, 429, 552.
 Grayzel 302.
 Grazia, A. s. A. de Gennaro 724.
 — di 728.
 Green 67.
 — s. Emerson 11.
 Greenberg 272.
 — s. N. F. Burk 261.
 Greene 302, 523.
 — s. Fitzhugh 301.
 — s. Paiseau 410.
 Greenhouse 548, 560.
 Greenthal 423.
 Greenwood, D. A. 875, 881.
 — D. A. s. H. E. Biester 823.
 — D. A., H. A. Hewitt u.
 V. E. Nelson 828.
 — D. A. s. C. A. Kempf 830.
 Grégoire 101.
 Gréhant 14, 81.
 Gremels 302.
 Greppi 405.
 Greul s. Wolf 21.
 Grewe, R. 351.
 Griebel 621, 674.
 — C. 911.
 — C., A. Schloemer u. H.
 Zeglin 828.
 Griffi 405, 448.
 Griffith 621.
 Grigorescu, D. u. A. Buttu
 357, 370.
 Groat 771, 772, 805.
 — W. A. 724.
 — W. A., T. C. Wyatt, S. M.
 Zimmer u. R. E. Field 724.
 Groedel 3, 6, 8, 43, 49, 53.
 — Th. u. J. G. Mönckeberg 8.
 Gröndahl 22, 121, 122.
 Groenewald, J. W. 888.
 — J. W. s. P. J. du Toit 838.
 Groer, v. 405, 415.
 Gros 184, 217, 218, 219, 223.
 Gross 319, 320, 621.
 — s. Blum 298.
 — Epstein u. Kugel 302.
 — u. Glanzmann 405.
 — u. Kugel 302.
 — s. Mendlowitz 306.
 — u. Oppenheimer 302.
 — s. Schauer 309.
 Grosse, Karl 8, 50.
 — s. Golowanowa 621.
 Grosser 405, 504, 509, 520.
 Grote 357, 371.
 Grotel 302.
 Grotepass s. Hijmans van
 den Bergh 261.
 Gruber 302.
 — u. Lanz 302, 348.
 — G. B. 19, 102, 105, 110,
 111.
- Gruber, W. 8, 50.
 Grün 405, 503.
 Grünberg 621.
 Grünwald 769.
 Grütznert, P. 828, 871.
 Grumbach 516, 621, 622, 643,
 665.
 — u. Albertini 622.
 — s. Albertini 614.
 — s. v. Albertini 655, 657,
 658.
 Grund 660, 661, 700.
 Grunke s. Brugsch 616.
 Grythe 622.
 Gsell 405, 424, 428, 465, 479,
 488, 492, 533, 534.
 Gudder s. Gautier 404.
 Guder 405, 448.
 Gudjonsson 841, 854, 909,
 912.
 — Sk. V. 828.
 — Sk. V. s. Møller, P. Flem-
 ming 833.
 Gudzent 19, 104, 617.
 Günther 139, 147, 405, 472,
 504, 505, 509, 519.
 Gürich 622, 644, 645, 648.
 Güttinger 405, 519.
 Guglielmini u. Molinari 405,
 448.
 Di Guglielmo 797.
 Guglielmo, G. di 724.
 — Malattia di di 787.
 Guhr, G. 352.
 Guilianini 95, 117.
 Guillain 405, 502.
 — u. Alajonanine 405.
 — u. Barré 405, 418, 446, 453,
 465, 486, 487, 522, 523,
 524, 525, 531, 534, 536.
 — u. Baumgartner 405.
 — u. Gardin 405.
 — u. Kreis 405, 453.
 — u. Richet 405.
 Guillery, H. 19, 98.
 Guinard u. Teissier 3, 13, 40,
 73.
 Guizetti u. Sittel 302.
 Gulascy 241, 248.
 Gull u. Sutton 16, 86.
 Gundel 622.
 Gundermann 22, 124, 302,
 346.
 Gundersen 622.
 Gunn 302, 330.
 Gussricolas 622.
 Gutman, E. B. s. K. Roholm
 835.
 Gutmann, E. B. 857.
 Gutzeit u. Bettge 622, 703.
 — u. Küchlin 622, 702, 703,
 704, 716.
 — K. 613, 622, 624, 702, 703,
 709, 712.
 — K. u. G. W. Parade 613.
- Gwin, C. M. 828, 910.
 Guyot 644.
 Gysi 622, 647.
- Haag 622, 670, 672, 673.
 — s. Hajos 673.
 Haager 322, 331, 339, 340, 341.
 — s. Büchner 299.
 Haam u. d'Annoy 406, 541.
 Haas 302.
 Habedank 622, 719.
 Habluetzel 853.
 Habs 139, 141, 149, 156, 157,
 158, 159, 160, 174, 176,
 179, 180, 182.
 — s. Assmann 138.
 Hackenthal 662.
 Haden 622.
 Hadley s. Rickert 634.
 Hadorn 406, 499, 502, 508.
 — u. Streit 406, 416.
 — u. Tillmann 302, 348.
 Hämig 23, 122.
 Hässler 406, 496, 503, 505,
 622.
 Häussler s. Anrep 297.
 Haffter 622.
 Hafter 761.
 — E. s. K. Rohr 726.
 Hagedorn 551, 554, 555, 557,
 566, 569, 581.
 — Norman Jensen, Krarup u.
 Wodstrup 548, 554.
 Hagemann s. Zuntz 6.
 Hagget 622.
 Hagi, Parashiv u. Visineanu
 406, 504.
 Hahn, A. 261, 281.
 Hajek 622.
 Hajos 623, 673, 674.
 — u. Haag 673.
 Haldane 34, 35.
 — s. Christiansen 7.
 — J. B. S. 3, 11, 61.
 — J. B. S. u. Boycott 3.
 Hall, Ettinger u. Banting 302.
 — -Hérault 907.
 Hallén 406, 532.
 Halm 122.
 Halpern 552.
 Halpin, J. G. 877, 878, 880,
 893.
 — J. G. s. K. Haman 828.
 — J. G. s. H. M. Hauck 829.
 — J. G. u. A. R. Lamb 828.
 — J. G. s. P. H. Phillips 834.
 Ham u. Levis 302.
 Haman, K. 870, 877.
 — K., P. H. Phillips u. J. G.
 Halpin 828.
 Hamburger 241, 249, 583, 584.
 — F. 357.
 Hamilton s. Faulkner 301.
 — s. Fitzhugh 301.
 Hamman 302.

- Hammer 623.
 Hammonda 327, 328.
 — u. Kinositä 302.
 Handschuh 623.
 Hangarter 672.
 Hanke 344, 406, 470, 669.
 Hanns 406, 503.
 — u. Moniatte 406, 514.
 Hanot, V. 19.
 — u. Levy 19, 98.
 Hansemann, v. 14, 78.
 Hansen 577, 623, 695.
 — Schartum 784.
 — s. Clausen 547, 560.
 Hanssen 548.
 Hara 406, 442.
 Haraska u. Kraus 406, 504.
 Harbitz 19, 110.
 Harden, A. 828.
 Hardy, W. B. 261, 272.
 Harkavy 302.
 — Hebald u. Silbert 19, 102, 105.
 Harkovy 349.
 Harland 248.
 — s. Mariot 242.
 Harndt s. Löffler 628.
 Harries 13.
 Harris, H. A. 828, 897.
 Harnisch 623.
 Harris u. Ecker 623.
 — u. Friedrich 19, 110.
 — s. Riesman 308.
 — Seale u. Seale Harris 548.
 — u. Seale 560.
 — L. J. 352.
 — L. J. u. P. Ch. Leong 352, 363, 364, 365, 376, 381.
 — L. J., P. Ch. Leong u. C. C. Ungley 352.
 Harrison 623.
 Harrop 560.
 — G. A. 11, 62, 63, 64.
 — G. A. u. Whitehill 548.
 — G. A. s. Whitehill 550.
 Hart 48, 91, 95, 96, 98, 117.
 — C. 8.
 — E. B. 877, 878, 879, 882, 887, 891, 898, 899, 901, 904, 909.
 — E. B. s. C. Y. Chang 825.
 — E. B. s. R. J. Evans 826.
 — E. B. s. A. R. Lamb 830.
 — E. B. s. P. H. Phillips 834.
 — E. B., P. H. Phillips u. G. Bohstedt 829.
 — K. 16, 19.
 Hartmann 406, 448.
 Hartog s. van Nieuwenhinzen 307.
 Hartung 125, 623.
 Hartwich u. Hessel 243, 251.
 Hartzell 623, 646, 651.
 — u. Henrici 623.
 Harvier 536.
 — u. Decourt 406, 536.
 Harvier s. Lévaditi 408.
 Hasselbach 3, 32.
 — F. 357, 380.
 Hassenkamp 302.
 Hassmann 406, 443, 503, 521.
 Hatakeyama 244, 256.
 Hatz, E. 261, 293.
 Haubenrisser 623.
 Haubner 829, 862.
 Hauck, H. M. 829, 879, 880, 881, 882, 887, 891, 893, 895.
 — H. M., H. Steenbock, J. T. Lowe u. J. G. Halpin 829.
 — H. M., H. Steenbock u. H. T. Parsons 829.
 Haun, F. v. 19, 110.
 Haupt 139.
 Haurowitz, F. 261, 278, 288.
 — F. s. Breinl 261, 278.
 Hauser 122, 124.
 Hausner u. Scherf 302.
 Hauss 302, 623.
 — u. Steinmann 302.
 Havas 184, 190, 192, 205, 228.
 Hay 302, 347.
 Hayden, H. S. s. L. Reynolds 835.
 Hebald 102, 105.
 — s. Harkavy 19.
 Hecht 8, 48, 406, 522.
 Heckler, F. 373.
 — F. s. F. Widenbauer 354.
 Hedinger 87.
 Hédon 560.
 Heger 3, 39.
 Hegg, E. 357.
 Hegglin 793.
 — R. s. K. Rohr 726.
 Hegler 23, 115, 116.
 — Mager u. Schrötter 23.
 Heiberg 19, 98.
 Heidelberger 261, 278.
 Heidenham, R. 829, 871.
 Heier 302.
 Heilmann 623, 663.
 Heilmeyer 243, 251, 261, 277, 291.
 — u. Krebs 261.
 Heim 139, 181.
 — u. Schlirf 623.
 Heimann 406.
 Heinichen s. Diehl 618.
 Heinkele 583, 610.
 Heinlein, H. 261, 291.
 Henrici 184.
 Heinsen u. Reinwein 548, 560, 566.
 Heitmüller 623.
 Heller 123, 124, 504, 514, 515, 539.
 — u. Burke 548.
 — s. Dixon 2.
 — s. Glanzmann 405.
 Helly 19.
 Helmer, O. M. 352, 363.
 Hempelmann 406, 510.
 Hemstedt 623.
 Hendricks, W. A. 355, 379.
 Henes 23, 125.
 Henessy, D. J. u. L. R. Cerecedo 352, 363.
 Henke 623, 662.
 — u. Reiter 623.
 Hennemann, W. 829.
 Hennes 623.
 — u. Kemen 184, 209, 227.
 Henning 302.
 — N. 725, 803, 819.
 Henrici s. Hartzell 623.
 Henriques 243.
 Henriques u. Ørskow 245, 258.
 Henriquez s. Bohr 2.
 Henry, K. M. 377.
 — K. M., J. Houston u. S. K. Kon 352, 373.
 — M. 911.
 — M. u. M. S. Benjamin 829.
 Henschen 805.
 — C. 725.
 — S. E. 19, 97.
 Hensen 406, 448, 623.
 Herapath u. Perry 302, 336.
 Herbain 447.
 — s. Fiessinger 404.
 Herbst, R. 3, 37, 38, 78, 81.
 d'Herelle, F. 829, 872.
 Hergesell 406, 458.
 Hering 3, 13, 39, 68, 302, 330, 347.
 — u. Breuer 11, 35.
 — v. 36, 38.
 Hermann 623.
 Hernandez 406, 504.
 Hernler, F. 842.
 — F. u. R. Pfenningberger 829.
 Herpin 415.
 Herrenknecht 623, 645.
 Herrick 302, 342.
 Herrmann 406, 467, 536.
 — M. 623, 698, 703.
 Hertwig 690.
 Hertz 3, 6, 14, 38, 78.
 — Edith 3.
 Herxheimer, G. 8, 16, 48, 50, 85, 86, 725.
 Herz 3, 406, 442, 503.
 Herzberg 525.
 Herzfeld u. Klinger 261, 291.
 Herzog 8, 48, 302.
 Hess 3, 6, 13, 32, 36, 46, 302.
 — W. 725, 728, 623.
 Hessberg 624.
 Hessel 251.
 — s. Hartwich 243.
 Hetteche 166.
 — s. Bachmann 138.
 — s. Bürgers 138.
 Heubner u. Roma 241, 249.
 Hewelke, O. 829, 882.
 Hewer, T. F. 725, 805.

- Hewitt, E. A. 881.
 — E. A. s. D. A. Greenwood 828.
 Heydrich, B. 829, 845.
 Heymann, R. 3.
 — s. Finland 620.
 Heymans 36.
 Heyns, K. 352, 360, 367.
 Hiboff 241, 248.
 Hickey 846.
 Hickmann 8.
 Hieronymi 139, 162, 163.
 Hijmans van den Bergh 261, 277, 294.
 — u. Grotepass 261.
 Hilbrig 624.
 Hildebrandt 624.
 — A. 352, 364, 365, 375, 382.
 — A. u. H. Otto 352, 357, 372, 391, 396.
 Hill, A. V. 64.
 — T. J. s. R. M. Bethke 823.
 — T. J. s. C. H. Kick 830.
 Hille 624.
 Hiller 829, 877, 898.
 Hilmi 406, 504, 539.
 Hilpert 139.
 Hilpisch 197.
 Hilton u. Eichholtz 303, 328.
 Himsworth 548, 560, 562.
 Himwich 560.
 — u. Fazekas 548.
 — s. Fazekas 556.
 Hippokrates 643.
 Hirai 406.
 Hiraide 303.
 Hirata, Y. 355, 396.
 Hirohata s. K. Felix 261.
 Hirsch 3, 23, 39, 125, 319, 332.
 — u. Beck 3.
 — u. Spalteholz 303, 324, 332.
 — s. Stadler 10.
 Hirschbruch, A. 3, 38.
 Hirth s. Tchimber 243.
 His 8, 46, 48.
 — jun. 8.
 Hissard 406, 515.
 Hjärre, A. 887, 890.
 — A. s. H. Öhnell 833.
 Hjort, E. 829, 907.
 Hobmaier 147.
 Hoch 406, 503.
 Hochhaus 13, 16, 19, 90, 96.
 Hochrein 29, 32, 37, 45, 303, 319, 321, 322, 323, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333, 334, 336, 338, 340, 342, 343, 346, 347, 349, 350.
 — M. 3, 6.
 — u. Keller 3, 330, 347.
 — s. Matthes 4.
 — u. Meier 3.
 — u. Seggel 303, 624.
 Hochwald 19, 101, 623.
 Hödlmoser 19, 96, 117.
 Höfer s. Lueg 306.
 Hoeffft, v. 184, 188, 218.
 Höft 624.
 Hoff, F. 871.
 — F. u. F. May 829.
 Hoffmann, M. M. 885.
 — M. M. s. J. Schour 835.
 Höglér 624.
 — u. Übersack 241, 247.
 Höllering, H. F. 365.
 — H. F. s. J. Marrack 353.
 Hölscher 40.
 — s. O. Müller 4.
 Hoepke 624.
 Hörnicke 23, 124.
 Hoesch 406, 503.
 Hofbauer 303.
 — L. 14, 81.
 Hoff 533, 610.
 — s. K. Felix 261.
 — van t' 271.
 — s. Hoppe-Seyler 624.
 Hoffmann 8, 41, 47, 117, 293, 624.
 — s. Anselmino 2.
 — u. Delong 303.
 — s. Kallós 261.
 — August 8.
 — F. A. 3.
 Hofmann 3, 40.
 Hofmeier 406, 448.
 Hofmeister, T. 261, 265.
 Hohmann 624.
 Holl 533.
 Holland u. Weyer 548.
 Hollmann 406, 464, 466, 624.
 Holm 552.
 Holman, W. L. 624, 657.
 Holmes u. Court 624.
 Holmin, N. 357.
 Holst 303, 624.
 Holtz 406, 526.
 Holz 241, 249, 303, 346.
 Holzer s. Klein 243.
 Holzmann 303, 339, 342.
 — s. Libin 628.
 Hoobler, B. R. 357, 387.
 Hoog, G. E. van t' 352, 360.
 Hoppe 406, 471.
 — Seyler 23, 123.
 — u. Hoff 624.
 Horine u. Weiss 303.
 Hornowski, J. 16, 84, 95.
 Horowitz 504.
 — s. Kitzelescu 407.
 Horreau 350.
 — s. Aubertin 297.
 Horsford E. N. 829, 870.
 Horster 624.
 Hoseason 303.
 Hosoi, T. u. E. Okuba 829.
 Hottinger 515.
 — s. Eckstein 403.
 Hotz 624.
 Housset 624.
 Housten, J. 373.
 — s. K. M. Henry 352.
 Howe 278.
 — s. Orcutt 262.
 Høygaard, A. u. H. W. Rasmussen 357, 394.
 Hoyle 40.
 — s. Dixon 2.
 Hubbel u. Mendel 548.
 Huber 19, 98, 116, 121, 303, 805.
 — Florand, Lièvre u. Néret 139, 147.
 — s. Ranzi 24.
 — A. 872.
 — A. s. M. Arthus 822.
 Hubeny 624.
 Huchard 16, 87, 303, 339.
 Hudson, Moritz u. Wearn 303.
 — s. Moritz 307.
 Hübner, H. 624, 685, 692, 697, 703.
 Hübschmann 406, 413, 414, 415, 624.
 Huebschmann, P. 8, 49.
 Hueck 86.
 — s. Wacker 17.
 — W. 16.
 Hückel 471.
 — s. Fleck 404.
 Hülse 727.
 — W. 8, 47, 725.
 Hueper 728.
 — W. C. 725.
 Hürter 6, 11, 14, 42, 62, 64, 81.
 Hürthle 3, 32, 33.
 Huffman, C. F. 879, 888.
 — C. F. s. O. E. Reed 834.
 Hufford s. Nickel 631.
 Hulk 624.
 Huhn, O. 352, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 381, 388.
 — O. s. F. Widenbauer 354.
 Hulst u. Vogelenzang 548.
 Hund 624.
 Hunt 62, 81, 624, 669.
 — s. Campell 11, 14.
 Hunter 625, 646, 648, 683, 754.
 — W. C. s. E. E. Osgood 726.
 Hunscher, H. A. s. L. Reynolds 835.
 Hupka, E. 862, 901.
 — E. u. Götze 829.
 Huppert 846.
 Hurwitz s. G. H. Whipple 262.
 Hutchinson 67.
 Hutinel 503, 525, 526, 530.
 Hutschinson 755.
 Hutter 625.
 Hutton, M. K. 902.
 — M. K. s. A. L. Daniels 825.
 Hybasek 625.
 Hymann 342, 350.
 — s. Parsonett 308.
 Hyrtl 303, 316, 319.

Ichtelmann 303.
 Ignatowski 16, 86.
 Ijssel, J. J. van s. M. E. Stas 337.
 Illing, F. 357, 396.
 Illingsworth 625, 657.
 Innes 503.
 — s. Braithwaite 402.
 Inouye s. K. Felix 261.
 Introna 560.
 — Franco 548.
 Ipsen 625, 671.
 Irish, O. I. 284.
 — s. V. du Vignaud 262.
 Isaacs 559, 731, 771, 804.
 — R. 725.
 — R. s. G. R. Minot 725.
 Isotani 515.
 — s. Kano 407.
 Issler, Ansel 406, 460.
 Ittameier 23, 116, 120.
 Ivánovics, C. u. V. Bruckner 261, 282.
 Iwai 303, 328.

Jablonsky 256.
 — s. Adler 244.
 Jacchia 406, 466.
 Jackson 802, 818.
 — H. J., G. P. Robb u. H. A. Curtis 725.
 — R. W. u. R. J. Block 261, 284.
 Jacob 406, 503.
 Jacobi 560.
 Jacobs u. Ricketts 548, 552, 560.
 — W. A. u. L. C. Craig 261, 282.
 Jacoby, M. 829, 873.
 Jadassohn 99.
 Jäger 23, 113.
 Jaeger 19, 146.
 — s. Bosse 138.
 Jägermann 625.
 Jaffe 342.
 — s. Master 306.
 Jaffé 8, 16, 19, 23, 48, 90, 96, 125.
 Jager 38.
 — de 3.
 Jagic 350.
 — u. Spengler 6, 14, 45, 79.
 — u. Zimmermann 303.
 Jahn u. Naegeli 23, 124.
 Jakimoff 124.
 — s. Neporojny 24.
 Jakoby s. Ehrmann 583, 584.
 Jamin 319.
 — u. Menkal 303.
 Janbon 406, 525.
 Jancke, O. 829.
 Jansco 110.
 — s. Veszpremi 21.

Jansen 241, 249.
 — s. Knipping 6, 11.
 — B. C. P. 352, 360, 361, 362, 366, 372, 373.
 Janzen 8.
 Jarlöv 62.
 — s. Sonne 12.
 — E. 11.
 Jarlov u. Brinch 625.
 Jasinski 406, 528.
 Jaup 625, 672.
 Jeanneret 625.
 Jeckeln 846.
 Jeddleloh, zu 139, 141, 163, 178.
 — s. Assmann 138.
 Jegorow 303, 323, 625.
 Jelm 3, 40.
 — s. Schumacher 24.
 Jenny 406, 541.
 Jensen 552.
 — s. Geiling 547.
 — s. Hagedorn 554.
 — Hans 8, 47, 50.
 — Norman s. Hagedorn 548.
 Jéquier 791.
 Jervell 303.
 Jessen, H. 357, 393, 395, 396.
 Jetzler 184, 197, 203, 214, 217, 218, 219, 220, 261, 625, 669.
 — u. Finkeldey 303, 325.
 Joachim 805.
 — G. 725.
 Joachimoglu u. Spinner 139, 173.
 Jochim s. Bohning 299.
 Jodlbauer, A. 829, 847, 878, 891, 894.
 — u. V. Stubenrauch 829.
 Joel 625.
 — s. Löwenberg 583, 584.
 Johannsen 407, 530, 533.
 Johns 407, 471.
 Johnson, F. F. 911.
 — F. F. u. L. Fischer 829.
 — W. A. s. H. A. Krebs 355.
 Johnston 304.
 — Lavis, H. J. 830, 906.
 Jokl 136.
 Jolkver 496.
 — s. Tscherkassow 412.
 Jolliffe, N. 355, 357, 371, 380, 389, 394, 396.
 — u. C. N. Colbert 357.
 — u. R. Goodhart 357, 396.
 — s. R. Goodhart 357.
 Jolly 23, 121.
 Jones 304.
 — u. Nye 242, 249.
 — u. Newson 625.
 — A. T. 830, 847.
 — R. 14, 82.
 — W. A. u. B. Sure 357, 396.
 Jong, Jac de 548, 552.

Jordan 548.
 — s. Reichel 634.
 Jores, L. 3, 8, 13, 16, 19, 25, 40, 69, 72, 73, 85, 86, 88, 95, 96, 97, 135.
 Josephtal s. Mainzer 306.
 Josipovici 407, 503.
 Joslin 557, 558, 560, 562, 564, 565, 567, 568, 569, 571, 573, 575, 577, 579, 580, 581, 607.
 — E. P. 548, 551.
 — Root, Marble, White, Joslin u. Lynch 548.
 — -Root-White 583, 584.
 — — -Marble 583.
 Joss 407, 442.
 Jost, Johannes 8, 49.
 Josué, O. 16, 86.
 Jong, de 68.
 — s. Besançon 13.
 Jousset 407, 459, 465.
 Jovanovitch u. Roudivitch 407, 504.
 Jowett 245, 259.
 Jubés 192.
 — s. Fuente-Hita 184.
 Juckenack u. Brüning 139, 172, 173.
 Jürgens 13, 23, 72, 74, 122, 625.
 Jugenburg 757.
 — A. u. K. Tschotschia 725.
 Juhel-Rénoy 325.
 — s. Robin 308.
 Jung 625, 718.
 — u. Jungmann 625.
 — A. 360, 380, 389.
 — s. W. H. Schopfer 354.
 Jungmann 625, 651.
 — s. Jung 625.
 Zusatz 625, 669, 670.
 — Bersin u. Köster 625.
 Kaczander 583, 585.
 Kaczorowski v. 625, 643, 644.
 Kämmerer 625, 663, 672, 673, 674.
 — H. 19, 99, 100, 106.
 Kämpf, A. 905.
 Kafka 407, 417, 435, 449, 491.
 Kahlden, C. v. 19, 110.
 Kahler 625.
 Kahlson, G. 873, 896.
 — G. u. B. Uvnäs 830.
 Kairies 19.
 — s. Schmidt 636, 670.
 Kaiser 184, 206, 207, 221, 236, 625.
 Kaiserling 139, 146, 161, 163, 164, 166, 168, 169, 170, 625, 673, 715.
 — J., Matsubara 629.
 Kakusui, T. 377.
 — T. s. M. Kasahara 352.

- Kalaja, L. u. R. Närvänen 357.
 Kalbfleisch 625, 663.
 Kallós 278.
 — u. Hoffmann 261.
 Kamentzewa 662.
 Kaneko 441.
 — Aoki 407, 504.
 — s. Suzuki 412.
 Kani 4, 30.
 Kano, Kimura u. Isotani 407,
 515.
 Kantzow, Thomas 148.
 Kaplan 407, 504.
 Kapuste 626, 709.
 Karassik, V., V. Rochkow u.
 O. Winogradowa 830.
 Karpf 626, 702, 703.
 Karrer, W. 352, 361, 364, 365,
 366, 372, 376, 377, 378.
 — W. u. U. Kubli 352, 361.
 Karsner u. Bayless 626.
 Kartagener 304.
 Kasahara, M., T. Kakusui u.
 S. S. Nan 352, 377.
 Kassjanow 23, 122.
 Kastlic, J. H. 873.
 — J. H. u. A. S. Loevenhart
 830.
 Kato 407, 441.
 Katsch 552, 563, 577, 580,
 585.
 Katsunuma 769.
 — Seizo 725.
 Kattwinkel 396.
 Katz s. Bohning 299.
 — L. N. 304.
 — L. N. u. Kissin 304.
 Katzenelenbogen 468.
 — s. Roch 470.
 Katzenstein 434.
 Katzmann 728.
 — B. s. S. Oliver 725.
 Kauffmann 101.
 Kaufmann 4, 23, 40.
 — E. 124.
 Kaulbersz-Marynowska 407,
 535.
 Kaunitz 211.
 — s. Eppinger 300.
 — u. Kent 185, 236.
 Kausch, O. 830, 908.
 Kavanagh, F. 360.
 — F. s. W. J. Robbins 353.
 Kay, H. D. 830.
 Kecht 407, 503.
 Keefer u. Resnik 304, 340.
 Keeton 626.
 Keilhack, H. 261, 291, 292.
 Keilty 626.
 Keith 4, 36, 49.
 — u. Flack 8, 304.
 Keleman s. Egedy 300.
 Kellaway 626.
 Keller 100, 326, 327, 330, 346,
 347.
 — s. Hochrein 3.
- Keller s. Moro 20.
 Kemen 192, 196, 199, 209,
 210, 227, 234.
 — s. Hennes 184.
 — s. Knüchel 185.
 Kempf, C. A. 875.
 — C. A., D. A. Greenwood u.
 V. E. Nelson 830.
 Kennedy 304.
 Kent 236.
 — s. Kaunitz 185.
 Kepler 575.
 — E. J. 357, 392.
 Kerl 626.
 Kern 626.
 Kerr 556.
 — u. Best 548.
 — s. Campbell 547.
 — E. G. 860.
 — E. G. s. W. A. Wolff 839.
 — s. Fletcher 560.
 Kestermann 548, 560, 562.
 — u. Schleiming 548.
 Kételbaut 522, 536.
 — s. Clément 402.
 Kettler, L. H. 19, 97, 98.
 Keysser 626.
 Kibler 626, 703.
 Kick, C. H. 880, 881, 882,
 887.
 — C. H. s. R. M. Bethke 823.
 — C. H., R. M. Bethke u.
 B. H. Edington 830.
 — C. H., R. M. Bethke, B. H.
 Edington, O. M. Wilder,
 P. R. Record, W. Wilder,
 T. J. Hill u. S. W. Chase
 830.
 — C. H. u. P. R. Record 830.
 Kidd 91, 96, 626.
 Kiderlin 23, 125.
 Kienle, F. 304, 348.
 Kiese Wetter 336.
 Kiewe u. Reh 626.
 Kimura 407, 515, 535.
 — s. Kano 407.
 King 846.
 — s. Anrep 297.
 Kinnersley, H. W. u. R. H.
 Peters 352, 360, 363.
 Kinosita s. Hammouda 302.
 Kinsella 626, 657.
 Kintner 304.
 Kipper, F. 846, 847.
 — F. s. Dyrenfurth 826.
 Kirch, E. 4, 10, 14, 16, 53, 54,
 55, 79, 86.
 Kirchhof 626.
 Kirchner 197, 304.
 — s. Neudhardt 631, 703.
 Kirsch 324, 337, 626.
 Kirschner 23, 121.
 — u. Stegemann 23.
 Kisch 185, 201, 217, 244, 254,
 318.
- Kisch, A. 304.
 — B. 4, 16, 87, 304, 830, 875.
 — F. s. Eppinger 7.
 — F. u. H. Schwarz 4.
 — Fr. 304.
 Kissel 466, 523.
 — s. Abel 400.
 — s. de Lavergne 408.
 Kissin s. L. N. Katz 304.
 Kissling 626.
 Kitagawa 541.
 Kitamura, S. 16, 89, 95.
 Kitchin, P. C. s. R. A.
 Knouff 830.
 Kitzmiller, K. s. W. F.
 Machle 831.
 Kitzulescu u. Horowitz 407,
 504.
 Kiyono 122.
 Kjaergaard 304.
 Kjeldall 417.
 Klasten 185, 202, 207, 211,
 213, 220, 222, 225, 226,
 227.
 Klebs 23, 122.
 Klee 583, 598.
 Klein 252, 552.
 — u. Holzer 243.
 Kleinert 626.
 Kleinmann 304.
 Kleinschmidt 23, 124.
 Klemensiewicz 23, 112.
 304.
 Klement, R. 830, 869, 904.
 — R. u. G. Trömel 830.
 Kligler 626.
 Klima 185, 201, 220, 221, 223,
 754, 784, 785, 799.
 — s. Fleischhacker 184.
 — R. s. H. Fleischhacker 724.
 — R. u. H. Seyfried 725.
 Klinge 19, 101, 102, 103, 104,
 626, 662, 663, 664.
 — F. 616.
 — s. Schulz 637.
 Klinger 177, 291.
 — s. Herzfeld 261.
 Klink, H. 4, 38.
 Klinke, K. 4, 26, 261, 277.
 Klopstock 32, 294.
 — s. Sachs 262.
 — s. Wolff 6.
 Klotz, O. 16, 86, 87.
 Klumpp s. Wearn 311.
 Knäucker 626.
 Knauer 304, 407, 510.
 Knouff, R. A. 877.
 — R. A., L. F. Edwards,
 D. W. Preston u. P. C. Kit-
 chin 830.
 Knepper u. Waaler 19.
 — R. 19, 103.
 Knipping, Lewis u. Moncrieff
 4, 6, 11.
 — u. Kowitz 11.

