

Heidelberg, den

Luisen-Heilanstalt

Universitäts-Kinderklinik

Luisenstraße 5.

Ambulator Klinik vorm. 9 bis 11 Uhr.

**ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

**F. KRAUS, O. MINKOWSKI, FR. MÜLLER, H. SAHLI,
A. CZERNY, O. HEUBNER**

REDIGIERT VON

TH. BRUGSCH, L. LANGSTEIN, ERICH MEYER, A. SCHITTENHELM
BERLIN BERLIN MÜNCHEN ERLANGEN

DRITTER BAND



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER.
1909

ISBN-13: 978-3-642-88776-5 e-ISBN-13: 978-3-642-90631-2
DOI: 10.1007/978-3-642-90631-2

Alle Rechte, insbesondere
das der Übersetzung in fremde Sprachen,
vorbehalten.

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1909

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Weber, Professor Dr. S. und Groß, Dr. O., Die Polyurien	1
II. Grober, Professor Dr. J., Herzmasse und Arbeit . . .	34
III. Lang, Dr. S., Die Indikationen der Karlsbader Kur bei den Erkrankungen der Leber und der Gallenwege	56
IV. Rubow, Privatdozent Dr. V., Die kardiale Dyspnoe .	73
V. Allard, Privatdozent Dr. Ed., Die Lumbalpunktion . .	100
VI. Freund, Dr. Walther, Physiologie und Pathologie des Fettstoffwechsels im Kindesalter	139
VII. Flesch, Dr. Hermann, Die Anämien im Kindesalter . .	186
VIII. Fischler, Privatdozent Dr. F., Die Entstehung der Leber- cirrhose nach experimentellen und klinischen Ge- sichtspunkten	240
IX. Borchardt, Dr. L., Funktion und funktionelle Erkran- kungen der Hypophyse	288
X. Gutzmann, Professor Dr. Hermann, Über die Störungen der Stimme und Sprache	327
XI. Veraguth, Privatdozent Dr. Otto, Über Neurasthenie .	370
XII. Pletnew, Privatdozent Dr. Dimitri, Störungen der Synergie beider Herzkammern.	429
XIII. Bang, Professor Dr. Ivar, Die biologische Bedeutung der Lipoidstoffe	447
XIV. Scholz, Professor Dr. Wilhelm, Kretinismus und Mon- golismus	505
XV. Birk, Dr. Walther, Über die Anfänge der kindlichen Epilepsie	551
Autorenregister	601
Sachregister	613

I. Die Polyurien.

Von

S. Weber und O. Groß-Greifswald.

Literatur.

1. Abderhalden, E., u. Bloch, B., Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel, ausgeführt an einem Alkaptonuriker. *Zeitschr. f. phys. Chem.* **53**. 1907. Heft 6. S. 464—483.
2. Adrian, A., Über die Funktion des plexus coeliacus und mesentericus. Beiträge zur Anatomie und Physiologie von C. Eckhard. Gießen 1863. **3**. S. 39—84.
3. Allard, E., Untersuchungen über die Harnabsonderung bei Abflußerschwerung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **57**. 1907. S. 241—269.
4. D'Amato, Due casi di diabete insipido transformati in diabete mellito. *Riforma Med.* 1902, Nr. 110; *Zentralbl. f. inn. Med.* 1902, Nr. 46.
5. Andersohn, A., Beiträge zur Kenntnis der nicht zuckerführenden Harnruhr. Inaug.-Diss. Dorpat 1862.
6. Arrous, J., Vergleichende Studie über die diuretische Wirkung der Zucker. *Compt. rend. de la soc. biol.* **51**. 1899. S. 879—880. (Ref. *Malys Jahresber.* 1900. S. 323.)
7. Asher, L., u. Michaud, L., Beiträge zur Physiologie der Drüsen. *Zeitschr. f. Biol.* **46**. 1904. S. 198—276.
8. Balthazard, Étude de la diurèse produite par les injections intraveineuses de solutions hypertoniques. *Compt. rend. de la soc. biol.* **52**. 1900. S. 505—567.
9. Bandler, V., Beiträge zur Ätiologie des Diabetes insipidus. *Arch. f. Derm. u. Syph.* **41**. 1897. Heft 1.
10. Baudin, De la polyurie. Thèse de Paris 1855.
11. Becher, Studien über Respiration. 1855. S. 46.
12. Bechterew, W., Der Einfluß der Hirnrinde auf die Tränen-, Schweiß- und Harnabsonderung. *Engelmanns Arch. f. Phys.* 1905. S. 297.
13. Bendix, E., Intermittierende Polyurie bei Addisonischer Krankheit. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **82**. 1905. Heft 1—2.
14. Bernard, Claude, Leçons des Physiologie expérimentale appliquée à la médecine. Paris 1855. 15. Vorlesung. S. 297 ff.
15. — Leçons sur la physiologie du syst. nerv. **1**. S. 458—459.
16. Biberfeld, J., Der gegenwärtige Stand der Theorie der Harnabscheidung. *Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw.* 1907. Nr. 9—10.
17. — Die Leistung der entkapselten Niere. *Pflügers Arch.* **102**. 1904. S. 116—122.
18. Binswanger, O., Die Hysterie. Wien 1904. (Nothnagels Handbuch. **12**. I.)
19. Blackett, E. J., Acute diabetes mellitus supervening in a case of diabetes insipidus. *Lancet*, 25. Nov. 1899.
20. Bousfield, Stanley, St. Bartholomews Hospital Reports. **36**.
21. Brodie, T. G., u. Cullis, W. C., On the secretion of urine. *Journ. of Phys.* **34**. 1906. S. 224—249.

22. Bruns, L., Die Geschwülste des Nervensystems. 2. Aufl. Berlin 1908.
23. Bürger, F., Untersuchungen über Perspir. insens. bei Diabetes mellitus und insipidus. Inaug.-Diss. Tübingen 1872. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 11. 1873. S. 323—344.
24. Buttersack, P., Zur Lehre von den syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, nebst einigen Bemerkungen über Polyurie und Polydipsie. Arch. f. Psych. 17. 1886. S. 603.
25. Claude, H., u. Balthazard, V., Wirkung der Decapsulation der Nieren. Compt. rend. de la soc. biol. 54. 1902. S. 239—241.
26. Clowes, Notes of a case of diabetes insipidus treated with amyhydrate and paraldehyde. Brit. med. journ., 3. Sept. 1898.
27. Courmont, J., Sur les dangers du chlorure de sodium administré aux malades en puissance d'anasarque. Lyon Médicale, 12. u. 19. Juli 1903.
28. Cyon, E. v., Zur Physiologie der Hypophyse. Pflügers Archiv. 87. 1901. S. 565—593.
29. Cushny, A. R., Über die Sekretion des Harns und die Salzdiurese. Contribut. to med. research. Michigan 1903. S. 314—342. Journ. of Physiol. 25. 1902. S. 429; 28. S. 431. (Ref. Malys Jahresberichte 1904. S. 400.)
30. David, R., Über die Komplikation von Diabetes insipidus mit bitemporaler Hemianopsie. Inaug.-Diss. Bonn 1889.
31. Demme, Ein Fall von Diabetes insipidus auf dem Boden von Lues hereditaria. Ref. Virch. Jahresber. 2. 1880. S. 537.
32. Dickinson, Howship, Diseases of the Kidney and Urinary derangements. Part I. Diabetes. London 1875.
33. Diniz, G., De l'importance de la Polyurie dans la prognostic de la fièvre typhoïde. Thèse de Paris 1893.
34. Dreschfeld, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Lehre von der Semidecussation der Sehnervenfasern. Zentralbl. f. prakt. Augenheilkunde. 1880. S. 33. Hirschbergs Zentralbl. 1880. S. 34.
35. Dreser, H., Über die Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 29. 1892. S. 303—319.
36. — Über das 1,3 Dimethylxanthin und seine diuretische Wirkung am gesunden Menschen. Pflügers Arch. 102. 1904. S. 1—35.
37. Ebstein, W.,*) Über die Beziehungen des Diabetes insipidus zu Erkrankungen des Nervensystems. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 11. 1873. S. 344—374.
38. Eckhardt, C., Untersuchungen über Hydrurie. Beitr. z. Anat. u. Physiol. 4. 1869. S. 153—193.
39. — Ebenda. 5. 1870. S. 147—178.
40. — Ebenda. 6. 1872. S. 1—18, 51—94, 177—192.
41. — Die Stellung der Nerven beim künstlichen Diabetes. Ebenda. 4. 1869. S. 1—32.
42. — Zur Deutung der Entstehung der vom vierten Ventrikel aus erzeugten Hydrurien. Zeitschr. f. Biol. 44. 1903. S. 407.
43. Ehrhardt, P., De la Polyurie hystérique. Thèse de Paris 1893.
44. Eichhorn, G., Über Diabetes insipidus im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 42 I. 1896. S. 44—71.
45. Engels, W., Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51. 1904. S. 346—360.
46. Erb jun., Über den Einfluß von Blutdruckschwankungen auf die Konzentration des arteriellen und venösen Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 88. S. 36.

*) Anmerkung bei der Korrektur: Vgl. auch die soeben erschienene Arbeit von Ebstein, Beiträge zur Lehre vom Diabetes insipidus, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 95. 1908. S. 1—61, in der sich eingehende Literaturangaben vor allem über die Beziehungen des Diabetes insipidus zur Lues und zu nervösen Erkrankungen finden.

47. Feilchenfeld, L., Über die heilende Wirkung des Strychnins bei Polyurie und beim Diabetes insipidus. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 31. S. 555—556.
48. Ferranini, A., Il Diabete insipido come anomalia del ricambio. Il Policlinico. 9. 1902.
49. Filehne, W., Beiträge zur Diurese. Pflügers Arch. 91. 1902. S. 565—628.
50. — Ebenda. 95. 1903. S. 409—446.
51. — Ebenda. 102. 1904. S. 116—122.
52. Finkelnburg, R., Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91. Heft 3/4. S. 345 ff.
53. Fischer, H., Über die Commotio cerebri. Volkmanns klin. Vortr. 27. 1871.
54. Fisk, A case of Diabetes insipidus. Boston medical and surg. Journ., 31. Juli 1884. Virchow-Hirschs Jahresber. 1884.
55. Flatten, Beitrag zur Pathogenese des Diabetes insipidus. Arch. f. Psych. 13. 1882. S. 682.
56. Fournier, Traumatischer Diabetes insipidus und Glykosurie. La syphilis du cerveau. Paris 1879.
57. Frena and Tillhurst, London clinical society, 9. März 1906. Ref. Deutsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 23. S. 944.
58. Frank, P., De curandis hominum morbis epitome. 1792 zit. n. Sobol.
59. Frerichs. Über den Diabetes. 1884.
60. Fussel, Carmany and Hudson, Polyuria in typhoid fever. New York Med. News, 17. Okt. 1904.
61. Garnerus, H., Geheilte Fall von Diabetes mellitus und insipidus bei einem Säugling. Deutsche med. Wochenschr. 1884. Nr. 43. S. 697—698.
62. Gayet, Deux cas pour servir à l'histoire étiologique des paralysies des muscles oculaires. Gaz. hebdomad. 1876. Nr. 17. Virch. Jahresber. 2. 1876. S. 482.
63. Geigel, R., Beiträge zur Lehre vom Diabetes insipidus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 37. 1885. S. 51—58.
64. Genth, Untersuchungen über den Einfluß des Wassertrinkens auf den Stoffwechsel. Wiesbaden 1856.
65. Gerhardt, D., Der Diabetes insipidus. Nothnagels Handbuch. 7 I. 1899.
66. — Der Diabetes insipidus, in Leyden-Klemperers: Deutsche Klinik. 3. 1903. S. 161—176.
67. Gottlieb, R., u. Magnus, R., Über Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45. 1901. S. 223—247.
68. — Ebenda. S. 248—258.
69. — Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Ebenda. 47. 1902. S. 135—163.
70. — Über den Einfluß der Digitaliskörper auf die Hirnzirkulation. Ebenda. 48. 1902. S. 262—271.
71. Grober, Diabetes insipidus mit cerebralen Herdsymptomen. Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 37.
72. Grützner, P., Beiträge zur Physiologie der Harnsekretion. Pflügers Arch. 11. 1875. S. 380.
73. Hadra, De diabete insipido. Inaug.-Diss. Berlin 1866.
74. Halpern, M., Beitrag zur Frage des Verhaltens der Chloride im Körper, ihrer Beziehung zur Ödembildung und ihrer Bedeutung der Diätetik bei Nephritis. Festschrift für Salkowski. Berlin 1904. S. 125—179.
75. Hamburger, H. J., Osmotischer Druck und Ionenleben. Wiesbaden 1902—1904.
76. Hayem, Polyurie guérie par l'opium. Gaz. Méd. de Paris. 1876. Nr. 15.
77. Hédon, E., Über den Mechanismus der durch intravenöse Injektion von Zucker hervorgerufenen Diurese. Compt. rend. de la soc. biol. 52. 1900. S. 634—635.
78. — Ebenda. 57. 1904. S. 260—261.
79. — u. Arrous, Über die Wirkung intravenöser Injektionen von Zucker auf Herz und Gefäße. Ebenda. 51. 1899. S. 642—644.

80. Heidenhain, Physiologie der Absonderungsvorgänge, in Hermanns Handbuch der Physiologie. 5. 1880. Teil 1.
81. Heise, W., Diabetes insipidus und medulla oblongata. Inaug.-Diss. Berlin 1898.
82. Hellin, D. u. Spiro, K., Über Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38. 1896. S. 368—380.
83. Herescu, Ein Fall von Diabetes insipidus geheilt durch chirurgischen Eingriff. Referat in der Münchner med. Wochenschr. 1903. S. 2159.
84. Hermann, L., Lehrbuch der Physiologie. 12. Aufl. Berlin 1900. S. 170.
85. Heyden, M. A. H. von der, Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Leiden 1871.
86. Hirschfeld, F., Beobachtungen bei einem Falle von Diabetes insipidus. Festschrift für E. Salkowski. Berlin 1904. S. 187.
87. Hock, A., Enuresis und Diabetes insipidus. Prager med. Wochenschr. 1900. Nr. 27. S. 313.
88. Hocke, Beitrag zur Kenntnis des Diabetes insipidus. Versamml. deutscher Naturforscher u. Ärzte. Karlsbad 1902 (Abt. f. innere Med.). Berichte in der Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 43. S. 1817.
89. Hofbauer, L., Demonstrationen in der Gesellschaft für innere Medizin, Wien 10. März 1904. Zentralbl. f. inn. Med. 1904. S. 443.
90. Hoffmann, Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten. 1893.
91. Hooker, D. R., Eine Beobachtung über gegenseitige Abhängigkeit beider Nieren. Zentralbl. f. Physiol. 20. 1906. S. 119—122.
92. Hösslin, R. v., Diabetes insipidus infolge von Gehirnsyphilis. Heilung durch antisypilitische Behandlung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 37. 1885. S. 500—506.
93. Huber, A., Sphygmographische Beobachtungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 47. 1891. S. 13—18.
94. Janzen, R., Über Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Halle 1899.
95. Kämnitz, J. O., Über einen Fall von Kopfverletzung mit folgendem Diabetes insipidus. Arch. f. Heilk. 14. 1873. S. 447—463.
96. Kahler, O., Die dauernde Polyurie als cerebrales Herdsymptom. Prager Zeitschr. f. Heilk. 7. 1886. S. 105—219.
97. Kapsammer, Über Cystoskopie und reflektorische Polyurie. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 4.
98. Kétly, L. v., Über Behandlung des Diabetes insipidus mit Strychnininjektionen. Therap. d. Gegenw. März 1906. S. 98—104.
99. Kien, De l'hydrurie. Gaz. hebdom. de méd. et de chirurg. 1866. S. 163—166.
100. Klamann, P., Ein Fall von einfacher zuckerloser Harnruhr. Inaug.-Diss. Greifswald 1872.
101. Knöpfelmacher, Demonstrationen in der Wiener Gesellschaft für innere Medizin, 2. März 1905. Eigenbericht im Zentralbl. f. inn. Med. 1905. S. 325.
102. Knoll, Über die Beschaffenheit des Harns nach der Splanchnicussektion. Beiträge zur Anatomie und Physiologie von Eckardt. 6. 1872. S. 41—50.
103. Korach, G., Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Breslau 1876.
104. Korányi, A. v., Die wissenschaftlichen Grundlagen der Kryoskopie und ihrer klinischen Anwendung. Berlin 1904.
105. Kövesi, Roth u. Schulz, Zur Therapie der Nierenentzündung. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 24—26.
106. Kraus, Fr., Ein Beitrag zur Symptomatologie des Diabetes insipidus. Zeitschr. f. Heilk. 8. 1887. S. 431—455.
107. — Drasche, Bibliothek der gesamten medizin. Wissenschaften. Interne Medizin. 1. 1894. S. 391.
108. — Über die diätetische Beeinflussung des Wasserhaushalts bei der Behandlung Herzkranker. Therap. d. Gegenw. Juli 1903.
109. Krehl, L. v., Pathologische Physiologie. 5. Aufl. Leipzig 1907. S. 518.
110. Külz, E., Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus und insipidus. Marburg 1875.

111. Külz, E., Über das Auftreten von Inosit im Harn gesunder Individuen. Verhandl. der Gesellsch. z. Beförd. d. ges. Naturwissensch. Marburg 1875.
112. — Über das Auftreten von Inosit im Kaninchenharn. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1875. Nr. 54.
113. Kuhn, P., Über den Zusammenhang von Diabetes insipidus und mellitus. Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 3. S. 103—104.
114. Laboulbène, Note sur Inosurie, succédant au Diabète glycosurique et paraissant avoir une action favorable. Union méd. 1883. S. 146.
115. Lacombe, Journ. de méd. et de chir. 1841.
116. — De la polyurie. Thèse de Paris 1841.
117. Lamy, H., u. Mayer, A., Studien über den Mechanismus der diuretischen Wirkung des Zuckers. Ebenda. 1904. 57. S. 219—228.
118. — — Versuche über die Nierensekretion. Compt. rend. de la soc. biol. 59. 1905. S. 193—194.
119. La Larre, G., Recherches cliniques sur la Polyurie insipide. Thèse de Paris, Juli 1907.
120. Lecorché, Traité de diabète. Thèse de Paris 1877.
121. Leick, B., Diabetes insipidus behandelt mit Strychnininjektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 33.
122. Leparquois, Etude sur le diabète azoturique compliqué de Sueurs. Thèse de Paris 1892.
123. Lépine et Porteret, Sur la composition de l'urine secrétée pendant la durée d'une contrepression exercée sur les voies urinaires. Compt. rend. de la soc. biol. 107. 1888. S. 74—77.
124. Lewin, G., u. Boer, O., Quetschung und Ausrottung des Ganglion coeliacum. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 10. S. 217—221.
125. Leyden, E., Ein Fall von Diabetes insipidus. Berliner klin. Wochenschr. 1865. Nr. 37. S. 373—375.
126. Lichtwitz jr., Über einen Fall von angeborenem Diabetes insipidus, kombiniert mit nach Insolation hinzugetretener Epilepsie. Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 45.
127. Limbeck, R. v., Über die diuretische Wirkung der Salze. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 25. 1889. S. 69—86.
128. Loeb, A., Beiträge zur Physiologie der Niere. Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 54. 1906. S. 314—355.
129. Loeper, Du mécanisme régulateur de la composition du sang. Paris 1903.
130. Loewenstein, S., Über einen Fall von Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Bonn 1904.
131. Loewi, O., Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 48. 1902. S. 410—437.
132. — Ebenda. 50. 1904. S. 326—331.
133. — Ebenda. 53. 1905. S. 15—55.
134. Luciani, L., Physiologie des Menschen. Deutsch von Baglioni und Winterstein. 2. S. 399, 417 ff. Jena 1906.
135. Luys et Dumontpallier, Diabète insipide au diabète sucre. Gaz. méd. de Paris. 31. 1861. Compt. rend. de la soc. biol. 1860.
136. Magnus, R., Über die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 1899. S. 250—282.
137. — Über die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese. Ebenda. 44. 1900. S. 68—126.
138. — Über Diurese. II. Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen. Ebenda. 44. 1900. S. 396—433.
139. — Über Diurese. III. Über die Beziehungen der Plethora zur Diurese. Ebenda. 45. 1901. S. 210—222.
140. Magnus-Levy, A., Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. 1907. S. 330.

141. Mann, E., Über einen Fall von transitorischem Diabetes. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 30. S. 802—804.
142. Mazzi, Il diabete insipido e sua cura coll antipirina. Morgagni. 1. 1898. Nr. 5. Zentralbl. f. inn. Med. 1899. S. 1110.
143. Metzner, R., Die Absonderung und Herausbeförderung des Harns, in Nagels Handbuch der Physiologie. 2. Braunschweig 1907.
144. Meyer, E., Über Diabetes insipidus und andere Polyurien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 88. 1905. S. 1—70.
145. Mielecki, Über Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Berlin 1875.
146. Mohr, L., Der Diabetes insipidus, in Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. 1907. S. 872—883.
147. Mosler, Fr., Zur Casuistik der Hirntumoren. Virch. Arch. 43. Arch. d. Ver. f. wiss. Heilk. 3. 1857.
148. Münzer, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. 1898. S. 74—96.
149. Munk, J., u. Senator, H., Zur Kenntnis der Nierenfunktion. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Blutdruckänderungen auf die Harnabsonderung. Virch. Arch. 114. 1888. S. 1—28.
150. Naunyn, Der Diabetes mellitus, in Nothnagels Handbuch. 7. 2. Aufl.
151. Neuffer, Über Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Tübingen 1856.
152. Neuschler, Beitrag zur Kenntnis der einfachen und der zuckerführenden Harnruhr. Inaug.-Diss. Tübingen 1861.
153. Niessen, Über die Behandlung des Diabetes insipidus mit Amylenhydrat. Therap. Monatsh. 1900. Nr. 8.
154. Noorden, C. v., Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1. S. 1029, 1043.
155. Oppenheim, H., Über den Einfluß der Wasserzufuhr, der Schweißsekretion und der Muskelarbeit auf die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte. Arch. f. d. ges. Physiol. 22. 1880. S. 40.
156. — Über einen Fall von gummöser Erkrankung des Chiasma nervorum opticorum. Virch. Arch. 104. 1886. S. 306—319.
157. — Casuistischer Beitrag zur Polyurie. Zeitschr. f. klin. Med. 5. 1882. S. 618—620.
158. — Ebenda. 6. 1883. S. 556—559.
159. — Die Geschwülste des Gehirns. Nothnagels Handbuch. 9. 1897. S. 159.
160. Oppenheimer, O., Über periodische Polyurie. Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 46. S. 1037—1040.
161. Oppolzer, Hysteria cum Polyuria. Allgem. Wiener med. Ztg. 1866. Nr. 38.
162. Orsi, F., Curiosità cliniche. Sei individui d'una stessa famiglia colpiti da Idruria. Gazz. med. ital.-lombard. 1881. Nr. 36. Ref. Virch. Jahresber. 2. 1881. S. 249.
163. Peiper, E., Experimentelle Studien über die Folgen der Ausrottung des Plexus coeliacus. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1900. S. 497—504.
164. Pfaundler, M., Über die durch Stauung im Ureter zustande kommende Veränderung der Harnsekretion. Hofmeisters Beitr. 2. 1902. S. 336—343.
165. Pichler, K., Ein Fall von Diabetes insipidus bei Ependymitis diffusa am Boden der Rautengrube. Zentralbl. f. inn. Med. 1903. S. 745—750.
166. Plagge, Ein Fall von Diabetes traumaticus. Virch. Arch. 13. S. 93.
167. Plehn, A., Die Wasserbilanz des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91. 1907. S. 1—41.
168. Posner, Zur Behandlung des Diabetes insipidus. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44a.
169. Pribram, A., Untersuchungen über zuckerlose Harnruhr. Vierteljahrsschrift f. prakt. Heilk. 4. Jahrg. 28. S. 1—31.
170. — E., Klinische Beobachtungen bei 10 Fällen von Diabetes insipidus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 76. 1903. S. 197—232.
171. Quist. Ref. Schmidts Jahrbücher 1885. 207. S. 258.

172. Rebensburg, H., Beobachtungen über Diabetes insipidus. Berliner klin. Wochenschr. 1900. Nr. 32.
173. Reichardt, M., Arbeiten aus der psychiatrischen Klinik zu Würzburg 1908. Heft II. S. 49.
174. Redslob, Bitemporale Hemianopsie und Diabetes insipidus. Klin. Monatsblätter f. Augenheilk. 43. 1905.
175. Reith, Polydipsia; Treatment by large doses of valerian. The medical Times and Gazette. 1. 1866. S. 309.
176. Ribbert, H., Untersuchungen über die normale und pathologische Physiologie und Anatomie der Niere. Bibliotheca medica. 100. Heft 4.
177. — Über Resorption von Wasser in der Marksubstanz der Niere. Virch. Arch. 93. 1883. S. 169—176.
178. Rosenhaupt, H., Ein Beitrag zur Klinik der Hypophysis. Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 893—895.
179. Rösner, Beiträge zur Lehre vom Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Breslau 1875.
180. Ruschhaupt, W., Über den Einfluß einiger operativer Eingriffe auf die Kochsalzdiurese. Pflügers Arch. 91. 1902. S. 619—628.
181. Scheuplein, Verletzung der Wirbelsäule; Diabetes mellitus acutus. Vollständige Heilung. Arch. f. klin. Chir. 29. 1883. S. 365—394.
182. Schapiro, H., Zur Lehre von der zuckerlosen Harnruhr. Zeitschr. f. klin. Med. 8. 1884. S. 191—215; 302—327.
183. Schlayer u. Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis Deutsch. Arch. f. klin. Med. 90. 1907. S. 1—51.
184. Schlayer, Hedinger u. Takayasu, Über nephritisches Ödem. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91. 1907. S. 59—97.
185. Schlesinger, E., Zur Kenntnis des Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Berlin 1874.
186. Schmidt, Ein klinischer Beitrag zur Pathogenese der Diabetes insipidus. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 43.
187. Schröder, L., Casuistischer Beitrag zur Lehre vom Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Göttingen 1881.
188. — W., Über die Wirkung des Coffeins als Diuretikum. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22. 1887. S. 39—61.
189. — Ebenda. 24. 1887. S. 85—108.
190. Schultze, Fr., Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Stuttgart 1898. S. 301.
191. — Beitrag zur Lehre von den Rückenmarkstumoren. Arch. f. Psych. 8. 1878.
192. Schwarz, L., Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43. 1899. S. 1—27.
193. Schwenkenbecher u. Inagaki, Über die Schweißsekretion im Fieber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53. 1905. S. 365—387.
194. — Über den Wasserwechsel des fiebernden Menschen. Ebenda. 54. 1906. S. 168—195.
195. — Über den Wassergehalt der Gewebe bei Infektionskrankheiten. Ebenda. 55. 1906. S. 203—222.
196. Seiler, F., Über das Wesen des Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. 111. 1907. S. 1—31.
197. Senator, H., Ziemssens Handbuch d. spez. Path. u. Therap. 13. 1876. S. 253—259.
198. — Über die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und insipidus. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 24. S. 385—388.
199. — Die Erkrankungen der Nieren. 2. Aufl. In Nothnagels Handbuch. 19. I. Hälfte. 1902. S. 289 f., 304, 383.
200. Sobieranski, H. v., Weitere Beiträge zur Nierenfunktion und Wirkungsweise der Diuretica. Pflügers Arch. 98. 1903. S. 135—162.
201. Sobol, K., Über die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und insipidus. Inaug.-Diss. Berlin 1894.
202. Sollmann, T., Die vergleichende diuretische Wirkung von Salzlösungen. Amer. Journ. of Phys. 9. S. 454—465. Ref. Malys Jahresber. 1903. S. 418.

203. Souza, D. H. de, On the effects of venous obstention on the secretion of urine. *Journ. of Physiol.* **26.** 1901. S. 139—150.
204. Spaether, J., Ein Beitrag zur Auffassung des Diabetes insipidus und zu seiner Behandlung mit Strychnin. *Berliner klin. Wochenschr.* 1906. Nr. 30. S. 1011—1015.
205. Spanbock u. Steinhaus, Über das Zusammentreffen bitemporaler Hemi-anopsie mit Diabetes insipidus. *Deutsche med. Wochenschr.* 1898. S. 828 bis 830.
206. Spiro, K., Über Diurese. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **51.** 1898. S. 148 bis 157.
207. — u. Vogt, H., Physiologie der Harnabsonderung. *Ergebnisse der Physiologie.* **1, I.** 1902. S. 414—437.
208. Spitz, Über Polyurie in der Rekonvaleszenz von Typhus. *Deutsche med. Wochenschr.* 1882. Nr. 8. S. 107—108.
209. Starling, E. H., The glomerulus functions of the Kidney. *Journ. of Physiol.* **24.** 1899. S. 317—330. (*Ergebnisse der Physiol.* **1, I.** S. 424.)
210. Stein, B., Beitrag zur Behandlung des Diabetes insipidus. *Münchener med. Wochenschr.* 1904. Nr. 35. S. 1606—1608.
211. Sternberg, M., Die Akromegalie. *Nothnagels Handbuch.* **7, II.** 1897. S. 11, 38, 53.
212. Steyrer, A., Ein Beitrag zur Kenntnis von Sekretionsanomalien der Niere. *Zeitschr. f. klin. Med.* **55.** 1904. S. 470—479.
213. — Über osmotische Analysen des Harns. *Hofmeisters Beiträge.* **2.** 1902. S. 312—335.
214. Störmer, R., Der Diabetes insipidus. Eine Monographie. *Inaug.-Diss.* Kiel 1892.
215. Strauss, F., Die einfache zuckerlose Harnruhr. *Inaug.-Diss.* Tübingen 1870.
216. — H., Zur Behandlung und Verhütung der Nierenwassersucht. *Therap. d. Gegenw.* 1903. S. 193—200.
217. — Zur Frage der Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr bei Herz- und Nierenkranken. *Ebenda.* 1903. S. 433—437.
218. — Weitere Beiträge zur Frage der Kochsalzentziehung bei Nephritis. *Ebenda.* 1904. S. 541—546.
219. — Zur Kenntnis des Wasserstoffwechsels bei Diabetes insipidus. *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.* **1.** 1905. S. 408—418.
220. Strubbel, A., Über Diabetes insipidus. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **62.** 1899. S. 89—119.
221. Switalski, Über Ventrikel- und Ponstumoren. *Char.-Ann.* **17.** 1902.
222. Szokalsky, *Union médic.* 1853. Nr. 48.
223. Tallquist, T. W., Untersuchungen über einen Fall von Diabetes insipidus. *Zeitschr. f. klin. Med.* **49.** 1903. S. 181—192.
224. Tölken, Ein Fall von Erysipel bei Diabetes insipidus. *Internationale Beiträge zur inneren Medizin. Festschrift f. v. Leyden.* **2.** 1902. S. 99—101.
225. Thompson, W. H., Diuretische Wirkungen von Chlornatriumlösungen, eine Untersuchung über das Verhältnis gewisser Faktoren zur Nierentätigkeit. *Journ. of Physiol.* **25.** 1900, S. 487—518.
226. Trousseau, A., *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu du Paris.* 4. Aufl. **2.** 1873. S. 808—811.
227. Ustimowitsch, Experimentelle Beiträge zur Theorie der Harnabsonderung. *Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig.* **5.** 1870. S. 198.
228. Valentini, Über die Methode und Wirksamkeit großer Wasserzufuhr bei Infektionskrankheiten, vorzüglich bei Unterleibstypus. *Deutsche med. Wochenschr.* 1891. Nr. 30.
229. Vannini, G., Über den Stoffwechsel bei Diabetes insipidus. *Berliner klin. Wochenschr.* 1900. Nr. 29. S. 638—642.
230. Vierordt, H., Ein exquisiter Fall von Diabetes insipidus im Kindesalter. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **28.** 1888. S. 95.

231. Vinay, C., Diabète insipide et grosseesse. Lyon médic. 1898. Nr. 48.
232. Vogel, Hydrurie, in Virchows Lehrbuch der spez. Pathologie und Therapie, Abteilung: Hydrurie.
233. Voss, A., Über einen Fall von Diabetes insipidus mit Adipositas universalis. Inaug.-Diss. Greifswald 1890.
234. Voit, Allgemeiner Stoffwechsel, in Hermanns Handbuch. 6. 1881. S. 152.
235. Weber, S., Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Nierenfunktionen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 54. 1905. S. 1—53.
236. Weil, A. sen., Über die hereditäre Form des Diabetes insipidus. Virch. Arch. 95. 1884. S. 70.
237. — jun., Über die hereditäre Form des Diabetes insipidus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 93. 1908. S. 180.
238. Westphal, A., Ein Fall von Diabetes insipidus. Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 35. S. 772—774.
239. — C., Über kombinierte primäre Erkrankungen der Rückenmarksstränge. Arch. f. Psych. 8. 1878.
240. Vidal, Pathogénie de certaines oedemes brightiques. Action du chlorure de sodium ingéré. Société méd. des hôpitaux de Paris, 12. Juni 1903. S. 678.
241. — Lemierre et Digne, Polyurie hysterique et polychlorurie. Gaz. des hôpit. 1905. Nr. 23.
242. Winogradow, Über die zuckerlose Harnruhr. 1871. Diss. Ref. bei Schapitro.
243. Winkelmann, Über den Diabetes insipidus. Med. Klinik. 1907. Nr. 34.
244. Wolff, A., Über Diabetes insipidus. Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 23. S. 988—991.
245. Worm-Müller. Ref. Schmidts Jahrb. 207. 1885. S. 254.

Unter Polyurie versteht man eine Vermehrung der Wasserausscheidung durch die Nieren. Sie kann, ganz allgemein betrachtet, auf zweierlei Weise zustande kommen, je nachdem durch das Blut oder durch die Nervenbahnen die Nieren zu dieser Harnflut veranlaßt werden. Wir können einer direkten hämatogenen oder nephrogenen Polyurie die indirekte neurogene Polyurie gegenüberstellen. Während nun für die meisten Fälle der experimentellen Physiologie und Pathologie die Unterscheidung der verschiedenen Polyurien nicht schwer ist, so wird diese Rubrizierung in der menschlichen Pathologie beim Diabetes insipidus zu einer bisher noch nicht gelösten Aufgabe. Wenn es auch in einer Reihe von Fällen gelungen ist, eine funktionelle Nierenstörung ohne erkennbare anatomische Grundlage in den Nieren oder im Nervensystem festzustellen, so erscheint es immerhin noch fraglich, ob damit der Beweis geliefert ist, daß diese Fälle zur direkten hämatogenen Polyurie zu rechnen sind. Es ist dies um so fraglicher, als eine Menge von Zwischenstufen diesen echten Diabetes insipidus mit jenen chronischen Polyurien verbinden, die mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit als indirekte neurogene Polyurien zu bezeichnen sind.