- Knipping, H. W. 6, 11, 25, 42, 66, 68, 136.
 — u. Rona 11.
 — Stromberger u. Jansen 6, 11.
 Knoll, J. s. H. R. Lichtfield 358.
 Knopf 407.
 Knothe 304, 349.
 Knott, E. M. 355, 363, 380.
 Knüchel 185, 198, 235, 237, 239, 626, 663.
 — u. Kemen 185, 192, 196, 209, 210, 234.
 Knuth 139, 146, 163.
 Kobert s. Ewald 22.
 Koch 4, 36, 38, 626.
 — F. 357.
 — H. 23, 121.
 — W. 336.
 — u. Kong 304.
 — u. Simon 4.
 Kochmann, M. 830, 901.
 de Kock 888.
 — G. v. d. W. s. P. J. du Toit 838.
 Kockel 304, 846.
 Koechig 244, 255.
 Koecker 626.
 — Leonhard 643.
 Koefoed 407, 529.
 Kögl, F. 281, 282, 284, 285, 286.
 — F. u. H. Erxleben 261, 281.
 Köhler 23, 45, 113.
 — A. 23.
 König 116.
 Königsberger 100.
 Könnecke 583, 598.
 Koeppen 304.
 Koester 548, 560.
 Köster s. Juszatz 625.
 Kötz, A. 830, 911.
 Kofler 626.
 Kohn 304, 348.
 Kolago u. Popowski 407.
 Kolbe 626, 695.
 Kolisch 87.
 Kollé 626.
 Koller 304, 312.
 Kollmann 407, 448.
 — A. 357.
 Kolm u. Pick 4, 39, 73.
 Koloczek s. Forschbach 7.
 Kon 407, 469.
 — S. K. 373, 377.
 — S. K. s. K. M. Henry 352.
 Kong s. Koch 304.
 Koninck, de 830, 844.
 Konjetzny 606.
 Konschegg, Th. 19, 97.
 Kooijmans, L. H. L. s. M. E. Stas 837.
 Koplick 407, 535.
 Koranyi-Rusznik 249.
 Korn, W. s. A. Mayrhofer 832.
 Kornblum 333.
 — s. Slater 310.
 Kornfeld 63.
 Korteweg 802.
 — R. 725.
 Korth 304, 331.
 — s. Dunis 300.
 — s. Spang 310.
 Koschucharoff 407, 541.
 Kosiner 626.
 Kossel, A. 261, 265, 266, 268.
 — A. u. Schenck 261.
 — s. Miescher 554.
 Kossmann u. de la Chapelle 304.
 Kostitch-Toksitch 407, 464.
 Kotowschtschik 13, 73.
 Kotyza 627.
 Koumans s. de Waart 311.
 Kountz 304.
 Kousmine 407, 530, 532.
 Kouvilsky u. Marchal 304.
 Kovacs-Oskolas, M. s. B. Purjesz 834.
 Kowalczykowa 304.
 Kowarski 407, 504.
 Kowarskij 627.
 Kowitz s. Knipping 11.
 Kozelka, F. L. s. R. T. Stormont 837.
 Kozima 407, 543.
 Krabbe 407, 503.
 Kracke 784.
 — R. R. u. H. Garver 725.
 Kränzl 627.
 Krafft 627.
 Kraft, K. 830, 867, 871, 899.
 — K. u. R. May 830.
 Krainz 627.
 Kramer u. Tisdall 242, 248, 249.
 Kranz 627.
 Krarup 548, 560.
 — s. Hagedorn 548, 554.
 Krasnow 903.
 — F. u. A. Serle 830.
 Kraul 846.
 Kraus 305, 337, 504, 627.
 — Fr. 4, 13, 40, 72, 73.
 — s. Haraska 406.
 — Wollheim u. Zondek 13.
 Krause 846.
 Krayner 305, 329, 341.
 Krebs 277, 627, 728.
 — s. Heilmeyer 261.
 — s. Marburg 261.
 — C., H. C. Rask-Nielsen u. A. Wagner 725.
 — H. A. 261, 282, 398.
 — H. A. u. W. A. Johnson 355.
 Krehl 305, 339.
 — L. v. 8.
 Kreis 453, 516.
 — s. Guillain 405.
 — s. Lépine 408.
 Kreis s. Mollaret 409.
 Kremers, E. D. s. H. Borsook 356.
 Kremnewa, S. N. s. S. M. Wolter 839.
 Kress 727, 757, 802, 804, 817.
 — H. v. 725.
 Kretz 23, 200, 203, 208, 305, 318, 327, 337, 627.
 — u. Kudlac 185, 190, 191, 193, 198, 199, 202, 203, 205, 208, 209, 210, 215, 218, 220, 225, 226, 227, 228, 229, 234, 235, 236, 237.
 Krieg, E. 357.
 Kriegel, K. 357.
 Kriegsmann 627.
 Krönig s. L. Aschoff 21.
 Kroetz 305, 341, 342, 344.
 — Chr. 11, 61, 64, 357.
 Krogh, A. 4, 11, 34, 41, 61, 66.
 — A. u. Liljestrand 11.
 — A. u. Lindhardt 4, 11, 37.
 Krogius 627.
 Kromayer 627.
 Kroner 627.
 Kroschinsky 305, 349.
 Krückmann 627.
 Krüger 627.
 — H. 364, 377, 379, 381, 382.
 — H. s. F. Widenbauer 354.
 Krukowski 470.
 — s. Bregmann 402.
 Krummel 783, 784.
 — E. u. R. Stodtmeister 725.
 Krutzsch 84.
 Krylow 87.
 Krzyszkowski, J. 19, 110.
 Kubli, U. 361.
 — U. s. W. Karrer 352.
 Kuczynski 23, 110, 112, 627.
 — u. Wolff 627, 652.
 Kudlac 190, 191, 193, 198, 199, 202, 203, 205, 208, 209, 210, 215, 218, 220, 225, 226, 227, 228, 229, 234, 235, 236, 237.
 — s. Kretz 185.
 Küchler 627.
 Küchlin 627, 702, 703.
 — s. Gutzeit 622, 702, 703, 704, 716.
 Kühn 407, 537, 627, 848.
 — s. Precht 633.
 Kühnau, J. 371, 396.
 — J. s. W. Stepp 351.
 Kühne 49, 126, 134.
 — Marie 8.
 — s. Martineck 25.
 Kühner, A. 376.
 — A. s. F. Widenbauer 356.
 Kühns 830.
 Kùlbs 8, 16, 20, 87, 88, 110, 305, 349.
 — u. Brustmann 4.

- Küstner 102, 105.
 — s. Prausnitz 20.
 Küttner 30, 77, 120.
 Kugel s. Antopol 297.
 — s. Gross 302.
 Kuhlmann 305, 709.
 Kuhn 45, 79, 270, 627.
 — s. Ostwald 262.
 Kullik 627.
 Kupffer 790.
 Kurland, J. s. H. R. Licht-
 field 358.
 Kurtz s. Levy 305.
 Kurtzahn, G. 846, 847, 875,
 894.
 — G. s. H. Wieland 838.
 Kurtzsch 16.
 Kussmaul 36, 46, 583, 595.
 — u. Maier 20, 110, 111, 112.
 Kussnetzowsky 305, 336.
 Kutschera-Aichbergen 305,
 667, 719.
 Kylin 23, 25, 187, 236, 237,
 244, 254, 261, 289.
 — s. Bennhold 183.
 Kyriakis 185, 222, 226, 235.
 — s. Ypsilanti 187.

 Laache, S. 16, 96.
 Labbée u. Boulin 548.
 Lacassagne 818.
 Lachenicht s. Gertler 184.
 Laennec 23, 44, 79, 120, 121.
 Lafforgue 407, 448.
 Laflotte s. André-Thomas 400.
 Lafontaine 38.
 — s. Lérique 4.
 Lakner 627.
 Lamb, A. R. 879, 880, 881,
 882.
 — A. R. s. J. G. Halpin 828.
 — A. R. s. P. H. Phillips 834.
 — A. R., P. H. Phillips, E. B.
 Hart u. G. Bohstedt 830.
 Lamers 248.
 Lampert 23, 113.
 Lancelin 407.
 Lancisi 16, 88.
 Lande 87.
 Landes 305, 345.
 — G. s. K. Voit 726.
 Landgraf 627, 645.
 — u. Banhazy 627.
 Landois 23, 122.
 Landousy 407, 461.
 Landsberg 583, 584.
 Landsberger 627.
 Landsteiner 261, 278, 483.
 Lang 113, 243, 267.
 — s. Ackland 613.
 — s. K. Dirr 261.
 — s. Stuber 25.
 — K. 867, 871, 880, 898.
 — K. s. B. Stuber 837.

 Lange 407, 417, 493, 503, 510,
 511, 552.
 — de 407, 457.
 Langen, de 408, 442.
 Langendorf u. Pick 305.
 Langendorff 326.
 Langer 305, 318, 319, 321.
 Langhans 408, 448.
 Langlais, M. 849, 850, 851,
 853, 865, 868, 877, 909.
 — M. s. M. Gaud 827.
 Langley 4, 39.
 Lantouejoul 627.
 Lantz, E. M. 841, 851, 867,
 887, 891, 892, 893, 895.
 — E. M. s. M. C. Smith 836.
 — E. M. u. M. C. Smith 830.
 Lanz 348.
 — s. Gruber 302.
 Laquerrière 461, 465.
 — s. Paiseau 410.
 Laqueur 72, 73, 552, 627.
 — s. Magnus 13.
 Larizza 242, 249.
 Larrivé 502.
 — s. Durand 403.
 Larnelle u. Massion 408, 523.
 Latschenberger u. de Ahna
 4, 39.
 Lauber 670.
 Laubry 502, 503.
 — u. Foy 408.
 — Walsler u. Deglande 305.
 Laudat 242, 247.
 Laurent 408, 448, 449.
 — J. u. H. M. Sinclair 357,
 360, 395.
 Lautenschläger 628.
 Lauterbach 305, 332, 333.
 Laveran 20, 98.
 Lavergne, de, Kissel u. Simo-
 nin 408, 466.
 Lawder, de 552.
 Lawetzky 139, 178.
 Lawrence 560, 564.
 — R. D. 548.
 — u. Archer 548, 560, 565.
 — u. Graham 564.
 — Millman, Pilkington 583,
 584.
 Lazarovits 305.
 Lazzaro 725, 787.
 Leake, C. D. 873, 880.
 — C. D., A. H. Dulmes, D. N.
 Treweek u. A. S. Loeven-
 hart 830.
 Leary 305.
 Lebermann 243, 251.
 Lebert 8, 16.
 Le Blanc 12, 40, 74.
 Le Blayle 408, 503.
 Lebon 408, 447.
 Lecène 804.
 Leclerc, E. 844.
 — E. s. G. Batta 823.
 Lee, H. S. 830.

 Lehmann 617, 628, 654, 657,
 658, 662.
 — s. Atzler 297.
 — s. Parade 307.
 — s. Wilkinson 641.
 — s. Zuntz 6.
 — J. u. H. E. Nielsen 358,
 360, 366, 393.
 Lehmke 96.
 — s. Eppinger 19.
 Lehdorff 305.
 Lehr 628.
 Leibkind 45, 79.
 — s. Prettin 6, 15.
 Leichtenstern 4, 6, 10, 42, 57.
 Leimdörfer s. Porges 9.
 Leinati, L. 831, 902.
 Leiner 483.
 Leins, F. 358.
 Leiser s. Altshuler 546, 556.
 Le Mee s. Worms 641, 643.
 Lemierre 408, 503.
 Lemke 20, 117.
 Lemmen 185, 230, 232, 233,
 235, 236.
 — s. Bock 184.
 Lemmert 628.
 Lenander 330.
 Lénart 76, 95.
 Lenart 628, 662.
 Lengemann 23, 123.
 Lenhart 628, 676.
 Lentz 139, 141, 144, 145, 151,
 152, 153, 154, 156, 157,
 159, 171, 172, 178, 179,
 180.
 Leong, P. C. 352, 363, 364,
 365, 376, 377, 378, 379,
 381.
 — s. A. Abdel-Salaam 351.
 — s. L. J. Harris 352.
 Lepehne 305, 344.
 Lepeschkin 305.
 Lépin 370.
 — s. Lévaditi 408.
 — Mollaret u. Kreis 408, 516.
 Lequinne 305.
 Lerebouillet s. Baudoin 401,
 470.
 Léri u. Lièvre 408, 503, 536.
 Lérique 335.
 — u. Fontaine 305.
 — u. Lafontaine 4, 38.
 Leschke, F. 4, 8, 628.
 Lesné u. Boquien 408, 509,
 521, 536, 539.
 Lesure 256.
 — s. Loeper 244.
 Leszler u. Pauliczky 261, 291.
 Leubner 628.
 Leuthardt 198, 208, 236.
 — s. Wuhrmann 187.
 Lévaditi 423, 474, 475, 480,
 483, 517, 536, 541.
 — Harvier u. Nicolau 408,
 536.

- Lévaditi u. Lépine 408.
 Levene, Wheatley u. Matthews 305.
 Leverton, R. M. 847, 885.
 — R. M. s. M. C. Smith 836.
 Levezey s. Wood 312.
 Levine 305, 323, 345, 771.
 — s. Glendy 301.
 — V. 725.
 Lewis s. Ham 302.
 Levitt, Abel u. Castiglia 549, 560, 571.
 Levy 98, 305.
 — s. Barach 298.
 — s. Boas 305.
 — s. Hanot 19.
 — Bruenn u. Kurtz 305.
 — u. Turner 628.
 Lévy-Decker 435.
 — s. Baldenweck 401.
 Lewin 139, 142, 143, 144, 145, 181.
 Lewine 784.
 Lewinski 408, 448.
 Lewis 37, 305, 316, 317, 340, 474.
 — s. Flexner 404.
 — s. Knipping 4, 11, 25.
 — Pickering u. Rothschild 305, 334.
 — F. T. 305.
 Lewy 628.
 — F. H. 358, 395, 396.
 Leyden, E. 23.
 Leyton 552.
 Lezius 305.
 Lian u. Calcena 628.
 Liang, Tse-Yen u. Sin-Wai Wu 261, 293.
 Libin u. Holzmann 628.
 Lichtenberg 408, 437, 461.
 Lichtenstein 408, 504.
 Lichtermann, J. s. H. R. Lichtfield 358.
 Lichtfield, H. R., J. Lichtermann, J. Knoll u. J. Kurland 358.
 Lichtheim 4, 8, 10, 20, 32, 40, 56, 57.
 Lichtwitz 583.
 Liebau 628.
 Liebermeister, G. 23, 117, 118.
 Lieberson s. Feinstein 301.
 Liebich, H. 379.
 — H. s. H. Schroeder 356.
 Liechti 305, 331.
 Liesegang 185, 234.
 Lièvre 147, 503, 536.
 — s. Huber 139.
 — s. Léri 408.
 Light 364, 377.
 — s. R. F. Schultz 354.
 Lignac 728.
 — G. O. E. 725.
 Lilie s. Armstrong 400.
 Liljstrand s. Krogh 11.
 Lilleengen, K. 831, 890.
 Limbourg 306.
 Linck 628.
 Lincke 628.
 Lindberg 408, 468, 541, 542.
 Linden, zur 95.
 Lindhardt 12, 37, 66, 115.
 — s. Krogh 4, 11.
 Lindsay, Rice, Selinger u. Mish 549, 575.
 Lindvall 98.
 Lingg s. Wilson 641.
 Linkner 628.
 Linneweh 579, 580.
 — u. Eitel 560, 577.
 — u. Marga Eitel 549.
 Linstow 408.
 Lintz 628.
 Lionct 23, 124.
 Lipmann, F. 831, 848, 873, 874, 896.
 Lipschitz, M. A., van R. Potter u. C. A. Elvehjem 353.
 Litten 23, 30, 32, 77, 120, 121, 124.
 — s. Cohnheim 2.
 Litzka, G. 831, 899.
 Livierato u. Simoneto 408, 503.
 Ljungdahl, Mate 4, 16, 23, 30, 84, 89, 90, 91, 95, 117, 118, 119.
 Llopart 13, 72.
 Lloyd s. Wrinch 262.
 Locascio 628.
 Lochte 8, 49.
 Lockemann 139, 140, 142, 146, 147, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 158, 160, 161, 162, 164, 165, 167, 168, 169, 170, 172, 173, 175, 176, 178, 179, 181.
 — u. Boecker 140.
 — — u. v. Bülow 140, 150, 156, 160, 172, 180.
 Lockmann 628.
 Lockwood, H. C. 831.
 Loeb 87, 252.
 — s. Atchley 242.
 Loebel, R. O. 831, 874.
 Löffler 408, 499, 628, 651.
 — u. Harndt 628.
 Löhr 4, 37, 40, 628.
 Loeper 87.
 — Garcin u. Lesure 244, 256.
 Loeschke 4, 6, 15, 29, 38, 42, 44, 76, 78.
 Lötzt 628.
 Loevenhart, A. S. 873.
 — A. S. s. J. H. Kastle 830.
 — A. S. s. C. D. Leake 830.
 Loew, O. 831, 872, 895.
 Loewe, S. 831, 888.
 — S. u. H. Salfeld 831.
 Löwenberg u. Joel 583, 584.
 Loewenstein 408, 461, 462.
 Löwenstein 117.
 Loewi, O. 13, 73.
 Löwi 4, 26.
 Loewy 32, 35, 65.
 — A. 4, 12.
 Löwy u. Schrötter 4.
 Logel 295.
 — s. K. Dirr 261.
 Lohmann, K. 831, 874.
 — K. u. Ph. Schuster 355.
 Lombard 408, 468.
 Lommel 6, 15, 45, 79.
 Long, D. M. de 826.
 Longo 185, 227.
 Longvell u. Ravin 549.
 Looney u. Glass 560.
 Loos 628.
 Lopes Albo 408, 504.
 Loratt s. Evans 301.
 Lossie 259.
 — s. Schmitt 246.
 Lottrup, M. C. 553.
 Lotze 306.
 — H. 20, 101.
 — H. u. Thaddea 20, 99.
 — u. Thaddea 628.
 Lovelock s. Ralli 549, 560.
 Lowater, F. u. M. M. Murray 831.
 Lowe 628.
 — J. T. 893.
 — J. T. s. H. M. Hauck 829.
 Lowell 628.
 Lowrie 628.
 Loyet 844.
 Lu, G. D. s. B. S. Platt 356.
 Lubarsch 16, 20, 23, 87, 96, 103, 105, 112, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 122, 123, 628, 651, 652.
 Lublin 306, 344.
 Lucadon, v. s. Büchner 299.
 Luckner, H. 358, 393.
 Ludwig 306.
 — u. Cyon 4, 39.
 Lueg u. Höfer 306.
 Lührig 846.
 Lüscher 629.
 Lueth 320.
 Lüttke, L. 831, 895.
 Luft 306, 324.
 Luger, Weis-Ostborn u. Ehren-
 teil 185, 188.
 Lukes s. Friedmann 620.
 Lukjanow 332.
 Lukowski 629.
 Lüksch 408, 535.
 Lumbsden, J. 4, 6, 35, 46.
 Lundsgaard, Chr. 12, 64, 65, 80.
 — u. Schierbeck 8, 12, 15, 67.
 — u. van Slyke 12, 66.
 Luniatzschek 629.
 Lusena 629, 657.
 Lusignani, G. s. P. Mascherpa 832.

- Lust u. Spanier 629.
Lutembacher 318.
Luten 306.
Luther 480.
— s. Aycock 401.
Luy, P. 893, 901.
— P. u. E. Thormählen 831.
Lynch s. E. P. Joslin 548.
Lyons s. Rickert 634.
- Ma, Y. C. 850.
— Y. C. s. G. Montelius 833.
Maar, de s. Meyler 549.
MacCallum u. Taylor 306.
MacDonald 395, 396.
MacFarlane 272.
Machle, W. F. 831, 843, 877, 902, 905.
— W. F. u. K. Kitzmiller 831.
— W. F. u. E. W. Scott 831.
— W. F., F. Thamann, K. Kitzmiller u. J. Cholak 831.
MacKay s. Buttler 241.
— s. Sherill 550.
Mackenzie 88, 95, 134, 629.
— s. McPhedran 17, 25.
Mackie 629.
Mackuth 306.
MacLeod 629.
Macleod, J. J. K. 261, 280.
MacNairspott s. Blumberg 245.
Macy 376.
— s. Dondson 352.
— J. G. s. L. Reynolds 835.
Mader 408, 460, 467.
Magath 291.
— s. Mann 261.
Mage, J. 844.
— J. u. G. Batta 831.
Magenta, M. A. 831 848.
Mager 123.
— s. K. Felix 261.
— s. Hegler 23.
— u. Moncorps 20, 109.
Maggesi 408, 504.
Magnus u. Laqueur 13, 72, 73.
Magnusson 408, 458, 511.
Magyar, J. 355.
Mahaim 319.
Mahler 408, 442.
Mahlo 355.
Maier 110, 111, 112.
— s. Kussmaul 20.
— -Weinertsgrün 549, 571.
Maillet 443.
— s. Nobécourt 409.
Maine 556.
Mainzer u. Josephtal 306.
Maire u. Bloch 408, 503.
Makitra u. Tyndel 185, 204, 205, 206, 207.
Malan, A. J. 875, 888, 892, 893.
- Malan, A. J. s. P. J. du Toit 838.
Maletz 846.
Mall 4, 40, 306, 315.
Mallinckrodt-Haupt, A. St. v. 353, 362.
Mancke u. Sommer 185.
Mandière 408, 448.
Mandiwal 629.
Mandl 20, 23, 107, 306.
Manegold, O. s. C. Dammann 825.
Mann 8, 47.
— u. Magath 261, 291.
Marack 261.
Marani 204, 205, 206, 212.
— s. Nannini 185.
Marble 324, 579.
— s. E. P. Joslin 548.
— s. Root 549.
— A. 549.
Marburg u. Krebs 261, 277.
Marchal s. Konvilsky 304.
Marchand 16, 23, 87, 98, 408, 448.
Marconi, S. 831, 880, 882, 890.
Marcou 448.
— s. Cassoute 402.
Marcovitch, S. 831, 852, 868, 872, 900, 902, 904, 910, 914.
— S., G. A. Shuey u. W. W. Stanley 831.
— S. u. W. W. Stanley 831.
Marcovici s. Porges 9.
Margaria s. Brinkmann 243.
Margolin, M. 549, 575.
Margulis 408, 426, 504.
Marinescu 370.
Mariat u. Harland 242, 248.
Markwalder u. Starling 306, 326.
Marpmann 832, 872.
— Marrack 243, 252, 278.
— J. u. H. F. Höllering 353, 365.
Marsh s. Drinker 547.
Marshall s. Neuhausen 4, 26.
Marshalli 320.
Martin 87, 204, 206, 208, 306, 316, 317, 423, 504.
— s. Carrière 184.
— s. Chalier 402.
— u. Delaunay 409, 429.
— u. Medenhall 16.
— s. Koch 410.
— B. 16, 23, 119.
— J. H. 879.
— J. H. s. G. D. Buchner 824.
— R. W. 355.
Martineck 130.
— u. Kühne 25, 126, 134.
Martinelli 409, 528.
Martini 115.
Martiny 629.
Marx, J. 832, 912.
- Mas 435.
— s. Enzière 403.
Masaki, T. 853.
— T. u. K. Mimura 832.
Maschbitz u. Urjewa 245, 258.
Mase 409, 504.
Mascherpa, P. u. G. Lusignani 832.
Massary 525.
— u. Tockmann 409.
Massion 523.
— s. Laruelle 408.
Massobrio u. Michaelis 185, 211, 212, 215, 216, 217, 235.
Massot 503.
— s. Pelle 410.
Master 306, 342, 344.
— Dack u. Jaffe 306, 342.
— u. Jaffe 306.
Masuelli, L. s. A. Costa 355.
Masugi 110.
— u. Sato 20, 103.
Matèphy 261, 294.
Mathè 629.
Mathews, A. P. 261, 291.
Mathon 409, 522.
Matossi 409, 447, 496.
Matsubara 629.
Matsugi 664.
Matsumote s. Fukushima 404.
Matthes 32, 37, 95, 110, 112, 134, 140, 143, 144, 173.
— u. Hochrein 4.
— M. 16, 20, 25.
Matthews s. Levenc 305.
Mattier s. Wearn 311.
Mattos, de 409, 503.
Mauenc, E. 832, 881.
Mauriac 409, 503, 504.
Mautner u. Pick 4, 40.
Maxwell 257, 258, 259, 552.
— s. Bischoff 547.
— u. Bischoff 245, 556.
May 769, 867, 871, 899.
— F. s. F. Hoff 829.
— R. s. K. Kraft 830.
— W. 832.
— W. u. E. Schwartz 832.
Mayer 185, 188.
— s. K. Dirr 261.
— E. 629.
— O. 629.
— -Bierast-Schilling 695.
Maynard, L. A. 881, 912.
— L. A. s. G. Ellis 826.
— L. A. s. C. Tolle 838.
Mayo 629.
— Ch. H. 643.
Mayrhofer 629, 650.
— A. 832, 867, 868.
— A., C. Schneider u. A. Wasitzky 832.
— A. u. A. Wasitzky 832.
— A., A. Wasitzky u. W. Korn 832.