Zur Klärung der hier nur angedeuteten Schwierigkeiten schicken wir der Besprechung des Symptomenkomplexes, den man als Diabetes insipidus bezeichnet, eine kurze Übersicht der wichtigsten anderen Formen der Polyurien voraus, um ihre Beziehungen zum Diabetes insipidus hervorheben zu können. Eine Polyurie (Harnflut) wird sehr häufig beobachtet.

1. Nach reichlicher Flüssigkeitsaufnahme.

Eine Harnflut tritt hiernach immer dann ein, wenn der Körper an Wasser nicht verarmt ist, wenn also seine Depots (Die Muskeln, Engels) mit Wasser ausreichend versorgt sind, oder wenn nicht durch gesteigerte Perspiratio insensibilis das vermehrt aufgenommene Wasser durch Haut oder Lungen den Organismus verläßt, wie das bei schwerer körperlicher Arbeit der Fall ist. Ist die Perspiratio insensibilis abnorm gering, so wird die Polyurie natürlich bei gleicher Wasseraufnahme um so größer ausfallen. Mit dem Wasser werden, wenn auch relativ wenig, feste Stoffe ausgeschieden, so daß das spezifische Gewicht des Harns niedrig ist. Dabei kann zwar eine gewisse Salzausschwemmung eintreten, jedoch kommt es nur bei ganz abnormer Salzarmut der Speisen zu einer Verarmung des Körpers an Salzen, vor allem an Chloriden. Zu einer Steigerung des Eiweißstoffwechsels kommt es infolge der Durchspülung des Organismus mit Wasser nicht. Die in den ersten Tagen vermehrter Wasseraufnahme regelmäßig zu beobachtende Vermehrung des Gesamtstickstoffs im Harn (Genth, Mosler, Becher, Voit, Oppenheim) ist mit Sicherheit als eine Ausschwemmung von Endprodukten des Eiweißstoffwechsels, die den Umsetzungen der vorhergehenden Tage noch angehören, aufzufassen (vgl. Magnus-Levy, S. 434, Abderhalden und Bloch). Wenn aber unter krankhaften Umständen jahrelang große Massen von Wasser täglich aufgenommen werden und es wird in einer Beobachtungsperiode eine Steigerung des Gesamtstickstoffs im Harn wahrgenommen, so kann dies nicht auf einer Auswaschung der Gewebe beruhen, denn diese werden ja seit langer Zeit gründlichst ausgewaschen. Sie muß vielmehr ihren Grund in anderweitigen Schädigungen des Stoffwechsels haben.

Die Schnelligkeit, mit der auf vermehrte Flüssigkeitsaufnahme hin die Polyurie einsetzt, ist durchaus nicht etwas Selbstverständliches. Sie bedarf der Erklärung, wenn man bedenkt, in wie hohem Maße die Muskeln befähigt sind, große Mengen von Wasser aufzunehmen; da also eine Zunahme der Flüssigkeitsmengen in der Zirkulation bei normaler Funktion der Capillarendothelien nicht einzutreten braucht, wie ja auch der allgemeine Blutdruck durch Wassertrinken allein nicht ansteigt, so ist eine mechanische Ursache zur vermehrten Harnabsonderung nicht gegeben. Nach den vorliegenden Beobachtungen scheint es, als seien die Vasomotoren der Nieren oder die Parenchymzellen (Angiothelien und Nierenepithelien) oder alle beide besonders fein auf Veränderungen der Blutkonzentration eingestellt.

2. Beim Schwinden von Ödemen.

Diese oft sehr bedeutende Harnflut ist dadurch charakterisiert, daß die Menge der mit dem Wasser hinausbeförderten festen Bestandteile des Harns im Vergleiche zur Trinkdiurese eine außerordentlich hohe ist (die zu eliminierende Ödemflüssigkeit enthält ca. 0,05 bis 0,1⁰/₁₀₀).

Filtrat-N (von Noorden) und 0,4% NaCl). Demgemäß ist das spez. Gew. des Harns solcher Polyurien hoch. Der Stickstoff- und Salzgehalt des Harns übersteigt die in der Nahrung zugeführten Mengen oft sehr bedeutend.

Als Beispiel diene folgender Fall: „Ein Herzkranker mit hochgradigen Ödemen, dabei gesunden Nieren, schied während der ersten 24 Stunden im Hospital 1700 ccm Urin (spez. Gew. 1016 und 15 g NaCl) aus; am dritten Tage wurde unter knapper salzarmer Diät (0,2 g fol. Digitalis) 3800 ccm Urin vom spez. Gew. 1018 und 38,03 g NaCl ausgeschieden.“

Je nachdem die Elimination der Ödeme von einer gesunden oder nephritisch erkrankten Niere vollzogen wird, schwankt die Zusammensetzung des Harns einigermaßen, jedenfalls aber nicht in dem Maße, daß, abgesehen vom Eiweißgehalt ein diagnostisch verwertbares Material aus der quantitativen Analyse zu gewinnen wäre. Das Zustandekommen dieser Form der Polyurie ist der Genese der vorher angesammelten Ödeme entsprechend verschieden. (Bezüglich der Ödembildung sei auf die Darstellung bei Hamburger, vor allem aber auf v. Noordens Auffassung hingewiesen.) Sie hängt von dem Wiedereintreten normaler Zirkulations- und Sekretionsbedingungen in den Nieren ab, wie sie durch Vermehrung der Zirkulationsgeschwindigkeit, durch die Stoffe der Digitalisgruppe und durch Anregung der Epitheltätigkeit durch die Diuretica der Purinreihe erreicht werden kann.*)

In der Praxis hat mit der eigentlichen medikamentösen Einleitung der Harnflut die Bekämpfung des Auftretens und der weiteren Zunahme der Ödeme Hand in Hand zu gehen. Das geschieht durch ein strenges diätetisches Regime, welches die Zufuhr aller entbehrlicher Mengen von Wasser, Eiweiß und besonders von Salzen auf das Mindestmaß beschränkt. (Zur Orientierung über diese Frage sei auf die Abhandlungen von Courmont, Halpern, Kövesi, Roth-Schulze, Kraus, H. Strauß und Widal verwiesen.)

3. Bei Glykosurien.

Starke Glykosurie geht fast immer mit Polyurie einher, und umgekehrt verschwindet allermeist die glykosurische Harnflut wieder mit dem Zucker. Es besteht also ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Glykosurie und Polyurie. Daß große Zuckermengen viel Lösungswasser zu ihrer Ausscheidung brauchen, ist ohne weiteres klar (500 g Dextrose in 4 l wäßriger Lösung geben eine osmotische Harnkonzentration von $\Delta = -1,40$). Immerhin ist es doch sehr auffallend, daß oft mit dem gleichen Harnquantum sehr verschiedene Zuckermengen ausgeschieden

*) Es mag hier erwähnt werden, daß dieser Angriffspunkt der Purinderivate nicht von allen Untersuchern angenommen wird. Loewi glaubt, daß die Coffeinwirkung wesentlich in einer Vasodilation und consecutiven Zirkulationszunahme in den Nieren bestehe. Er empfiehlt von seinem theoretischen Standpunkt aus außerdem intravenöse Injektionen konzentrierter Glaubersalzlösungen zur Einschränkung von Rückresorption des Wassers in den Harnkanälchen!!

werden, und ferner, daß nicht immer die Polyurie mit der Glykosurie aufhört. Dies gilt sowohl für den menschlichen Diabetes, wie für den Pankreasdiabetes des Hundes. (Vgl. die interessanten älteren Beobachtungen von Külz.) Die ausgeschiedene Zuckermenge kann nicht das einzige Moment sein, das die Polyurie bedingt. Sicherlich spielen hier auch andere Umstände mit, die uns zurzeit noch unbekannt sind. Dafür spricht auch die Tatsache, daß der diuretische Reiz intravenös applizierter, nicht stark konzentrierter Glykose kein sehr erheblicher ist (Lamy und Mayer, Sollmann, Artous, Hédon).

Auch beim asphyktischen Diabetes (nach Kohlenoxydvergiftungen usw.), nach Phlorizinvergiftungen findet man eine mehr oder weniger erhebliche Polyurie. Löwi hat der Phlorizindiurese eine besondere Studie gewidmet, deren Schlußfolgerungen nicht unwidersprochen geblieben sind (Weber, Biberfeld).

Bei der nach dem Zuckerstich (Piqûre, Claude Bernard) auftretenden Glykosurie wird ebenfalls Polyurie beobachtet; jedoch liegen hier ganz eigenartige Beziehungen vor, auf die wir weiter unten näher einzugehen haben.

4. In der Rekonvaleszenz.

Im Stadium der Defervescenz ist namentlich nach Pneumonie und Typhus abdominalis sehr häufig eine oft hochgradige Polyurie zu beobachten, die 4000, sogar vorübergehend 8000 ccm Urin pro Tag ausmachen kann. (Spitz, Diniz, Schwenkenbecher und Inagaki, Fusell, E. Meyer, Plehn, Tölken.)

Der Harn ist ebenso wie beim Verschwinden von Ödemen stark konzentriert. E. Meyer fand bei Pneumonie drei Tage nach der Krise 3700 ccm Harn mit 1013 spez. Gew., $\Delta = -1,55^{\circ}$, Valenzwert 4735 ($\Delta \times$ Harnmenge). Die Menge des Harnstoffes ist in solchen Urinen abnorm hoch, ebenso der Kochsalzgehalt.

Als Ursache dieser Rekonvaleszenten-Polyurie darf man wohl mit Meyer annehmen, daß die während der betreffenden Infektionskrankheit im Organismus angehäuften Stoffwechselschlacken auf die Nieren einen diuretischen Reiz ausüben, der um so stärker ist, je mehr Wasser sich während des Fiebers in den Geweben angesammelt hat und je weniger zur Schweißbildung verbraucht wurde. Allerdings haben Schwenkenbecher und Inagaki durch ihre Versuchsreihen gezeigt, daß im Typhus eine Retention des aufgenommenen Wassers nicht eintritt, daß aber ungefähr in der zweiten bis dritten Fieberwoche die Schweißproduktion sehr gering werden kann, und daß bei langdauernden fieberhaften Erkrankungen die Organe zu ihrer Trockensubstanz relativ wasserreicher werden. Beruht „die große Harnflut in der Defervescenz zum größten Teile bloß auf einer abnormen Verteilung der Wasserausfuhr“ (Krehl, S. 509), so ist zum mindesten das hohe spez. Gew. solcher Harne auffallend, ferner die sehr lange Dauer der Polyurie (nach Spitz bis in die sechste Woche der Rekonvaleszenz).

5. Nach Darreichung von Diureticis.

Sowohl die physiologische Forschung, wie die therapeutischen Bestrebungen haben dieser akuten transitorischen Form der Polyurie ein besonders lebhaftes Interesse gewidmet. Da es uns an dieser Stelle nur darauf ankommt, das der internen Medizin Wichtige aus den Ergebnissen hervorzuheben, begnügen wir uns damit, auf die ausgezeichneten zusammenhängenden Bearbeitungen von Spiro und Vogt und von Biberfeld hinzuweisen und nennen nur einige der meistzitierten wichtigeren Arbeiten. (Arrous, Asher, Balthazard, Brodi, Cushny, Dreser, Filehne, Gottlieb, Hédon, Hellin und Spiro, Lamy und Meyer, Münzer, v. Schröder, Schwarz, Sobieranski, Sollmann, de Souza, Spiro, Starling, Steyrer, Thompson, Weber.)

Die wichtigsten Stoffe, mit denen man eine experimentelle bzw. therapeutische — sog. nicht-toxische — Harnflut hervorruft, sind Neutralsalze, Harnstoff, Zucker, Purinkörper, und bei gewissen krankhaften Zuständen Digitalis. Toxische Diuretica sind das schwach wirkende Phlorizin, ferner Kalomel, Sublimat, Chromate, Aloin.

Eine Salzdiurese wird durch intravenöse Injektion (mehr oder weniger stark) hypertotonischer Lösungen hervorgerufen. Für die Intensität der Harnflut ist die osmotische Konzentration und die Art des Salzes entscheidend. Kochsalz, Salpeter und Natriumsulfat sind besonders wirksam. Bei stomachaler Applikation wirken die Salze im allgemeinen proportional ihrer Resorptionsgeschwindigkeit diuretisch, aber der Erfolg ist wegen der bei schwer resorbierbaren Salzen auftretenden Diarrhöen weniger sicher.

Gelangen hypertotonische Lösungen ins Blut, so entsteht schnell eine Hydrämie, das Nierenvolumen nimmt bei fast unverändertem allgemeinen Blutdruck zu und die Harnflut beginnt äußerst rasch. (Gottlieb und Magnus, Löwy, Magnus, Starling usw.)

Die hydrämische Plethora, hervorgerufen durch die Ansaugung von Wasser aus den Geweben ins Blut, geht wieder vorüber, die Harnflut aber dauert unverändert fort, trotzdem das Blut schon wieder auf seinen früheren Hämoglobingehalt oder sogar noch stärker eingedickt ist.

Daß die Verwässerung des Blutes nach der Injektion stark hypertotonischer Salzlösungen sogar bei Ausschaltung der Nieren sehr rasch wieder verschwinden kann, zeigt z. B. folgende Beobachtung: 10 Minuten nach beendeter Injektion von 5proz. NaCl-Lösung (20 ccm pro kg Kaninchen) war die Trockensubstanz des Blutes eines vorher nephrektomierten Tieres von 16,4 auf 14,3 Proz. gesunken, auf die Gesamtblutmenge bezogen, berechnen sich 29,9 g Trockensubstanz vor, 30,2 g Tr.-S. nach der Infusion. Es bestand also zum mindesten keine Wasseranreicherung des Blutes aus den Geweben.

Die hydrämische Plethora kann, wie erwähnt, höchstens für die Einleitung der Diurese (Hédon) von Belang sein, der die Diurese unterhaltende Reiz ist nicht die Hydrämie.

Man hat versucht, diese Salzdiurese mit einer vermehrten Nierendurchblutung zu erklären und glaubte auch, eine solche aus der Zunahme des Nierenvolumens folgern zu können, wie man sie ja bei der intravenösen Injektion hypertotonischer Salzlösungen und der danach auftretenden Plethora beobachtet hat. Aber eine solche vermehrte Nierendurchblutung allein aus einer Vergrößerung des Nieren-

volumens zu schließen, scheint nicht unter allen Umständen zulässig, denn nach Löwy kann eine Niere stärker durchblutet werden, deren Volumenzunahme durch Eingipsen (absolut?) ausgeschlossen ist (cf. Sollmanns Annahme, daß Schrumpfung der Nierenzellen durch das hypertonische Blut (Sobieranski) Platz für eine Erweiterung der Nierengefäße schafft). Volumenzunahme der Niere kommt aber auch ohne Harnflut vor (Gottlieb und Magnus), andererseits auch Volumabnahme der Niere trotz weiter bestehender Diurese. Durch Messen der Ausflußgeschwindigkeit des Blutes aus der Nierenvene fand Schwarz, daß eine mäßige Salzdiurese unabhängig von Zirkulationsbeschleunigung in der Niere eintreten kann, was de Souza wieder nicht bestätigen konnte.

Ist somit die Abhängigkeit der Salzdiurese von der entsprechenden Vermehrung der Nierenzirkulation nicht erwiesen, so wird man vorläufig noch mit Gottlieb und Magnus resümieren: Eine gute Nierendurchblutung ist Vorbedingung, aber nicht die Ursache der durch Salzlösungen verstärkten Nierentätigkeit. (cf. auch Lamy und Mayer.)

Die Vorgänge in der Niere selbst bei der Salzdiurese werden entweder so gedeutet, daß man eine vermehrte passive (oder auch aktive) Filtration in den Glomerulis und eine verminderte Resorptions-tätigkeit der Kanälchenepithelien annimmt oder aber eine vermehrte Sekretionsarbeit beider Apparate. Es ist nicht zu verkennen, daß die letztere Theorie durch zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre wieder zu ziemlich allgemeiner Anerkennung gelangt ist. Als Ursache der Salzdiurese sehen wir den Reiz an, den das im Blut kreisende Salz auf die Endothelien der Gefäßschlingen und auf die sekretorische Funktion der Kanälchenepithelien ausübt (cf. auch Brodie).

Durch die Harnflut entledigt sich der Organismus — bei gesunden Nieren — mehr oder weniger vollständig des zugeführten Salzes mit einer Wassermenge, die das Vielfache des mitinjizierten Lösungswassers ausmachen kann, und schwemmt gleichzeitig noch andere lösliche Bestandteile mit dem Harn heraus. Nach Abklingen der Harnflut tritt dann eine verminderte Ausscheidung von Harnwasser und festen Bestandteilen auf, so daß in der 24stündigen Menge häufig sogar eine Verminderung der Harnfixa (abgesehen vom zugeführten Salz) beobachtet wird (Balthazard).

Wichtiger als diese harntreibend wirkenden Mittel sind für den Arzt ohne Zweifel die der Purinreihe angehörenden Diuretica, das Coffein, Diuretin, Theophyllin (Theocin) und Agurin.

Die diuretische Wirksamkeit des Coffeins wurde zuerst durch von Schröder eingehend pharmakologisch untersucht. Seine vasoconstrictorischen Eigenschaften machen das Coffein als Diureticum weniger brauchbar als das Theobromin, dessen schwächere Gefäßwirkung und größere diuretische Wirksamkeit (v. Schröder) ihm in der Verbindung des Theobrominum natrio-salicylicum (oder Diuretin) ausgedehnte praktische Verwendung brachte. Der bei weitem intensivste diuretische Effekt wird durch das Theophyllin hervorgebracht.

Sehr zahlreiche Untersuchungen über die Purinreihe lassen die Frage über die Angriffspunkte dieser Körper in der Niere dahin prä-

zisieren: Wird das sezernierende Nierenparenchym gereizt oder gelähmt, oder äußert sich die Wirkung nur in einer aktiven Vasodilatation der Nierengefäße (Loewi)?

Da die Hypothese einer von den Kanälchenepithelien normaliter vorgenommenen Rückresorption als außerordentlich unwahrscheinlich, wo nicht als widerlegt gelten kann (Weber, Loeb, Meyer, Allard und andere), so können wir auch nicht eine Lähmung dieser Funktion annehmen. Es erscheint weitaus wahrscheinlicher, daß die sezernierenden Kanälchenepithelien gereizt werden und daß die Zirkulationsbeschleunigung in den Nieren — Schwarz hat sie vermißt — die Folge, nicht die Ursache der vermehrten Drüsentätigkeit ist, wie auch bei der Muskeltätigkeit die vermehrte Durchblutung des Muskels die Folge und nicht die Ursache der vermehrten Arbeit ist. Der allgemeine Blutdruck wird durch die Purinkörper nicht verändert. Das Blut wird wasserärmer, der Harn nimmt an Menge erheblich zu, seine Konzentration sinkt bis unter die osmotische Konzentration des Blutes (Dreser), ein weiterer Hinweis darauf, daß vermehrte Filtration und verminderte Resorption in der Niere die Polyurie unmöglich erklären können. Die Ausscheidung der festen Bestandteile im Diureseharn ist absolut vermehrt, besonders die der ionisierten Salze (Dreser). Besonders auffallend und therapeutisch wertvoll wird die starke Ausscheidung von Salzen durch Theocin bei ödematösen Zuständen.

Die Körper der Digitalisgruppe wirken wesentlich in anderer Weise als die Purinkörper auf die Harnabsonderung. Eine spezielle Beeinflussung der Niere tritt hier ganz zurück. Beim gesunden Menschen wirkt Digitoxin keineswegs harntreibend, im Gegenteil, die Diurese kann bis zur Anurie herabgesetzt werden (Vasoconstriction? Magnus, Schmiedeberg). Nur wenn Wasserretention im Körper durch Kreislaufstörungen (oder solche mit Nephritiden verbunden) vorhanden ist, kann Digitalis allein durch die Regulierung der Zirkulation und Hebung des arteriellen Blutdrucks Polyurie erzeugen.

Nicht nur Reizung, auch die Vergiftung der Nierenepithelien kann eine Polyurie hervorrufen. Die früher therapeutisch vielbenutzte Kalomeldiurese gehört schon zu dieser toxischen Harnflut, ebenso wie die Polyurie nach so energischen Nierengiften wie Kaliumbichromat (und Aloin beim Kaninchen). Nur solche Nierengifte führen zur Harnflut, die ausschließlich die Nierenepithelien treffen und die Glomeruli sowie die Nierengefäße zunächst intakt lassen (Schlayer und Hedingler). Zur Erklärung dieser Fälle von Polyurie kann man sich vorstellen, daß entweder die geschädigten Epithelien nicht mehr imstande sind, so konzentrierte Lösungen wie normaliter abzuscheiden. Oder die intakten Glomerulusepithelien treten vicariierend für die zerstörten Tubulizellen ein, brauchen aber zur Abscheidung sämtlicher zu eliminierender Stoffe viel mehr Wasser als früher, wo sie nur einen Teil dieser Stoffe entfernten (Weber).

6. Bei organischen Nierenkrankheiten.

Wie bei einigen toxischen experimentellen Nierenschädigungen, so treten auch bei mehreren Formen von Nephritis der menschlichen Pathologie Polyurien auf. Es gehört hierher die Harnvermehrung bei primärer (speziell arteriosklerotischer) Schrumpfniere und bei Amyloidnieren, sowie zum Teil bei Pyelitis. Die Harnvermehrung bei Schrumpfnieren pflegt häufig der Albuminurie längere Zeit vorauszugehen (Senator), und dann ist sie, namentlich wenn sie stärkere Grade erreicht, schwer von manchen Formen des später zu behandelnden Diabetes insipidus abzugrenzen. Der Harn ist dabei seiner Menge entsprechend diluiert; die Fähigkeit der Niere, Wasser auszuschcheiden, ist erhalten, dagegen ist meist die Ausscheidung konzentrierten Harnes in erheblich geringerem Maße als in der Norm möglich. Nur ausnahmsweise kann einmal ein Harn von einer Konzentration entsprechend $\Delta - 1,5^{\circ}$ produziert werden. Variationen in der Konzentration zwischen $-0,5^{\circ}$ und $-1,0^{\circ}$ werden aber noch geleistet. Mehr als 3 bis 5 Liter Harn am Tag werden kaum ausgeschieden und in diesen Mengen finden sich die normalen Stoffwechselprodukte vor.

Die Erklärung dieser gesteigerten Harnproduktion bietet noch ungelöste Schwierigkeiten. Eine kompensatorisch erhöhte Funktion der nicht von der Erkrankung ergriffenen Nierenzellen kann wohl im Verein mit der Herzhypertrophie einen teilweisen, vielleicht sogar völligen Ausgleich der Leistung hervorrufen, aber eine Überkompensation anzunehmen (Senator), erscheint um so gewagter, als eben die Unfähigkeit, einen konzentrierten Urin zu liefern, das Zeichen einer Insuffizienz ist. Nach Schlayer müßten wir die interstitiellen Nephritiden mit Polyurie zu den tubulären rechnen und könnten die oben gegebene Erklärung für diese annehmen.

Die bei Amyloidnieren so häufigen Polyurien sind besonders schwierig zu deuten. Man könnte mit Senator (Handbuch S. 258) an eine gesteigerte Durchlässigkeit der Nierengefäße denken, wozu die Neigung zu Diarrhöen bei Amyloiderkrankung der Darmgefäße ein Parallelfall wäre. Jedenfalls ist es besonders auffallend, daß bei dieser doch wohl sicher im Sinne Schlayers vorwiegend vasculären Nierenaffektion die Harnmenge erhöht ist, während man sonst bei Cantharidin- oder Arsenik-Nephritiden stärkste Oligurie findet.

Die Polyurie bei chronischer und akuter Pyelitis gehört, soweit sie mit Nephritis verbunden ist, hierher, in anderen Fällen wird sie der reflektorischen Polyurie zuzurechnen sein. Es werden bei Pyelitis Harnmengen zwischen 2000 und 7000 ccm beobachtet mit Konzentrationsschwankungen innerhalb ziemlich enger Grenzen ($\Delta - 0,72$ bis $0,94^{\circ}$ E. Meyer).

7. Nach der Entfernung der Nierenkapsel.

Diese Form der Harnvermehrung haben Ruschhaupt und Biberfeld studiert (Claude et Balthazard haben Glykosurie hier-

nach beobachtet). Infolge des Reizes einer Kochsalzinjektion sondert eine entkapselte Niere das Vielfache der Harnmenge und ein Mehrfaches der Kochsalzmenge ab, im Vergleich zur anderen, unveränderten Niere. Dieser Effekt einer Kochsalzdiurese kann noch 2 bis 12 Tage nach der Dekapsulation zustande kommen. Nach Abklingen der Diurese sinkt allgemein die ausgeschiedene Harnmenge unter die der normalen Seite. Man kann daran denken, daß die starke Entspannung der Niere infolge der Dekapsulation die Erweiterung der Nierengefäße unter Kochsalzreiz erleichtert.

Hier reihen wir die Folgen der von Ribbert zuerst ausgeführten Markkegelexcisionen an der Kaninchenniere an. Auch hiernach, wie überhaupt nach Keilexcisionen aus der Niere, tritt Harnflut ein. Wir können uns der Deutung, die Ribbert seinem Versuche gab, nicht anschließen, daß die Polyurie durch den Fortfall der Kanälchen und der dadurch fehlenden resorbierenden Funktion der Niere bedingt ist. Wir müssen zugeben, daß wir eine Erklärung für das Resultat dieses gewaltsamen Eingriffs in das difficile Gefüge der Niere nicht zu geben vermögen.

8. Als reflektorischer Vorgang.

Das Eintreten einer reflektorischen Polyurie beim Einführen von Kanülen in den Ureter ist schon in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts von Eckhard bemerkt worden. Bei der Einführung der Katheter in die Ureteren des Menschen hat Kapsammer denselben Vorgang in sehr ausgesprochenem Maße wiedergefunden, ebenso Steyrer, der einen solchen Fall bei beiderseitiger schwerer Nierentuberkulose beobachtete. Aus dem Katheter des rechten Ureters tropfte der Harn in dem Momente doppelt so rasch ab, in dem die Einführung des linken gelungen war. Die molekulare Konzentration dieses Harnes war herabgesetzt, und zwar die der Elektrolyte stärker als die der Nichtelektrolyte (auch der linke Ureter sonderte reichlich Harn ab). Sehr häufig wurde auch bei Abflußerschwerung des Harns durch Ureterenkompensation usw. Vermehrung der Harnmenge beobachtet. In zahlreichen anderen Fällen wurde aber auch diese Polyurie vermißt, ja sogar statt ihrer eine mehr oder weniger erhebliche Oligurie gefunden (Lépine et Potharet, Cushny, Filehner-Ruschhaupt, Allard). Berücksichtigt man die Inkonsistenz dieser Polyurie, ferner die außerordentlich leicht auszulösende Reflexwirkung auf die Harnabsonderung vom Urter aus, so wird man kaum fehlgehen, wenn man die Polyurie bei Abflußerschwerung, die größtenteils mit einer Mißhandlung der Ureteren einherging, zu den reflektorischen rechnet.

Ebenso möchten wir auch den von Herescu geschilderten Fall von „Diabetes insipidus“, der durch traumatische Lockerung einer Niere entstand und durch Nephropexie geheilt wurde, als reflektorische Polyurie ansehen. Manche Polyurie bei Pyelitis mag ebenfalls reflektorisch erzeugt sein, ebenso die bei Phimose und Strukturen der Harnröhre beobachteten Polyurien.

9. Durch experimentelle Läsionen am Nervensystem.

Nach der bekannten großen Entdeckung Cl. Bernards, daß Verletzungen am Boden des vierten Hirnventrikels Glykosurie oder einfache Polyurie mit oder ohne Eiweißausscheidung hervorrufen, haben besonders Eckhard und seine Schüler dieses Phänomen der Piqûre eingehend studiert. An jeder Stelle der Funiculi teretes bewirkt die ein- oder doppelseitige genügend tiefe Piqûre, ebenso wie im Eckhardschen Lobus hydruricus vermis cerebelli eine Hydrurie ohne (oder mit nur minimaler) Glykosurie. Schwerere Zerstörungen, wie sie die intensivere Einwirkung von Kalilauge hervorruft, führen zur Glykosurie, eine Komplikation, die durch Sektion der Lebernerven vermieden werden kann. Die Harnflut ist in der ersten Stunde nach der Operation maximal (sie beträgt das Fünf- bis Fünfzehnfache der Norm), nimmt aber bereits in der zweiten Stunde wieder ab; es handelt sich also um eine recht passagere Harnflut. Weitere Forschungen (Eckhard, Ustimowitsch, Grützner, Heidenhain) lehrten, daß der Vasomotorentonus und die von ihm abhängige Höhe des Blutdruckes von größter Bedeutung für die Hydrurie seien. Die Piqûre steigert den allgemeinen Blutdruck, während die Verschließung der Bauchaoorta den Blutdruck sehr wenig erhöht und dementsprechend von geringem Einfluß auf die Harnabsonderung ist. (Die Carotidenunterbindung wirkt als asphyktischer Reiz und steigert so begreiflicherweise den Blutdruck viel mehr und ruft starke Polyurien hervor.) Daneben wirkt die Piqûre wohl durch einen gleichzeitigen spezifischen Nierenvasodilatatorenzreiz.

Von größter Wichtigkeit ist es, daß es Kahler gelang, die kurzdauernde Harnflut der Piqûre dadurch zu einer lange anhaltenden Polyurie zu machen, daß er eine Spur Silbernitrat an der Piqûrestelle deponierte. Diese bedeutsame Beobachtung wurde neuerdings von Finkelnburg bestätigt, der auch den Harn seiner Versuchskaninchen auf ihr Verhalten auf Kochsalzzufuhr untersuchte. Er fand dabei, daß sie das Salz in hoch konzentrierter Lösung ausscheiden konnten.

Aber außer an der genannten Stelle der Piqûre kann man auch durch Verletzung anderer nervöser Organe Harnvermehrung erzielen. Elektrische oder mechanische Reizung der von vorn her freigelegten Hypophyse hat sehr häufige und reichliche Harnentleerung zur Folge (v. Cyon). Auch durch Einspritzung des Hypophysenextraktes konnte v. Cyon bei Hunden und Kaninchen Polyurie erzeugen (analog dem Diabetes insipidus bei Hypophysistumoren (Rosenhaupt), bei Akromegalie (Sternberg) mit bitemporaler Hemianopsie (Redslob, Spanbock und Steinhaus).

Bechterew hat auch in der Hirnrinde der Hemisphären (Pars praecrucata des Gyrus sigmoideus) Centra für die Harnabsonderung und zwar vorzugsweise für die Nierenzirkulation und -Sekretion gefunden. Will man Cyon in der Annahme engerer Beziehungen zwischen Hypophyse und Thyreoidea folgen, so könnte man hier die Fälle von Diabetes insipidus bei morbus Basedow anreihen. Splanchnicusdurchschnei-

dung (Eckhard, Knoll) ruft beim Hunde eine starke, beim Kaninchen nur eine geringe Harnflut hervor. Hier handelt es sich um eine Aufhebung des Vasoconstrictorentonus, der beim Kaninchen eine starke Herabsetzung des allgemeinen Blutdruckes bewirkt; daher bleibt die Polyurie aus oder fällt nur gering aus. Nach einseitiger Splanchnicusdurchschneidung kann mit der Polyurie der betroffenen Seite eine Oligurie der normalen Niere einhergehen (Hooker). Die Piquêrhydrurie wird durch Splanchnicusdurchschneidung herabgesetzt. Teilweise kommt dies wohl dadurch zustande, daß das große Stromgebiet der von diesen Nerven abhängigen Gefäße durch die Nervendurchtrennung von der Piquêrcontractionswirkung ausgeschlossen wird, teilweise wohl auch deshalb, weil die aktiv dilatatorischen Fasern zur Niere unterbrochen sind.

Ob an allen diesen Vorgängen nicht auch Sekretionsnerven der Nieren beteiligt sind, deren Existenz nach den histologischen Untersuchungen im höchsten Maße wahrscheinlich ist, darüber kann vorläufig noch gar nichts gesagt werden. Jedenfalls sollte die außerordentlich reiche Entwicklung des Nervennetzes zwischen den Epithelien der Tubuli vor allzu bequemen Verallgemeinerungen und Vereinfachungen der Anschauungen über die Nierentätigkeit als Funktion der Vasomotoren warnen.

Exstirpation der Nebennieren (Schwarz, Ruschhaupt) ist ohne Einfluß auf die Harnabsonderung, Reizung der Nebennieren kann ebenso wie Splanchnicusreizung die Nierentätigkeit unterdrücken oder die Diuresis stark vermindern (Schwarz).

Diabetes insipidus.

Unter diesem Namen faßt man alle jene chronischen Polyurien der menschlichen Pathologie zusammen, die sich nicht unter die sub 1 bis 7 besprochenen Polyurien einreihen lassen. So bildet der Diabetes insipidus keine ätiologisch oder klinisch begründete Einheit, da wir als allgemeines Symptom nur die Polyurie haben. Nach klinischen Gesichtspunkten teilen wir die zuckerlose Harnruhr in Anlehnung an Gerhardt (1903) ein in:

- I. Diabetes insipidus bei organischen Erkrankungen des Nervensystems.
- II. Diabetes insipidus bei funktionellen Neurosen,
- III. Diabetes insipidus ohne erkennbare Beziehung zu Erkrankungen des Nervensystems: Idiopathischer Diabetes insipidus.

I. Diabetes insipidus bei Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Ganz außerordentlich häufig findet sich in der Vorgeschichte des D. I. *) als auslösendes oder konkurrierendes Moment eine organische

*) Die Abkürzung D. I. sei weiterhin für Diabetes insipidus angewendet.