- Mazé, P. 832, 902.
 McCaughey, W. J. 865.
 — W. J. u. W. H. Fry 832.
 McClure, F. J. 832, 841, 880, 891, 892.
 — F. J. u. H. H. Mitchell 832.
 McCollum, E. V. 360, 841, 851, 878, 883, 887, 902, 903.
 — E. V. s. H. J. Prebluda 353.
 — E. V. s. G. R. Sharpless 836.
 — E. V., N. Simmonds, J. E. Becker u. R. W. Bunting 832.
 McCormick, W. J. 358.
 McCowen, G. R. u. H. B. Parker 725.
 McCullagh 549, 560.
 McDowell 728.
 — E. C. u. M. N. Richter 725.
 McIntire, W. H. 910.
 — W. H., W. M. Shaw u. B. Robinson 831.
 McIntosh 728, 850.
 — J. 725.
 — s. G. Montelius 833.
 McKay, F. S. 832, 841, 848, 849, 850, 853, 853.
 — F. S. s. G. V. Black 823.
 — F. S. u. G. V. Black 832.
 — F. S. s. H. T. Dean 826.
 McLachlon 252.
 — s. Boyd 242.
 McMillian s. Wood 312.
 McNally, W. D. 832, 846, 847.
 McRobert, G. R. s. H. E. Shortt 836.
 Meakins 6, 15, 81.
 — J. u. H. W. Davies 12, 13, 63, 74.
 Meckel 319.
 Medenhall s. Martin 16.
 Medlar 306.
 Medvei 193, 199, 200, 201, 209, 210, 211, 213, 215, 218, 220, 221, 235, 236, 237.
 — s. Weltmann 187, 262.
 Meeh 12, 23, 67, 122.
 Meeressmann 409, 504.
 Meerwein 140, 172.
 Meesen 4, 41, 306, 323, 334.
 Meeskins 46.
 Mehlin, H. 20, 96.
 Meier 62, 63, 64, 701, 718.
 — s. Hochrein 3.
 — s. Straub 12.
 — Kl. s. Gollwitzer 3.
 Meiklejohn, A. P. 353, 360, 366, 367.
 Meinzigen 349.
 — s. Zimmermann 312.
 Meisner 832, 865, 905.
 Meisser 629.
 — u. Gardner 629.
 — s. E. C. Rosenow 635, 655.
 Mela 629, 657.
 Melchior 629.
 Meldrum u. Roughten 243.
 Mellon 429.
 Melocchi, R. 832.
 Memmesheimer 629.
 — u. Schmidhuber 629, 657.
 Mendel 383.
 — s. Hubbel 548.
 — L. B. 902.
 — L. B. s. T. B. Osborne 833.
 Mendez s. Chavez 300.
 Mendlowitz, Sauer u. Gross 306.
 Menicanti 4, 8, 32.
 Menkal s. Jamin 303.
 Mentl 630.
 Mentzel, Paul 25.
 Menzani, C. 862.
 — C. s. P. Bardelli 823.
 Merck 384.
 Merdinger, O. 358.
 Merkel 23, 123, 124, 319.
 Merson 504.
 — s. Tscherkassow 412.
 Méry u. Barbonnaix 13.
 Messina 244, 254.
 Mester 630.
 Mestrallet 502.
 — s. Durand 403.
 Mestrezat 185, 230.
 Metz 20, 111.
 Metzger, J. s. F. Costle 356.
 Meyenburg, H. v. 20, 97.
 — v. 730.
 Meyer 140, 466.
 — s. Cain 402.
 — A. 355, 358, 393, 396, 630.
 — A. W. 23, 111, 121.
 — E. 630.
 — O. 630, 649.
 — Selma 142, 147.
 — W. 630, 684, 685, 690, 691.
 — s. Euler 619, 684.
 — u. Schönfeld 630.
 — Betz 140, 147.
 — Bisch 243, 250, 583, 586.
 — u. Bock 243, 250.
 — u. Thyssen 243, 250.
 — u. Wohlenberg 243, 250.
 Meyerhof, O. 832, 874.
 Meyler u. de Maar 549, 560.
 Michaelis 211, 212, 215, 216, 217, 235.
 Michaëlis, L. 833.
 Michaelsohn, A. 8, 47, 50.
 Michaud 792.
 Michaux 447.
 — s. Fiessinger 404.
 Michels 306, 343.
 Midana u. Vercellino 409, 541.
 Mies 4, 36.
 Miescher 4, 35.
 — F. 261, 265.
 — u. Kossel 554.
 Milbradt 109, 198.
 Milew 306.
 Miller 87, 338, 630, 643, 905.
 — s. Smith 310.
 — B. F. 833.
 Millman 583, 584.
 Milton 630.
 Mimura 853.
 — K. s. T. Masaki 832.
 Minet 535.
 Minkowski 4, 40, 445, 446, 583.
 Minot 396, 731, 733.
 — s. Dewis 2, 26.
 — G. R. u. R. Isaacs 725.
 Minz, B. 356.
 Misch 630.
 Mish s. Lindsay 549, 575.
 Mislovich 630.
 Misske 318.
 Mitchell 429, 880, 891, 892, 902.
 — s. Frachsler 412.
 — H. H. s. F. J. McClure 832.
 — H. S. u. L. Schmidt 833.
 Miura 9, 50.
 Mobitz 9, 12, 16, 64, 88, 89, 90, 91.
 Modell s. Gold 301.
 Modrakowski 13, 72, 73.
 Möhring 630.
 Möller 15, 23, 81, 113, 116, 120.
 Möller, P. Flemming 833, 841, 854, 909, 912.
 — u. Sk. V. Gudjonsson 833.
 Mönckeberg 306, 315, 336.
 — J. G. v. 9, 16, 20, 47, 48, 49, 50, 84, 85, 87, 89, 90, 91, 95, 110, 111, 112, 117.
 — J. G. s. Th. Groedel 8.
 Moere 453, 522.
 — s. van Bogaert 401.
 Moeschlin, Sven 723.
 Mohr 48.
 Moissan, H. 883.
 Molfese 251.
 — s. Cipriano 242.
 Molinari s. Guglielmini 405, 448.
 Moll 262, 291.
 Mollaret 409, 503, 516, 541.
 — u. Kreis 409.
 — s. Lépine 408.
 Moller, Eggert u. Thomsen 549.
 Mollier 307, 314, 682.
 Mollin s. Rückert 309.
 Molnar 409, 504.
 Molnár 256.
 — s. Elek 244.
 Moncorps 109, 630.
 — s. Mager 20.

- Moneriff s. Knipping 4, 11, 25.
 Monedjikowa 504.
 — s. Koch 410.
 Moniatte 514.
 — s. Hanns 406.
 Monod 526.
 Montelius, G. 850.
 — G., McIntosh u. Y. C. Ma 833.
 Montgomery 409.
 Montmollin 630.
 Moore, M. B. 549.
 Mooser 516.
 Moraczewski, W. v. 833, 874.
 Moral 630.
 Morawitz 20, 23, 105, 113, 291, 307, 327, 328, 333, 342, 344, 349, 630, 736.
 — u. Rehn 262.
 — u. Bogendorfer 630.
 — u. Schön 630.
 — P. 725.
 Morell, Th. 353, 360.
 Morelli 87.
 Moretti 409, 504.
 Morgagni 24.
 Morgenroth 630, 651, 652.
 — u. Abraham 630.
 — Biberstein u. Schnitzer 630.
 — Schnitzer u. Berger 630.
 Morichini 833, 840, 868.
 Morin 508.
 — s. Bernard 401.
 Moritz 40.
 — s. Beck 298.
 — s. Hudson 303.
 — Hudson u. Orgain 307.
 — u. Tabora 4.
 Moro 464.
 — u. Keller 20, 100.
 — s. G. Pavan 549.
 Morquio 409, 529.
 Morse, H. H. 833, 909.
 Morsien, de u. Steinmann 409.
 Morsier, de 523.
 — s. Gautier 404.
 Mortensen 307.
 Moruzzi, G. 833.
 Moschcowitz, F. 17, 95.
 Moschcowski 95.
 Mosenthal 549, 575.
 Moser 630, 719.
 Most 630, 676.
 Motloch s. Rimpl 634.
 Moure u. Delinotte 409, 470.
 Mozer 307.
 — s. Bickel 298.
 Muckenfuß, A. M. 353, 363.
 Mühlbacher 9.
 Muehlberger, C. W. 833, 847.
 Müllenweber 307, 350.
 Müller 110, 185, 188, 218, 313, 409, 501, 630, 697, 698.
 — A. 499.
 Müller, C. 4.
 — C. F. 671.
 — F. v. 630.
 — F. v. s. Stoll 639.
 — Fr. v. 4, 17, 86, 88, 96.
 — Heinrich 4.
 — Hermann 9, 49.
 — K. L. 24, 121.
 — L. 20.
 — L. R. 4, 40.
 — O. 4, 12, 17, 63.
 — O. u. Blanel 4.
 — O. u. Hölscher 4, 40.
 — Otfried 9.
 — P. 20.
 — R. 630, 631.
 — W. 20.
 Muench 631.
 Münch 631.
 Mündel 262, 294.
 Müntze, v. 9, 47.
 Münzer 17, 86.
 Muijden, van u. Scherf 307.
 Mulinos 36.
 Munk 307.
 Munoz, J. M. 833, 852, 867, 901.
 Munsell, H. E. 353, 380.
 — H. E. s. E. Daniel 351.
 Munter s. Schnitzer 636, 652.
 Muntsch 13, 20, 72, 74, 97.
 Murphy 631.
 Murray, M. M. 833, 869, 877, 878.
 — M. M. s. J. H. Bowes 824.
 — M. M. s. F. Lowater 831.
 Muschenbroeck, v. 24, 123.
 Musser u. Barton 307.
 Myer, Solis-Cohen 631.
 Myers 12, 67.
 Nadler 307, 549, 559.
 Naegeli 124, 185, 195, 409, 497, 583, 585, 607, 727, 733, 737, 749, 755, 757, 761, 767, 769, 770, 774, 777, 778, 781, 783, 784, 785, 786, 795, 804, 811.
 — s. Jahn 23.
 — O. 725.
 Närvänen, R. s. L. Kalaja 357.
 Nagel, W. 358, 396.
 Nager 631.
 Nahmmacher 631.
 Nakame 541.
 Nakamura 631.
 Nakano, T. 833, 853.
 Nakuzowa 541.
 Nan, S. S. 377.
 — S. S. s. M. Kasahara 352.
 Nannini u. Narani 185, 204, 205, 206, 212.
 Nassau 229, 230.
 — s. Dissmann 184.
 Nasse 871.
 — O. 833.
 Nasso 409.
 Nathan 20.
 Nathanson 307, 323.
 — s. Stuber 243.
 Naunyn 583.
 Nauta 749, 753.
 — s. Snellen 310.
 — J. A. s. J. F. Touw 726.
 Nayar, A. S. M. s. H. E. Shorrt 836.
 Neale u. Withfield 20, 110.
 Nechat 107.
 Neddersen 24, 117, 120.
 Nee, Mc 122.
 Neergaard, K. v. 4, 6, 15, 37, 38, 42, 77.
 — K. v. u. Wirtz 15, 82.
 Neergard 631, 718.
 Nehrkorn 136.
 — s. Weicker 26, 641.
 Nelson 561.
 — V. E. 875, 881.
 — V. E. s. H. E. Biester 823.
 — V. E. s. D. A. Greenwood 828.
 — V. E. s. C. A. Kempf 830.
 Nemecek, A. 358.
 Neporojny u. Jakimoff 24, 124.
 Néret 139, 147.
 Neswijsky u. Goldfelder 631.
 Netousek 631.
 Netter 409, 502, 503, 631.
 Neuberger 140, 169, 170.
 Neubürger 307, 347, 348.
 Neuda 4, 24, 32, 113.
 — P. 9.
 Neugebauer 307.
 Neudhardt u. Kirchner 631, 703.
 — u. Thierschmann 631.
 Neufeld 631.
 Neuhaus s. Domagk 618.
 Neuhausen u. Marshall 4, 26.
 Neuhoff u. Rabinowitch 549, 560.
 Neukirch s. Rona 583, 595.
 Neumann 409, 464, 465, 631.
 — H. 358, 371.
 Neumeister 24, 117.
 Neuweiler 213.
 — W. 353, 372, 375, 381, 387.
 Neuwirt 631.
 Newson s. Jones 625.
 Ni, T. G. 833.
 Nicholls s. Staynsby 638.
 Nickamin 409, 428.
 Nickel 631.
 — u. Hufford 631.
 — s. E. C. Rosenow 635.
 Nicklés, J. 833, 870.
 Nicol, K. 833, 907.
 Nicolau 409, 536.
 — s. Lévaditi 408.

- Nicolle-Mounier 631.
 Nicolson s. Appelbaum 297.
 Nidergang 631.
 Nieberle, K. 20, 102, 110.
 Niedeggen 204.
 — s. Gohr 184.
 Nieden 115.
 Nielsen 729.
 — H. E. 360, 366, 393.
 — s. J. Lehmann 358.
 — J. 725.
 Niemann s. Bergmann 261.
 Nieuwenhuizen, van u. Hartog 307.
 — van u. de Waard 307.
 Nieuwenhuis 749, 753.
 — G. s. J. F. Touw 726.
 Nikulenko, N. M. s. E. M. Tareev 726.
 Nixdorf, H. 833, 890, 896.
 Nixon 631.
 Nobécourt u. Babonneix 409.
 — u. Maillet 409, 443.
 Nobel 20, 107.
 Nodine 631.
 Noël, P. s. A. Clerc 2.
 Nagonchi 244, 254, 255.
 Nonnenbruch 262, 292.
 — u. Bogendorfer 262.
 Noorden-Isaac, v. 583.
 Nordenfelt 307.
 Nordenson, N. G. 725.
 — N. G. s. Ahlberg 723.
 Nordmann 307.
 Nordwall 409, 504.
 Nothmann 244, 255.
 — s. Böger 244.
 Nothnagel 4, 40.
 Novitzky 631.
 Novo s. Degewop 566.
 Nuthall 631.
 Nye 249.
 — s. Jones 242.
- O**berndorfer 17, 20, 96, 116, 117.
 — S. 24.
 Obernier 52.
 Oberst 242.
 Ochoa, S. u. R. A. PETERS 353, 360, 363, 396.
 Odermatt 4, 39.
 Oefelein, F. 358, 371, 631.
 Oehler 115.
 Öhnell, H. 887, 890, 900.
 — G. Westin u. A. Hjärke 833.
 Oehrli, H. A. 871.
 — H. A. s. R. Feissly 826.
 Oeller 112, 549, 560, 561, 632, 651.
 Oesterreicher 535.
 Oettinger 307.
 Ofterdal s. E. C. Rosenow 635.
 Ogait s. Bachmann 138.
 Ohlshausen 124.
- Ohm 428.
 Okell 632, 662.
 Okkels 95.
 Okuba, E. s. T. Hosoi 829.
 Oliver 728.
 — S. u. B. Katzmann 725.
 Olmer 409, 514.
 Olmstädt 632.
 Olphüs 87.
 Olshausen 24.
 Oltert 248.
 Ono, N. 833, 903.
 Openchowski 4, 32.
 Opitz 307, 339, 340, 409, 442.
 — s. Burton 2.
 — u. Tilmann 307, 331.
 Oppenheimer s. Gross 302.
 Opper 632, 644.
 Oppitz 115.
 Orcutt u. Howe 262, 278.
 Orgain s. Moritz 307.
 Orgáz, J. 20, 88.
 Orgler 632.
 Orliansky 307, 336.
 Ornstein 307.
 Ørskow 258.
 — s. Henriques 245.
 Orsós 15, 78.
 Orth 4, 40.
 — J. 9.
 Ortion 632.
 Osaki 632.
 Osborne 383.
 — T. B. 266, 902.
 — s. H. B. Vickery 262.
 — T. B. u. L. B. Mendel 833.
 Oseki 409, 458.
 Osgood 754, 784.
 — E. E. u. W. C. Hunter 726.
 Osler 17.
 Ost, H. 833.
 Osten-Sacken, v. d. 632.
 Oster 95.
 Ostwald 262, 268.
 — u. Kuhn 262, 270.
 Ott 632.
 — M. 9, 50.
 Otto 170, 632.
 — s. Fortner 139.
 — H. 372, 391, 396.
 — H. s. A. Hildebrandt 352, 357.
 — u. F. Rühmekorb 353, 362, 364.
 Ottolenghi 632.
 Ottsen 185, 210, 211.
 Owen s. Thompson 5.
 Oxenius 632.
- Pachaly, W. 833, 886.
 Pache 502.
 — s. Georgi 404.
 Pachur s. Behrens 245.
 Packer 316.
 Paddock 409, 529.
- Padilla u. Cossio 307.
 Padit, C. G. s. H. E. Shortt 836.
 Pässler 632, 644, 645, 646, 648, 683, 692, 693, 706, 707, 708, 721.
 Pagano 4, 39.
 Pagés, C. 848.
 — C. s. Arthus, M. 822.
 Paget 905.
 Pagniez 409, 503.
 Paillas 503.
 — s. Roger 410.
 Paine 95.
 — s. Poynton 633.
 Paiseau 410, 443.
 — u. Greene 410, 523.
 — u. Laquerrière 410, 461, 465.
 Pal 4, 40, 307, 334.
 Palazzi 632.
 Palmer 252, 307.
 — s. Atchley 242.
 — u. Carr 632.
 Palmieri, M. L. 395.
 — s. G. R. Cowgill 355.
 Paltauf 9.
 Pankow 17, 86.
 Papp, v. s. Eppinger 7.
 Pappenheim 102.
 — s. v. Glahn 19.
 Parade 307, 318, 319, 320, 322, 327, 330, 331, 332, 333, 334, 336, 337, 340, 342, 343, 345, 346, 632, 710, 711.
 — s. Böger 299.
 — s. K. Gutzeit 613.
 — u. Lehmann 307.
 — s. Stepp 310.
 — u. Stepp 308.
 Paraskevas, Th. 262, 280.
 Pardee 308, 345.
 — s. Bell 298.
 — u. Price 308.
 Pariety s. Achard 244.
 Paris u. Steme 5.
 Parker 805.
 — H. B. s. G. R. McCowen 725.
 Parkinson u. Bedford 308, 322, 324, 339, 345.
 Parsonett u. Hyman 308, 342, 350.
 Parsons 669.
 — H. T. 882, 879, 887, 891, 895.
 — H. T. s. H. M. Hauck 829.
 — Smith 632.
 Parthos-Bernath 632.
 Partsch 633, 644, 691, 692.
 Paschkis 633.
 Passow 633.
 Pasteur, Vallery-Radot u. Blamoutier 20, 109.
 Paul 140, 147, 504.
 — s. v. Doleschall 403.

- Paul u. Roth 20, 109.
 Paula 196, 204, 205, 206, 207.
 — s. Weltmann 187.
 Pauli 188.
 — u. Valkó 185, 234.
 — Ph. A. 20, 98.
 Pauliczky 291.
 — s. Leszler 261.
 Paulus 633.
 Pautrier u. Simon 410, 466.
 Pavan, G. u. Moro 549.
 Pavlinoff 98.
 Pavlovic, R. A. 881, 892.
 — R. A. u. S. B. Bogdanovic 833.
 — R. A. u. D. M. Tihomirov 833.
 Payr 633.
 — E. 24, 122.
 Payre 255.
 — s. Saniè 245.
 Peabody 65.
 Pearce 4, 39.
 Peck 633.
 Pedersen, K. O. u. Waldenström 262, 277.
 — P. O. 833, 853.
 Peel 308.
 Peirce s. Pemberton 633.
 Pelger 805.
 Pelle u. Massot 410, 503.
 Pellegrini u. Barsini 185, 198, 199, 200, 203, 204, 208, 212, 217, 223, 227, 228, 229, 230, 235, 237, 239.
 Peller 633.
 Pels-Leusden 20, 24, 103, 122.
 Peirce 873, 911.
 — A. W. 834.
 — G. 834.
 Pemberton 633.
 — u. Peirce 633.
 Pembrey u. Allen 12, 63.
 Penati 726, 791.
 Penso 410, 472, 499, 501.
 Percy 91, 96.
 Perdran 410, 536.
 Peregud 245, 258.
 Pereira 471.
 — s. Bonada 401.
 Perry 308, 336, 343.
 — s. Herapath 302.
 Pescador 88.
 Pesch 633.
 — u. Becker 633, 652.
 Peter 88, 308, 323.
 — A. M. 879.
 — A. M. s. G. D. Buchner 824.
 Peters u. Barr 9, 12, 62, 66.
 — R. A. 353, 356, 360, 363, 396, 397, 398.
 — s. S. Ochoa 353.
 — R. H. 360, 363.
 — s. H. W. Kinnersley 352.
 Petit, Jeans-Louis 633, 643.
 Petow 251.
 Petow s. Zondek 243.
 Petri 736.
 — S. 726.
 Petschacher 633.
 Pette 410, 443, 509, 537, 633.
 — H. 358, 396.
 Peyrot 464, 504.
 — s. Gautier 404.
 Pfaff 633.
 Pfaundler, v. 410, 480, 487.
 Pfeifer 778.
 Pfennigberger, R. 842.
 — R. s. F. Hernler 829.
 Pflüger 61, 62, 633, 654, 662.
 Phedran, Mc. u. Mackenzie 17, 25, 88, 95, 134.
 Phillips, P. H. 834, 877, 878, 879, 881, 882, 887, 891, 893, 898, 899, 900, 901, 904.
 — P. H. s. C. Y. Chang 825, 834.
 — P. H., E. H. English u. E. B. Hart 834.
 — P. H. s. R. J. Evans 826.
 — P. H., J. G. Halpin u. E. B. Hart 834.
 — P. H. s. K. Haman 828.
 — P. H. s. E. B. Hart 829, 834.
 — P. H., E. B. Hart u. G. Bohstedt 834.
 — P. H. s. A. R. Lamb 830, 834.
 — P. H., A. R. Lamb, E. B. Hart u. G. Bohstedt 834.
 — P. H. u. F. J. Stare 834.
 — P. H., F. J. Stare u. S. A. Elvehjem 834.
 Philosophow 87.
 Phipps 308.
 Photakis 410, 462, 465.
 Pichler 633.
 Picena 791.
 — J. P. 726.
 Pick 39, 40, 73, 117.
 — s. Baehr 2.
 — s. Kolm 4.
 — s. Langendorf 305.
 — s. Mautner 4.
 Pickering 334.
 — s. Lewis 305.
 Piergili, B. s. O. Gasparrini 827.
 — S. B. 834.
 Pietrusky 846.
 Pietsch 633.
 Pietzsch, Joh. 9, 50.
 Pighini, G. 834, 881.
 Pigulla, W. 834.
 Pilgerstorfer s. Boller 547.
 Pilgersdorfer s. Boller 575.
 Pilgramm 633.
 Pilkington 583, 584.
 Pillai, S. C. 834, 851, 853, 867.
 Pillet 24, 122.
 Pincus 633.
 Pinner 24, 121.
 Pirquet 633, 662.
 — v. 99, 100.
 Platanov 633, 674.
 Platiel s. K. Dirr 261.
 Platt, B. S. u. G. D. Lu 356.
 Platzek 633.
 Plant 95.
 Plenge, K. 20, 98.
 Plesch 328.
 Plentnew 308.
 Plum 784.
 — P. u. S. Thomsen 726.
 Plumier 5, 32.
 Podhradzky 262, 276, 292.
 Podkaminski 15, 79.
 Poidomani 410, 442.
 Polanco 308.
 Polányi 262, 275.
 Polet 633.
 Pollack 36, 46.
 — u. Dolger 549, 560.
 — s. Hess 3, 6.
 Poncet 461, 464.
 Poncher, H. C. 885.
 — H. C. s. J. Schour 835.
 Ponfic 24, 114.
 Pongor 185, 204, 205, 207, 236.
 Popek 410, 531.
 Popowski s. Kolago 407.
 Popper s. Eppinger 300.
 Pordes 633, 661.
 Porges, Leimdörfer u. Marco-
 vici 9.
 Porter 308, 326, 333.
 Portier, P. 898.
 — P. u. M. Duval 834.
 Posselt 13, 17, 20, 24, 25, 69, 89, 90, 95, 96, 116, 134.
 Potain 13, 308, 339.
 Potter, R. van s. M. A. Lip-
 schitz 353.
 Poulton 62, 81.
 — s. Campell 7, 11, 14.
 Poynton u. Paine 633.
 Praeger 633.
 Prager 633.
 Pratt 9.
 — E. F. s. R. J. Williams 354.
 Prausnitz u. Küstner 20, 102, 105.
 Prebil 410, 504.
 Prebluda, H. J. u. E. V. McCollum 353, 360.
 Precht 633, 634, 647, 657.
 Preisz 9, 47, 49.
 Preston, D. W. s. R. A. Knouff 830.
 Preti 634.
 Prettin u. Leibkind 6, 15, 45, 79.
 Pribam 634.

- Price 634, 816.
 — A. E. s. H. A. Shecket 726.
 — N. L. 358, 380, 394.
 — W. A. 834, 872, 892, 903.
 — s. Pardee 308.
 Priesel 634.
 Prodger u. Aymann 308.
 Proell 634, 657.
 Prutz 122.
 Pulewka 140, 165, 168, 176.
 Pulido s. Eggers 403.
 Pulvermacher s. Schnitzer 636.
 Puppe, G. 20, 98.
 Purjesz, B. 878.
 — B., L. Berkessy, Kl. Gönczi u. M. Kovacs-Oskolas 834.
 Purks 308.
 Purper 185, 196, 205, 213, 225, 226.
 Pyke, M. A. 353.
- Quénu 24, 122.
 Quiatkowski 88, 95, 98, 134.
 — s. Wagner 5, 17, 26.
 Quincke 5, 17, 38, 415, 464.
- Raab 308.
 Rabe 308, 330.
 Rabinowitch 556, 560, 569, 571.
 — Foster, Fowler u. Corcoran 549.
 — Fowler u. Bensley 549.
 — — u. Coveovan 549.
 — s. Neuhoff 549, 560.
 Rabinowitz, Shookhoff u. Douglas 308.
 Rabuteau, A. P. A. 834, 840, 847.
 Rach 87.
 Racugno 410, 465.
 Radeloff, H. 909.
 — H. s. G. Bredemann 824.
 Radici 474.
 — s. Frontali 404.
 Radke 308.
 Radnai 308.
 Raestrup 846.
 Raghavachare, T. N. S. s. H. E. Shoott 836.
 Raither 6, 15, 45, 81.
 Ralli, Elame, Harry Fein u. Lovelock 549.
 — Fein u. Lovelock 560.
 Rambaud s. Gibier 621.
 Randall, L. M. u. H. P. Wagener 358, 396.
 Randerath 634.
 Raney u. Abott 308, 350.
 Ranke 5, 15, 38, 77, 104.
 — s. Brömser 299.
- Rankin 410, 503.
 Ranson u. Billingsley 5, 39.
 Ranvier 68.
 — s. Cornil 13.
 Ranzi 24.
 — u. Huber 24, 116, 121.
 Rapisardi 410, 504.
 Rappolt s. Th. Baumann 355.
 Rask-Nielsen, H. C. s. C. Krebs 725.
 Rasmussen, H. W. 394.
 — s. A. Høygaard 357.
 Rathéry 410, 503.
 — u. Vansteenbergh 410, 443, 444.
 Rathery u. de Traverse 561.
 Ratschow 20, 104, 634, 711.
 Rattone 96.
 Rauchfuss 117.
 Ravant u. Darré 410, 536.
 Ravenna s. Andrei 614.
 Ravin s. Longvell 549.
 Ravitch 634.
 Rebel 634.
 Recke, Th. 20.
 Recklinghausen, v. 5, 9, 24, 112, 113, 114, 121.
 Record, P. R. 881.
 — P. R. s. C. H. Kick 830.
 Redecker 100.
 Redisch 550.
 Reed, O. E. 879, 888.
 — O. E. u. C. F. Huffman 834.
 Regnier 316, 317.
 — s. Grant 302.
 Reh 410, 504.
 — s. Kiewe 626.
 Rehder 410, 471.
 Rehfisch 5, 13, 37, 38, 68.
 Rehm 198, 219.
 — s. Seiler 186.
 Reich, F. 358, 371.
 Reichardt 87.
 Reiche 5, 29, 96, 410, 458.
 — F. 20.
 Reichel 185, 262, 295.
 — u. Jordan 634.
 Reichelt, E. 353, 378.
 Reid, E. 834, 868, 875, 878, 906.
 — E. s. R. G. Cheng 825.
 — E. u. R. G. Cheng 834.
 Rein 33, 67, 308, 326, 328, 330, 341, 346.
 — H. 5, 12.
 Reindell s. Delius 300.
 Reinhard 40.
 Reinhardt, E. 5, 15, 32, 81.
 Reinwein 561.
 — s. Heinsen 548, 560, 566.
 Reiter s. Henke 623.
 Rek, L. 835, 893.
 Remlinger 17, 86.
 Resnik 340.
 — s. Keefer 304.
- Reye 115, 634.
 Reyher, P. 353, 358, 372, 387, Reyman 634.
 Reynier 24, 124.
 Reynolds, L. 887, 905.
 — L. K. E. Corrigan, H. S. Hayden, J. G. Macy u. H. A. Hunscher 835.
 Ribbert 726, 727.
 — H. 17, 24, 86, 112, 114, 116.
 Ribbine u. Giroux 17.
 Ricci, E. 835, 852, 853.
 Rice 634.
 — s. Lindsay 549, 575.
 Richardson u. Bowie 549, 560.
 Richet u. Arthus 662.
 — s. Guillin 405.
 Richeta, J. s. E. Coelho 2.
 Richter 24, 120, 308.
 Richter, M. N. s. E. C. McDowell 725.
 Ricker 634, 673.
 Rickert 634, 657.
 — Lyons u. Hadley 634.
 Ricketts 549, 552.
 — s. Jacobs 548, 560.
 Riechen 846.
 Riecke 634.
 Riedel 140, 141, 142, 144, 145, 156, 157, 159, 160.
 Rieder 13, 71, 81, 634.
 Rieger s. Salant 549.
 Ries 634.
 Riesman u. Harris 308.
 — D. u. H. S. Davidson 358, 393.
 Rietschel, H. 358, 370.
 Rietti 727, 784.
 — F. 726.
 Riha 634.
 Rikl 634.
 Riml u. Motloch 634.
 Ring 634.
 Rintelen 308, 323, 634.
 Ripley, L. B. 835, 910.
 Riseman u. Brown 308.
 Riser 467.
 — s. Cestan 402.
 Ristich 410, 504.
 Ritchie 880.
 Ritsert, K. 353, 361, 362, 364, 365, 366, 367, 373, 376, 377, 378.
 Ritter, A. 20, 102.
 Rivalta 17, 87, 134.
 Rivers 516.
 — s. Baird 401.
 — s. Scott 411.
 — u. Scott 410, 515.
 Robb 634, 818.
 — E., E. Mcl. Vahlteich u. M. S. Rose 356.
 — G. P. s. H. J. Jackson 725.
 Robbers 635.
 — u. Stoll 549, 560.