Schädigung des Zentralnervensystems.*) Kopftraumen im allgemeinen, leichte oder schwere *Commotio cerebri*, Basisfraktur, Hirnlues, Tumoren der *Medulla oblongata*, der Pons, der Hypophyse, des Cerebellum, Apoplexien, *Encephalomalacie*, Epilepsie (?), auch *Tabes dorsalis*. Veränderungen am Boden des IV. Ventrikels, *Spondylitis* der obersten Halswirbel, können den D. I. hervorrufen. Bei den angeführten Krankheitszuständen kommt es nur dann zur chronischen Polyurie, wenn Pons, *Medulla oblongata* oder Kleinhirn direkt oder indirekt geschädigt wurden. Es muß sich dabei um eine ganz bestimmte, bisher noch unaufgeklärte Alteration handeln, da bei den meisten Krankheiten dieser Hirnteile der D. I. fehlt. Die chronische Polyurie kann daher kein Herdsymptom im klinischen Sinne sein.

Wenn es erlaubt ist, die Ergebnisse der experimentellen Pathologie vom Tier auf die menschliche Pathologie zu übertragen, so wird man mindestens drei Stellen des Gehirnes als Entstehungspunkte des D. I. anzunehmen haben: Die *Medulla oblongata*, das Cerebellum, die Hypophysis (ev. auch die Großhirnrinde). Wie wirkt die Alteration dieser „Zentren“? Sie kann auf dem Wege der Sekretionsnerven und auf dem der Nierenvasomotoren die Polyurie hervorrufen. Leider wissen wir über die ersteren zu wenig, als daß wir über ihre Funktionen etwas Sicheres aussagen könnten. Dagegen wissen wir, daß bei der experimentellen *Piqûre* die *Vasoconstrictoren* im allgemeinen und die *Vasodilatoren* der Niere im besonderen gereizt werden: Der allgemeine Blutdruck steigt (Eckhard), Druck und Geschwindigkeit im erweiterten Strombette der Niere nehmen zu: Es kommt zur Polyurie.

Beim menschlichen D. I. ist nach längerem Bestehen eine Steigerung des Blutdruckes jedenfalls nicht vorhanden, eine *Vasoconstrictoren*-reizung nicht nachweisbar.**)

Eine weitere Schwierigkeit des Vergleiches, die in der passageren Natur der *Piqûrehydrurie* und dem chronischen Bestande des menschlichen D. I. lag, ist durch die Entdeckung Kahlers (cf. oben S. 18) beseitigt; man kennt jetzt auch chronische *Piqûrehydrurie*. Neuerdings hat aber Finkelnburg als weiteren wichtigen Unterschied gezeigt, daß das Kaninchen bei *Piqûre*-Polyurie Kochsalz in starker Konzentration auszuschcheiden vermag im Gegensatz zum Menschen mit D. I.

*) Eine eingehende Kasuistik zu geben, liegt nicht in dem Zweck dieses Aufsatzes. Reichliche Literaturangaben bieten die Arbeiten von Ebstein, Gerhard, Kahler, Störmer, Strauß. Ich führe nur die folgenden, teilweise jüngst publizierten, teilweise älteren Arbeiten, die besonders wichtige Belege bringen, an: Bandler, Bousfield, Buttersack, David, Demme, Dreschfeld, Finkelnburg, Flatten, Frena-Tillhurst, Gayet, Grober, Heise, Hösslin, Kaemnitz, Kétly, Klamann, Korach, Kraus, Leick, Leyden, Meyer, Oppenheim, A. Pribram, E. Pribram, Pichler, Rebensburg, Redslöb, Rosenhaupt, Schultze, Seiler, Senator, Spaether, Spanbock-Steinhaus, Sternberg, Tallqvist, Vannini.

***) Häufig findet sich in den Krankheitsberichten erhebliche *Bradycardie*, zur Zeit besonders starker Polyurie notiert. Sollte die Pulsverlangsamung zur Kompensation des vasoconstrictorisch erhöhten Blutdruckes eingetreten sein?

Und doch braucht auch diese Differenz keine prinzipielle zu sein. Es fehlen bis jetzt Vergleichsversuche am Menschen so kurze Zeit nach Beginn des D. I.

Hieraus ersieht man die Schwierigkeit, die auch hier die Verwertung und Übertragung der experimentellen Forschungsergebnisse auf die menschliche Pathologie macht. Außerlich haben ja Piquépolyurie und der nach Verletzungen des Zentralnervensystems auftretende D. I. enge Beziehungen, denen aber bei genauer Betrachtung fundamentale Unterschiede gegenüberstehen. Trotzdem wird man die Deutung akzeptieren können, daß auch der cerebrale D. I. eine Reizungspolyurie mit vorwiegender Beteiligung der Vasodilatation der Niere ist.

Dabei ist naturgemäß die Polyurie in der Regel nicht das einzige Krankheitssymptom, sondern ist begleitet von den sonstigen bekannten Erscheinungen der Hirnerschütterung, Raumbeschränkung des Gehirns usw. Schwinden die anderen Hirnsymptome, so kann mit ihnen auch der D. I. verschwinden (wie bei Hirnlues häufig). Häufig bleibt aber auch der D. I. als einziges Zeichen der erlittenen Hirnschädigung zurück und kann dann zur Diagnose eines idiopathischen D. I. ohne erkennbare Ursache bei — wie so häufig — lückenhafter Anamnese Veranlassung geben. Die Entwicklung solcher cerebralen Polyurie läßt sich am besten verfolgen, wenn sie nach *Commotio cerebri*, Basisfraktur usw. auftrat.

Auch Erschütterungen, die nicht den Kopf direkt treffen, sondern durch Knochenleitung zum Schädelinhalt gelangen, haben in seltenen Fällen D. I. durch *Commotio cerebri* herbeigeführt.

Die Polyurie tritt sofort, oder erst mehrere Tage nach der Verletzung auf, erreicht bald ihr Maximum, auf dem sie nur wenige Wochen oder aber auch viele Jahre verbleiben kann. Die Harnflut selbst ist keine extreme und erreicht selten 10—15 Liter pro Tag. Bezüglich der Nierenfunktionen verhalten sich diese Fälle genau so wie die idiopathischen. Die Polyurie ist entschieden das Primäre, die Polydipsie sekundär. Nur dann, wenn der Schreck oder „Choc“ eine funktionelle Neurose auslöst, wenn organische Hirnläsionen fehlen, dann kann auch einmal eine zur hysterischen Form zu rechnende primäre Polydipsie auftreten. Nach Kopftraumen hat man aber auch, ebenso wie *Diabetes insipidus* oder *mellitus* allein (cf. Naunyn), auch beide Arten von *Diabetes* zusammen auftreten sehen. Wie sonst häufig nach Kopfverletzungen die einzelnen Herdsymptome allmählich und nacheinander verschwinden, so geschieht es auch, wenn Zuckerharnruhr und Polyurie zusammen aufgetreten sind. Heilt ein sog. traumatischer *Diabetes mellitus*, wie dies relativ häufig der Fall ist, überhaupt aus, so hinterläßt er in vielen Fällen einen D. I. (Naunyn); daß dies aber nicht der Fall zu sein braucht, lehrt der Fall von Szokalski. Gewöhnlich gestaltet sich also der Vorgang so, daß sofort oder einige Zeit nach dem Trauma Glykosurie auftritt, die dann längere oder kürzere Zeit bestehen kann. Allmählich vermindert sich dann der Zuckergehalt des Harns, bis schließlich überhaupt kein Zucker mehr nachweisbar ist. Dabei bleibt aber die Polyurie, deren Größe schon vorher oft in

keinem Verhältnis zur Zuckermenge gestanden hat, bestehen. Es kann dies nun als dauernder Zustand unverändert bestehen bleiben, oder aber, was häufiger ist, es kommt zu einem allmählichen Heruntergehen der Harnflut, bis schließlich vollkommene Genesung eingetreten ist (Kämnitz, Fischer, Plagge, Friedberg, Schröder, Scheuplein).

Aber es kann nach einem Trauma auch zuerst die Polyurie entstehen, an die sich dann nach ganz verschiedener Zeit, nach einigen Tagen oder erst nach Jahren, eine Zuckerausscheidung im Harn mit dem typischen Bild des Diabetes mellitus anschließen kann (Frena und Tillhurst). Auch diese Fälle können ausheilen, indem, genau wie oben geschildert, der Zucker im Harn allmählich abnimmt und eine reine Polyurie bestehen bleibt, die dann auch noch verschwinden kann.

Diesen Fällen sind jene seltenen Beobachtungen an die Seite zu stellen, bei denen Diabetes insipidus und mellitus ausgedehnte Erkrankungen des Zentralnervensystems begleiteten (Westphal, Trousseau-Luys, cf. Sternberg, Dumontpallier).

Nach allem, was wir aus der Physiologie über die peripheren Nervenbahnen der Niere wissen, hat die Unterbrechung derselben eine vorübergehende (Lähmungs-) Polyurie, ihre Reizung Oligurie oder sogar Anurie zur Folge.*)

Exstirpation des Ganglion coeliacum (Adrian, Eckhard, Peiper, Lewin-Boer) ist ebensowenig wie Quetschung desselben (Lewin-Boer) von Einfluß auf die Harnsekretion. Auch die Harntätigkeit wird nach den exakten Untersuchungen von Peiper und Eckhard durch Exstirpation des Ganglion coeliacum nicht erheblich beeinträchtigt. Hierdurch wird die Deutung gewisser seltener Fälle schwerer letal endender Darmstörungen, bei denen D. I. auftrat, von Schapiro und von Winogradow beschrieben, besonders schwierig. Man hat bei den Sektionen dieser Fälle hochgradige Veränderungen der makro- und mikroskopischen Struktur des Ganglion coeliacum und des N. splanchnicus nachgewiesen. Ob man berechtigt ist, den D. I. in allen Fällen (wie bei Howship Dickinson), wo das Ganglion coeliacum von carcinomatösen Lymphdrüsen zusammengedrückt war, auf Störungen des Plexus zu beziehen, oder ob in der interessanten Beobachtung von Bendix die Erkrankung der sympathischen Nerven an der Nebenniere die intermittierende Polyurie bei Morbus Addisonii hervorgerufen hat, das muß noch unausgemacht bleiben.

II. Diabetes insipidus bei funktionellen Neurosen.

Die funktionellen Neurosen, sei es sichere Hysterie oder allgemeine Neuropathie, nehmen in der Ätiologie des Diabetes insipidus einen besonders breiten Raum ein. Die Gelegenheitsursachen zum Auftreten der Polyurie sind die gleichen, die ein anderes Mal irgend eine andere hysterische Manifestation auslösen können. So entwickelt sich der D. I. häufig ganz akut im Anschluß an ein psychisches Trauma, oder ganz allmählich aus unbekanntem Ursachen. Der häufig bei starkem Alkoholismus auftretende D. I. gehört ebenfalls hierher. Aus der Fülle des Materials seien hier die in den folgenden Arbeiten enthaltenen Fälle vorgeführt:

*) Cf. oben Splanchnicuspolyurie, ferner Eckhard, Ruschhaupt, Loewi; bei Luciani, Hermann.

Erhard (17 Fälle von hysterischem D. I., cf. dazu Binswanger, S. 592); Geigel (Neuropath. D. I.); Gerhardt (Migräne); Huber (hysterischer D. I.); Leparquois (Obs. I Neuropath. D. I., Obs. II Neurose nach Unfall); E. Meyer (Psychopathen, Potatoren, Hysterie); Oppenheimer (Potatoren, Melancholiker, Epileptiker, 1882 und 1883); Oppenheimer (Fall 2, periodische nervöse Polyurie); Reichhardt (Psychopathen), Schröder (Hysterie); Seiler (Fall 4 Hysterie, Fall 2 neuropathisches Kind); Widal, Lemierre und Digne (Hysterie).

Im allgemeinen zeigen diese Fälle von D. I. mehr oder weniger deutlich eine gewisse Paradoxie in der Intensität der Harnflut und leichtere Beeinflussbarkeit — nicht etwa stets Heilbarkeit — des markanten Symptomes, der Polyurie. (Besonders eingehend behandelt von Erhard.) Sehr häufig ist hier die Polydipsie leicht als das Primäre des Leidens zu erkennen: Die Patienten ertragen häufig die Wasserentziehung überraschend gut. Dabei nimmt dann prompt die Harnmenge ab, das spezifische Gewicht entsprechend zu, womit dann zur Evidenz bewiesen ist, daß die Polydipsie das Primäre, die Polyurie sekundär war. Es gibt aber auch Fälle, die eine brüske Wasserentziehung relativ schlecht vertragen. (Erhardt gibt dies sogar als die Regel an, bemerkt aber, daß seine Patienten von ihrem Durste jedenfalls nicht so überwältigt wurden, wie z. B. Strubells vom Durste gequälter Patient.) Durch mehrmalige Suggestion in der Hypnose oder durch allmähliche Wasserentziehung mit Verbalsuggestion gelingt es meist, die Polyurie der Nervösen vorübergehend oder dauernd zu beseitigen. Die Prüfung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren hat in den Fällen von E. Meyer normales Verhalten der Nieren ergeben. Ob das immer der Fall ist, muß eine ausgedehntere Erfahrung entscheiden. Zur Zeit läßt sich die von Binswanger betonte Möglichkeit nicht abweisen, daß Hysterie und primäre Polyurie auch unabhängig voneinander auf dem gleichen Boden der neuropathischen Konstitution gleichzeitig erwachsen können. Man kann den D. I. der Hysteriker und Neuropathen, soweit er nicht einfach auf der Angewohnheit des übermäßigen Trinkens beruht, als funktionelle Angioneurose der Niere auffassen (Fall 2 von Oppenheimer: Leparquois Obs. II).

Öfters wird beim nervösen D. I. von ganz auffallender Polyphagie berichtet. Die Kranken nehmen ganz unglaubliche Quantitäten von Nahrung aller Art zu sich und magern trotzdem, namentlich in der ersten Zeit ihrer Erkrankung, ab. (Fälle von Ehrhardt, Leparquois, Stein.) Dementsprechend finden sich im Urin extreme Mengen fester Bestandteile (speziell Azoturie, s. unten), die das spez. Gew. des Harnes trotz starker Polyurie hoch erhalten. (Leparquois' Patient 2 hatte z. B. 6500 Urin vom spez. Gew. 1017 mit 81,1 g Urea*.) Mit Besserung der Polyurie nimmt dann diese Polyphagie ab. Als Paradoxon ist ferner die manchmal profuse Schweißabsonderung zu erwähnen,

*) Derartige Urinkonzentrationen beweisen nach E. Meyer ohne weiteres, daß es sich nicht um einen idiopathischen D. I. handeln kann.

die ebenfalls von den französischen Beobachtern des öfteren beobachtet wurde. (Leparquois' Patient 1 schwitzte nachts in maximo 1700 ccm mit 7,6 g Harnstoff aus, bei einer 24stündigen Harnmenge von 8--9 Litern.)

Diese Hyperhidrosis steht in auffälligem Gegensatz zur Anhidrosis bzw. Dyshidrosis der Fälle von idiopathischem D. I.

III. Idiopathischer Diabetes insipidus.

Als idiopathisch ist ein D. I. anzusehen, der weder in der Anamnese noch im körperlichen Untersuchungsbefunde die Anzeichen einer bestehenden organischen oder funktionellen Nervenkrankheit bietet (dabei müssen natürlich auch die oben aufgeführten hämatogenen und reflektorischen Polyurien ausgeschlossen sein).

Der D. I. pflegt besonders häufig bei Männern zwischen 15 und 30 Jahren aufzutreten und wird meist, ohne ernstlichere Gefahren für das Leben des Kranken zu bedingen, viele Jahre und Jahrzehnte ertragen. Der D. I. kann vererbt werden (interessante Belege bei Orsi, Weil sen., Weil jun. [hier auch eingehende Literatur], Knöpfelmacher) und dann entweder schon im Säuglingsalter auftreten (cf. auch den Fall von Lichtwitz) oder in den ersten Lebensjahren bemerkt werden (Eichhorn, Literatur). In diesen Fällen leidet die geistige und körperliche Entwicklung des Kindes häufig erheblich (Rebensburg, F. Strauß, Voß), die Pubertät setzt verspätet ein, die Menstruation kommt zu spät oder nur unvollständig in Gang oder auch die Krankheit verläuft unter rasch zunehmender Kachexie letal (Vierordt). Entsteht der D. I. zur Zeit der Geschlechtsreife, das Gewöhnlichste, so wird in nicht seltenen Fällen die Sexualtätigkeit beeinträchtigt: Es tritt Impotenz oder vorzeitige Menopause ein.

Bei Frauen ist wiederholt auf die Beziehung der Gravidität und Lactation zum D. I. hingewiesen worden (Janzen, Vinay, E. Pribram, Reith). Die Polyurie kann während der Schwangerschaft auftreten und mit ihr verschwinden bzw. erheblich abnehmen, um erst bei neuen Schwangerschaften wieder aufzutreten (Fall von Janzen), oder der einmal entstandene D. I. bleibt nach der Entbindung konstant, es tritt keine neue Konzeption mehr ein.

Merkwürdig ist in der Ätiologie des D. I. noch die kaum anzuzweifelnde Beziehung zur Rekonvaleszentenpolyurie. Während, wie oben erwähnt, die letztere in einer Reihe von Wochen verschwindet, kann in anderen Fällen dieser Zustand permanent werden und dann einen viele Jahre dauernden D. I. darstellen.

Ätiologisch sehr interessant ist die äußerst seltene Entwicklung von D. I. bei schwerer Anämie. Ein derartiger Fall wurde von Forschbach beobachtet. *)

*) Der Fall ist nicht publiziert. Herr Professor Matthes, Köln und Herr Dr. Forschbach gestatteten liebenswürdigst, den im Städt. Augustahospital, Köln, beobachteten Fall hier zu verwerthen.

Frau von 28 Jahren leidet seit drei Wochen an starkem Durst und seit etwa einem Monat an starker Blässe, Schwindel, Magenbeschwerden usw. Im Blute 25% Hämoglobin, 820000 Erythrocyten, Urin zwischen 3500 bis 6500 schwankend, weder Eiweiß noch Zucker. Systol. Blutdruck 140 bis 150 mm. Eine Spur Knöchelödem! Nach 2 $\frac{1}{2}$ Monaten hat unter fortbestehender Polyurie das Hämoglobin auf 52%, die Blutkörperchen auf 3,7 Millionen zugenommen, Körpergewicht 61,5 bis 63,0 kg. Dabei dauerten die Magenbeschwerden an. Für Lues oder Hysterie bestanden gar keine Anhaltspunkte.

Das Konzentrationsvermögen der Niere war vielleicht unter normal. Nach vorhergehender salzarmer Diät bewirkte gemischte Kost erhebliche Zunahme der Polyurie. Im Kochsalzversuche wurde die Hauptmenge des Salzes erst in den zweiten und dritten 24 Stunden unter erheblicher Zunahme der NaCl-Prozente und geringer Zunahme der Harnmenge herausgeschafft.

So kommen also die verschiedensten Momente für die Pathogenese des D. I. in Betracht und mannigfache physiologische Vorgänge im Organismus können die Entstehung eines D. I. bewirken oder doch zum mindesten begünstigen. Und so erscheint es auch nicht uninteressant, an dieser Stelle auf die Beziehungen des D. I. zum Diabetes mellitus hinzuweisen. Beide Erkrankungen, die zusammen schon im Altertum bekannt waren, wurden am Ende des 18. Jahrhunderts von Pietro Frank als verschiedene Krankheiten getrennt. Aber außer ihren rein äußeren Erscheinungen, die so ähnlich sind, daß beide Leiden jahrhundertlang als ein einziges galten, bestehen doch auch gewisse innere Beziehungen. Nicht nur, daß ein Teil der an D. I. erkrankten Patienten eine erbliche Belastung mit Diabetes mellitus aufzuweisen hatte (Trousseau, Quist, Reith, Fisk, Sobol) — wohl mit Recht glaubt Gerhardts diesen Zusammenhang nur in der vererbten neuropathischen Konstitution suchen zu müssen — es ist auch wiederholt mit Sicherheit ein Übergang der beiden Arten von Diabetes ineinander beobachtet worden.

Können, wie wir gesehen haben, traumatischer Diabetes mellitus und insipidus gleichzeitig auftreten und ineinander übergehen, so hat man auch Fälle von Diabetes mellitus, die nicht durch ein Trauma hervorgerufen waren, in Diabetes insipidus übergehen sehen (Garnerus, Sobol, Senator, d'Amato, Störmer, Fall 6), der mitunter ebenfalls ausheilte (Frerichs). Auch umgekehrt kann ein Diabetes insipidus in Diabetes mellitus übergehen. Derartige Übergänge sind, wie z. B. der Fall von Senator, einwandfrei beobachtet worden, wenn es auch den meisten Fällen nicht mit Sicherheit anzusehen ist, inwieweit andere etwa durch Schrumpfniere oder hysterische Polydipsie bedingte Polyurien in Betracht kommen.

Inwieweit es sich bei dem wiederholt beobachteten gleichzeitigen Vorkommen von D. I. und Adipositas universalis (A. Voß, Stanley Bousfield, Vinay) um ein mehr zufälliges Zusammentreffen handelt, läßt sich bei der geringen Anzahl der beobachteten Fälle und der Häufigkeit der Fettsucht nicht entscheiden. Ähnlich verhält es sich bei den vereinzelt beschriebenen Fällen von gleichzeitigem Vorkommen von D. I. mit Morbus Basedowii (Rösner). Die bei psychischen Erkrankungen beobachteten Polyurien sind wohl nicht als echter D. I. aufzufassen (Korach, Reichardt), ebenso die nach epileptischen Anfällen beobachtete Harnvermehrung (s. oben). Das gleichzeitige Vorkommen von Lues, deren

Vorhandensein auch anamnestisch recht häufig nachzuweisen ist, ist insofern wichtig, als es nicht unmöglich ist, daß dabeiluetische Prozesse des Zentralnervensystems die Ursache sein können. Diese Fälle sind dann ebenfalls nicht als echter D. I. zu betrachten.

Da das einzige Symptom, das allen Fällen von D. I. gemeinsam ist und ihnen gewissermaßen sein Gepräge verleiht, die Polyurie ist, so muß uns natürlich vor allem das Verhalten und die Größe dieser Harnflut und der Wasserstoffwechsel bei D. I. überhaupt interessieren. Die meisten Diabetiker scheiden eine Wassermenge aus, die am Tage zwischen 3 und 15 l schwankt. Gerade die Fälle, bei denen noch viel größere Mengen von Harn ausgeschieden werden, bis 30 bis 40 l am Tage — es sind Harnmengen beobachtet worden, deren Größe fast das Körpergewicht des Patienten erreichte —, diese exorbitanten Polyurien scheinen doch zum größten Teil keine Fälle von echtem D. I. gewesen zu sein, denn fast in allen scheinen primäre Polydipsien die Polyurie hervorgerufen zu haben. Der Bericht älterer Untersucher, die Wasserausscheidung könne so groß werden, daß sie selbst die Menge des in Getränken und festen Speisen zugeführten Wassers überschreite, dürfte wohl zum Teil auf ungenauen Beobachtungen beruhen (s. Gerhardt.*)

Die Harnmenge schwankt auch in dem einzelnen Falle recht beträchtlich, und zwar haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß dabei Änderungen in der Diät eine ausschlaggebende Rolle spielen. Weiter unten wird dieser Punkt eingehend zu erörtern sein; hier mag nur das eine erwähnt werden, daß auch schon von älteren Untersuchern vor allem ein Einfluß der Eiweißnahrung auf die Harnmenge beobachtet wurde, indem durch sie eine Vermehrung der Harnflut eintrat (Pribram, Hirschfeld). Aber in anderen Fällen konnte dieser Einfluß der Eiweißnahrung auf die Harnausscheidung nicht bestätigt werden (Vannini, Feranini). Im Fieber fällt die Harnmenge des Diabetikers gewöhnlich. A. Pribram berichtet von einem Manne, der einen Flecktyphus akquirierte und dessen für gewöhnlich 14 bis 15 l betragende Harnflut einen Abfall auf $1\frac{1}{2}$ l erlitt, um dann in der Rekonvaleszenz wieder allmählich auf den alten Wert anzusteigen (A. Pribram, E. Pribram, Strubell, Meyer u. a.**). Daß es bei der Polyurie des Diabetikers auch oft zur Pollakisurie kommt, braucht nicht erwähnt zu werden, wenn dabei die Größe der einzelnen Harnentleerung normal ist; jedoch wurde auch Pollakisurie mit einzelnen sehr kleinen Harnentleerungen berichtet.

Schon in den älteren Untersuchungen über D. I. wurde die seither oft bestätigte Beobachtung gemacht, daß die Harnausscheidung des Diabetikers nicht nur quantitativ verändert sei, sondern daß auch das

*) In den Fällen starker gleichzeitiger Körpergewichtsabnahme scheint allerdings diese Möglichkeit durchaus gegeben.

**) Anmerkung bei der Korrektur: Vgl. hierzu auch die soeben erschienene Arbeit von Engel (Über Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. 67. 1909. Heft 1/3. S. 112—130), der ebenfalls beim Fieber einen wesentlichen Abfall der Harnmenge beim D. I. feststellen konnte.

Tempo derselben insofern ein anderes wird, als Nycturie auftritt und zwar — wie bei kardialer Niereninsuffizienz — auch unabhängig von der Wasseraufnahme.

Während sich der Körper des Gesunden seines Wassers schnell entledigt — Tachyurie — arbeiten die Nieren des an D. I. leidenden Menschen relativ langsam — Bradyurie —. Dabei steigt die Ausscheidungskurve sehr langsam an und erreicht erst spät ihren Gipfel-punkt; es wird also im Vergleiche zum Gesunden bei gleichen Bedingungen in der Zeiteinheit prozentual zur Tagesmenge weniger Wasser ausgeschieden, indem sich diese Wasserausscheidung auf einen größeren Zeitraum verteilt (Falk, Neuschler, A. und E. Pribram, Buttersack, E. Meyer, Andersohn, Strauß). Neuschler, der als einer der ersten dieses Verhalten beim D. I. beobachtete, glaubte dessen Ursache in einer Resorptionsstörung des Darmes suchen zu müssen; man hat dann die verschiedensten Hypothesen und Theorien aufgestellt, ohne aber bisher eine hinreichende Erklärung gefunden zu haben.

Das dürfte jedenfalls sicher sein, daß man die Ursache dieser Bradyurie, d. h. dieser langsameren und stetigeren Urinsekretion, in letzter Instanz jedenfalls darin zu suchen hat, daß sich die Niere bei der Ausscheidung so großer Wassermengen ihrer maximalen Leistungsfähigkeit nähert. Sie ist daher gezwungen, relativ langsamer zu arbeiten und muß daher noch zu einer Zeit große Wassermengen ausscheiden, zu der eine neue Zufuhr in den Organismus nicht mehr stattfindet. Dabei könnte sich das secernierende Epithel seiner Maximalarbeitsfähigkeit nähern, oder es wäre auch denkbar, daß — eine Vasomotorenlähmung oder eine Überdehnung der Gefäße vorausgesetzt (Andersohn, Pribram) — bei der großen Wasserzufuhr eine weitere Dilatation unmöglich ist, so daß die Diurese stetiger werden muß. Mit der Annahme einer maximalen Leistung wäre es auch zu erklären, daß, wie Gerhardt wiederholt beobachtet hat und wie es auch sonst aus der Literatur ersichtlich ist (vgl. Gerhardt, E. Pribram), auch bei Polyurien anderer Art, bei Resorption von Ödemen, bei Schrumpfnieren usw., analoge Ausscheidungsverhältnisse vorliegen.

Im übrigen ist diese Bradyurie durchaus nicht in allen Fällen von D. I. gefunden worden, ja sogar das Gegenteil, exquisite Tachyurie, wurde beobachtet. (Kraus, cf. auch Störmer, Fall III.)

Entsprechend der großen Urinmenge ist das spezifische Gewicht des Harns im allgemeinen beim D. I. herabgesetzt. Werte von 1002 bis 1004 gehören zur Regel. Aber auch sehr hohe spez. Gewichte trotz sehr großer Harnmenge sind beschrieben worden. So berichtet Leparquois von einem Diabetiker, dessen Harn bei einer Tagesmenge von 10500 ccm ein spez. Gew. von 1017 besaß, wobei allerdings die Stickstoffausscheidung 87,5 g betrug. (Die mit der Nahrung aufgenommene Stickstoffmenge soll dabei 150 g am Tage betragen haben (??).

Wie wir an anderer Stelle zeigen werden, handelt es sich bei diesem Falle sicherlich nicht um einen echten D. I.

Schon den älteren Untersuchern war es aufgefallen, daß bei D. I. das spez. Gew. des Harns eine auffallende Konstanz seines Wertes zeigte, daß es im gegensätzlichen Verhalten zum Gesunden auch bei verschiedenem Nahrungsregime und bei verschiedener Harnmenge nur relativ sehr geringen Schwankungen unterworfen ist (Geigel, Winogradow usw.). Dies konnte, wenigstens bei dem echten D. I., auch späterhin sehr oft bestätigt werden.

So hatte z. B. ein Patient Störmers bei 4 l Wasseraufnahme eine Tagesmenge Urin von 2600 ccm mit einem spez. Gew. von 1004, während an einem anderen Tage bei einer Tagesmenge von 15800 (13 l Aufnahme) das spez. Gewicht nur auf 1003 gesunken war.

Bei einem Patienten Leicks soll die Urinmenge nach Behandlung mit Strychnineinspritzungen ohne Änderung des spez. Gew. von 21 000 auf 1700 ccm gefallen sein.

An dieser Stelle mag erwähnt werden, daß das sogenannte „reduzierte spezifische Gewicht“ nach Traube (cf. bei Schlesinger) beim Diabetes erhöht sein soll.

Dabei wird das spez. Gewicht auf die Tagesmenge reduziert und wird gefunden, indem der Quotient aus der beobachteten und der als normal angenommenen Harnmenge von 1700 ccm mit dem beobachteten spez. Gewichte multipliziert wird.

Wie beim D. I. das spez. Gew. des Harns niedrig und nur geringen Schwankungen unterworfen ist, so zeigen auch die Werte für die molekulare Konzentration des Harns ausdrückende Gefrierpunkterniedrigung Δ niedere und auffallend konstante Werte, die bei den verschiedenen untersuchten Fällen zwischen $-0,20$ bis $-0,50^{\circ}$ schwanken. Gewissermaßen ein Analogon zu dem reduzierten spez. Gew. Traubes ist der sog. „Valenzwert“, dem Produkt aus Gefrierpunkterniedrigung und Harnmenge. Die Valenzzahl stellt so ein Maß für die Nierenarbeit dar und weist, soweit dies aus den vorliegenden Arbeiten zu ersehen ist, beim D. I. keine nennenswerten Abweichungen von der Norm auf.

Nächst dem Verhalten des Wasserstoffwechsels hat beim D. I. schon seit langer Zeit das Verhalten des allgemeinen Stoffwechsels ganz besondere Beachtung gefunden, da die Möglichkeit nahe lag, daß es sich um eine allgemeine Stoffwechselstörung handeln könne. Dem widersprach allerdings schon der häufig unschädliche Verlauf, den man bei dieser Krankheit beobachtete. Trotzdem glaubte man eine mitunter ganz enorme Vermehrung des Stickstoffgehaltes des Harns gefunden zu haben, woraus man auf einen gesteigerten Eiweißzerfall schloß und dieses Verhalten als Azoturie bezeichnete, während das ebenfalls beobachtete Gegenteil, nämlich abnorm niedere Stickstoffwerte als Anazoturie bezeichnet wurde.

Da in der Mehrzahl der Fälle von „Azoturie“ genauere Bestimmungen des Stickstoffes der Nahrung nicht vorliegen, so läßt sich über etwaige Eiweißverluste des Körpers, soweit sie rein durch den D. I. verursacht waren, nichts aussagen. Das mutmaßliche Stickstoffdefizit der Azoturiker versuchte man auch in Analogie zu den Versuchen Voits darauf zurückzuführen, daß man annahm, die vermehrte Wasserzufuhr be-

wirkte einen vermehrten Eiweißzerfall oder es handle sich um eine Ausschwemmung des zirkulierenden Eiweißstickstoffes (Oppenheim-Mosler).

So exorbitante N-Ausscheidungen, wie sie von früheren Untersuchern angegeben wurden, sind in neueren Untersuchungen nicht wieder angetroffen worden, fast nie wurde ein N-Defizit gefunden (Tallquist, Buttler-French, La Larre u. a.), nur selten bei kurzdauernden Versuchen ein geringes Überwiegen der Ausfuhr vor der Einfuhr festgestellt (Strubell, Vannini)

Daß bruske Flüssigkeitsschwankungen einen kurzdauernden, aber deutlichen Einfluß auch auf den Stickstoffstoffwechsel des Gesunden ausüben können, ist bekannt, und so dürfte sich vielleicht ein Teil dieser zuletzt benannten Befunde erklären. Es ist anzunehmen, daß sich der Harnstoff wieder auf seinen alten Wert eingestellt hätte, wenn die immer nur kurzen Untersuchungen über längere Zeit hin fortgeführt worden wären.

Bei Wasserentziehung (s. unten) konnte Seiler unter sonst gleichen Bedingungen eine Herabsetzung der NaCl-Ausscheidung absolut und prozentual feststellen. Dabei traten aber urämieartige Erscheinungen auf, von denen weiter unten auch die Rede sein wird. Auch eine Verzögerung der Ausscheidung von per os zugeführtem Jodkalium fand er bei der gleichen Versuchsanordnung.

Die Verteilung der einzelnen stickstoffhaltigen Substanzen im Harn zeigt keine markante Abweichung von der Norm.