- Robbins, W. I. u. F. Kavanagh 353, 360.
 Roberts s. Barber 615.
 — P. C. 396.
 — P. C. s. C. C. Dustin 357.
 Robertson 32, 36, 308.
 Robey s. Finland 620.
 — u. Finland 635.
 Robin u. Juhel-Rénoy 308, 325.
 Robinson 64.
 — B. s. W. H. MacIntere 831.
 Robison, B. 873, 897.
 — R. u. A. H. Rosenheim 835.
 Roch 410, 424, 439, 443, 460, 499, 501, 502, 503, 505, 525.
 — u. Katzenelenbogen 410, 468.
 — Martin u. Monedjikowa 410, 504.
 — M. u. F. Sciclunoff 358.
 Roche, J. 262, 265.
 — S. 867.
 — S. s. R. Charonnat 825.
 Rochkow, V. s. V. Karassik 830.
 Rodier 410, 503.
 Roeder 662.
 — H. 20, 117.
 Roeloffs 185, 191, 200, 210, 224.
 Römer 410, 471, 635.
 Roemheld 6, 44, 349.
 Roesler s. Easby 618.
 Rössle 17, 20, 25, 84, 85, 96, 100, 101, 102, 104, 110, 308, 336, 635, 662, 663, 675, 677, 682, 690, 691, 702, 799.
 — R. 726.
 Roffo 244, 255.
 — u. Giorgi 244.
 — u. Laserre 244.
 Roger u. Paillas 410, 503.
 Rogers, L. 17, 25, 88, 95, 134.
 Rogoff, J. 370.
 — J. s. G. R. Cowgill 355.
 Roháčová u. Weichherz 185, 205.
 Rohdewald, M. 283.
 — M. s. R. Willstätter 262.
 Roholm, Kaj 822, 835, 841, 844, 845, 853, 854, 857, 861, 862, 866, 867, 869, 870, 877, 879, 880, 882, 883, 885, 887, 888, 889, 891, 906, 911, 912, 913, 915.
 — K. s. O. Brinch 824.
 — K., A. B. Gutman u. E. B. Gutman 835.
 Rohr 223, 727, 730, 761, 763, 766, 774, 784, 785, 793, 804, 805, 810, 811.
 Rohr Karl 723, 726.
 — K. u. E. Hafter 726.
 — K. u. R. Hegglin 726.
 Rohrer 10, 12, 55, 67.
 Rokitansky 9, 20, 48, 49, 50, 110, 111, 325.
 Romano, J. 358.
 Romberg 308, 319.
 — v. 5, 9, 17, 20, 25, 49, 50, 53, 87, 88, 89, 91, 95, 110, 134, 136, 137.
 Rominger 9.
 Rona 249.
 — s. Heubner 241.
 — s. Knipping 11.
 — u. Neukirch 583, 595.
 Rondoni, P. 262, 268, 284.
 Ronzani, E. 835, 843.
 Roos 124.
 Root 549, 557, 571.
 — s. E. P. Joslin 548.
 — u. Sharkey 308.
 — White, Marble, Stotz 549.
 Roscoe, M. H. 353, 363.
 Rose, M. S. 356, 380.
 — M. S. s. E. Robb 356.
 Rosegger 186, 190, 191, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 203, 208, 209, 211, 212, 213, 215, 217, 218, 219, 220, 221, 223, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 233, 235, 236, 237, 239.
 — s. Bock 184.
 — s. Gantenberg 184.
 Rosenbach 5, 6, 10, 42, 57.
 Rosenberg, H. A. 370.
 — H. A. s. G. R. Cowgill 355.
 Rosenblath, W. 20, 110.
 Rosencrantz 140.
 Rosenheim, A. H. 873.
 — A. H. s. R. Robison 835.
 Rosenow 186, 188, 218.
 — u. Tietz 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 156, 179.
 — s. Ott 632.
 — E. C. 635, 647, 648, 651, 652, 654, 655, 656, 657, 659, 708, 715, 719.
 — E. C. u. Meisser 635, 655.
 — E. C. u. Nickel 635.
 — E. C., Otterdal u. Sverri 635.
 — E. C. u. Wheeler 635.
 Rosin 308, 324.
 Rosner 846.
 Ross, J. R. s. P. Summerfeldt 359.
 Rossier 791.
 Rost, 20, 109.
 — E. 835, 841, 883, 887, 895.
 Roth 109, 771.
 — s. Paul 20.
 — H. 353, 363.
 — O. 726.
 Rothberger, C. J. 828, 848, 896.
 — s. Goldenberg 301, 302.
 Rothenspieler 635.
 Rothlin 5, 40, 41.
 Rothmann, H. 262, 280.
 Rothschild 334.
 — s. Lewis 305.
 Rottwell 242, 248.
 Roudivitch 504.
 — s. Ivanovitch 407.
 Rouèche 411, 435.
 — s. Baldenweck 401.
 Roughton 243.
 — s. Barcroft 2.
 — s. Meldrum 243.
 Roulet 101, 635.
 Rousseau 411, 503.
 Routier 308.
 — u. Thiroloix 635.
 Roux 308.
 Rowlands, E. N. u. I. F. Wilkinson 353, 360, 366, 371, 372, 396.
 Rubanow N. 5.
 Rubesch 24, 125.
 Rubino 186, 198, 227.
 Rubner 12, 62, 67.
 Rubow 9, 12, 66.
 Rudder, de 411, 519, 542, 635, 670.
 Rudolf 173.
 — s. Goy 139.
 Rübberdt 309.
 Rückert u. Mollin 309.
 — W. 24, 122.
 Rühl 17, 86, 331.
 Rühmekorb, F. 362, 364.
 — F. s. H. Otto 353.
 Ruge, Hans 9, 48.
 Ruggero 411, 448.
 Rumpf 250.
 — s. Dennstedt 243.
 Rush 636, 643.
 Russow 309, 636.
 Ruzsnyák s. Bennhold 183.
 — St. 262, 273.
 Ruttin 411, 433.
 Ryle 309, 323.
 Saalfeld, v. 5, 32, 38.
 Sabathie 309.
 Sabin 411, 480.
 Sabrazès 460, 727, 772, 784, 811, 817, 818.
 — J. u. K. Saric 726.
 Sachs 411, 636.
 — u. Klopstock 262, 294.
 Säker, N. 358, 395.
 Sager 309.
 Sahli 14, 72, 73.
 Saldenberg 250.
 — s. Trinker 243.
 Salant, Rieger, Trenthardt 549.

- Salcedo-Salgar u. White 309.
 Salembiez 428.
 — s. Clément 402.
 Salfeld, H. s. S. Loewe 831.
 Salm-Horstmar 835, 902.
 Saltikow 17, 87, 95.
 Salzer 21, 96.
 Sampson u. Eliaser 309.
 Samson 411, 427, 435, 436,
 457, 458, 491.
 Sander 84, 96.
 Sanders, W. E. 17.
 Sandiford 67.
 — s. Boothby 11.
 Sanìè u. Payre 245, 255.
 Sano, M. s. B. Stuber 837.
 — u. Wakoo 411, 442.
 Saphir 309.
 Sariè 727, 772.
 — R. s. F. Sabrazes 726.
 Sato 103.
 — s. Masugi 20.
 — Shiro 9, 48, 49.
 Sattler 636.
 Sauer s. Mendlowitz 306.
 Sauerbruch, F. 5, 24, 120, 121.
 Sauls s. Smith 310.
 Saume 17, 96.
 Sawada 411.
 Schachter 411.
 Schade 186, 188, 349, 636.
 Schäfer 636, 669, 673.
 Schaffer, F. 835, 911.
 Schall 45, 79.
 Schalm 636.
 Schaltenbrand, G. 358, 396.
 Scharf 87.
 Scharfum-Hansen, H. s. O. K.
 Evensen 724.
 Scharpff 17, 21, 96.
 Scharrer 835, 872.
 Schatzki 309, 349.
 Schauer, Gross u. Blum 309.
 Scheel 5, 30.
 — Fr. s. K. Felix 261.
 Scheele 840.
 Scheer 636.
 Scheerer 685.
 Scheidemandel 17, 87.
 Schelenz, C. 9, 50.
 Schelling 423.
 Schellong 309.
 Schenck, F. G. 262, 284, 291.
 — s. A. Kossel 261.
 Schenk 5, 35, 309.
 Scherer s. van Bogaert 299.
 Scherf 309, 339.
 — s. Hausner 302.
 — s. van Muijden 307.
 — u. Schnabel 309.
 — u. Schönbrunner 24, 120.
 Scherk 583, 584.
 Schettler, O. H. s. T. Sollmann
 837.
 Scheuermann, H. 875.
 Scheunert, A. u. M. Schieblich
 351, 353, 378.
 Schiappoli 309.
 Schiassi 309.
 Schibalski 636.
 Schichhold 636.
 Schick 636, 652.
 Schieblich, M. 378.
 — s. A. Scheunert 351.
 Schieferdecker 11, 53, 54.
 Schierbeck 67, 80.
 — s. Lundsgaard 8, 12, 15.
 Schiff 411, 461, 503.
 Schildknecht 787.
 Schiller 65.
 — s. Eppinger 11.
 Schilling 186, 195, 197, 216,
 636, 695, 784.
 — V. 726.
 Schilzow 621.
 Schimmelbusch 114.
 — s. Eberth 22.
 Schindel u. Barth 186, 212.
 Schiödt 411.
 Schirmmeister 309, 324, 331.
 Schittenhelm 140.
 — u. Bauer 636, 674.
 — u. Erhard 636, 674.
 — u. Schlecht 262, 636.
 — A. 262, 277, 287, 288, 290,
 296.
 — A. u. Frank 262, 287.
 Schjerning 14, 74.
 Schlaepfer 5, 9, 11, 57.
 Schlecht s. Schittenhelm 262,
 636.
 Schleich, H. 284.
 — s. M. Bergmann 261.
 Schleiming s. Kestermann 548.
 Schlesinger 309, 411, 503,
 636.
 Schleussing 515.
 — s. Eckstein 403.
 Schlick, A. 835, 894, 895.
 Schliephake 636, 716.
 Schlirf s. Heim 623.
 Schlittler 636.
 Schloemer, A. s. C. Griebel
 828.
 Schloffer 24, 124.
 Schlomka, G. 15, 83, 137.
 — G. u. L. Schulze 26.
 Schlupbach 549.
 Schmidt 36, 114, 242, 636.
 — A. 24.
 — J. 636.
 — L. 636, 902.
 — L. s. H. S. Mitchell 833.
 — H. 113.
 — M. B. 5, 24, 123.
 — R. 583, 584.
 — -Hardt 636.
 — u. Kairis 636, 670.
 Schmidthuber 636, 657.
 — s. Memmesheimer 629, 657.
 Schmiedl 87.
 Schmincke, Alexander 9, 47.
 Schmitt 242, 243, 245, 247,
 248, 250, 251, 252, 253,
 491.
 — u. Basse 242, 244, 245, 255,
 257, 259.
 — u. Lossie 246, 259.
 — u. Taeger 246, 258.
 — C. 249.
 Schmitz 636.
 — -Dumont, W. 835, 861.
 Schmorl, G. 21, 24, 103, 110,
 112, 121, 122, 123.
 Schmuziger 636.
 Schnabel 178, 180.
 — s. Scherf 309.
 Schneider 328, 411, 471, 503,
 519.
 — u. Achelis 245, 255.
 — C. 868.
 — C. s. A. Mayrhofer 832.
 — E. u. A. Burger 353, 364,
 366, 370.
 Schneiderbaur 186, 191, 197,
 198, 199, 201, 203, 204,
 205, 208, 215, 217, 219,
 222.
 Schneyer 636.
 Schnitzer 636.
 — s. Morgenroth 630.
 — u. Munter 636, 652.
 Schnitzler u. Pulvermacher
 636.
 Schnohr 550, 571.
 Schoen 5, 9, 12, 32, 37, 61, 552.
 — R. 636, 637.
 Schön 637.
 — s. Morawitz 630.
 Schönbrunner 120.
 — s. Scherf 24.
 Schöndube 584.
 Schöne 318.
 Schöneberger 242, 248.
 — G. 835.
 Schoenemann 411, 466.
 Schönfeld s. Meyer 630.
 Schörner 262, 279, 293.
 Scholtz 637.
 — u. Fischer 637.
 Scholtze 26, 125, 126.
 Schopfer, W. H. 353, 366, 367,
 371, 393, 396.
 — u. A. Jung 354, 360.
 Schornstein 309.
 Schotten 637.
 Schottmüller 411, 415, 537,
 637, 647, 648, 651, 653,
 654, 657, 658, 665, 706,
 708.
 Schour, J. 848, 885, 886, 896,
 897, 901.
 — J. u. M. M. Hoffmann 835,
 — J. u. H. C. Ponched 835.
 — J. u. M. C. Smith 835.
 — J. u. S. R. Steadman 835.

- Schrade 309.
 Schraiber, J. 871, 899.
 — J. s. L. Goldemberg 828.
 Schramm 5, 29, 117, 550, 553, 560.
 Schreiber 49.
 Schretzenmayr, A. 358.
 Schroeder 101, 411, 529.
 — s. Böger 18.
 — s. Dietrich 22.
 — H. 354, 356, 358, 364, 365, 371, 377, 392, 395, 396, 397.
 — H. u. H. Liebich 356, 379.
 — H. s. W. Stepp 351, 359.
 — H. u. V. Wittmann 358.
 Schroeter, E. 358, 371.
 Schrötter, v. 17, 21, 97, 112, 123.
 — s. Löwy 4.
 — s. Negler 23.
 Schropp 872.
 Schubert 277.
 — s. Bennhold 260.
 Schuchard 21, 97.
 Schuck, C. 836, 878.
 Schüffner, W. 358, 396.
 Schürmann 309, 323.
 Schüpbach 560.
 Schütte, H. 17, 117.
 Schütz 309, 675.
 Schütze 81.
 — s. Staehelin 15.
 Schuhmacher 17, 91.
 Schuler, W. s. K. Felix 261.
 Schulte 36.
 Schultess-Rechberg, v. s. Cohnheim 300.
 Schultz 847.
 — A., L. Atkin u. Ch. N. Frey 354, 360.
 — J. H. 637.
 — R. F., Light u. Frey 354, 364, 377.
 Schultze, K. W. 358, 395, 396.
 Schultzer, P. 358, 396.
 Schulz 840.
 — E. 836.
 — H. 836.
 — u. Klinge 637.
 Schulze 637.
 — L. s. G. Schlomka 26.
 Schumacher 411, 437, 460.
 — u. Jelm 24.
 Schumann 309, 343.
 Schumm 142, 145.
 Schuntermann, C. E. 5, 14, 24, 26, 75, 86, 114.
 Schussler 411, 539.
 Schuster, Ph. s. K. Lohmann 355.
 Schwab 550.
 — R. 309, 318, 560.
 Schwabe 637.
 Schwalbe 21, 52, 98.
 — E. 9.
- Schwanhard 840.
 Schwartz 637.
 — E. s. W. May 832.
 Schwartz, K. 356, 378.
 — s. B. Gerber 352.
 Schwarz 524, 534, 637.
 — s. Sucher 412.
 — H. s. F. Kisch 4.
 — H. s. Eppinger 7.
 Schweers 553.
 Schweiger 637.
 Schweitzer 637.
 Schwemmler 637.
 Schwenkenbecher 15, 79.
 — u. Eimer 637.
 Schwentker 411, 429.
 Schwiegk 347.
 — s. Dietrich 300.
 — H. 5, 38.
 Schwyzer, F. 836, 881.
 Sciclounoff, F. 354, 377.
 — F. u. R. Broccard 358.
 — F. s. M. Roch 358.
 Scott 81, 515, 550, 555.
 — s. Fisher 547, 555, 556.
 — u. Fisher 550.
 — s. Rivers 410.
 — u. Rivers 411.
 — u. Thatcher 24, 122.
 — E. W. s. W. F. Machle 831.
 Scriba 5, 24, 41, 121, 122.
 — K. 359, 393.
 Seale s. Harris 560.
 Sebba 637.
 Sebrell, W. H. 885.
 — W. H., H. T. Dean, E. Elvove u. R. P. Breaux 836.
 — W. H. s. H. T. Dean 826.
 Sedat 784.
 — H. 726.
 Sedlmeyer 846.
 Sée 508.
 — s. Bernard 401.
 Seeger u. Tidow 140, 141, 142, 143, 144, 145, 155, 156, 181.
 Seemann 9, 32.
 — s. Wearn 5.
 Seevers, M. H. 899.
 — M. H. u. H. A. Braun 836.
 — M. H. s. R. T. Stormont 837.
 Ségalas 24, 124.
 Segall 330.
 — s. Anrep 297.
 Segerdahl 799, 801.
 — E. 726.
 Seggel s. Hochrein 303, 624.
 Seiferth 637.
 Seiler u. Rehm 186, 198, 219.
 Selander 411, 458, 530.
 Selinger s. Lindsay 549, 575.
 Selter 140, 150, 151, 152, 165, 168.
- Senator 644.
 Serdarušić, J. 912.
 — J. s. R. Brašovan 824.
 Sereslis s. K. Dirr 261.
 Sergent 411, 448.
 Serle, A. 903.
 — A. s. F. Krasnow 830.
 Sertz, H. 836, 861.
 Sette, N. 836, 862.
 Severini 32.
 Seydel 309.
 Seyderhelm, R. 351.
 Seyfried 785, 799.
 — H. s. R. Klima 725.
 Shafer s. Warvel 550, 560, 564.
 Shafir, A. I. s. F. G. Zelmana 839.
 Shandalow 637, 657.
 Sharber 349.
 — s. White 311.
 Sharkey 846.
 — s. Root 308.
 Sharpless, G. R. 836, 875, 878, 902, 903.
 — G. R. u. E. V. McCollum 836.
 Shattuck, G. C. 359, 396.
 Shaw 258.
 — s. Fairhall 245.
 — W. M. s. W. H. MacIntire 831.
 Shecket 816.
 — H. A. u. A. E. Price 726.
 Sheldon 637.
 Shemely 637.
 Shepard, H. H. 910.
 — H. H. u. R. H. Carter 836.
 Sherill u. Cope 550, 560.
 — u. MacKay 550.
 Shinn 429.
 Shivago 771.
 Shiwago, P. J. s. A. H. Andres 723.
 Shockhoff 309.
 Shogi s. Barcroft 2.
 Shookhoff s. Rabinowitz 308.
 Shortt, H. E. 852, 853, 906.
 — H. E., C. G. Padit, T. N. S. Raghavachari 836.
 — H. E., G. R. McRobert, T. W. Barnard u. A. S. M. Nayyar 836.
 Shuey, G. A. 868, 872.
 — G. A. s. S. Marcovitch 831.
 Shulmann 637.
 Sicher u. Wiedmann 186, 210, 226.
 — H. u. J. Tandler 692.
 Sidlick 637.
 Siebeck, R. 9, 12, 15, 62, 66, 80.
 — u. Curtius 672.
 Siebert 251.
 — s. Zondek 243.
 Sidentopf 268.
 — s. Zsigmondy 262.

- Sieder 190, 193, 198, 211, 212, 213, 215, 216, 217, 218, 229.
 — s. Weltmann 187.
 Siegel 339.
 — s. Feil 301.
 — u. Feil 309.
 Siegfried, A. 836, 847.
 Siegmund 21, 24, 96, 102, 104, 110, 112, 122, 291, 637, 638, 662, 664.
 — H. 262.
 Siemon 606.
 Sievers 411, 439, 503.
 Signorelli 88.
 Silberschmidt, R. 356, 370.
 Silberstein 411, 503.
 Silbert 102, 105.
 — s. Harkavy 19.
 Šimer, F. 874.
 — F. s. F. Dickens 826.
 Simmert 561.
 Simmitzky 87.
 Simmonds, M. 9, 47.
 — N. 883.
 — N. s. E. V. McCollum 832.
 Simola, P. E. 356, 398.
 Simon 38, 466.
 — s. Koch 4.
 — s. Pautrier 410.
 Simonds 728.
 — J. P. 726.
 Simone, de s. Taconne 412.
 Simoneto 503.
 — s. Livierato 408.
 Simonin 466, 523.
 — s. Abel 400.
 — s. de Lavergne 408.
 Simpson 846.
 Simson 638.
 Sinclair, H. M. 354, 360, 395.
 — H. M. s. J. Laurent 357.
 Sindoni 550, 561, 564.
 Singer 309, 310, 334, 638.
 Sinnreich 236.
 — s. Eirich 184.
 Sironi 411, 449.
 Sittel s. Guizetti 302.
 Skouge 186, 197, 213, 214, 215, 218, 223, 235, 552.
 Skramlik, E. v. 5.
 Slagsvold, L. 836, 841, 862, 879, 888.
 Slater 310, 638.
 — u. Kornblum 310, 333.
 Slauck 638, 649, 660, 661, 663, 682, 695, 700, 701, 709, 712, 717.
 Slavkovič 342.
 — s. Arnavljoveč 297.
 Slawik 411, 442.
 Slye, M. 726, 728.
 Slyke, van 35, 64, 66.
 — s. Lundsgaard 12.
 Smith 310, 560, 583, 584, 638, 841, 847, 848, 867, 885, 886, 887, 891, 892, 893, 895, 896, 900, 901.
 — s. Bartels 298.
 — u. Bartels 310.
 — Miller u. Graber 310, 338.
 — u. Sauls 310.
 — H. V. 851, 877, 852, 915.
 — H. V. u. E. O. Foster 836.
 — H. V. u. M. C. Smith 836.
 — Margaret C. 883.
 — M. C. 836, 851, 852, 877, 915.
 — M. C. s. E. M. Lantz 830.
 — M. C. u. E. M. Lantz 836.
 — M. C. u. R. M. Leverton 836.
 — M. C. s. J. Schour 835.
 — M. C. u. H. V. Smith 836, 837.
 Smithwick 112.
 — s. Allen 18.
 Smuts, D. B. 875, 892, 893.
 — D. B. s. P. J. du Toit 838.
 Snapper 277.
 — s. Bendien 260.
 Snellen u. Nauta 310.
 Snyder 657.
 Sørensen, S. P. L. 262, 266, 276.
 Sövada 458.
 Sollmann, T. 901, 911.
 — T., O. H. Schettler u. N. C. Wetzel 837.
 Soma, M. 17, 86.
 Sommelet 846.
 Sommer 186, 213, 214.
 — s. Mancke 185.
 Sonne, C. 12, 65.
 — u. Jarlov 12, 62.
 Sonntag, G. 837, 876.
 Sosman s. Wosika 312.
 Southan 122.
 Souza-Siqueira 638.
 Spaeth 846.
 Späth s. K. Dirr 261.
 Spalteholz 5, 28, 38, 78, 310, 317, 318, 319, 320, 322, 324, 326, 332, 333.
 — s. Hirsch 303.
 Spang u. Korth 310.
 Spanier s. Lust 629.
 Specht 25, 125.
 Spéder 837, 860, 897.
 — u. Charnot 837.
 Spehl 5, 9, 32.
 Spencer 638.
 — s. Allen 400.
 — E. Y. 853.
 — E. Y. s. O. J. Walker 838.
 Spengler 45, 79.
 — s. Jagic 6, 14.
 Spickard, V. W. s. J. J. Durand 356.
 Spiegel-Adolf 186, 234, 240.
 Spies, T. D. s. R. R. Williams 351.
 Spiethoff 109.
 Spinner 173.
 — s. Joachimoglu 139.
 Spitzer 310, 315.
 — W. 359, 391, 395, 396.
 Spolverini u. Barbieri 9, 49.
 Sprague 560.
 Ssobolew 87.
 Stadelmann 25, 117, 120.
 Stadie 15, 81.
 Stadler 10, 52.
 — u. Hirsch 10.
 Staehelin 5, 11, 14, 15, 33, 57, 71, 72, 74, 79, 411, 499.
 — u. Schütze 15, 81.
 Stähler, F. 354, 366, 372, 376, 391, 396.
 Staemmler, M. 11, 14, 59, 69, 73, 86, 88.
 Stahl 638, 695, 715.
 — u. Entzian 25, 124.
 Stahn 638.
 Stanford 242, 249.
 Stanley 411, 474.
 — W. W. 868, 872, 902, 904.
 — W. W. s. S. Marcovitch 831.
 Stapf 310, 343.
 Stare, F. J. 900.
 — F. J. s. P. H. Phillips 834.
 Starling 326, 328.
 — s. Evans 301.
 — s. Markwalder 306.
 — u. Visscher 310, 329.
 Stary 846.
 Stas, M. E. 867.
 — M. E., L. H. L. Kooijmans u. J. J. van Ijssel 837.
 Staysby u. Nicholls 638.
 Steadman, S. R. 897.
 — S. R. s. J. Schour 835.
 Steber 411, 448.
 Steenbock, H. 879, 882, 887, 891, 893, 895.
 — H. s. H. M. Hauck 829.
 Stegemann s. Kirschner 23.
 Stein 613, 638, 639.
 — s. Mayo 629.
 Steinberg 14, 17, 26, 69, 84, 85, 86, 117, 134, 310, 727.
 — B. 726.
 Steiner 154, 639, 672, 736.
 — F. 726.
 — s. Claussen 672.
 Steinkoenig, L. A. 837, 865.
 Steinmann 310, 341, 523, 738.
 — s. Hauss 302.
 — s. de Morsien 409.
 Steintahl 119.
 Stella, de 411, 503.
 Steme s. Paris 5.
 Stephan 310.
 Stephens 805.

- Stephens, D. J. 726.
 Stepp 10, 17, 95.
 — u. A. Weber 10.
 — s. Parade 308.
 — u. Parade 310, 346.
 — W. 380.
 — W., J. Kühnau u. H. Schroeder 351, 371, 396.
 — W. u. H. Schroeder 359, 392, 395.
 Stern 516.
 — s. Bertrand 555.
 — s. Findlay 404.
 Sternberg 15, 21, 38, 77, 96, 310, 325, 726, 727, 730, 738, 819.
 — u. Tamari 5.
 — Carl 10.
 Stessel, T. A. 832, 876, 877.
 — T. A. s. J. D. Gadaskina 827.
 Stetter 639.
 Steyn, D. G. 837, 853.
 Sticker 5, 40.
 Stickl 651, 657.
 Stodtmeister 783, 784.
 — R. s. E. Krummel 725.
 Stoeber, Hans 10, 50.
 Stöhr 639, 682.
 — jun. 5, 14, 40, 69, 115, 310, 330.
 — R. 837, 892.
 Stölker 10, 26, 135.
 Stoeltzner 140, 151, 170, 177, 388.
 Stoerck u. Epstein 21.
 Störmer 310, 347, 350.
 Stoerring u. Foellmer 560.
 — s. UMBER 566.
 Störing s. UMBER 550.
 Stoetter 550, 566.
 Stövesand 5, 38.
 Stoll 639, 643.
 — s. Robbers 549, 560.
 Stolte 720.
 Storey 411.
 Storm s. de Waart 311.
 — van Leeuwen 21, 99, 106.
 Stormont, R. T. 899.
 — R. T., F. L. Kozelka u. M. H. Seevers 837.
 Storti, E. 728.
 — E. u. R. Storti 726.
 — R. 728.
 — R. s. E. Storti 726.
 Storz 25, 113, 115.
 Stoss 411, 458, 504, 520.
 Stotz s. Root 549.
 Strasburger 5.
 Straub 245, 256.
 — u. Gollwitzer-Meier 5.
 — u. Meier 12, 62, 63, 64.
 — H. 5, 6, 10, 12, 34, 35, 37, 42, 50, 61, 63, 65.
 Strauch 310, 326, 336, 347, 348, 639.
 Strauss 119, 349, 639.
 — M. B. 359, 394, 395, 396.
 Streef 242, 248, 249.
 Streit 412, 416, 428.
 — s. Hadorn 406.
 Stricker 5, 39.
 Strieck 550, 560, 580.
 Stromberger s. Knipping 6, 11.
 Strong 310, 412.
 Strubell-Harkort, A. 5, 10, 32, 38.
 Struck 639.
 Strueff 25, 120.
 Stubenrauch, v. 837, 841, 883, 891.
 — s. Jodlbauer 829.
 Stuber u. Lang 25, 113, 837.
 — u. Nathanson 243.
 — B. 867, 871, 880, 898.
 — B. u. M. Sano 837.
 Stumpf, R. 21, 87.
 Sturm 639.
 Stutzer, O. 837, 865, 907.
 Sucher u. Schwarz 412, 524, 534.
 Sudhoff, Th. 10, 49.
 Sudsuki 5, 15, 38, 78.
 Sünder, L. 262, 280.
 Sugawa, Y. 837, 851, 853, 867.
 Sulzberger u. Feit 21, 102, 105.
 Sulzer 412.
 Summerfeldt, P. u. J. R. Ross 359.
 Suranyi 552.
 Surbeck, K. 17.
 Sure, B. 396.
 — s. W. A. Jones 357.
 Suter 5.
 Sutton 86, 310, 320.
 — u. Brandes 310.
 — s. Gull 16.
 Sutro, C. J. 837, 889, 890, 901.
 Suzuki u. Kaneko 412, 441.
 Sverri s. E. C. Rosenow 635.
 Swift 639, 657.
 — u. Derick 639.
 Swineford 393.
 Sylla 639, 673, 710.
 Symmers 521.
 Szalai 552.
 Szolnoky 639.
 Szour 310.
 Tabora s. Moritz 4.
 Taconne 424, 461.
 — u. de Simone 412.
 Taeger 258.
 — u. Danish 550, 553.
 — s. Schmitt 246.
 Tailless 412, 448, 514.
 Takata 197, 203, 208, 212, 216.
 Talbott 248.
 — s. Dill 241.
 Taliani 320.
 Talke, L. 25.
 Tamari s. Sternberg 5.
 Tamman, G. 837, 870, 878, 903.
 Tandler 310, 321.
 — J. s. H. Sicher 692.
 Tappeiner, H. 837, 840, 847, 872, 874, 876, 877, 887, 891.
 — H. s. J. Brandl 824.
 Tareev 729.
 — E. M. u. N. M. Nikulenko 726.
 Tassovatz 412, 440, 469.
 Taterka 583, 584.
 — s. Ehrmann 583, 584.
 Taube 639.
 Tauber, H. 354, 356, 363, 396.
 — H. s. J. Weijlard 354.
 Tausig 639.
 Taylor, H. J. 866.
 — H. J. s. T. G. Thompson 837.
 — s. MacCallum 306.
 Tchimber 243.
 — u. Hirth 243.
 Teacher 310, 325.
 Teisinger 246, 257.
 Teissier 40, 73.
 — s. Guinard 3, 13.
 Tellgmann 639.
 Tempestini, O. u. A. Cannava 837.
 Tendeloo 464.
 — N. Ph. 5, 6, 15, 37, 38, 44, 78.
 Tennant 310.
 — u. Wiggers 310.
 Tenner 36.
 Terbrüggen 85, 310, 323.
 Terrien 412, 503.
 Terson 639.
 Teschendorf 756.
 Teufl 186, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227.
 Tezner 412, 427.
 Thaddea 99, 639, 673.
 — s. Lotze 20, 628.
 — s. Platanov 633.
 — s. Stöhr 639.
 Thamann, F. s. W. F. Machle 831.
 Thatcher 122.
 — s. Scott 24.
 Theis u. Benedikt 245, 255.
 Thénard 840.
 Therkelsen 95.
 The Svedberg 262, 270, 272.
 Thielemann 639.
 Thiers 245, 250, 256.
 — s. Blum 242.

- Thierschmann s. Neudhardt 631.
 Thinnes 21.
 Thiroloix s. Routier 635.
 Thjötta 639.
 Thoma 5.
 Thomas 242, 248, 412, 536.
 — J. O. 893, 907.
 — J. O. s. H. T. Dean 826.
 — J. O., R. H. Wilson u. F. de Eds 837.
 Thompson 5, 40, 639.
 — T. G. 866.
 — T. G. u. H. J. Taylor 837.
 — s. Drinker 547.
 — Owen u. Alper 5.
 Thomsen 728, 784.
 — O. u. J. Engelbreth-Holm 726.
 — s. Moller 549.
 — S. s. P. Plum 726.
 Thomson, D. u. R. Thomson 639.
 — R. s. D. Thomson 639.
 Thorel 5, 17, 87, 95, 114, 311.
 — C. H. 25.
 Thormählen, E. 838, 893.
 — E. s. P. Luy 831.
 Thyssen 250.
 — s. Meyer-Bisch 243.
 Tiblier 639.
 Tichy s. Beck 298.
 Tidow 140, 141, 142, 143, 144, 145, 155, 156, 181, 639.
 — s. Seeger 140.
 Tiegel 32.
 — M. 5.
 Tiemann 639.
 — u. Daiber 5, 29, 40, 41.
 Tietz 141, 142, 143, 144, 145, 146, 156, 179.
 — s. Rosenow 140.
 Tigerstedt, R. 5, 10, 32, 39.
 Tihomirov, D. M. 881.
 — D. M. s. R. A. Pavlovic 833.
 Tillgren 98.
 — u. Uno Carlborg 550.
 Tillmann 348.
 — s. Nadorn 302.
 Tilmann 331.
 — s. Opitz 307.
 Tischendorf 808.
 — W. 726.
 Tisdall 248, 249.
 — s. Kramer 242.
 Titkemeyer 639.
 Titz 639, 662, 698.
 Tobias, F. W. s. F. C. Arrilaga 15, 18.
 Tockmann s. Massary 409.
 Todorovitch 412, 504.
 du Toit, P. J. 875, 888, 892, 893.
 du Toit, P. J., A. J. Malan, J. W. Groenewald u. G. v. d. W. de Kock 838.
 — P. J., D. B. Smuts u. A. J. Malan 838.
 Tolle, C. 881.
 — C. u. L. A. Maynard 838.
 Tolniessen 639.
 Tolstoi 550, 575.
 Tomita 32.
 Toni, de 412, 535, 536.
 Tonutti 639, 669.
 — E. 396.
 — s. H. Blotevogel 356.
 Toomey 412, 511.
 Toren 639.
 Torhorst, H. 5, 30, 84.
 Touro 742, 749, 753.
 Touw, J. F., G. Nieuwenhuis u. J. A. Nauta 726.
 Toverud 639.
 Toyama 5, 10, 32, 37.
 Trace s. Feldmann 619.
 Trachslor 432.
 — Frauenberger, Wagner u. Mitchell 412, 429.
 Traub 412, 515.
 Traube 5, 7, 10, 42.
 Travell s. Gold 301.
 Treadwell 838, 862.
 Trebitsch 639.
 Trendelenburg 25, 121.
 Trenthardt s. Salant 549.
 Treweek, D. N. s. C. D. Leake 830.
 Trinker u. Saidenberg 243.
 Tripet 412, 448.
 Trivu-Katz 639.
 Trömel, G. 869.
 — G. s. R. Klement 830.
 Troisier u. Boquien 412, 428.
 Trost-Scherleitner 186, 200, 205, 208, 210, 213, 220, 222, 224, 228.
 Troussseau 5, 7, 11, 42, 57.
 Truquety 412.
 Tsao, C. N. s. F. W. Cheng 825.
 Tscherkassow u. Jolkver 412, 496.
 — u. Merson 412, 504.
 Tschermak 5, 36, 39.
 Tschiember 251.
 Tschilow 186, 203, 220, 222, 223.
 Tschopp 249.
 Tschotschia 757.
 — K. s. A. Jugenburg 725.
 Tuiker 250.
 Turcan 412, 448.
 Turner 122, 639.
 — s. Levy 628.
 Turrettini u. Choisy 412, 504.
 Tuscherer 412, 442.
 Tyndel 204, 205, 206, 207.
 — s. Makitra 185.
 Tyson 14, 72.
 Uchiyama, S. 838, 903.
 Übersack 247.
 — s. Höglor 241.
 Ueoka 311.
 Uehlinger 784.
 — E. 726.
 Uexküll, Th. v. 359.
 Uhlenbruck 311.
 Uhlenhut 428.
 Uiker 728.
 — K. s. M. Bürger 724.
 Ujlaki 412, 504.
 Ulanocoscakaja 247.
 — s. Feldmann 241.
 Ullmann, F. 838, 908.
 Umber 550, 553, 560, 565, 566, 577, 580.
 — u. Störing 550.
 — — u. Föllner 550.
 — — u. Glet 550, 566.
 Unger 328.
 Ungley, C. C. 354, 360, 366, 371, 393, 396.
 — s. L. J. Harris 352.
 Urbach, E. 21, 99, 100, 101, 102, 105, 109, 674.
 Urech 412, 499, 501, 502.
 — s. Georgi 404.
 Urjewa 258.
 — s. Maschbitz 245.
 Urstadt 550, 560.
 Usadel 533, 584.
 Ustvedt 412, 504.
 Uvnäs, B. 873, 896.
 — B. s. G. Kahlson 830.
 Vague 444.
 — s. François 404.
 Vahlteich, E. Mcl. s. E. Robb 356.
 Valerio, A. 356.
 Valjavec, M. 838, 880.
 Valkó 234.
 — s. Pauli 185.
 Vallery-Radot 109.
 — — s. Pasteur 20.
 Valtis 461.
 Vandrepote 639.
 Van Goor 243.
 Vansteenbergh 443, 444.
 — s. Rathéry 410.
 Vaquez 25.
 — u. Giroux 17, 95.
 Varga, T. 359, 388.
 Vasilescu 412, 465.
 Vaubel, E. 21, 101, 102.
 Vaugham 639.
 Veiel s. Becker 560.
 — s. Becker-Freysing 546.
 Veil 640, 648, 649, 651, 664, 665, 709, 710, 715.
 — W. H. 21, 100.
 — u. Buchholz 640, 663.
 Veit 25, 122.
 Vela 311.

- Velde 640.
 Velich 32.
 — A. 5.
 Velu, H. 838, 841, 851, 853, 863, 864, 878, 880, 883, 901, 906.
 — H. u. A. Charnot 838.
 — H. u. G. Zottner 838.
 Vercellino 541.
 — s. Midana 409.
 Vernon, H. M. 838, 875, 895.
 Verocay, José 17.
 Versé 98, 110.
 Verzár 37.
 Vesa 561.
 Veszpremi u. Jansco 21, 110.
 Vickery, H. B. 262.
 — u. T. B. Osborne 262, 266.
 Vidal 435.
 — s. Euzière 403.
 Viets u. Watts 412, 504.
 Vieuchange 541.
 Vignaud, V. du u. O. J. Irish 262, 284.
 Viko 311, 321.
 Villela, G. G. 354, 377.
 Vincke 595.
 Viola 25, 117.
 Virchow, R. 10, 15, 25, 47, 78, 112, 113, 114, 121.
 Virdis 412.
 Visher 640.
 Visineanu 504.
 — s. Hagi Paraschiv 406.
 Visscher 329.
 — s. Starling 310.
 Völker 140, 147.
 Vogel 640, 719.
 Vogelsang 640.
 Vogelenzang s. Hulst 548.
 Vogt 311, 349, 412, 428, 509, 515, 519.
 Vogts 640.
 Voigtländer 186, 204, 205, 206, 207.
 Voit 819.
 — K. u. R. Arnold 359.
 — K. u. G. Landes 726.
 Volhard 640, 712.
 — F. 11, 15, 17, 21, 25, 26, 53, 59, 81, 85, 90, 107, 236, 249, 311, 340.
 Volkmann, J. 838, 912.
 Volta, A. Dalla 838, 847.
 Vonhaus 640.
 Vorhaus, M. G., R. R. Williams u. R. E. Watermann 359.
 Voss 640, 719.
 Vulpian 5, 40.
 Vulpus 640.

 Waaler s. Knepper 19.
 Waard, de s. van Nieuwenhuizen 307.
 Waart, de, Storm u. Koumans 311.

 Wacker 412, 499.
 — u. Hueck 17, 86.
 Waelsch 242, 248.
 Wätjen 17, 21, 95, 101.
 Wagener, H. P. 396.
 — s. L. M. Randall 358.
 Wagner 25, 32, 98, 121, 311, 325, 429, 640, 728.
 — s. Eppinger 3.
 — s. Trachsler 412.
 — A. s. C. Krebs 725.
 — B. 359.
 — E. 21.
 — K. 10.
 — K. E. u. G. J. Quiatkowski 5, 17, 21, 26, 98.
 — L. 10.
 Wakoo 442.
 — s. Sano 411.
 Walb 640.
 Waldenburg 15, 80, 81.
 Waldenström 277.
 — s. K. O. Pedersen 262.
 Walker, O. J. 853.
 — O. J. u. E. Y. Spencer 838.
 Walkhoff 613, 640, 697, 717.
 Walkoff 312.
 Walle, N. van der 354, 363.
 Wallgren 21, 100, 412, 413, 503, 504, 505, 508, 509, 529, 530, 531, 545.
 Wallisch 640.
 Wallraff, J. 356, 396.
 Walser s. Laubry 305.
 Walter, F. 12, 60.
 Walther 640, 669, 711.
 Wanach 242.
 Wanckel 311, 325.
 Wandel 17, 86.
 Wang, T. H. 838.
 Wangemann 640, 644.
 Wannmacher 640, 683, 697, 717.
 Warburg 311, 324, 345.
 Ward 726, 731.
 Warfield 583, 584, 585, 607.
 Warren 657, 726, 732.
 — H. s. Ott 632.
 — H., Crowe u. Rosenow 632.
 Wartin Scott 21.
 Wartmann 311.
 Warvel u. Shafer 550, 560, 564.
 Washburn 804.
 — A. H. 726.
 Wasitzky, A. 868.
 — A. s. A. Mayrhofer 832.
 Wason 40.
 Wassiljeff 98.
 — s. Argun 18.
 Wassiliewski 311, 332.
 Watermann, R. E. s. M. G. Vorhaus 359.
 Watts 504.
 — s. Viets 412.

 Wearn 311, 318, 321, 322, 323, 324.
 — Ernstene, Bromer, Barr, German u. Zschieché 5, 10, 32.
 — s. Hudson 303.
 — Mattier, Klumpp u. Zschieché 311.
 Weber 5, 37, 98, 319, 322, 331, 339, 340, 341, 343, 412, 442, 448, 640.
 — s. Büchner 299.
 — A. 311.
 — A. s. Stepp 10.
 — H. H. 844.
 — H. H. u. W. E. Engelhardt 838.
 — O. 21.
 Wechsler 396.
 Wedemeyer 412, 460.
 Weed s. Cushing 661.
 Weeks 311.
 Wegelin 412, 531.
 Wegner 640.
 Wehlau 640.
 Wehrln 413, 501.
 Weichherz 205.
 — s. Roháčová 185.
 Weichselbaum 110, 111.
 — s. Chvostek 18.
 Weicker 640, 641, 710, 711.
 — u. Nehr Korn 641.
 Weicksel 641.
 Weidemann 846.
 Weigert 413, 468.
 — C. 21, 31, 32, 98, 103.
 Weijlard, J. u. H. Tauber 354.
 Weiker u. Nehr Korn 26, 136.
 Weil 641.
 — Emile 729.
 — P. E. 727.
 Weimarn, v. 262, 268.
 Weinberg 90, 413, 419, 429, 449.
 Weinberger 17, 90, 641.
 Weinert 252.
 — s. Blum 242.
 Weinland, G. 838, 871.
 Weis-Ostborn 188, 211.
 — s. Ehrenteil 184.
 — s. Luger 185.
 Weiser 622, 641.
 Weiss s. Horinc 303.
 — S. u. R. W. Wilkins 359, 396.
 Weissblatt 641.
 Weissenbach 527.
 — u. Basch 413, 528.
 Weissmann-Netter 413, 503.
 Weitz 15, 81, 311, 729.
 — v. 804.
 — W. 727.
 Weitzsäcker s. K. Beckmann 547.
 — s. Beckmann 560, 570.
 Welch 14, 72, 73.

- Weltmann 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 195, 196, 197, 199, 200, 202, 205, 206, 207, 210, 213, 215, 216, 218, 220, 221, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 235, 238, 239, 262, 274, 294, 295.
 — u. Medvei 187, 193, 199, 200, 201, 209, 210, 211, 213, 215, 218, 220, 221, 235, 236, 237, 238, 239, 262.
 — u. Paula 187, 196, 204, 205, 206, 207.
 — u. Sieder 187, 190, 193, 198, 211, 212, 213, 215, 216, 217, 218, 229.
 Wenckebach, K. F. 6, 7, 18, 37, 41, 42, 43, 44, 87.
 Wendt, G. v. 356, 376.
 — s. Böger 582, 584.
 Wenkebach 311, 334.
 Wentworth 65.
 Wepler, W. 21, 102, 103, 104.
 Werblow s. Boyd 299.
 Werckmeister u. Freund 641.
 Werner 48, 641.
 Wernstedt 413, 479, 497.
 Wertheimer 397.
 — s. E. Abderhalden 355.
 Weski 641.
 West 12, 67, 360.
 — P. M. u. P. W. Wilson 354.
 Westenbrink, H. G. K. u. J. Goudsmit 354, 361, 363, 364, 365.
 Westin, G. 838, 887, 890.
 — G. s. H. Öhnell 833.
 Westphal 25, 117.
 Wetzell, N. C. s. T. Sollmann 837.
 Weyer 553.
 — s. Holland 548.
 Weyler, H. 396.
 — s. C. C. Dustin 357.
 Weyrich 641.
 Wheatley s. Levene 305.
 Wheeler s. E. C. Rosenow 635.
 Wherry s. Fletscher 647.
 Whipple, G. H. 262, 291.
 — G. H. u. Hurwitz 262.
 Whitchill s. G. A. Harrop 548.
 White 311, 323, 324, 345, 550, 560.
 — s. Bland 298.
 — u. Bland 311.
 — s. Glendy 301.
 — s. E. P. Joslin 548.
 — s. Root 549.
 — s. Salcedo-Salgar 309.
 — u. Sharber 311, 349.
 Whitehill u. Harrop 550.
 Whiting 311.
 Whitten 311, 337.
 Wichmann 10.
 — H. J. 910.
 — H. J. u. D. Dahle 838.
 Widal 25, 413, 415, 419, 425, 474, 502.
 Widenbauer, F. 359, 365, 371, 380.
 — F. u. F. Heckler 354, 373.
 — F., O. Huhn u. G. Becker 354, 361, 363, 364, 366, 381.
 — F., O. Huhn u. V. Disselhoff 354, 366, 388.
 — F., O. Huhn u. R. Ellinger 354, 362, 364, 365, 366, 388.
 — F. u. H. Krüger 354, 364, 377, 379, 381, 382.
 — F. u. A. Kühner 356, 376.
 — F. u. G. Wieland 354, 364, 365, 386, 388, 397.
 Wiechmann 583, 584.
 Wieden, L. s. L. Freund 827.
 Wiederkehr 641.
 Wiedmann 210, 226.
 — s. Sicher 186.
 Wiegand, J. A. 354, 372, 377.
 Wieland 140, 413, 487.
 — Emil 10, 49.
 — G. 364, 365, 386, 388, 397.
 — G. s. F. Widenbauer 354.
 — H. 847, 875, 894.
 — H. u. G. Kurtzahn 838.
 Wien, van 462.
 — s. Cohen 402.
 Wienbeck, J. 727.
 Wiese, F. 21, 102, 103, 104, 117.
 Wiesel, J. 18, 21, 87, 90, 96.
 Wiesmann 641.
 Wiesner 483.
 Wiggers 6, 32, 311.
 — s. Tennant 310.
 — u. Cotton 311.
 Wilbur s. Wilder 550.
 Wilcox u. Caffey 413.
 Wilder 550, 560, 562, 564, 565, 566, 571, 575.
 — u. Wilbur 550.
 — O. H. s. R. M. Bethke 823.
 — O. M. s. C. H. Kick 830.
 — W. s. C. H. Kick 830.
 Wilkie 641, 657.
 Wilkins, R. W. 396.
 — R. W. s. S. Weiss 359.
 Wilkinson 641.
 — s. Bovevek 547.
 — J. F. 360, 366, 371, 372, 396.
 — J. F. s. E. N. Rowlands 353.
 Willard, H. H. 842.
 — H. H. u. O. B. Winter 838.
 Willer 140, 143, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 158, 159, 160, 161, 162, 172, 177.
 Willi 727, 732, 749, 761, 768, 802, 811, 818.
 — H. 413, 454, 727.
 Willige 641.
 Williams 311, 360.
 — J. L. 839, 850.
 — R. J. 354.
 — R. J. u. E. F. Pratt 354.
 — R. R. 351.
 — R. R. u. T. D. Spies 351.
 — R. R. s. M. G. Vorhaus 359.
 Willius 311, 342.
 — s. Baker 298.
 Willstaedt, H. u. F. Bárány 354, 360.
 Willstätter, R. u. M. Rohdewald 262, 283.
 Wilmer 641.
 Wilson 67, 311, 360, 641.
 — A. 356, 397.
 — G. 839, 840, 870, 893.
 — Lingg u. Croxford 641.
 — P. W. s. P. M. West 354.
 — R. H. s. J. O. Thomas 837.
 Windholz 311, 337.
 Winwarter, v. 21, 25, 104, 110, 112.
 Winnet 550, 560, 577.
 Winogradowa, O. s. V. Karassik 830.
 Winter 641.
 — O. B. 842.
 — O. B. s. H. H. Willard 838.
 — R. 25, 117.
 Winternitz 312, 348.
 Winterstein 6, 10, 12, 32, 61, 62.
 Wintrich 15, 80.
 Wirslow 641.
 Wirth 641.
 — Amandus 10, 47.
 — s. Curtius 617.
 Wirtz 82, 641.
 — s. v. Neergaard 15.
 — J. W. 359.
 Wislicenus, H. 839, 861.
 Wissler 413, 472.
 Withfield 110.
 — s. Neale 20.
 Wittmann, V. s. H. Schroeder 358.
 Woakes, E. 839, 912.
 Wodstrup 548.
 — s. Hagedorn 554.
 Wöber, A. 839, 872.
 Wohl 393.
 Wohlenberg 250.
 — s. Meyer-Bisch 243.
 Wohlfahrt 245, 255.
 Wohlgemuth 587, 588, 590, 599, 600, 602, 604.
 Woillez 14.
 Wolf 6, 14, 32, 40, 73, 277, 905.
 — u. Greul 21.
 — H. 641, 674.
 — W. A. s. J. T. Bauer 823.

- Wolferth 312.
 — s. Edeiken 300.
 — s. Wood 312.
 — u. Wood 312.
 Wolff 104, 105, 860.
 — u. Klopstock 6.
 — s. Kuczynski 627, 652.
 — W. A. u. J. T. Bauer 839.
 — W. A. u. E. G. Kerr 839.
 Wolffheim 641.
 Wolinetz 529.
 — s. Delille 402.
 Wollen 641.
 Wollheim s. Kraus 13.
 Wollstein 525.
 Wolter 140, 147, 156, 158,
 161, 171, 172.
 — S. M., T. N. Ablina u. S. N.
 Kremnewa 839.
 Wood 32.
 — Clark, Bellet, McMillian u.
 Wolferth 312.
 — — Wolferth u. Levezey
 312.
 — s. Wolferth 312.
 Wood, jun. 6.
 Woodwell 62, 64, 81.
 — M. N. s. A. L. Barach 11,
 14.
 Wooley 516.
 — s. Armstrong 401.
 Worms u. Le Mee 641, 643.
 Wosika u. Sosman 312.
 Wright 48, 669.
 Wrinch u. Lloyd 262.
 — D. M. 262, 266.
 Wu, Sin-Wai 293.
 — s. Tse-Yen Liang 261.
- Wuhrmann 187, 219.
 — u. Leuthardt 177, 198, 208,
 236.
 Wulff 503, 504, 521.
 — s. Andersen 400.
 Wyatt, F. C. s. W. A. Groat
 724.
 Wyschegorzewa 784.
 — W. D. 727.
- Yater, W. M. 21, 107.
 Young 610, 641.
 — u. Benett 413.
 — J. B. 359, 393.
 Ypsilanti u. Kyriakis 187, 222,
 226.
 Yudkin, J. 359, 364, 393.
- Zabel 442.
 Zadek 18, 90.
 Zahn 327.
 — Fr. H. 25, 112, 114.
 Zak 312.
 Zambotti, V. u. F. Brunetti
 839.
 Zambrano 187, 204, 210, 226.
 Zandowa 413, 504.
 Zange 675, 676, 678, 679, 680,
 681, 692.
 Zangger 413, 442.
 Zanutto 413, 504.
 Zárdy, v. u. v. Farkas 262,
 295.
 Zarniko 677.
 Zdarek, E. 839, 870.
 Zeglin, H. s. C. Griebel 828.
 Zeidler 10, 18, 48, 90.
- Zeiss 140.
 Zelmanova, F. G., E. K. Forst
 u. A. J. Shafir 839.
 Zeman, F. D. 21.
 Zemplén 187, 212, 223.
 Zenker 25, 121, 123, 146, 163.
 Zerner 245, 255.
 Zettel, H. 359, 370.
 Zeynek 846.
 Ziegler 312, 325, 326, 442.
 — Kurt 18, 86.
 Zimmer, S. M. s. W. A. Groat
 724.
 Zimmermann 312, 846.
 — s. Jagič 303.
 — u. Meinzingen 312, 349.
 Zimmet s. Frommel 301.
 Zinck 312, 323, 334.
 Zinserling 87.
 Zipf 6, 41.
 Zirwer 550, 561.
 Zöllner 677, 678.
 Zoepffel 583.
 Zondek 73.
 — s. Kraus 13.
 — Petow u. Siebert 243, 251.
 Zottner, G. 880.
 — G. s. H. Velu 838.
 Zschieché 32, 322.
 — s. Wearn 5, 10, 311.
 Zsigmondy u. Siedentopf 262,
 268.
 Zuntz 25.
 — u. Geppert 10.
 — Hagemann u. Lehmann 6.
 — N. 12, 61, 62, 67, 123, 124.
 Zur 695.
 Zwicker 553.
 Zwilling 312.

Sachverzeichnis.