Ist somit eine dauernde Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Stärke der Diurese nicht bewiesen, so ist umgekehrt die Intensität der Wasserausscheidung in hohem Grade von der Menge der auszuschcheidendem Harnfixa, spez. des Stickstoffs und des Chlors abhängig. Hatten schon ältere Beobachter gefunden, daß eiweißreiche Diät eine stärkere Diurese bedingt, so wurde von den neueren diese Beobachtung bestätigt und in ihrer großen Bedeutung für die Genese und Therapie des D. I. erkannt (Tallquist, Meyer, Winkelmann). Es zeigte sich nämlich, daß bei den Fällen, die von den neueren Untersuchern als idiopathischer D. I. angesprochen wurden, zwar die absolute Höhe der Kochsalz- und Stickstoffausscheidung völlig normal war, daß aber der Prozentualgehalt eine gewisse, meist sehr geringe Größe nicht überschritt. Wurde eiweißreiche Nahrung oder Kochsalz gegeben, so entledigte sich der Organismus dieses Cl und N nicht dadurch, daß die Konzentration dieser Körper im Harn zunahm, sondern so, daß bei gleichbleibender Konzentration (unverändertem Gefrierpunkt) die Harnmenge wesentlich wuchs. Schon v. Koranyi hatte die Ansicht ausgesprochen, daß beim D. I. die Niere ihre Fähigkeit, den Urin zu konzentrieren, verloren habe, während ihre diluierende Kraft erhalten geblieben sei. Hierfür gab dann Tallquist durch seine schönen Beobachtungen die exakte Bestätigung, indem er in der Tat die Nieren seiner D. I.-Kranken durch die Nötigung zu vermehrter Ausscheidung von Stoffwechselschlacken zu unverhältnismäßig großer Wasserausscheidung veranlaßte. E. Meyers Untersuchungen dehnten diese Beobachtungen weiterhin auf die Salze aus und zeigten, daß Stoffwechselschlacken und

Salze im D. I. nur mit abnorm hohen Wassermassen ausgeschieden zu werden pflegen. Was den Stickstoff betrifft, so ist allerdings aus den Arbeiten der beiden Autoren die Einwirkung auf die Harnausscheidung nicht mit derselben Prägnanz zu ersehen wie bei der Kochsalzdarreichung, da bei der eiweißreicheren Nahrung auch immer mehr Kochsalz gereicht wurde. Um letzteres zu vermeiden, hat Winkelmann in einem Fall von D. I. zu der Standardkost Harnstoff gegeben und in der Tat fand er bei einer Verabreichung von je 30 g an zwei Tagen nur eine Harnvermehrung von 1 l pro Trag. (Es wurden ca. 50 g des verfütterten Harnstoffs ausgeschieden.) Die beobachtete Vermehrung des Harnwassers steht aber in keinem Verhältnisse zu der durch Kochsalzzufuhr erwirkten, die bei 20 g 3,5 l betrug. Beim genaueren Eingehen auf die Zahlenreihen in den angegebenen Arbeiten findet man, daß aber in Wirklichkeit die Konzentrationskraft der Nieren gar nicht so schlecht gewesen sein kann. Es finden sich mitunter Zahlen, die den bei Gesunden gefundenen Werten doch recht nahe kommen. Es wurde z. B. bei dem Patienten Tallquists 0,9 Proz. NaCl erreicht.

In einem von uns selbst neuerdings beobachteten Falle nahmen wir Gelegenheit, besonders dieser Konzentrierungsfähigkeit nachzugehen und untersuchten deshalb in 2stündigen Perioden die Ausscheidungen (N, Cl, P₂O₅) nach Zuführung verschiedener Salzkombinationen. Es ergab sich — was den 24stündlichen Beobachtungen Meyers entgegen mußte — daß die Konzentrationsfähigkeit in gewissen Perioden nicht sehr stark herabgesetzt war. Da dem Patienten, um eine Wasserverarmung des Körpers zu vermeiden, so viel Wasser alle 2 Stunden gegeben wurde, als er Urin entleert hatte, so konnten bei den großen jeweiligen Harnmengen hohe Prozentualwerte nicht erwartet werden. Immerhin stieg der NaCl-Gehalt von 0,041 auf 0,395 Proz. und (im Harnstoffversuch) der Gesamt-N von 0,092 auf 0,389 Proz. Verfütterter Harnstoff ließ die Harnmenge unverändert.*)

Bei Darreichung von Natrium nitricum fand Winkelmann erst nach größeren Dosen eine geringe Vermehrung des Harns, die Phosphorsäure hat nach Meyer keinen Einfluß auf die Diurese der Kranken.

Weiterhin untersuchte Meyer, welche Wirkung die Darreichung von Theocin auf die Harnausscheidung des Diabetikers habe. Er kam zu dem Resultat, daß dabei die Harnmenge unverändert blieb, während die Kochsalzkonzentration erheblich stieg (von 0,199⁰/₀ auf 0,433⁰/₀).**)

Im Gegensatz hierzu konnte Seiler einen wesentlichen Einfluß von Theocin, Coffein oder Agurin nicht beobachten. Auch Finkelnburg vermißte einen Einfluß von Theocin auf die Kochsalzkonzentration.***)

*) Anmerkung bei der Korrektur: In der obengenannten, soeben erschienenen Arbeit von Engel konnte dieser Autor bei ähnlicher Versuchsanordnung zeigen, daß es sich auch bei seinem Patienten „nicht um einen vollständigen Mangel der konzentrierenden Fähigkeit der Nieren gehandelt hat“.

**) Unser Patient hatte zwar eine nicht unerhebliche Harnvermehrung nach Theocin, aber trotzdem eine erhebliche Konzentrationszunahme des Harns (in zwei Stunden-Perioden).

***) Ebenso Engel.

Abnorme Bestandteile sind im Harn beim D. I. nicht vorhanden. Wo kleine Eiweißmengen vorkommen, dürfte es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handeln oder aber es liegt kein echter D. I., sondern eine Polyurie bei chronischer Nephritis oder eine reflektorisch verursachte Harnflut vor. Man hat eine Zeitlang das Vorkommen von Inosit als für den D. I. spezifisch angesehen; man ist aber davon zurückgekommen, seitdem man diesen Körper sowohl in sicheren Fällen von D. I. vermißt hat (cf. Gerhard, Strubell), als auch nachweisen konnte (Strauß, Külz), daß Inosit auch beim normalen Menschen nach reichlicher Wasserzufuhr und -Ausscheidung vorkommt (cf. Starkenstein).

Von großem theoretischen und praktischen Interesse ist das Verhalten der Kranken bei Wasserentziehung. In der Reaktion auf diesen Eingriff ist ein relativ sicheres diagnostisches Merkmal gegeben, ob ein idiopathischer oder symptomatischer D. I. vorliegt. Wird die plötzliche Entziehung eines erheblichen Teiles des Trinkwassers ohne größere Beschwerden ertragen und geht damit eine Abnahme der Harnmenge und eine entsprechende Steigerung des spez. Gew. einher, so handelt es sich in der Regel nicht um den idiopathischen D. I. Bei letzterem nimmt trotz Entziehung von Trinkwasser die Harnmenge zunächst nicht ab, sondern erst dann, wenn schon recht schwere Erscheinungen auftreten. Von solchen nennen wir Schwächezustände, starke Pulsbeschleunigung Kollaps, Halluzinationen (cf. Geigel, Voß, Strubell, Stein, Tallquist). Besondere Hervorhebung verlangt die Beobachtung Seilers, der bei längerer Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr deutliche urämische Symptome (Kopfschmerz, Brechreiz, Müdigkeit, heftigen Durst) fand und dabei bemerkte, daß im Harn bei sonst gleicher Kost weniger Chloride und Stickstoff ausgeschieden wurden, wobei das Körpergewicht des Patienten unverändert blieb, ja sogar eine Tendenz zum Sinken zeigte. Letzteres beweist, daß die Retention der Stoffwechselschlacken hier nicht zur Wasserretention geführt hatte, daß also keine „Prä-ödeme“ entstanden waren.

Manchmal wird ganz langsame Wasserbeschränkung bis zu einem gewissen Grade leidlich gut ertragen; gewöhnlich wird nach der Wasserentziehung von dem dann zugeführten Wasser ein Teil zurückbehalten, wie aus dem Körpergewicht zu ersehen ist. In anderen Fällen wird die nach der Entziehung wieder zugeführte einmalige Trinkwassermenge rasch ausgeschieden (Strubell). Derartige Entziehungsversuche, die immer mit einer gewissen Gefahr für den Patienten verbunden sind, sind für die Kenntnis des D. I. und die Charakterisierung der jeweilig vorliegenden Polyurie kaum zu vermeiden, zumal da sich nach ihrem Ausfall die Therapie zu richten hat.

Bei dem innigen Zusammenhange zwischen Harnsekretion und Blutbeschaffenheit hat man schon frühzeitig beim D. I. Untersuchungen des Blutes vorgenommen. Wesentliche Abweichungen vom Normalen, sei es in der chemischen Zusammensetzung, sei es in den physikalischen Eigenschaften des Blutes, hat man nicht gefunden. Geringe Abweichungen in den einzelnen Fällen fand man am spez. Gew., an der Menge der Trockensubstanz und am Gefrierpunkte (Hoche, Geigel, Strauß, Tallquist, Winkelmann), doch ist mit diesen

kleinen Abweichungen nichts anzufangen; nur bei extremer Wasserentziehung fanden sowohl Strubell wie Seiler eine deutliche Eindickung des Blutes.

Dagegen scheint es beim D. I. ein ziemlich konstantes Vorkommen zu sein, daß die Schweißsekretion herabgesetzt ist (Worm-Müller, Schmidt, Tallquist, Meyer u. a.). Oft empfinden es die Patienten als das einzig Unangenehme neben dem Durst, daß sie nicht schwitzen können und fühlen sich wohl, wenn sie im Schwitzbad dazu gezwungen werden. Störmer beobachtete einen Patienten, bei dem infolge von Schweißmangel eine Überhitzung des Körpers mit einer Temperatursteigerung bis zu 38,5 bis 39,4° C eintrat. Leider liegen exakte Messungen der Schweißsekretion, etwa nach Art der Schwenkenbecherschen Untersuchungen nicht vor. Es muß weiterer Beobachtung vorbehalten werden, den wichtigen Punkt der Schweißbildung im D. I. aufzuklären. Ist, wie es nach den bisherigen Beobachtungen scheint, in den Fällen von idiopathischem D. I. ganz allgemein die Schweißherzeugung aufgehoben oder stark beschränkt, so ist der D. I. keine auf die Tätigkeit der Niere beschränkte Störung mehr, sondern eine Allgemeinaffektion der Drüsentätigkeit.*)

Aus demselben Grunde ist die Tatsache von Wichtigkeit, daß beim D. I. stets die *Perspiratio insensibilis* herabgesetzt gefunden wurde, und zwar nicht nur relativ zur großen Harnmenge, sondern auch absolut (Bürger, Flatten, Strauß, Strubell). A. Pribram fand sie bei einem Diabetiker bei Zunahme des Körpergewichtes und steigender Diurese vermindert, bei Abnahme des Gewichts und der Diurese vermehrt (sie schwankte zwischen 300 und 5000 g).

Der Kot wurde öfter als trocken und wasserarm beschrieben, wodurch es zur Obstipation kam (z. B. Schmidt), häufig finden sich auch Durchfälle verzeichnet (Winogradow, Schapiro, Hirschfeld u. a.), wie überhaupt Darmstörungen recht häufig sind. Mitunter wurde *Salivation* beobachtet, die recht erhebliche Grade erreichte (Külz).

Suchen wir aus den vorliegenden Forschungsergebnissen die sicheren Fakten zu einer Gesamtvorstellung vom Wesen des idiopathischen D. I. zu vereinigen, so müssen wir das Unzulängliche unseres Wissens offen zugeben. Zweifellos sind die innigen Beziehungen des D. I. zum Zentralnervensystem und der sekundäre Charakter der Polydipsie. Sicher ist ferner, daß die Fähigkeit zur Produktion eines konzentrierten Harns herabgesetzt ist in einem von Fall zu Fall und sogar beim einzelnen Patienten stark wechselndem Maße. Diese Funktionsherabsetzung kann so weit gehen, daß das Leben bedrohende Retentionen von Stoffwechselschlacken eintreten, wenn nicht die gewöhnlich aufgenommenen großen Wassermengen zur Verfügung stehen. Andererseits sehen wir während eines interkurrierenden höheren Fiebers, daß dann Harn von

*) Eine Abhängigkeit der Schweißbildung von der Nierentätigkeit, braucht keineswegs zu bestehen. Wenn der an D. I. leidende Bradyuriker ist, d. h. sich des einmal aufgenommenen Wasservorrats nur langsam wieder entledigt, so müßte er eigentlich besonders zum Schwitzen disponiert sein, und das ist er zweifellos nicht.

der normal hohen Konzentration ausgeschieden werden kann. Endlich ist eine Beteiligung der Schweiß- und Speicheldrüsen im Sinne einer Funktionsherabsetzung zweifellos.

Zum Schluß noch einige Worte über die Therapie des D. I.

Wir brauchen nicht alle die Mittel, seien es physikalisch-therapeutische oder medikamentöse, zu nennen, die man bei der durch Hysterie bedingten Polyurie angewandt hat. Es liegt ja in der Natur der Sache, daß mit jedem Mittel wohl einmal ein Erfolg erzielt werden kann. Deswegen kann man auch gerade bei dieser Form, wie wir oben erwähnt haben, durch die Wasserentziehung selbst gute Heilungserfolge bekommen. Wo andere Polyurien, die nicht als echter D. I. zu betrachten sind, vorliegen, muß zunächst die Grundkrankheit behandelt werden. War Lues des Zentralnervensystems das ätiologische Moment, so wurde durch eine antiluetiche Behandlung oft prompte Heilung erzielt.

Beim echten D. I. hat man, zum Teil von theoretischen Vorstellungen geleitet, die verschiedensten Medikamente mit größerem und geringerem Erfolg angewandt — Belladonna, Opium, Strychnin, Pilocarpin, Antipyrin, Ergotin (Lit. u. a. bei Stein, Leick, Ketly, Feilchenfeld, Mazzi, Hayem, Rebensburg).

Die Hauptsache dürfte aber zweifellos die Regelung der Diät sein, deren Prinzipien aus dem oben Gesagten ohne weiteres ersichtlich sind. Kann man damit auch keine Heilung erzielen, so wird sich doch in den meisten Fällen eine Verminderung der Harnmenge und eine Linderung der Beschwerden erreichen lassen.

II. Herzmasse und Arbeit.

Von

J. Grober-Jena.

Literatur.

1. Albrecht, Der Herzmuskel. Berlin 1903.
2. Bergmann, Größe des Herzens bei Menschen und Tieren. Diss. München 1884.
3. Bollinger, Festschrift für Pettenkofer, herausgegeben von Finkelnburg, Lent, Bollinger. Bonn 1893.
4. — Idiopath. Hypertrophie und Dilation des Herzens. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu München. München 1886. S. 30.
5. — Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie in München. Deutsche med. Wochenschr. 1884. Nr. 12.
6. Friedberger u. Fröhner, Spezielle Pathologie und Therapie der Haus-säugetiere. Stuttgart 1896. 4. Aufl.
7. Grober, Massenverhältnisse des Herzens bei künstlicher Arterienstarre. Kongreß f. inn. Med. 1907. S. 446.
8. — Untersuchungen zur Arbeitshypertrophie des Herzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **91**. 1907. S. 502.
9. — Über Massenverhältnisse an Vogelherzen. Pfügers Arch. **125**. S. 507.
10. — Beziehungen zwischen Körperarbeit und der Masse des Herzens und seiner Teile. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **59**. S. 424.
11. Hasenfeld u. Romberg, Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **39**. S. 333.
12. Henschen, Skidlauf und Skidwettlauf. Mitteil. a. d. Med. Klinik zu Upsala. **2**. S. 1. Jena 1899.
13. Heß, R., Einfluß von länger dauernder Plethora auf Herz und Nieren. Diss. Heidelberg 1909.
14. Hirsch, C., Beziehungen zwischen Herzmuskel und Körpermuskulatur und sein Verhalten bei Herzhypertrophie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **64**. S. 597 u. **68**. S. 55.
15. Külbs, Experimentelles über Herzmuskel und Arbeit. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **55**. S. 288.
16. v. Lützwow, Vergleichende anatomische und physiologische Untersuchungen an Lauf- und Schrittpferden. Diss. Jena 1908.
17. Müller, W., Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg u. Leipzig, L. Voß, 1883.
18. Parrot, Größenverhältnisse des Herzens bei Vögeln. Zoolog. Jahrbücher 1894, Systematik. S. 496.
19. Reuter, Größenverhältnisse des Herzens bei Lungentuberkulose. Diss. München 1884.
20. Robinson, Dissertation on food and discharges of human bodies. London 1748.
21. Schieffer, Herzvergrößerung infolge Radfahrens. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **89**. S. 604.

22. Stadler, F., Massenverhältnisse des Kaninchenherzens bei experimentell erzeugter Trikuspidalinsuffizienz. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 83. S. 71.
23. — Experimentelle und histologische Beiträge zur Herzhypertrophie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91. S. 98.
24. Tangl, Hypertrophie und physiologisches Wachstum des Herzens. Virch. Arch. 116. S. 432.

Die Anpassungsfähigkeit der Organe ist die Grundbedingung für ein erfolgreiches Bestehen des Individuums im Kampf ums Dasein. Ohne diese Eigenschaft ist eine Entwicklung der Organismenreihe von Varietät zu Varietät undenkbar. Und wenn wir alle Reiche und Klassen der lebenden Welt überschauen, so wird uns kaum irgendwo eine Art oder Individuum auffallen, an dessen Organen oder Teilen nicht eine Anpassung und Anpassungstendenz an bestimmte äußere Faktoren bemerkbar ist. Die Objekte der Pathologie sind die in diesem Kampf unterliegenden Individuen; an ihnen zeigen sich die Beispiele von mangelnder oder nicht genügender Anpassungsfähigkeit im weitesten Sinne. Beispiele zu nennen scheint überflüssig; am Krankenbett sehen wir sie täglich. Doch beobachten wir hier auch zu gleicher Zeit die energischsten Bemühungen des Körpers und seiner Organe, auch wenn sie unterliegen, den Ansprüchen, die an sie gestellt werden, gerecht zu werden, und ihre Leistungen den vermehrten Anforderungen entsprechend zu erhöhen oder doch zu verändern. Die Anpassungsfähigkeit muß sich auf alle Organe erstrecken, denn jedes von ihnen kann vor gesteigerte oder krankhafte Ansprüche gestellt werden, die zur Gesundheit des Organismus unumgänglich befriedigt werden müssen. Ihre Nichtbefriedigung ist eben Krankheit; aber auch noch das erkrankte Organ selbst, dessen Protoplasmakonstitution, von der wir freilich erst theoretisch reden dürfen, uns in ihren Tiefen erschüttert scheint, auch dieses behält fast bis zuletzt die Fähigkeit, um nicht zu sagen den inneren Zwang zur Anpassung. Pflanzliche und tierische Pathologie bieten der bekannten Erscheinungen auf diesem Gebiete genug.