- Abkühlungen, Schnupfen 671, 694.
 Abnützungserkrankungen 761.
 Absaugverfahren 716.
 Absceß 194, 225.
 Abwehrphase, monocytäre bei der Infektion 695.
 Aceton und Darmperistaltik 595.
 Acidose, diabetische 584, 595, 608, 610.
 Addison 200.
 Adnexe 693.
 Adnexitis 226.
 Adrenalin 673.
 — und Insulin 553.
 Adrenalinsekrose 86, 135.
 Adsorption der Kolloide 269.
 Agglutination von Bakterien 289.
 — von roten Blutkörperchen 289.
 Agranulocytose 223.
 Albumin 293.
 — -Globulinquotient und WELTMANN-Reaktion 235.
 — im Liquor bei Meningitis 417.
 Albumino-cytologische Dissoziation 522, 531.
 Albuminurie 695.
 — bei Haffkrankheit 142, 144, 146.
 Alkalireserve 81.
 Alkohol und Vitamin B₁ 394.
 Alkoholabusus 704.
 Allergene 662.
 Allergie 99.
 — vasale 102.
 Allergielehre 666.
 Altersemphysem 78, 82.
 Altersscheinungen 694.
 Alveolarpyorrhöe 683, 717.
 — als Begleiterscheinung von Allgemeinleiden 646.
 — Zusammenhang mit Arthritis 644.
 Aminosäuren 264.
 Aminosäurebelastung 279.
 Aminosäurebestimmung 293.
 Aminostickstoff 235.
 Ammen, Vitamin B₁ bei 370, 373.
 Amoss sign 416.
 Amyloid 194, 220.
 Anämie und Angina pectoris 340.
 — und Herzmuskelschaden 331.
 — des Lungengewebes 68.
 — und WELTMANN-Reaktion 221.
 Anakorese 661.
 Analyse der Serumeiweißkörper 279.
 Anastomosen der Kranzgefäße 319, 323, 333.
 Aneurin s. a. Vitamin B₁.
 Aneurinausscheidung im Harn 364.
 Aneurysma 98, 343.
 — cordis 325.
 Angiitis 664.
 Angina 681, 696, 704, 705.
 — pectoris 201, 338, 573, 701, 705, 711, 712.
 — — bei Anämie 340.
 — — und Diabetes 573.
 — — vasomotorica 347.
 — — und WELTMANN-Reaktion 201.
 — tonsillaris 208.
 Antigen 278, 288.
 Antikörper 278, 288.
 — humorale 664, 668.
 Antisepsis in der inneren Medizin 646.
 Aorta 30.
 Aortendruck 32, 326, 331, 338.
 Aorteninsuffizienz 47, 50, 338.
 Aortensklerose 331.
 Aortenstenose 47, 50, 338.
 Aortensyphilis 332, 339.
 Aortitis productiva 98.
 Apatit 865.
 Appendicitis 645, 665, 711.
 Arbeitstherapie bei Diabetes 563.
 Arteria coronaria s. Kranzgefäße.
 — pulmonalis 30.
 — — s. a. Pulmonalis.
 Arteriitis 96, 135, 342.
 — allergische 99.
 — und Coronarthrombose 342.
 — rheumatische 102.
 — rheumatoide 104.
 — spezifische 96.
 — unspezifische 99.
 Arteriolen, Mediahyperplasie der 58.
 Arteriosklerose 81, 201, 336, 571, 664, 712.
 — und Diabetes 571.
 — der Kranzgefäße 336.
 — und WELTMANN-Reaktion 201.
 Arthritis 209, 681, 694, 695.
 Ascariden-Meningitis 448.
 Asthma 669, 694, 705.
 — bronchiale 666, 672.
 — — und WELTMANN-Reaktion 203.
 — cardiale 89.
 Atelektase 74.
 Atemäquivalent und Lungenleistung 67.
 Atemgrenzwert 67.
 Atemgröße 36.
 Atemmechanik 36.
 Atemnot s. Dyspnoe.
 Atemtypus 37.
 Atemvolumen 65.
 Atemzentren 35.
 Atheromatose der Kranzgefäße 335.
 Atherosklerose der Kranzgefäße 335.
 Atmung 33, 141, 314.
 — und Blutdruck 36.
 — Gasstoffwechsel 61.
 — in Geweben, Wirkung von Fluorid auf 874.
 — bei Haffkrankheit 141.
 — und Kreislauf 36, 59, 314.
 — bei Lungenemphysem 80.
 — und Lungenkreislauf 42.
 — Pathologie 42.
 — Steuerung 35, 60.
 Atmungshindernisse 42, 44, 79.
 — und Emphysemgenese 79.
 Atmungsreize 36.
 Atmungsschwankungen, CHEYNE-STOKESSches Atmen 62.
 Atmungsstörungen 46.
 Atresien des Aortenostiums 47, 50.
 — des Pulmonalostiums 47, 49.
 Atropin 673.
 Augenkrankheiten 645.
 Ausquetschen 697.

- Autovaccine, Behandlung mit 665.
- Avitaminose 705.
- Azidose 81.
- B₁**-Hypovitaminose 393, 396, 398.
- β -Oxybuttersäure und Darmperistaltik 595.
- Bacteriophagengröße 473.
- Bakteriämie 649, 707.
- und WELTMANN-Reaktion 224.
- Bakterien, Wirkung von Fluorid auf 871.
- Bakterienembolie 96.
- Bakteriengröße 473.
- Bariumgehalt des Serums 237.
- Basedow 200, 332.
- und Coronardurchblutung 332.
- und WELTMANN-Reaktion 200.
- BASEDOWSche Krankheit, Wirkung von Fluortyrosin bei 899.
- Bauchdeckenspannung bei diabetischem Koma 584, 599.
- Bauchfelltuberkulose und WELTMANN-Reaktion 207.
- Bauchsymptome 584.
- bei diabetischem Koma 584.
- — — akute Pankreaserkran-
kung 598.
- — — — Tabelle 608.
- — — ohne nachweisbare
Pankreassym-
ptome 586.
- — — — Tabelle 596.
- Differentialdiagnose 610.
- Bausteine der Serumeiweiß-
körper 279.
- Bechterew, Morbus 667.
- BENCE-JONESScher Eiweiß-
körper 223.
- Beri-Beri 363, 378, 392, 395.
- Berufsunfähigkeit 131.
- Beschleunigungsarbeit 33.
- Bestimmung von Vitamin B₁ 359.
- im Blut 366.
- im Harn 364.
- in der Milch 373.
- im Stuhl 377.
- Betriebsunfall 126.
- Bifidusflora und Vitamin B₁ 378.
- Bildungsstätten der Serum-
eiweißkörper 290.
- Bilirubin und Albumin 277.
- Bilirubinbestimmung 294.
- Blei und Mineralstoffwechsel 257.
- Blei-Meningitis 441.
- Blut, Alkalose 252.
- Alkalireserve 61.
- anorganische Bestandteile,
Wirkung chronischer ex-
perimenteller Fluorver-
giftung auf 892.
- Azidose 249.
- Fluorvorkommen im 871.
- Gasspannung 33, 61, 64.
- bei Haffkrankheit 143.
- osmotischer Druck 271.
- pH-Zahl 34, 60.
- Requirement 65.
- Säure-Basengleichgewicht 35, 61.
- spezifisches Gewicht und
Serumeiweißkörper 274.
- Vitamin B₁-Gehalt 366.
- Blutangebot und Coronar-
durchblutung 327.
- Blutbedarf des Herzmuskels 328.
- Blutbefunde bei HEINE-
MEDINScher Krankheit 496.
- Blutbeschleunigung 33.
- Blutbild, rotes 695.
- und WELTMANN-Reaktion 196, 198.
- Wirkung, chronischer ex-
perimenteller Fluorver-
giftung auf 880.
- Blutdruck 36, 327, 338, 349.
- und Atmung 36.
- Wirkung, akute, von Flu-
orid auf 848.
- Blutfarbstoff, Wirkung chro-
nischer experimenteller
Fluorvergiftung auf 880.
- Blutfarbstoffe und Serumei-
weißkörper 277.
- Blutgase 33.
- Blutgefäße, hyaline und ela-
stoide Sklerose der 677.
- Blutgehalt der Lunge 32.
- Blutgeschwindigkeit 33.
- Blutkoagulation, Wirkung,
akute, von Fluoriden
auf 848, 898.
- — — chronischer experimen-
teller Fluorvergif-
tung auf 880.
- Blutkörperchen, rote, Wir-
kung, akute, von
Fluoriden auf
898.
- — — chronischer experi-
menteller Fluor-
vergiftung auf
880.
- Vitamin B₁ in den 367.
- Blutkörperchensenkung 195,
295.
- Blutmenge 32.
- Blutsenkungsreaktion 695,
702, 703.
- s. a. Blutkörperchen-
senkung.
- Blutströmungsgeschwindig-
keit und Coronardurch-
blutung 327.
- Blutübertragungen und
WELTMANN-Reaktion 223.
- Blutveränderung bei Lungen-
emphysem 81.
- bei Pulmonalsklerose 89.
- Blutversorgung des Herzens 318.
- Blutzucker, Wirkung, akute,
von Fluorid auf 848.
- Bornholmer Krankheit 147.
- Brachialneuralgie 712.
- BRIGHTSche Nierenkrankheit,
Azidose und Mineralstoff-
wechsel 251.
- Bronchiektasien und WELT-
MANN-Reaktion 203.
- Bronchialarterien 30.
- Bronchiektasen 55, 649, 715.
- Bronchitis 45, 55, 69, 79, 203.
- Bronchuscarcinom 203, 211.
- Brustdrüsenkarzinom 210.
- Brustsitus 27.
- BUERGERSche Krankheit 104.
- Bulbärparalyse 481.
- CaCl₂-Lösung zur WELTMANN-
Reaktion 189.
- Calcii-riever Mechanismus der
Fluorwirkung 894.
- Calciumfluorid, tödliche Dosen 847.
- Vorkommen, Gewinnung,
Verwendung 865, 906.
- Calciumgehalt der Erythro-
cyten 248.
- des Serums 236.
- Calciumstoffwechsel, Wirkung
chronischer experimentel-
ler Fluorvergiftung auf 892.
- Campolon 674.
- Capillarschädigung 715.
- Carcinom und WELTMANN-
Reaktion 204, 211, 226.
- Carcinomzelle, Glykolyse der,
Wirkung von Fluoriden
auf 874.
- Caries, Eindringen der Bak-
terien in die Dentin-
kanälchen bei der 684.
- Fluorgehalt des Schmelzes
und 904.
- Catatorulintest 360.
- Cervix 657.
- Chemotaxis, um den Ent-
zündungsherd 651.
- Chinosollösung 716.

- Chirurgie und WELTMANN-Reaktion 225.
 Chlorgehalt der Erythrocyten 247.
 Chloride im Liquor bei Poliomyelitis 495.
 Chloroform und Coronarsuffizienz 350.
 Chlorretention, feuchte 252. — trockene 250.
 Chlorstoffwechsel, intermediärer bei Azidose 250.
 Cholecystitis 666.
 Cholelithiasis 606, 609.
 Cholesterin und Serumeiweißkörper 277.
 Cholesteringehalt und WELTMANN-Reaktion 198.
 Cholesterinsklerose 86.
 Cholinesterase, Wirkung von Fluoriden auf 873.
 Chorea minor und Vitamin B₁ 371.
 Choreoretinitis 714.
 Chorioiditiden 714.
 Choriomeningitis ARMSTRONG 516, 545.
 Chylothorax 229.
 C-Hypovitaminose 669.
 Cirrhosis carcinomatosa hepatis 217.
 CO-Vergiftung 331, 340.
 CO₂-Gehalt des Blutes und Coronardurchblutung 328.
 Colitis 200, 705, 715. — chronisch-ulcerative 658. — mucosa 672.
 Colorimetrische Bestimmung von Vitamin B₁ 360.
 Coma diabeticum 194, 200, 250, 444, 584. — — Azidose und Mineralstoffwechsel 250. — — Bauchsymptome 584. — — Differentialdiagnose 610. — — und Meningitis 444. — — und WELTMANN-Reaktion 194, 200. — hepaticum und Meningitis 447.
 Coronardurchblutung 346.
 Coronarembolie 346.
 Coronargefäße s. Kranzgefäße.
 Coronaritis 694.
 Coronarsuffizienz 331. — akute 338. — chronische 339.
 Coronarsklerose 201, 335, 343.
 Coronarspasmus 339, 347.
 Coronarstenose 337.
 Coronarthrombose 342.
 Coronarunterbindung 332.
 Cyanose 63. — bei Pulmonalsklerose 88. — bei Stauungslunge 69.
 Cyindrurie 695.
 Cysticerken-Meningitis 449.
 Cystitis 220, 667.
 Darm, örtliche Wirkung von Fluorverbindungen auf den 845, 880. — Resorption von Fluor 875. — Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf den 880. — — von Fluorid auf isolierten 871.
 Darmous 850, 852, 863.
 Darmstörungen und Vitamin B₁-Versorgung 395.
 Denti scritti 852.
 Depotinsulin 558, 580. — s. a. Protaminzinkinsulin.
 Desaggregation 272.
 Dextrokardie 47.
 Diabetes 200, 342, 557. — Bauchsymptome 584. — und Coronarthrombose 342. — Diastase im Urin 585, 596, 608. — hypoglykämische Reaktionen 573. — hypophysärer und Depotinsulin 579. — Insulinresistenz 579. — kindlicher und Depotinsulin 577. — Komabehandlung mit Protaminzinkinsulin 569. — Kombinationstherapie 557, 564. — Kochsalzhaushalt 585, 600. — Neueinstellung mit Depotinsulin 561. — Rest-N-Steigerung 585. — Röntgenologische Untersuchung 587, 597, 609. — Umstellung von Altinsulin auf Depotinsulin 569. — und WELTMANN-Reaktion 200.
 Diabetische Komplikationen und Protamin-Zinkinsulin 570. — Liquorveränderungen 444.
 Diagnostik, spezielle und WELTMANN-Reaktion 197.
 Diagnostische Bedeutung der WELTMANN-Reaktion 194, 227. — Erfahrungen mit der Hitzekoagulationsprobe im Liquor cerebro-spinalis 232.
 Diastase im Urin bei Diabetes 585, 586, 596, 599.
 Diastatische Enzyme, Wirkung von Fluoriden auf 873.
 Diathermienadel, Anwendung der 698.
 Diathermische Durchstrahlung 662.
 Diathese, Konstitutionsanomalie 645.
 Dickdarm, Vitamin B₁-Resorption im 378, 384, 395.
 Dicker Tropfen, Untersuchung des — auf basophile Punktierung 695. — — und WELTMANN-Reaktion 197.
 Dienstbeschädigung 126.
 Dientes veteados 852.
 Differentialblutbild 695.
 Differenzierung der Liquorzellen 418.
 Diphtheriebacillen 675.
 Diphtherietoxin 660.
 Dispersionsschwelle 188.
 Diurese und Vitamin B₁-Ausscheidung 365.
 DONDERSScher Bruch 37.
 Dreifußzeichen 414.
 Druckindex 32, 37, 50, 53, 63, 68, 76, 80, 90, 327.
 Drüsen, Größenverhältnisse der normalen und erkrankten 691. — im Lymphabflußgebiet 699.
 Duodenalsaft, Vitamin B₁ im 377.
 Durantinsulin 552, 580.
 Durchblutung der Kranzgefäße 326.
 Durchblutungsstörungen, cerebrale 711. — der Kranzgefäße 332. — der Lungen 41. — — auf Grund kardiovaskulärer Veränderungen 46. — — vom Respirationssystem ausgehend 42. — periphere 711. — und WELTMANN-Reaktion 201.
 Durst bei Haffkrankheit 141.
 Dysharmonien, vegetative 694.
 Dyspnoe 59, 80, 89. — bei Lungenemphysem 80. — bei Pulmonalsklerose 89.
 Eigenblutinjektion, Bluttransfusion von 719.
 Einschlußkörperchenconjunktivitis und Meningitis 542.
 Eiterherde und WELTMANN-Reaktion 225.

- Eiweiß im Liquor bei Poliomyelitis 492.
 Eiweißgehalt des Liquors und Hitzekoagulationsprobe 232.
 — des Serums und WELTMANN-Reaktion 235, 239.
 Eiweißkörper, Größe 473.
 — Nachweis 187.
 — Struktur 265.
 Eiweißquotient 417.
 Eiweißstoffwechsellormon 293.
 Eiweißsynthese 283.
 Eiweißzerfall, autolytischer und histaminartiger Körper 660.
 Ekzem 664, 667, 694, 705, 713.
 „Ekzem“ der Krypten, wunde Oberflächenpartien als 682.
 Ekzem und WELTMANN-Reaktion 227.
 Elektive Lokalisation 658.
 Elektrokardiogramm bei Altersemphysem 83.
 — bei Coronarinsuffizienz 331, 340.
 — bei CO-Vergiftung 331, 340.
 — bei Herzmuskelverfettung 331.
 — bei Hypoxämie 331.
 — Infarkt im 711.
 — nach Lungenembolie 120.
 — bei Pulmonalsklerose 93.
 Elektrokardiographische Veränderungen 710.
 Elektrolytschwelle 188.
 Émail tacheté 852.
 Embolie 119.
 — der Kranzgefäße 346.
 — postoperative 116.
 Emphysematische Degeneration 80.
 Empyem und WELTMANN-Reaktion 194, 225.
 Encephalitis 203, 454, 509, 530.
 — acuta 509.
 — und Hitzekoagulationsprobe 233.
 — s. a. Meningitis.
 — und Parotitis 530.
 Encephalographie und Meningitis 467.
 Encephalomalacie und WELTMANN-Reaktion 227.
 Endarteriitis obliterans 98, 104, 107, 112, 116, 343.
 — — productiva 119.
 — pulmonalis 135.
 Endangiitis tuberculosa 97, 343.
 Endemische Fluorose 853.
 Endocarditis 658, 705.
 — epistocardica 324.
 — rheumatische 694.
 Endocardveränderung 657.
 Endokarditis 137, 202.
 — und WELTMANN-Reaktion 202, 209.
 Endokrine Störungen und WELTMANN-Reaktion 200.
 Endothelsperre 103.
 Entzündung 194, 413.
 — hyperergische 663.
 — und WELTMANN-Reaktion 194, 200, 225.
 Entwicklungsmechanik des Herzens 315.
 Entzündungsherde 645.
 Enzyme, Wirkung von Fluor auf — und Mechanismus der Fluorwirkung 896.
 — — von Fluoriden auf 872.
 Epilepsie und Coronarasmus 348.
 — und WELTMANN-Reaktion 227.
 Epiphrenales Syndrom 349.
 Erbrechen, acetonämische und Meningitis 446.
 — bei akuter Fluorvergiftung 845.
 Erhitzung zum Nachweis von Eiweißkörpern 187.
 Erkältungen 694.
 Erkrankungen der Mundhöhle 643.
 Ermüdung des Herzmuskels 136.
 Ernährung, Notwendigkeit des Fluors in der 902.
 — und Serumeiweißkörper 285, 287.
 Ernährungslage des Organismus 668.
 Erreger, Eigentümlichkeit der Affinität zur Metastasierung von 647.
 Erwerbsminderung 129, 131, 133.
 Erysipel 666.
 — und WELTMANN-Reaktion 208.
 Erythema nodosum 713.
 Erythämie 81, 89.
 Erythrämien 787.
 Erythrocyten, Bleibindung 257.
 — Ionenbestimmung 247.
 — Lebensdauer 291.
 — und Mineralhaushalt 246.
 Erythrurie 695.
 Exanthema subitum 458.
 Exantheme, akute und WELTMANN-Reaktion 208.
 Ex juvantibus 642, 704.
 Exo- und Endoallergene 666.
 Exostosenbildung bei chronischer Fluorvergiftung 862, 887.
 Expirationsstenosen 45.
 Exsudat und WELTMANN-Reaktion 224, 229.
 Exsudationen und WELTMANN-Reaktion 194, 200.
 Exsudativ-entzündliche Prozesse und WELTMANN-Reaktion 193.
 Extrasystolen 701, 710.
 Faeces s. Stuhl.
 Farbstoffbindungsvermögen der Serumeiweißkörper 294.
 Fehlbildungen s. Mißbildungen.
 Fermente 283, 292.
 Fernherde, Aktivierung der 720.
 Fibrosa densa und WELTMANN-Reaktion 206.
 Fibrose und WELTMANN-Reaktion 193, 200, 206.
 Fieber 695.
 — und WELTMANN-Reaktion 194, 197.
 „Fischtheorie“ der Haffkrankheitsentstehung 173.
 Flimmerepithel, Wirkung von Fluorid auf 871.
 Flockung s. WELTMANN-Reaktion.
 Flockungsreaktionen 294.
 Fluor, analytisches Problem 842.
 — antithyreotoxische Wirkung 899.
 — Geschichtliches 840.
 — Möglichkeit einer physiologischen Rolle des 902.
 — Resorption, Ablagerung, Ausscheidung 875.
 — spezifische Wirkung 895.
 — stimulierende Wirkung von kleinen Mengen 903.
 — im Trinkwasser 851, 866, 905.
 — Vergiftungsmöglichkeiten 905.
 — Vorkommen in der leblosen Natur 865.
 — — in der lebenden Substanz 866.
 — Wirkung, akute, auf einzelne Gewebe und Funktionen 847.
 — — auf Enzyme, und Mechanismus der Fluorwirkung 896.
 — — Mechanismus der 893.

- Fluor, Wirkungsart in physiologischen Dosen 903.
 Fluorapatit 865, 876.
 Fluoride, Chemie 842.
 — Wirkung auf Enzyme 872.
 — — auf isoliertes tierisches Gewebe, niedere Organismen und enzymatische Prozesse 871.
 Fluorit, Vorkommen 865.
 Fluor-Methämoglobin 848.
 Fluorose, chronische 878.
 Fluortyrosin 899.
 Fluorverbindungen, Chemie 841.
 — als Giftmittel gegen Ratten, Mäuse und Ungeziefer 909.
 — Handel mit 913.
 — als Insektizid 910, 913.
 — als Konservierungsmittel 911, 913.
 — organische, Wirkungen 893.
 — therapeutische Anwendung 911.
 — tödliche Dosen 847.
 — Verwendungen 905.
 Fluorvergiftung, akute 843.
 — — Wirkungsmechanismus 894.
 — chronische experimentelle 878.
 — Formen der Vergiftung 842.
 — industrielle Probleme 914.
 — Kalkgehalt des Blutes 847, 892.
 — latente 862, 879.
 — osteomalacische Viehkrankheit 862.
 — bei Pflanzenfressern durch Fabrikabgase 860.
 — prophylaktische Probleme 912.
 — spontane chronische 848, 860.
 — Übersichtarbeiten 841.
 — nach Vulkanausbrüchen 862, 906.
 Fluorwasserstoff 842.
 — örtliche Wirkung 843.
 Flußsäure 843.
 Flußspat, Vorkommen, Gewinnung, Verwendung 865, 906.
 Fokalinfektion, allergische Theorie 662.
 — als allergisches Geschehen 649.
 — und Alter der Menschen 672.
 — bakterielle Theorie 650, 659.
 — Bedeutung der Erbanlagen 671.
 Fokalinfektion und Bedeutung des Nervensystems 672.
 — Definition der 642.
 — Diagnose der 693.
 — und diffuse Nierenentzündungen 712.
 — als Folge einer Bakteriämie 653.
 — Klinik der 704.
 — und Körperverfassung 671.
 — und Konstitution 672.
 — Lokalisation der 708.
 — Pathophysiologie 643, 648.
 — Priorität der ersten Beschreibung der 642.
 — Therapie der 716.
 Fokalsanierung 666.
 Fokus, Definition des 674.
 — und WELTMANN-Reaktion 209.
 Foramen ovale 47.
 Fortpflanzung, Wirkung, chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf die 879.
 Frauenheilkunde und WELTMANN-Reaktion 226.
 Frauenmilch, Vitamin B₁ in der 372.
 — — C in der 376.
 Frisches Haff, Hydrographie 148.
 — — Karte 149.
 Fruchttod, intrauteriner und WELTMANN-Reaktion 226.
 Gaddur 862.
 Gärung, Wirkung von Fluorid auf bakterielle 872.
 Galaktosebelastungsprobe und WELTMANN-Reaktion 212.
 Galle, Vorkommen von Fluor 870, 877.
 Gallenblase, chronische Entzündungen oder Eiterbildungen in der 693.
 Gallenblasencarcinom und WELTMANN-Reaktion 217.
 Gallenblasenentzündung 655.
 — und WELTMANN-Reaktion 218.
 Gallenwegserkrankungen und WELTMANN-Reaktion 211.
 Gangrän bei Altersdiabetes 572.
 — und WELTMANN-Reaktion 201.
 Gasspannung 33.
 Gasstoffwechsel 33, 255.
 — maligner Tumoren 255.
 „Gastheorie“ des „Haffgiftes“ 171.
 Gastroenteritis 667, 709.
 Gastroenteritiden und diabetisches Koma 584.
 Gastrokardialer Symptomenkomplex 349.
 Gaumenmandeln, Lymphabflußbahnen 676.
 Gebiß, Ableuchtung mit Ultraviolettlicht 698.
 — Bedeutung eines intakten 644.
 Gebißkontrolle 722.
 Gefäßallergie 102.
 Gefäßanomalien 53.
 Gefäßerkrankungen, allergische 99.
 — rheumatische 102.
 — rheumatoide 104.
 — spezifische 96.
 — unspezifische 99.
 Gefäßquerschnitt, Arteria pulmonalis 31.
 Gefäßreflexe 38.
 Gefäßregulation 40.
 Gefäßspasmen 694.
 Gefäßsystem der Lunge 27.
 — Phylognese und Ontogenese 313.
 Gefäßtuberkulose 97.
 Gefäßwand, Entzündungen und Degenerationen der 694.
 Gehirn, Vorkommen von Fluor in 870.
 Gelenke, chronisch veränderte 693.
 Gelenkerkrankungen, endokrine 673.
 Gelenkerscheinungen, monarthritische 710.
 Gelenkrheumatismus 643, 644, 665.
 — als Metastasenbildung 644.
 Gelenkschwellung, chronische 679.
 Gelenkstörungen, endokrine 710.
 Gerinnung s. Koagulation.
 Gesamteiweiß im Liquor bei Meningitis 417.
 Geschwulst s. Tumor.
 Gespenkelder Schmelz 848.
 — — Ätiologie 850.
 — — Histopathologie 850.
 — — Pathogenese 852.
 — — Symptome 848.
 — — Vorkommen 852.
 Gewebe, Glykolyse im, Wirkung von Fluoriden auf 874.
 — isoliertes, Wirkung von Fluoriden auf 871.
 — tierische, Vorkommen von Fluor in 870.
 Gewebsaffinität der Ultravira 476.

- Gewebstod bei Myokardinfarkt 334.
 Globulin 293.
 — im Liquor bei Meningitis 417.
 Glomerulonephritis 670, 720.
 — und Mineralstoffwechsel 251.
 Gluttadiaphot 695.
 Glykolyse in anderen Geweben, Wirkung von Fluoriden auf 874.
 Goldfüllungen 646.
 Goldkrone 721.
 Goldsolreaktion 417.
 — bei Poliomyelitis 493.
 Gonorrhöe 705, 710.
 — und WELTMANN-Reaktion 227.
 Granulationsgewebe 682.
 Granulom 651, 657, 686.
 Granulombildung, 2 Arten der apikalen 690.
 Gravidität und WELTMANN-Reaktion 226.
 Grippe 209, 526, 666.
 Größenordnung von Bakterien, Eiweißkörpern und Ultra-Vira 473.
 Grundumsatz und Vitalkapazität 67.
 — Wirkung von Fluor auf 898.
 GUILLAIN-BARRÉSches Syndrom 522, 531.
 Gutachtertätigkeit 125.
 — Allgemeines 125.
 — Krankheiten des Lungenkreislauf 134.
 Guttadiaphot und WELTMANN-Reaktion 197.
 Haare, Vorkommen von Fluor in 870, 877.
 Hämodynamik und Herzgestaltung 313.
 Hämoglobin 34.
 Hämoglobinbelastung und WELTMANN-Reaktion 221.
 Hämoglobinurie 147.
 — bei Haffkrankheit 142, 146.
 — bei Tieren 147.
 Hämolysen und WELTMANN-Reaktion 193, 221, 224.
 Hämoperikard 325.
 Hämophilie, Beziehungen zum Fluorgehalt des Blutes 871, 880, 898.
 Hämorrhagie, cerebrale und WELTMANN-Reaktion 227.
 Hämorrhagische Diathese 715.
 „Haffgift“ 171.
 Haffkrankheit 140.
 — Ätiologie 148, 158, 171.
 — Differentialdiagnose 147.
 Haffkrankheit, geographische Lokalisation 154.
 — klinisches Bild 141.
 — Morbidität 157, 179.
 — Mortalität 144.
 — Pathologie 145.
 — Therapie 145.
 — bei Tieren 161, 181.
 — Verlauf 144, 154.
 — Verteilung 156.
 Haffkrankheitsgift 145, 167, 171.
 Haptene 278.
 Harn, Veränderungen bei akuter Fluorvergiftung 847.
 — Vitamin B₁ im 360.
 — Vorkommen von Fluor im 870, 877.
 Harnbefunde bei Haffkrankheit 142, 144, 145, 147.
 Harnblasencarcinom und WELTMANN-Reaktion 220.
 Harnsäure und Serumeiweißkörper 277.
 Harnverhaltung bei Haffkrankheit 141, 143.
 Harnwegserkrankungen und WELTMANN-Reaktion 220.
 Harzsäure als „Haffgift“ 177.
 Haut- und Geschlechtskrankheiten und WELTMANN-Reaktion 226.
 — Wirkung von Fluorverbindungen auf die 843.
 Hauterkrankungen, allergischer Natur 713.
 Hefe, Wirkung von Fluorid auf 872.
 Hefegärttest für Vitamin B₁ 360.
 Hefetherapie 396.
 Heilphase, lymphocytär-eosinophile 695.
 HEINE-MEDINSche Krankheit 471.
 — — Blutbefunde 496.
 — — Liquorbefunde 487.
 — — Statistik 517.
 Helminthen 201.
 Hepatisation der Lunge 68.
 Hepatitis 705.
 Hepatom, malignes 217.
 Hepatomegalie 579.
 Herde, interradikuläre 697.
 Herderkrankungen, Frage der „elektiven Lokalisation“ 647.
 Herdinfektion, Bedeutung der 645, 652.
 Herdnephritis 655.
 Herdsanierung 709.
 — chirurgische 717.
 Herpes febrilis und Meningitis 536.
 — labialis 425.
 Herz, Blutversorgung 318.
 Herz, organische Muskel- oder Klappenaffektionen des 645.
 — Phylogenese und Ontogenese 313.
 — Schädigungen und Funktionsstörungen des 710.
 — Vorkommen von Fluor im 870.
 — Wirkung, akute, von Fluorid auf 845, 847.
 Herzaffektion 644.
 Herzaneurysma 325.
 Herzanomalien 46, 135.
 — angeborene 46.
 — erworbene 50.
 Herzapoplexie 325.
 Herzarbeit 32, 95.
 Herzbeschwerden, anginöse 667.
 Herzbeutelerguß 53.
 Herzdivertikel 325.
 Herzerkrankungen 645.
 Herzgefäße, Arterien 319.
 — Capillaren 322.
 — Venen 320.
 Herzhypertrophie 42, 45, 50, 53.
 Herzinsuffizienz, Stauungsödem bei 254.
 Herzklappenfehler 47, 50, 55, 681.
 Herzklappenentzündung 224.
 Herzleistung und Coronardurchblutung 326, 328, 331.
 Herzmuskelerkrankungen 53, 137.
 Herzmuskelnahrung 316.
 Herzmuskelnekrose bei Coronarinsuffizienz 340.
 Herzmuskelschwäche 136.
 Herzmuskelschwiele 325.
 Herzmuskelverfettung 331.
 Herzneurose 711.
 Herzruptur 325.
 Herztörungen 671.
 — chronisch-entzündliche 693.
 Herzverlagerung 47, 53.
 Heufieber 669.
 Hirnabsceß 435.
 Hirntumor 449.
 Hitzegegewinnung s. WELTMANN-Reaktion.
 Hitzeoagulation, diagnostische Erfahrungen 232.
 — der Eiweißkörper 187.
 — Elektrolytschwelle 232.
 — im Liquor cerebro-spinalis 230.
 — Methodik 230.
 — s. a. WELTMANN-Reaktion.
 Hitzeoagulationspunkte des Serums 188.
 Hoden, Wirkung von chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 882.

- Hormone und Coronardurchblutung 330.
— und Kreislauf 41.
— und Serumeiweißkörper 277, 290.
Hubarbeit 32.
Hühneri, Vorkommen von Fluor in 870, 878.
Hunger bei Haffkrankheit 141.
Hydratationszustand der Serumeiweißkörper und WELTMANN-Reaktion 239.
Hydrocephalus traumaticus 468.
Hydrographie des frischen Haffs 148.
Hydronephrose 220.
Hydroxylapatit 869.
Hyperämie des Lungengewebes 68.
Hyperchlorämie bei Azidose 251.
Hyperemesis gravidarum 226.
Hyperergische Entzündung 101.
Hypernephrom und WELTMANN-Reaktion 220.
Hyperthyreoidismus, therapeutische Anwendung von Fluorverbindungen bei 912.
Hypertonie 53, 86, 137.
Hypertrophie des Herzens 42, 50.
— und Coronarinsuffizienz 341.
Hypervitaminose 669.
Hypochlorämie und Alkalose 253.
— bei Azidose 250.
Hypoglykämische Reaktionen 573.
Hypophyse, Wirkung von chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 882.
Hypophysenhinterlappenextrakt und Insulin 553.
Hypostase 74.
Hypotonie bei diabetischem Koma 598.
Hypoxämie 331, 338, 350.
— und Coronarinsuffizienz 339.
— des Herzmuskels 323.
Idiosynkrasie 102.
Ikterus und WELTMANN-Reaktion 212, 215, 221, 225.
Immunochemie 278.
Impf-Meningitis 465.
Induration der Lunge 69.
— und WELTMANN-Reaktion 194, 201, 203.
Infarkt 75.
Infarkt, hämorrhagischer 119.
Infarktperikarditis 324.
Infekte und diabetisches Koma 584.
— und WELTMANN-Reaktion 194.
Infektion, Bedeutung der septischen 646.
— Eintritt dentaler 647.
— der Mundhöhle und Allgemeinerkrankungen 647.
— der Zähne und Allgemeinerkrankungen 647.
Infektionen und Diabetes 570.
Infektionsgefahr, zerstörter Bezahnung 644.
Infektionskrankheiten und Meningitis 455, 459.
— und WELTMANN-Reaktion 194, 208, 224.
Infektionsquellen, Ausrottung der 647.
Infiltrate, leukämische der Hirnhüllen 453.
Infiltrationsherde 680.
Infiltrative Prozesse und WELTMANN-Reaktion 194.
Influenzabacillen 675.
Innere Medizin und WELTMANN-Reaktion 199.
— Sekretion 673.
Insekten, Wirkung von Fluoriden auf 872, 910.
Insolation und Meningitis 470.
Insuffizienz des Aortenostiums 47, 50.
— des Mitralostiums 47, 52.
— des Pulmonalostiums 47, 52.
— des Tricuspidalostiums 47, 52.
Insulin 551, 674.
— Ergebnisse der tierexperimentellen Prüfung 557.
— Resorptionsverlangsamung 552.
— — Durantinsulin 552.
— — kristallinisches Insulin 556.
— — Metallzusätze 555.
— — Protamininsulin 554, 557, 560.
— s. a. Protamin-Zinkinsulin.
Insulinempfindlichkeit 584.
Insulinresistenz 579.
Insulinverträglichkeit 577.
Intercostalarterien 30.
Intestinale Phthise und WELTMANN-Reaktion 207.
Intoxikationen und WELTMANN-Reaktion 201.
Invalidität 131.
Ionenbestimmung der Erythrocyten 247.
Iridocyclitiden 705, 714.
Iritiden 705, 714.
Ischias 670, 712.
Jod, Antagonismus zwischen Fluor und 899.
Käse, Vorkommen von Fluor im 870.
KAFKA-SAMSON-Methode 417.
Kaliumgehalt der Erythrocyten 248.
— des Serums 237.
Kalkstoffwechsel 673.
— Beziehungen der chronischen Fluorvergiftung zum 894.
Kälteschäden 704.
Kaninchenserum und WELTMANN-Reaktion 228.
Katarrh 683.
Katarrhe und WELTMANN-Reaktion 194.
Katzen-Haffkrankheit und Staupe 162, 164.
Keimdrüsen, Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 882.
KERNIGSches Syndrom 414.
Ketosäure 660.
Keuchhusten und Meningitis 458.
Kieferhöhle 692.
Kieferosteomyelitis 664.
Kieselflußsäure 842.
Kinderheilkunde und WELTMANN-Reaktion 226.
KJELDALL-Methode 417.
Klappenfehler 47, 50, 55, 95.
Klappenzahlvariationen 47.
Klima 705.
Knieküzzeichen 414.
Knochen, Ablagerung von Fluor in den 857, 862, 876.
— Fluorgehalt 869.
— Vorkommen von Fluor in 868.
Knochenerterungen und WELTMANN-Reaktion 225.
Knochengewebe, Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 887.
— — — spontaner Fluorvergiftung auf 854, 862.
Knochenleiden, therapeutische Anwendung von Fluorverbindungen bei 912.
Knochenmark und Eiweißsynthese 291.
— Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 880, 888.
Knochenmarksmetastasen und WELTMANN-Reaktion 223.
Knochenphosphatase, Wirkung von Fluoriden auf 893, 897.

- Knochenstruktur, periapikal 697.
 Knochentuberkulose und WELTMANN-Reaktion 210.
 Knochenveränderungen bei Fluorvergiftung 854, 862, 887.
 Koagulationsband s. WELTMANN-Reaktion.
 Koagulationstemperatur des Serums 188.
 Kochsalzgehalt des Serums und WELTMANN-Reaktion 236.
 Kochsalzhaushalt bei diabetischem Koma 586, 600.
 Kochsalztherapie, chronische 716.
 Körpertemperatur, Veränderung bei akuter Fluorvergiftung 845.
 Körperwachstum, Notwendigkeit des Fluors für das 902.
 Kohlehydratabbau im Gewebe, Wirkung von Fluor auf, und Mechanismus der Fluorwirkung 896.
 Kohlehydratstoffwechsel und Vitamin B₁ 397.
 Kohlehydratverteilung, optimale nach Protamin-Zinkinsulin 561.
 Kohlenoxydvergiftung und Meningitis 442.
 Kollateralkreislauf und Myokardinfarkt 333.
 Kolloide 268.
 Kolloid-osmotischer Druck 271, 274.
 Kommunikation zwischen arteriellem und venösem Kreislauf 65.
 Komplementärluft 66.
 Konstitutionsermittlung der Serumeiweißkörper 264.
 Kopfschmerz 679.
 Krämpfe bei akuter Fluorvergiftung 845.
 Krankheitsbilder, „rheumatische“ 694.
 Krankheitszustand und Vitamin B₁-Ausscheidung 365.
 — und Vitamin B₁-Gehalt des Blutserums 368.
 „Krankheit des Jahres 1529“ 148.
 Kranzgefäße 313.
 — Anatomie 318.
 — Atheromatose 336.
 — Durchblutung 326, 331.
 — Embolie 332, 346.
 — luische Erkrankung 337.
 — neuroregulatorische Störungen 346.
 — Periarteriitis nodosa 338.
 Kranzgefäße, Phylogenese und Ontogenese 313.
 — Sklerose 322, 332, 335.
 — Stenose 337.
 — Thrombose 322, 332, 342.
 Krebs s. Carcinom.
 Krebsproblem und Serumeiweißkörper 281.
 Kreislauf und Atmung 33, 36, 59, 314.
 Kreislaufshock bei Myokardinfarkt 333.
 Kriegsverletzungen 649.
 Kronen 683.
 Kryolith, tödliche Dosen 847.
 — Vorkommen, Gewinnung, Verwertung 865, 906.
 Kryolithvergiftung 854.
 — akute Symptome 854.
 — Fluorgehalt der Organe und Knochen 857.
 — gesprenkelter Schmelz bei Kindern 859.
 — Osteosklerose 854.
 — postmortale Untersuchung 857.
 Krypten 679, 696.
 — bakterienhaltiger Inhalt in den 677.
 Kryptencysten 680, 681.
 Krypteninhalte, Bakterienflora des 675.
 — Versprengung von 680.
 Kryptensystem, epithelial 678.
 Krystallinisches Insulin 556.
 Kuhmilch, Vitamin B₁ in der 372.
 Kurzwellendurchflutung 703.
 Kurzwellentherapie 716.
 Kyphose 42.
 Kyphoskoliose 42, 55, 57, 95.
 Labfermentkoagulation der Milch, Wirkung von Fluoriden auf 873.
 Lähmungen, motorische 661.
 — postdiphtherische und Vitamin B₁ 371.
 LASÈGUE-Zeichen 416.
 Lebensdauer der Serumeiweißkörper 291.
 — der Erythrocyten 291.
 Lebensknoten 35.
 Leber, Vorkommen von Fluor in 870.
 — Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf die 880.
 Leberatrophie und WELTMANN-Reaktion 213.
 Lebercarcinom 214, 217.
 Lebercirrhose und WELTMANN-Reaktion 215, 217, 224.
 Lebererkrankungen, Azidose und Mineralstoffwechsel bei 256.
 — und Insulin 579.
 — und WELTMANN-Reaktion 211.
 Leberfunktionsproben und WELTMANN-Reaktion 198, 212.
 Leberlipase, Wirkung von Fluoriden auf 873.
 Leberparenchymschäden und WELTMANN-Reaktion 193, 212, 214, 224.
 Leberschutztherapie mit Depotinsulin 579.
 Leberzelle und Eiweißsynthese 283, 291.
 Lecithingehalt des Serums und WELTMANN-Reaktion 237.
 Leptothrix 675.
 Leukämie, Ablauf, zeitlicher 798.
 — aleukämische Myeloblastenleukämie 791, 798.
 — Auffassungen, verschiedene 727.
 — Beziehung zwischen Leukocytenzahl und Milzgröße 761.
 — Blutbild 785.
 — Differentialdiagnose gegen Aleukie und Agranulocytose 811 f.
 — eosinophile 805.
 — Erythro- 787 f.
 — experimentelle 728.
 — familiäre 736.
 — Geschlechtsverteilung 731.
 — Hautmetastasen 754, 758.
 — Hiatus leucaemicus 777.
 — Krankheitsdauer 732.
 — Leberbeteiligung 764.
 — Lymphknotenbeteiligung 764.
 — Mastzellen 805.
 — Mediastinaltumor 748.
 — Megakariocyten- 805.
 — Monocyten- 777 f.
 — Myeloblastenschub, terminaler 805 f.
 — Myelose, kombiniert mit hämolytischer Anämie 791.
 — plurizentrischer Beginn 804.
 — Remissionsstadium 802.
 — Rolle der Infekte 765.
 — Schlußstadium mit symptomatischer Agranulocytose 803.
 — Stadien der 798.
 — und Tuberkulose 752.
 — und Tumor 733 f., 770 f.
 — unizentrischer Beginn 804.

- Leukämie und WELTMANN-Reaktion 222.
 — Zellmorphologie 766f.
 Leukämisches Generalisationsstadium 802.
 Leukämoide Tumoren 737.
 Leukocytose mit Linksverschiebung bei diabetischem Koma 584, 599, 610.
 Lipasen, Wirkung von Fluoriden auf 872.
 Liquor cerebrospinalis, Vitamin B₁ im 377.
 — — und WELTMANN-Reaktion 230.
 Liquorbefund bei acetonämischem Erbrechen 446.
 — bei Coma hepaticum 447.
 — bei Diabetes 444.
 — bei GUILLAIN-BARRÉScher Krankheit 523.
 — bei HEINE-MEDINScher Krankheit 487.
 — bei leukämischen Infiltraten 453.
 — bei Masernencephalitis 532.
 — bei Meningitis 414, 424, 433, 441, 445, 464, 474, 508, 514, 531, 539, 544.
 — bei Nephritis 443.
 — bei Pneumonie 456.
 — bei Schweinehüterkrankheit 501.
 — bei Tumoren 452.
 — bei Urämie 443.
 Liquorproben und Hitze-koagulationsprobe 232.
 Liquorzellen, Differenzierung der 418.
 Liquorzirkulation 661.
 Lokalisationsvermögen 655.
 Lokaloperation bei Meningitis 428.
 Luische Erkrankung der Kranzgefäße 337.
 Lucs 98.
 — congenita 442.
 — und Hitze-koagulationsprobe im Liquor 233.
 — und WELTMANN-Reaktion 227.
 Lumbago 704.
 Lumbalpunktion und Meningitis 466.
 Lunge, Gefäßsystem 27.
 — Retraktion 38.
 — Volumveränderung 55.
 — Vorkommen von Fluor in 870.
 Lungenabsceß und WELTMANN-Reaktion 203.
 Lungenalveolen 77.
 Lungenarterien 29.
 Lungenblähung s. Lungenemphysem.
 — und Emphysem 76.
 Lungencapillaren 29.
 Lungenelastizität 77.
 Lungenembolie 119, 137.
 Lungenemphysem 42, 55, 68, 75, 95, 108, 134.
 — Atmung 80.
 — Blutveränderungen 81.
 — Ursachen 78.
 Lungengewebe, Anämie 68.
 — Hyperämie 68.
 — Konsistenzveränderung 46.
 Lungenhyperämie 68.
 Lungeninduration 69.
 Lungeninfarkt 75.
 — und WELTMANN-Reaktion 203.
 Lungenkreislauf, Anatomie 28.
 — Arterien 77.
 — und Atmung 42.
 — Blutgehalt der Lunge 32.
 — Capillaren 77.
 — Druckindex 32, 37, 50, 63, 68, 76, 80, 90.
 — Durchblutungsstörungen 27, 32, 41.
 — Gefäßreflexe 38.
 — Gefäßsystem 27.
 — Gutachtertätigkeit 134.
 — und Hormone 41.
 — Mediahyperplasie der Arteriolen 58.
 — Pathologie 41.
 — pharmakologische Reize 40.
 — Pulmonaldruck 32.
 — Pulmonalsklerose 83.
 — Reservecapillaren 32.
 — Sklerose 69, 76.
 — Steuerung 33.
 — Vasomotoren 39.
 — Venomotoren 40.
 Lungenödem 68, 135.
 Lungenstauung 69.
 — und WELTMANN-Reaktion 201.
 Lungensyphilis 98.
 Lungentuberkulose, therapeutische Anwendung von Fluorverbindungen bei 911.
 — und WELTMANN-Reaktion 204.
 Lungenvenen 30.
 Lungenvolumina 65.
 Lymphatische Meningitis 427.
 Lymphogranulom und WELTMANN-Reaktion 222.
 Lymphogranuloma inguinale und Meningoencephalitis 541.
 Lymph- und Blutwege 649, 660, 661.
 Magen, anatomische Veränderungen nach akuter Fluorvergiftung 845.
 — Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf den 880.
 — — örtliche, von Fluorverbindungen auf den 845.
 Magenatonie, komatöse 586, 595, 597, 600, 609.
 Magenarzinom und WELTMANN-Reaktion 210.
 Magen-Darmerkrankungen und WELTMANN-Reaktion 200.
 Magenektasie, komatöse 588, 595, 597, 600, 606, 609.
 Magensaft, Vitamin B₁ im 377.
 Magenstörungen und Vitamin B₁-Versorgung 395.
 Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür 715.
 Magnesium-Chloridprobe nach R. BAUER 228.
 Magnesiumgehalt des Serums und WELTMANN-Reaktion 237.
 Maladie de BOUCHET 499.
 Mandel, histologische Beurteilung von chronisch-entzündlichen 677.
 — Kappung der 717.
 Mandelabstrich, Untersuchungen des 682.
 Mandelbeschwerden 681.
 Mandelkapsel 682.
 Mandelkrypten 680.
 Mandelparenchym, lymphatisches 679.
 Mandelpröpfe 675, 716.
 Mandelverödung 679.
 Manipulation, mechanische 716.
 Marasmus, chlorotischer 111.
 Marschhämoglobinurie 146, 147.
 Masern und Meningitis 532.
 Mattigkeit, allgemeine 679.
 Mediahyperplasie der Lungenarteriolen 58.
 Medikamente und Serum-eiweißkörper 278, 290.
 Meningeale Spirochätose 428.
 Meningealhydrops 457.
 Meningismus s. u. Meningitis.
 Méningite vermineuse 447.
 Meningitis 413.
 — collateralis 433.
 — concomitans 433.
 — Diagnostik 416.
 — Einteilung 423.
 — — bakterienarme 424.
 — — physikalisch bedingte 466.

- Meningitis, Einteilung, Restmeningitiden 428.
 — — bei Schädelmißbildung 471.
 — — toxisch-allergische 439.
 — — Ultra-Virus 472.
 — — sekundäre Formen 525.
 — Hitzekoagulationsprobe im Liquor 230, 233.
 — idiopathische, gutartige, mononukleäre 502.
 — klinisches Bild 414.
 — Liquorbefunde 414, 416, 424, 428, 433, 436, 441, 446, 452, 455, 459, 464, 468, 474, 508, 514, 531, 539, 544.
 — miliaris discreta 464.
 — Nomenklatur 413.
 — Parotidea 526.
 — Pathologie 413.
 — purulenta aseptica 424.
 — serosa 459.
 — sympathica 433.
 — traumatica 468.
 — tuberculosa 459, 462.
 — — concomitans 463.
 — tuberculotoxica 464.
 Meningogram 418.
 Meningokokkenmeningitis 425, 440.
 Meningotrope Ultra-Vira 475.
 Menstruation und WELTMANN-Reaktion 226.
 Menstruationssklerose 86.
 Mesaortitis luica 337.
 — und WELTMANN-Reaktion 202.
 Metallergie 100.
 Metallzusätze zu Protamin-insulin 555.
 Meteorismus bei diabetischem Koma 586, 600, 609.
 Methämoglobin, Verbindung mit Fluor 848.
 Migräneanfall 701, 704.
 Mikroococcus, FISCHER-SCHICK 653.
 MILBRADTSche Reaktion und WELTMANN-Reaktion 198.
 Milch, Ausscheidung von Fluor mit der 877.
 — Labfermentkoagulation der, Wirkung von Fluoriden auf 873.
 — Vitamin B₁ in der 372.
 — Vorkommen von Fluor in 870, 877.
 Milchsäure 660.
 — und Coronardurchblutung 329.
 Miliare Tuberkulose und WELTMANN-Reaktion 207.
 Milieubedingungen, exogen 666.
 Milz, Vorkommen von Fluor in 870.
 — Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 880.
 Milzentfernung und WELTMANN-Reaktion 224.
 Milzextraktzufuhr 674.
 Mineralstoffwechsel bei Alkalose 252.
 — bei Azidose 249.
 — und Blei 257.
 — und Erythrocyten 246.
 — bei Herzkranken 254.
 — bei Lebererkrankungen 256.
 — bei malignen Tumoren 255.
 Minutenvolumen 36, 57, 81, 328.
 Mißbildungen des Herzens 46.
 Mitosen, haploide 771.
 Mittelkapazität 66, 80.
 Mittelohr als Fokus 692.
 Modifikationen der WELTMANN-Reaktion 192.
 Molekulargröße der Eiweißkörper 270.
 Molkereigrippe 499.
 Monocytoide im Liquor 420.
 Moorbad, unspezifischer Reiz des 662.
 Morbidität der Haffkrankheit 157, 179.
 Mortalität der Haffkrankheit 144.
 Mottled teeth (Mottled enamel) 848.
 Multiple Sklerose und Vitamin B₁ und C 370.
 Mumpsmeningitis 526.
 Mundbodenphlegmone 706.
 Mundhöhle, Flora der 652.
 — Mikroorganismen der 643.
 — Pflege der 644.
 — Sanierung der 644.
 — Zahnfleischerkrankungen 643.
 Muskelarbeit und Stoffwechsel 563.
 Muskelatrophie, spinale 712.
 Muskelfibrillieren 660, 661, 700.
 — Deutung der Pathogenese des 700.
 Muskelreizbarkeit, Wirkung von Fluoriden auf 871.
 Muskelrheumatische Erscheinungen 665.
 Muskelschmerz bei Haffkrankheit 141, 144, 147.
 Muskelveränderungen, histologische bei Haffkrankheit 146.
 Muskulatur, fibrilläre Zuckungen bei akuter Fluorvergiftung 845, 848.
 Muskulatur, Glykolyse der, Wirkung von Fluoriden auf 874.
 — Vorkommen von Fluor in 870.
 — Wirkung, akute, von Fluorid auf die 845, 848.
 Mutation von Keimen 652.
 Myalgia acuta epidemica und Meningitis 541.
 Myalgie 694, 713.
 Myalgien 660.
 Myelom und WELTMANN-Reaktion 223.
 Myokardinfarkt 201, 312, 318, 322, 332, 335.
 — Entstehungsmechanismus 335.
 — Pathologische Anatomie 322.
 — und WELTMANN-Reaktion 201.
 Myokarditis 137, 695, 696, 705.
 — rheumatica 343.
 — und WELTMANN-Reaktion 202.
 Myokardnekrose nach Angina pectoris-Anfall 339.
 Myokardschaden 681.
 Myoglobinurie bei Haffkrankheit 142, 144, 145, 147.
 Myom und WELTMANN-Reaktion 226.
 Myomalacie 325.
 Nabelschnurblut und WELTMANN-Reaktion 226.
 Nabelwandern 414.
 Nackenschlaffheit 414.
 Nahrungsmittel, Vorkommen von Fluor in 910.
 Narbenschwarten 679.
 Nasennebenhöhlen 649.
 Nativinsulin 580.
 Natriumgehalt der Erythrocyten 248.
 Nebelkatastrophe, Dezember 1930 im Maastale, eine akute Fluorvergiftung 844.
 Nebenhöhlen, chronisch-entzündliche 664.
 — Entzündung der 705.
 — Spülung der 717.
 Nebennieren, Wirkung von chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 882.
 Nebennierenrindenhormon 673.
 Nebenschilddrüsen 673.
 — Beziehungen zwischen Fluorvergiftung und 901.
 — Wirkung von chronischer experimenteller Fluorvergiftung 881.

- Nekrose bei Myokardinfarkt 334.
 — des Herzmuskels 323.
 — und WELTMANN-Reaktion 193, 224.
- Nephritis 696, 705.
 — allergische 664.
 — chronische 693.
 — Formen der 644.
 — und Liquor 443.
 — und WELTMANN-Reaktion 218.
- Nephrose, feuchte Chlorretention 252.
 — und WELTMANN-Reaktion 194, 218.
- Nephrosklerosen und WELTMANN-Reaktion 219.
- Nerven, motorische, Reizbarkeit, Wirkung von Fluorid auf 845, 871.
- Nervenheilkunde und WELTMANN-Reaktion 227.
- Nervensystem, Erkrankungen des 712.
 — vegetatives 672.
- Netzhautödeme 714.
- Neuralgien 696.
- Neuritiden 660, 671, 694, 696, 713.
 — sensible 712.
- Neuritis und Vitamin B₁ 371.
- Neurodermitis a. legica 664.
- Neuroregulation des Kranzgefäßsystems 329.
- Neuroregulatorische Störungen der Coronardurchblutung 346.
- Neurosen und WELTMANN-Reaktion 200.
- Neutrophile Kampfphase, bei der Infektion 695.
- Nicotin und Arteriitis 105.
 — und Angina pectoris vasomotorica 349.
- Nicotinabusus 704.
 — und Coronarthrombose 342.
- Nieren, anatomische Veränderungen nach akuter Fluorvergiftung 847.
 — Ausscheidung von Fluor durch die 877.
 — örtliche, von Fluorverbindungen auf 847, 882.
 — Vorkommen von Fluor in 870.
 — Wirkung, akute, von Fluorid auf Funktion der 848.
 — — chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 882.
- Nierenerkrankungen und WELTMANN-Reaktion 194, 218.
- Nierenleiden, Abhängigkeit von Erkrankungen der Gaumenmandeln 644, 645, 665.
- Nierenschädigung bei Haffkrankheit 144, 146.
- Nitralinsuffizienz 47, 52.
- Nitralstenose 47, 51, 338.
- NONNESche Reaktion 417.
- Noxen, exogen 668.
- O₂-Gehalt des Blutes und Coronardurchblutung 329.
- Oberbauchschmerz bei diabetischem Koma 598, 606.
- Occipitalneuralgie 712.
- Ödem des Lungengewebes 69.
- Ödemflüssigkeit und WELTMANN-Reaktion 229.
- Operation und Coronarthrombose 344.
- Operativer Eingriff und WELTMANN-Reaktion 225.
- Orale Infektion, im Zusammenhang mit kardiorenalen, rein kardialen und rheumatisch-artikulärer Symptomenkomplexe 648.
- Organaffinität der Keime 657.
- Organ disposition 659.
- Organschäden durch intraperitoneale Infektion von Keimen 654.
- Osmotischer Druck 271.
- Ossifikationsprozeß, Wirkung von Fluor auf 873, 896.
- Osteoarthrosen 709.
- Osteomalacie bei chronischer spontaner Fluorvergiftung 862.
- Osteomyelitiden 651, 690, 706.
- Osteomyelitis und WELTMANN-Reaktion 210.
- Osteoporose bei Fluorvergiftung 887.
- Osteosklerose bei chronischer experimenteller Fluorvergiftung 889.
 — bei chronischer spontaner Fluorvergiftung 854.
- Ostitis 683, 686.
 — fibrosa 690.
- Otitis 667.
- Ovarialcyste und WELTMANN-Reaktion 226.
- Ovarialpräparate 673.
- Ovulationssklerosen 86.
- Oxyhämoglobin 34.
- Panarteriitis luica 98.
- PANDYSche Reaktion 477, 491.
- Pankrealgie 584.
- Pankreas und Diabetes 585, 598, 606, 609.
- Pankreasdruckschmerz 598, 609.
- Pankreaserkrankung, akute als auslösende Ursache des diabetischen Komas und der peritonitisähnlichen Symptome 598, 606, 612.
- Pankreasnekrose 607, 609.
- Pankreatitis und Diabetes 585, 600, 607.
- Paradentitis marginalis 683.
- Paralyse 427.
 — und Hitzekoagulationsprobe im Liquor 233.
- Paramyeloblast, Begriff, Typen, verschieden 767f.
- Paratyphus und WELTMANN-Reaktion 208.
- Parkinsonismus, postencephalitischer und WELTMANN-Reaktion 227.
- Parodontitis, apikale 686.
- Parodontium, mikroskopisches Zustandsbild des 689.
- Paronychien 649.
- Parotitis 526.
- Partiardruck 33.
- Paroxysmale Kältehämoblobinurie 147.
- Pathergie 100.
- Pellagra 393.
- Pendelperistaltik 600, 609.
- Peptisation der Kolloide 270.
- Periarteriitis nodosa 110, 135, 332, 338, 343.
 — tuberculosa 343.
- Perifokaler Wall 654.
- Perikarditis 137.
 — epistenocardica 324.
- Perineurale Lymphscheiden 660.
- Peristaltik des Magen-Darmtrakt bei diabetischem Koma 587, 595, 597, 600, 609.
- Peritonitis und diabetisches Koma 584, 599, 612.
 — und WELTMANN-Reaktion 226.
- Perniciosa s. a. Anämie, perniziöse.
 — u. WELTMANN-Reaktion 210.
- PFEIFFERSches Drüsenfieber und Meningitis 533.
- Pferdeserum und WELTMANN-Reaktion 228.
- Pflanzen, Notwendigkeit des Fluors für die Entwicklung der 902.
 — Vorkommen von Fluor in 868.
 — Wirkung von Fluorid auf 872.

- pH-Wert des Blutes und Coronardurchblutung 329.
 Pharmaca und Coronardurchblutung 330.
 Phlebitiden 649, 664.
 Phlebitis 112.
 — obliterans 104.
 Phosphatase, Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 893.
 — — von Fluoriden auf 873.
 Phosphorit, Fluorvergiftung durch 864, 906.
 — Gewinnung 906.
 — Verwendung 907.
 — Vorkommen 865.
 Phosphorstoffwechsel, Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 892.
 Phthise und WELTMANN-Reaktion 204.
 Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Klärung des Wesens der WELTMANN-Reaktion 233.
 Physiologische Entzündung 682.
 Placenta, Ausscheidung von Fluor durch die 877.
 — Vitamin B₁ in der 377.
 Pleocytose bei HEINE-MEDINSCHER Krankheit 490.
 Plethora 95.
 Pleurahöhle 693.
 Pleuraschwarte 95.
 Pleuritiden 705.
 Pleuritis und WELTMANN-Reaktion 204.
 Pneumokokken 675.
 Pneumokokkenmeningitis 432.
 Pneumonie 55.
 — und Hitzekoagulationsprobe im Liquor 233.
 — und Lungenödem 72.
 — und Meningitis 455.
 — und WELTMANN-Reaktion 194, 197, 202.
 Pneumose 61, 65.
 Pneumothorax und WELTMANN-Reaktion 207, 230.
 Pockenschutzimpfung und Meningitis 534.
 Poliomyelitis 472, 476.
 — s. a. HEINE-MEDINSCHER Krankheit.
 — und Hitzekoagulationsprobe im Liquor 233.
 Polyallergie 666.
 Polyarthrit 694, 708.
 — akute 709.
 — und Meningitis 465.
 — rheumatica 645.
 — und WELTMANN-Reaktion 209.
 Polyavitaminosen 395.
 Polychromasie 695.
 Polycythämie 89.
 Polyneuritis 396.
 — und Vitamin B₁ 371.
 Polynukleäre Zellen im Liquor 419.
 Polyurie bei chronischer experimenteller Fluorvergiftung 882.
 Postoperative Reparatur und WELTMANN-Reaktion 194.
 Posttraumatische Reparatur und WELTMANN-Reaktion 194.
 Präkoma s. Koma.
 Primärherd 650.
 — bakteriologische Untersuchung des 654.
 Prontosil 720.
 Prontosiltherapie der Meningitis 429.
 Prostata 657, 693.
 Prostatacarcinom und WELTMANN-Reaktion 220.
 Protamininsulin 554, 557, 560, 566, 569, 577, 580.
 Protaminzinkinsulin 553, 557, 560, 566, 577, 580.
 — klinische Anwendung 560.
 — — hypoglykämische Reaktionen 573.
 — — bei kindlichem Diabetes 577.
 — — im Koma 569.
 — — Kombinationstherapie 557, 564.
 — — Neueinstellung 561.
 — — Resistenz 579.
 — — Umstellung 566.
 Proteine s. Eiweißkörper.
 Proteinkörpertherapie und WELTMANN-Reaktion 239.
 Proteolytische Enzyme, Wirkung von Fluoriden auf 873.
 Provokation 700, 701.
 — Methode der 703.
 — — der Ultrakurzwellen 702.
 Pseudoperitonitis 584.
 Pufferwirkung der Serumeiweißkörper 274.
 Pulmonalarterie 30.
 Pulmonalinsuffizienz 47, 52.
 Pulmonalisdruk 32, 41.
 Pulmonalstrombose 116.
 Pulmonalsklerose 57, 76, 83, 107, 134.
 — Adrenalinsklerose 86.
 — Cholesterinsklerose 86.
 — Diagnose 88.
 — klinisches Bild 89.
 — Pathologie 83, 85, 88.
 — — primäre Form 85.
 — — sekundäre Form 95.
 Pulmonalsklerose, Therapie 93, 96.
 — und Thrombose 117.
 — Ursachen 86, 95.
 — Verlauf 91.
 Pulmonalstenose 42, 47, 49, 52.
 Pulpa, tote 664.
 — Schwierigkeit der Behandlung der 683.
 Pulpazerfall des Foramen apicale 687.
 Pulpennekrose 685.
 Pulpitis 684.
 — abscedierende, bei Caries 684.
 Pulsfrequenz und Coronardurchblutung 327.
 Purpura, allergische 664.
 Pyelitis und WELTMANN-Reaktion 220.
 Pyelocystitis und Meningitis 455.
 Pyelonephritis und WELTMANN-Reaktion 220.
 Pylorusstenose, Alkalose und Mineralstoffwechsel 253.
 Pyonephrose und WELTMANN-Reaktion 220.
 Pyosalpinx und WELTMANN-Reaktion 226.
 Quellung der Kolloide 270.
 QUECKENSTEDTScher Versuch 417.
 Querschnittseinengung 55.
 QUINCKESches Ödem 664, 705, 713.
 „Radikuläre Cyste“ 690.
 Radikulomeningitis 522.
 Regulation, nervöse der Coronardurchblutung 329.
 Reichsversorgung 125.
 Reizeinwirkung, äußere 660.
 Reizung, Fernreaktion bei mechanischer 701.
 — mechanische Methode der 701.
 — Mithilfe von Hochfrequenzströmen 701.
 Rentensätze 131.
 Reserveluft 66, 80.
 Residualluft 65, 80.
 Resorption von Wundsekret und WELTMANN-Reaktion 194.
 Resorptionsverlangsamung von Insulin 552.
 Respiration s. Atmung.
 Rest-N bei diabetischem Koma 586.
 Reticuloeyten 695.
 Reticuloendotheliales System 99.
 — — Blockade des 674.

- Retinitis hyperergica 714.
Retraktionsfähigkeit des Lungengewebes 38.
Rheumatischer Infekt, Entwicklung und Therapie des 648.
Rheumatismus 101, 664, 666, 670, 696.
— und Meningitis 465.
— und streptomycotische Symbiose (VEIL) 668.
— Zusammenhang mit primären Herden 645.
— — zwischen chronischen Fokalherden an den Zähnen 645.
Rhinitis vasomotorica 664, 674.
Rhythmusstörungen 711.
Röntgenbestrahlung 717, 718.
Röntgenuntersuchung bei diabetischem Koma 585, 587, 597, 600, 609, 612.
Röteln und Meningitis 532.
Rubeolen s. Röteln.
- Säugling, Vitamin B₁-Bedarf des 380.
Säuglingsstuhl, Vitamin B₁ im 377, 381.
Salyrgan, Einfluß von — auf den Chlorstoffwechsel 255.
Salzgehalt des Serums und WELTMANN-Reaktion 198, 236.
Salzkonzentration und Serumweißkörper 273.
Sanierung, chirurgische 720.
Sanierungsmaßnahmen 662.
Schädelmißbildung und Meningitis 471.
Schädeltrauma und Meningitis 468.
Scharlach und Hitzekoagulationsprobe im Liquor 233.
— und Meningitis 543.
— und WELTMANN-Reaktion 208.
Schenkelblockierung 318.
Schilddrüse, Beziehungen zwischen Fluor und 898.
— Überfunktion, therapeutische Anwendung von Fluorverbindungen bei 898, 912.
— Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 876, 881, 898.
Schizophrenie und WELTMANN-Reaktion 227.
Schlagfrequenz 64.
Schlagvolumen 32, 37, 64.
- Schleimhaut, Wirkung von Fluorverbindungen auf die 843.
Schleimhautschwellung im Magen und Duodenum bei diabetischem Koma 600, 609.
Schmelz bei experimenteller Fluorvergiftung 883.
— Fluorgehalt 869.
— — und Caries 904.
— gesprenkelter 848.
Schmerzentstehung bei Myokardinfarkt 334.
Schmerzlokalisierung bei Myokardinfarkt 335.
Schrumpfnieren und WELTMANN-Reaktion 219.
Schüttelfröste 720.
Schwangerschaft und Thrombose 115.
— und Vitamin B₁ 370, 391.
Schwangerschaftskomplikationen und WELTMANN-Reaktion 226.
Schwangerschaftssklerosen 86.
Schwangerschaftstoxikose und Gefäßveränderungen 103.
Schwartenbildung und WELTMANN-Reaktion 194, 200.
Schweinehüterkrankheit 499.
Schwerbeschädigtenschutz 132.
Schwielenbildung und WELTMANN-Reaktion 224.
Sedimentvolumen 295.
Selen und „Haffgift“ 177.
Sekundärerkrankungen, Symptomatik der 700.
Sepsis 707.
— als Allgemeinerkrankungen 647.
— kryptogenetische 645, 646, 653.
— Lehre der „oralen Sepsis“ 647.
— lenta 655.
— orale 655.
— — Folgezustände in Hals, Drüsen und Mandeln 646.
— Pulpainfektionsherd oder ein periostaler Zahnprozeß 648.
— und WELTMANN-Reaktion 194, 197, 224.
Septumdefekte 47, 95.
Septumdeviationen 47.
Seröse Meningitis 427.
Serositis, „spezifische“ und WELTMANN-Reaktion 204.
Serum, Dispersionsschwelle 188.
— Elektrolytschwelle 188.
— Koagulationstemperatur 188.
- Serum, Suspensionsschwelle 189.
— Vitamin B₁-Gehalt 366.
— WELTMANN-Reaktion 189.
Serumalbumin, Bestimmung von 293.
Serumbilirubin und WELTMANN-Reaktion 199.
Serumeiweißkörper, Aminosäurebelastung 279.
— Bausteinanalysen 279.
— Bedeutung 286.
— Bestimmungsmethoden 293.
— Kolloidverhalten der 704.
— Krebsproblem 281.
— Ort der Bildung 290.
— Struktur 263.
— Vehikelfunktionen 276.
— Verhalten 268.
— und WELTMANN-Reaktion 199, 235, 239.
Serumendokarditis 664.
Serumglobulin, Bestimmung von 293.
Serummeningitis 439.
Serumtherapie 286.
Serumverabreichung, intralumbale und Hitzekoagulationsprobe im Liquor 233.
Serumviscosität und WELTMANN-Reaktion 235.
Siebbeinhöhle 692.
Silberlösung 716.
Siliciumtetrafluorid 842.
Silicofluoride 842.
Sinusitiden 705.
Situs solitus 49.
— transversus 47, 49.
Sklerodermie und WELTMANN-Reaktion 227.
Sklerose 83, 87.
— der Kranzgefäße 335.
Skorbut und B₁-Hypovitaminose 393.
— Beziehungen zwischen Fluorvergiftung und 900.
Sopor bei akuter Fluorvergiftung 845.
Sozialversicherung 125.
Speichel, Vorkommen von Fluor in 870, 877.
Speicheldrüsen, Wirkung, akute, von Fluor auf 845, 847.
Spine sign 414.
Spirochätose 503.
— meningale 428.
Spirocid-Meningitis 442.
Spitzenemphysem 80.
Spondylarthritits ancylopoetica 709.
Spondylarthrosis, deformans 709.

- Spontanthrombosen 115.
Standardinsulin s. Insulin.
Standortvariation, menschlicher Erreger 655.
Staphylokokken 675.
Status, unspezifischer und WELTMANN-Reaktion 195.
Staublung und WELTMANN-Reaktion 207.
Staupe und Katzen-Haffkrankheit 164.
Stauung und WELTMANN-Reaktion 201.
Stauungsleber und WELTMANN-Reaktion 201, 217.
Stauungslunge 69.
Stauungsödem bei Herzinsuffizienz und Mineralstoffwechsel 254.
Stauungsklerose 95.
Stenosen des Aortenostiums 47, 50.
— des Mitrалostiums 47, 51.
— des Pulmonalostiums 47, 49, 52.
— des Tricuspidalostiums 47, 52.
Stillgeschäft und Vitamin B₁ 370, 374, 391.
Stirnhöhle 692.
Stoffwechsel, Calcium und Phosphorstoffwechsel, Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 892.
— Grundumsatz, Wirkung von Fluorid auf 898.
— Mineralstoffwechsel, Wirkung von Fluorid auf 847, 892.
— und Muskelarbeit 563.
— N-Stoffwechsel, Wirkung, akute, von Fluorid auf 848.
— Wirkung von Fluor auf 898.
— — von Fluortyrosin auf 899.
— Zuckerstoffwechsel, Wirkung, akute, von Fluorid auf 848.
— — — chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 893.
Stoffwechselerkrankungen und WELTMANN-Reaktion 194.
Streptokokken 651, 652, 655, 658, 675.
— arthrotope, cardiotrope, renotrope und gastrotrope 655.
— hämolytische 681.
— pleomorphe 708.
Streptokokkenmeningitis 428.
Streuungsbilder, hämatogene 695.
Struktur der Eiweißkörper 265.
Stuhl, Vitamin B₁ im 377.
Sulfanilamidtherapie der Meningitis 429.
Superphosphat, Vergiftungsgefahr 907, 909.
Surfeninsulin 580.
Suspensionsschwelle 189.
Symbiose, streptomycotische 708.
Sympathicusausschaltung 673.
Sympathische Meningitis 433.
Symptome, Auffindung von 700.
Syphilis s. Lues.
Syringomyelie und WELTMANN-Reaktion 227.
Tabakrauchen 667.
Tachykardie bei diabetischem Koma 598.
— paroxysmale 710.
TAKATA-Reaktion 294.
— und WELTMANN-Reaktion 197, 212.
Temperatursteigerung 701.
Tetanie und Alkalose 252.
— und WELTMANN-Reaktion 200.
Thebesische Gefäße 316, 318, 321.
Thermometrie 697.
Thiochromtest 360.
Thorax piriformis 44.
Thrombangitis obliterans 694.
Thromboangitis obliterans 102, 104, 332, 343.
Thrombocyten und WELTMANN-Reaktion 223.
Thromboendarteriitis 102, 332, 343.
Thrombopenie 715.
Thrombophlebitis und WELTMANN-Reaktion 194, 202, 226.
Thrombose 72, 112, 137.
— der Arteria pulmonalis 116.
— der Kranzgefäße 342.
Thyrotoxin 684.
Tonsillektomie 679, 701.
Tonsillen, Absceßchen der 644.
— Ausgangspunkt kryptogenetischer Sepsis 644.
— Ausquetschung der 701.
— Ausscheidungsorgan 662.
— chronische 645, 649.
— Eingangspforte der 643.
— Entfernung 699.
— entzündete 650, 664.
— Luxierbarkeit der 696.
— rezidivierende 650.
— Rheumatismus der 643.
Tonsillen, Zusammenhang mit Halsentzündungen und Gelenkschmerzen 643.
Tonsillitis, akute und chronische 677.
— — und Pulpitis 671.
— — mikroskopische Diagnose der chronischen 682.
— pallatina chronica 675.
Tonsillotomie und Poliomyelitis 480.
Totalkapazität 65.
„Toter Raum“, im Sinne PASSLERS 683.
Toxine 289.
— Ekto- und Endo- 649.
— organ-spezifische 659.
Tränendrüsen, akute Wirkung von Fluor auf 847.
Transposition der Gefäße 47, 49.
Transsudat und WELTMANN-Reaktion 229.
Trauma und Myokardinfarkt 348.
Trichinose und WELTMANN-Reaktion 209.
Trichterbrust 43.
Tricuspidalinsuffizienz 47, 52.
Tricuspidalstenose 47, 52.
Trinkwasser, Entfernung von Fluor aus 915.
Trübung s. WELTMANN-Reaktion.
Tryptophanreaktion 423, 496.
Tuberkulose der Lungen, therapeutische Anwendung von Fluorverbindungen bei 911.
— unter dem Einfluß eines Zahn- oder Tonsillenerdes 655.
— und Diabetes 570.
— und Fokalinfektion 667.
— der Gefäße 98.
— und Meningitis 459.
— und WELTMANN-Reaktion 204, 226.
Tuberkulosekranke 703.
Tumoren, maligne und Gasstoffwechsel 255.
— und Mineralstoffwechsel 255.
— und WELTMANN-Reaktion 210, 225.
Typhus abdominalis und WELTMANN-Reaktion 208.
Überanstrengung 135, 713.
Überbelastung des Herzens und Coronarinsuffizienz 340.

- Überkapselung eines Zahnes 683.
 Übertentilation 61.
 Ulcera cruris 649.
 — peptica ventriculi et duodeni 715.
 Ulcus ventriculi et duodeni und WELTMANN-Reaktion 200.
 Ultraviolettbestrahlung 670.
 Ultravirus 472.
 — -Größe 473.
 — -Meningitis 224, 472, 531.
 Unterkieferdrüsen 699.
 Urämie, eklamptische und Mineralstoffwechsel 252.
 — und Liquor 443.
 — und WELTMANN-Reaktion 220.
 Urease, Wirkung von Fluoriden auf 873.
 Urin s. Harn.
 Urobilinogenprobe und WELTMANN-Reaktion 212.
 Urobilinurie 695.
 Urticaria 694, 713.
 Urticarielle Erscheinungen 673.
 Utilisation 64.
 Vaccinetherapie 719.
 Vagotonic 347.
 Vagotonus 115.
 Vagus und Atmung 36.
 Vaguslähmung, zentrale bei diabetischem Koma 598.
 Vagusreizung 673.
 VALSAVASCHER Versuch 38, 45, 93.
 Varicellen und Meningitis 535.
 Vasomotoren 39.
 Vasoneurotische Zustände 711.
 Vehikelfunktionen der Serumeiweißkörper 276.
 Venenkreuz 30.
 Venomotoren 40.
 Ventrikel, Blutversorgung 319.
 Ventrikelseptumdefekt 47.
 Verbrennung und Vitamin B₁ 396.
 — und WELTMANN-Reaktion 194, 227.
 Vergiftung, Fluorvergiftung, akute 844.
 — — chronische, experimentelle 878.
 — — spontane 848, 860.
 — — Mechanismus der Fluorwirkung 893.
 Vergiftungen durch gasförmige Fluorverbindungen 843.
 Verimpfung, menschlichen Herdmaterials in die Zahnpulpa 654.
 Verkalkungsprozeß, Wirkung von Fluor auf den 896.
 Verteilungsvolumen 295.
 Viehkrankheit, osteomalacische, durch Fabrikabgase 860.
 Virus, ultravisibler 653.
 Viruskrankheiten 472.
 Viscosität der Serumeiweißkörper 269.
 Vitalkapazität 65, 69, 80, 107.
 Vitamin B₁ 359.
 — — und Alkohol 394.
 — — Bedarf des Menschen 379, 398.
 — — Bestimmungsmethoden 359.
 — — — Blut 366.
 — — — Harn 363, 381.
 — — — Liquor 377.
 — — — Magensaft 377.
 — — — Milch 372.
 — — — Placenta 377.
 — — — Stuhl 377, 381.
 — — Bilanz 381.
 — — Resorption 378, 384, 395.
 — — und Stoffwechsel 397.
 — — C 393.
 — — Beziehung zwischen chronischer Fluorvergiftung und 899.
 — — in der Milch 376.
 — — bei multipler Sklerose 370.
 — — Calorienverhältnis 379, 385, 398.
 Vitamine 668.
 — A, C, D 669.
 — und Serumeiweißkörper 277, 290, 292.
 Volumen pulmonum auctum 79.
 Volumveränderungen der Lunge 55.
 Vulkanausbrüche, Fluorvergiftung nach 862, 906.
 Wachstum, Notwendigkeit des Fluors für das 902.
 — Wirkung chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf das 879.
 Wachstumstest für Vitamin B₁ 360.
 Wasser, Fluorgehalt 851, 866.
 — und Serumeiweißkörper 272.
 Wasserstoffionkonzentration und WELTMANN-Reaktion 237.
 WEILSche Krankheit 428.
 — und WELTMANN-Reaktion 213.
 WELTMANN-Reaktion 183, 294.
 WELTMANN-Reaktion Entwicklung 188.
 — in Exsudaten 229.
 — klinische Verwertbarkeit 193.
 — im Liquor cerebro-spinalis 230.
 — Methodik 189.
 — physikalisch-chemische Untersuchungen 233.
 — im Serum 189.
 — spezielle Diagnostik 197.
 — in Transsudaten 229.
 — zusammenfassende Beurteilung 227.
 Windkesselwirkung der Aorta 327.
 Witterungseinflüsse 670.
 Wochenbett und Thrombose 115.
 Wundbildung 682.
 Wurm-Meningitis 447.
 Wurzelbehandlung 717.
 Wurzelhaut, Widerstandsfähigkeit der 687.
 Wurzelhautentzündung 701.
 Wurzelhauterkrankungen 645.
 Wurzelherde 651.
 Wurzelschwirren 698.
 Wurzelspitzen, Druckempfindlichkeit der 698.
 Wurzelspitzenamputation 717, 719.
 Wurzelspitzengranulom 683, 697.
 Wurzelspitzenresektion 654.
 Zähne, Ablagerung von Fluor in den 876.
 — Alveolaryporrhöe 650.
 — apikale Herde 650.
 — Ausgangspunkt von Herden 648.
 — Bedeutung cariöser 643.
 — — von Zähnen und Tonsillen zum Zustandekommen von Allgemeinerkrankungen 644.
 — diagnostische Klärung 697.
 — Einfluß toter und verdorbener 643.
 — Eingangspforte der Tuberkulose 644.
 — Fluorgehalt 868.
 — — und Caries 904.
 — Gefahren cariöser 644, 650.
 — gesprenkelte, bei chronischer spontaner Fluorvergiftung 848.
 — pulpatoter Wurzelkanal 650.

- | | | |
|---|--|--|
| <p>Zähne, pulpatote als Nährmedium für Bakterien 683.</p> <p>— — wurzelbehandelte 683, 699.</p> <p>— Sterilisierung infizierter Wundkanäle 650.</p> <p>— topographische Wiedergabe der Abflußdrüsen der 692.</p> <p>— Vorkommen von Fluor in 868.</p> <p>Zahncaries 722.</p> <p>— als Begleiterscheinungen von Allgemeinleiden 646.</p> <p>Zahmentfernung 699, 717.</p> <p>Zahnextraktion, Heilung durch 643.</p> <p>Zahngewebe, Wirkung, akute, von Fluorid auf 848.</p> | <p>Zahngewebe, Wirkung, chronischer experimenteller Fluorvergiftung auf 883.</p> <p>— — — spontaner Fluorvergiftung auf 848, 862.</p> <p>Zahngranulom 664.</p> <p>Zahnheilkunde, konservierende 646, 647.</p> <p>Zahnherde, Erkennung entzündlicher 699.</p> <p>Zahnleiden, therapeutische Anwendung von Fluorverbindungen bei 912, 915.</p> <p>Zahnmittel, Verkauf kosmetischer 644.</p> <p>Zahnuntersuchungen, röntgenologische 697.</p> | <p>Zahnveränderungen, degenerative, bei Fluorvergiftung 894.</p> <p>Zahnwurzelcyste 690.</p> <p>Zellzahl des Liquor 418.</p> <p>Zentralnervensystem, akute Wirkung von Fluorid auf 845, 847.</p> <p>Zink und Protamininsulin 555.</p> <p>Zuckerstoffwechsel, Wirkung, akute, von Fluorid auf 848.</p> <p>— — chronischer experimenteller Fluorverbindung auf 893.</p> <p>Zuckerwerte im Liquor bei Poliomyelitis 496.</p> <p>Zwerchfellanomalien 47.</p> <p>Zwerchfellfunktion 43.</p> <p>Zwerchfelllähmung 44.</p> <p>Zwerchfellstand 43, 80.</p> |
|---|--|--|

Inhalt der Bände 51—57.

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 Komas	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
Brugsch, Joachim (Berlin). Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels	51	86—124
Brugsch, J. T. (Berlin-Charlottenburg). Mensch und Chlorophyll	56	614—656
Büchel, A. (Berlin) s. Schellong.		
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
Fonio, Anton (Langnau b. Bern). Die Hämophilie.	51	443—530

	Band	Seite
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.		
Gutzeit, K. und G. W. Parade (Breslau). Fokalinfektion	57	613—722
Halbach, H. (München). Über Stercobilin und Urobilin IX α	55	1—28
Hassmann, K. (Wien). Die Colikkrankheiten 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
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
Malamos, B. (Hamburg). Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar	52	1—75
Manes, H. (Hamburg). Die Symptomenbilder 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
Meythaler, F. und Margarete Ehrmann (Rostock). Über Spontanhypoglykämien	54	116—143
Moerschlin, S. und K. Rohr (Zürich). Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma	57	723—821
Nolte, F. A. (Bonn). Die Waben- und Sack-lunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung	52	236—276

	Band	Seite
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 Wertmannsche 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
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
Strieck, 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
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.

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

	Band	Seite
Amöbenfrage , Der heutige Stand der — Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiose (Th. Doxiades, Athen)	55	118—177
Anaemia neonatorum (H. Lehdorff, 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, Salz-mangelzustände 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. Preisseecker, Wien)	54	702—752
Chlorophyll , Mensch und — (J. Th. Brugsch, Berlin)	56	614—656
Colikrankheiten , 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
Coronarerkkrankungen , Die Klinik der — (P. Uhlenbruck, Köln)	55	438—518
Cushing-Syndrom , seine Analyse und Synthese (E. Kehrer, Marburg a. L.)	55	178—211
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 Kältehämoglobinurie und ihre Beziehung zu — Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin)	52	277—335
Erythrocyten , Die Stellung der — im Mineralhaushalt (Frida Schmitt, Göttingen)	57	241—259
Fieber , rheumatisches, Klinik (G. Edström, Lund)	52	439—503
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

	Band	Seite
Granulomatose , Die rheumatische (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen (Th. Fahr, Hamburg)	54	357—396
Haffkrankheit (B. zu Jeddelloh, Erlangen)	57	138—182
Hämophilie (A. Fonio, Bern)	51	443—530
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
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
Hitzekoagulationshand (H. Rosegger, Wien)	57	183—240
Höhenklima , Die Wirkung des — und die Akklimatisierungsprozesse in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis)	54	585—671
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
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
Meningitiden , Die abakteriellen — (G. Fanconi, Zürich)	57	399—545
Mensch und Chlorophyll (J. Th. Brugsch, Berlin)	56	614—656
Mineralhaushalt , Die Stellung der Erythrocyten im — (Frida Schmitt, Göttingen)	57	241—259
Monoeytenleukämie (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
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

	Band	Seite
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
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
Sacklunge, Die Waben- und Sacklunge 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
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. Preissecker, Wien)	54	702—752
Syndrom von Cushing, Das —, seine Analyse und Synthese (E. Kehrner, 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

	Band	Seite
Urämie , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten — (E. Becher, Frankfurt a. M.)	56	194—266
Urobilin IX α , Über Stercobilin und — (H. Halbacht, 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
Wabenlunge , Die Waben- und Sacklunge 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. Stölte und J. Wolff, Breslau)	56	154—193