Die Anpassungsart der einzelnen Organe ist je nach ihrem Bau und ihrer Funktion verschieden. Unsere Kenntnis darüber ist noch durchaus nicht lückenlos: über die Anpassungsfähigkeit und -Art des Knochens z. B. an veränderte und gesteigerte Ansprüche sind wir sehr gut unterrichtet, von denen des Gehirns wissen wir fast nichts. Am einfachsten liegen die Verhältnisse noch da, wo ein gleichmäßiges Gewebe mit gleicher Funktion unter wechselnden Ansprüchen durch leicht erkennbare Massenveränderung sich auszeichnet. Weit schwieriger ist es zu beurteilen, auf welche Weise z. B. ein so kompliziertes Organ wie die Leber im einzelnen etwa eintretende Ausfälle in Funktion oder Masse ersetzt, allgemein gesprochen sich an veränderte Verhältnisse anpaßt. Eine Erkennung derartiger verwickelter Verhältnisse ist vorerst ausgeschlossen.

Anders liegen die Verhältnisse am Muskel. Einfachere gleichmäßigere Funktionen setzen uns in den Stand, die Veränderungen des

Organes unter wechselnden Ansprüchen zu beobachten. Wir wissen — ganz im allgemeinen ausgedrückt — aus der Laienerfahrung des täglichen Lebens, daß ein Muskel bei Übung an Masse zunimmt, bei Trägheit verliert. Die pathologische Anatomie und die Klinik weist uns häufig genug auf diese Laienerkenntnis hin. Gewiß besitzt jede Muskelzelle eine das gewöhnliche Maß weit übersteigende Reservekraft; aber sie dauernd in Anspruch zu nehmen, ist nicht gestattet, ohne eine Massenvermehrung der einzelnen Muskelzellen und gleichzeitig eine wenn auch weniger bedeutungsvolle Vermehrung der Zahl der Zellen überhaupt hervorzurufen. Die Reservekraft des gewachsenen Muskels ist, falls er nicht erkrankt ist, ebenfalls mit gestiegen. Es ist möglich, daß diese Verhältnisse nur auf die aktiv contractilen Elemente zutreffen; jedenfalls umfassen sie gestreifte wie glatte Muskulatur, und finden ihre Grenze erst außerhalb der Reihe der Wirbeltiere. Daß am Muskel Leistung und Masse parallel gehen, solange nur die Zellen gesund sind, kann keinem Zweifel unterliegen. Die Leistung des Skelettmuskels ist meßbar und ihre Abstufung zahlenmäßig zu bewerten. Es existieren freilich im Säugetierorganismus eine große Anzahl von Muskelgruppen, von denen im Einzelfall geleistete Arbeit zu berechnen, bisher nicht möglich war, und deren Verhalten bei gesteigerter Leistung zwar beobachtet, aber nicht gemessen worden ist. Die wichtigste dieser Muskelgruppen repräsentiert das Herz; es soll die Aufgabe nachfolgender Überlegungen sein, zu zeigen, ob auch der Herzmuskel dem Gesetz der Anpassung an veränderte Verhältnisse folgt, und wie er im einzelnen Fall mit der Vergrößerung seiner Masse auf eine gesteigerte Leistung und umgekehrt antwortet.

Die Organe und Organsysteme des Körpers bedürfen eines intensiven Schutzes vor dem Versagen. Jeden Augenblick kann an die Leber wie an das Herz, an die Gefäße wie an die Muskeln ein gesteigerter Anspruch herantreten, den sie überwinden resp. erfüllen müssen, soll anders nicht die innere Organisation des Individuums schweren, eventuell dauernden Schaden leiden. Eine gewisse Reservekraft, wenn wir einmal den vom Herzmuskel her gebräuchlichen Ausdruck anwenden wollen, wohnt daher wohl jedem Organ inne; ihm ist eine gewisse Leistungsbreite zugewiesen, deren Mittleren für gewöhnlich seine Leistung entspricht. Bei Ausfall von Organteilen stellt sich die Tätigkeit des übrigen Organs sogleich nach der oberen Grenze der Leistungsbreite hin ein; so ist es auch bei intaktem Organ bei Erschwerung der Arbeit durch Hindernisse, allgemein ausgedrückt für den einzelnen Organteil also bei Steigerung der Arbeitsansprüche. Diese normale Reservekraft kann aber das Organ unter den gewöhnlichen Umständen nur kurze Zeit in Anspruch nehmen; tut es das länger, so versagt sie, vorausgesetzt, daß die tätigen Zellen dieselben bleiben. Erfahrungsgemäß aber verändern sie sich. Sie wachsen bei den Muskeln an Masse, vielleicht bei anderen Organen auch an tätiger Substanz, und gewinnen so eine neue Leistungsbreite, dieselbe wird nach oben verschoben, ebenso ihre Mittlere, wohingegen man annehmen darf — auch nach Unter-

suchungen unten anzuführender Autoren — daß die Reservekraft dieselbe bleibt, auf keinen Falls sinkt. Wenigstens trifft das mit vieler Wahrscheinlichkeit auf die verschiedenen Arten der Muskelzellen zu.

Die verschiedene Größe der Herzen der gleichen Art ist bekannt, namentlich von Herzen des Menschen und der Säugetiere, bei denen sowohl innerhalb der einzelnen Art, wie unter den Arten erhebliche Differenzen vorkommen, deren Erklärung seit langem das Interesse der Naturforscher geweckt hat.

Die dazu verwendeten Methoden sind sehr verschieden. Man begnügte sich entweder mit der Schätzung der Masse des Herzens nach dem Augenmaß, indem man z. B. andere Teile des Körpers oder bekannte Naturgegenstände zum Vergleich heranzog. Andere Untersucher benutzten die Messung des Organs, indem sie sowohl seine größte Ausdehnung in den drei Dimensionen, wie auch die Dicke seiner Wände und die Innenmaße seiner Höhlungen feststellten. Aber der Contractionszustand der Muskelzellen verändert diese Maße an ein und demselben Organ ganz außerordentlich; je nach Systole oder Diastole werden sie sinken oder steigen. Im Werte dieser Methode gleich ist die Volumbestimmung des Herzens; denn auch diese hängt von dem Contractionszustande des Organes wesentlich ab. Auch lassen sich Messungen, sei es auch in wie viel man wolle Dimensionen, und dazu gehören auch die Volumbestimmungen, nur mit ebensolchen Bestimmungen an anderen Organen desselben Körpers oder an ihm im ganzen selbst vergleichen. Die Schwierigkeit ihrer Ausführung oder die Geringfügigkeit ihres Wertes verbietet ihre Anwendung. Es bleibt die Methode der Wägung, also der Bestimmung der Masse. Sie ist sehr früh angewendet worden; sie eignet sich ausgezeichnet wegen der Leichtigkeit der Ausführung an beliebigen Organen, zur Berechnung von Vergleichswerten. Man wog zuerst das Herz im ganzen und bekam je nach der Art der Reinigung des Inhalts, je nach Menge der an dem Organe belassenen Anhängsel an die Muskelmasse, z. B. Fettgewebe und Gefäßreste, sehr verschiedene Werte. Es ist das große Verdienst W. Müllers,¹⁷⁾ eine Methode gefunden zu haben, mit der es gelingt, einwandfrei das Gewicht der Muskelmasse des Herzens, sowohl in seiner Gesamtheit, wie namentlich auch in seinen einzelnen Teilen festzustellen. Ohne diese Methode wäre eine exakte Beantwortung der Frage, wie verhält sich die Masse des Herzens bei verschiedenen Ansprüchen, nicht möglich. Sie erlaubt uns aber weiter die Fragestellung im einzelnen dahin zu verändern, wie sich die einzelnen Herzteile gegenüber wechselnden Ansprüchen verhalten, ob auch ihre Massenveränderungen in rechnerische Beziehung zum Wechsel ihrer Arbeit gebracht werden können. Die Methode beruht im wesentlichen auf einer nach anatomischen und physiologischen Gesichtspunkten bestimmten Zerlegung des Herzens, das von allen Appendices, die nicht zur Muskelmasse gehören, befreit sein muß. Die Summierung der einzelnen Teilgewichte ergibt die Gesamtmasse des ganzen muskulösen Hohlorgans. Aus den so gewonnenen Zahlen lassen sich Beziehungen ableiten, einmal unter den

einzelnen Herzteilen selbst, wie zwischen Muskelmasse des Herzens, der Masse des Körpers, andererseits aber auch der Masse einzelner anderer Organsysteme, z. B. der Skelettmuskeln oder der Nieren.

Abgesehen von der Perkussion und den physikalischen Hilfsmitteln überhaupt, bietet neuerdings noch die Orthodiagraphie die Möglichkeit, die Größe des Herzens klinisch festzustellen. Indessen, selbst wenn es gelingt, aus zwei in ihren Ebenen senkrecht aufeinander stehenden, orthodiagraphischen Aufnahmen ein körperliches Bild und Maß von Herz und Herzgröße zu gewinnen, kann es sich doch immer nur um Annäherungswerte handeln. Denn erstens wechselt der Kontraktionszustand der einzelnen Herzteile viel zu rasch, als daß es möglich sein könnte, mehr als einen allgemeinen Umriß des Herzschatzens in einer Mittelstellung zwischen Systole und Diastole festzuhalten; zweitens aber ist das Ergebnis dieser Methode auf alle Fälle abhängig von dem Füllungszustand der einzelnen Herzteile, der nach Individuum, Blutmenge, namentlich aber unter pathologischen Verhältnissen wesentlich verschieden ist. Daraus geht hervor, daß die Orthodiagraphie uns im besten Falle eine Bestätigung der Wägungsmethode, vielleicht auch eine Kontrolle derselben am lebenden Individuum sein kann. Daß dadurch ihr klinischer Wert nicht berührt wird, versteht sich von selbst.

Die Anpassung des Herzens hat sich im wesentlichen an die Anforderungen zu halten, die in wechselnder Stärke an den Hohlmuskel, besser gesagt die Hohlmuskel desselben herantreten. Die Aufgabe dieser Hohlmuskel ist es, allgemein gesprochen, eine bestimmte Menge Flüssigkeit von besonderer Eigenart um eine bestimmte Strecke weiter zu befördern, und zwar gegen einen bestimmten Widerstand. Daraus ergibt sich, daß diese Arbeit in sehr verschiedener Weise gesteigert werden kann. Es wird im folgenden unsere Aufgabe sein, zu zeigen, wie und ob der Muskel gegenüber den verschiedenartigen, so an ihn herantretenden Anforderungen in gesunden und kranken Tagen genügen kann.

Wir werden naturgemäß von der dem Arzte wie dem Laien genügend bekannten Tatsache ausgehen, daß jeder Muskel des Körpers bei gesteigerter Arbeit an Masse zunimmt. Tägliche Beobachtung am lebenden wie am toten Menschen und Tier bestätigt das. Wir sind so fest von dieser Beziehung überzeugt, daß wir sie als etwas ganz Selbstverständliches ansehen. Der Arm des Athleten, das Bein des Radfahrers, die gesamte Muskulatur des Soldaten erscheint uns als naturgemäße Steigerung einer uns gewohnten Massenanschauung. Es fällt uns eher auf, wenn diese Steigerung ausbleibt.

Die dieser Massenzunahme entsprechenden anatomischen Veränderungen sind durch Arbeiten von Tangl²⁴), Goldenberg, Letulle bekannt. Sie kommt im wesentlichen nicht durch eine Vermehrung der Zellen, sondern durch eine Vergrößerung — Verbreiterung und Verlängerung — der schon vorhandenen zustande, (nur wenige Autoren nehmen eine solche — die erstere — noch an), ohne daß es bisher gelungen wäre, in der feineren Struktur der Zellen wesentliche Änderungen aufzufinden. Von Untersuchungen makro- oder mikrochemischer

Natur über die hypertrophische Muskelfaser ist bisher nichts bekannt geworden. Auch physikalische Untersuchungen über den Spannungskoeffizienten, die elektrische Erregbarkeit und andere Eigenschaften fehlen bisher. Es ist möglich, daß hier Abweichungen vom Normalen aufgefunden werden können.

Die quergestreiften Muskeln verhalten sich bei der Hypertrophie nicht anders als die glatten Muskeln. Der pathologische Anatom hat oft genug Gelegenheit, bei Stenose röhrenförmiger Organe unseres Körpers, die mit glatten Muskelfasern ausgestattet sind, die Hypertrophie derselben zu konstatieren; es sei nur an Oesophagus, Magen, Darm und Blase erinnert. Auch in mikroskopischer Beziehung handelt es sich bei ihnen um denselben Vorgang der Hypertrophie der einzelnen Faser, nicht um eine Vermehrung derselben. Auch beim hypertrophischen Herzmuskel finden wir die gleichen histologischen Verhältnisse.

Das Gesamtgewicht des Herzmuskels steht, wie schon von den ersten Autoren, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, betont wird, normalerweise in einem bestimmten Verhältnis zum Gewicht des Körpers. Naturgemäß konnte erst Müller, nachdem er die exakte Methode erprobt hatte, die normalen Werte für dieses Verhältnis, das man als das Proportionalgewicht des Herzens bezeichnet, feststellen; wie überhaupt nur die mit dieser Methode arbeitenden Autoren bisher Anspruch auf Berücksichtigung haben finden dürfen. Das ergibt sich aus dem vorher Gesagten wohl von selbst. Müller hat die Resultate ausgedehnter Untersuchungen vor 25 Jahren veröffentlicht und faßt sie in folgenden Sätzen, die aus der nachstehenden Tabelle abgeleitet sind, zusammen:

1. Die Masse des Herzmuskels nimmt mit der Masse des Körpers zu.
2. Die Zunahme findet nicht proportional dem Zuwachs an Körpermasse, sondern in einem stetig abnehmenden Verhältnis statt. Der Körper ändert mithin, während er seine Masse vergrößert, seine Eigenschaften in einer Weise, welche eine Ersparung an Motorkräften gestattet.

Tabelle von W. Müller.

Körpergewicht kg	Absolutes Herzgewicht g	Proportionales Herzgewicht*)
1—10	28,89	0,00587
10—20	78,0	520
20—30	133,5	549
30—40	193,3	547
40—50	230,2	510
50—60	264,3	481
60—70	297,2	445
70—80	322,3	437
80—90	359,0	428
90—100	376,3	401
100—110	358,5	346

*) Gewonnen nach der Formel: $\frac{\text{Herzgewicht} \times 1}{\text{Körpergewicht}}$

Die Bestimmungen Müllers beziehen sich auf Individuen, die an Krankheiten gestorben sind. Bei dem natürlichen Mangel an gesundem Beobachtungsmaterial war dies die einzige Art, wie überhaupt solches zu gewinnen war; im übrigen haben Kontrollbestimmungen an gelegentlich nach dieser Methode zerlegten und gewogenen Herzen von gesunden Menschen gezeigt, daß die berechneten Durchschnittswerte den wirklichen Werten im einzelnen entsprechen. Das Material Müllers war umfangreich genug, um erhebliche Fehler auszugleichen. Wir haben in seiner Tabelle einmal die Vergleichswerte für Untersuchungen an pathologischen Menschenherzen, und weiter den Hinweis, daß bei etwaigen experimentellen Untersuchungen zunächst an normalen Tieren solche Vergleichswerte für die betreffende Art festzustellen sind.

Wenn wir allgemein diejenigen Umstände einer Betrachtung unterziehen, die eine vermehrte Krafterleistung des Herzens verlangen, so sind dieselben wohl am besten so zusammenzufassen, daß man sagt, es muß sich um eine Behinderung oder Erschwerung der Fortbewegung einer bestimmten Blutsäule handeln. Das kann einmal durch mechanische Hindernisse bedingt sein; solche geben Klappenveränderungen ab; am ehesten verständlich durch die Stenosen derselben. Der Mechanismus der Behinderung der Entleerung des Ventrikels bei Stenose der Aorten- oder Pulmonalklappe ist klar genug, ebenso der für den Vorhof bei der gleichen Veränderung der Atrioventrikularklappe. Daß unter solchen Verhältnissen der betreffende Muskelteil hypertrophiert, entspricht durchaus den vorher aufgeführten Erfahrungen an röhrenförmigen Hohl-muskeln anderer Art.

Wir besitzen leider bisher nur wenige Bestimmungen des Herzgewichtes nach der Müllerschen Methode bei Klappenfehlern. Das große Müllersche Material selbst enthält zwar solche, doch sind sie nicht besonders bezeichnet. Am richtigsten wäre es naturgemäß, wenn der Kliniker, der den Kranken und die Funktion seines Herzens genau beobachtet hat, mit dem pathologischen Anatomen, der die Massenbestimmung ausführte, Hand in Hand bei gemeinsamer Beurteilung ihrer beiderseitigen Feststellungen arbeiten könnte. Solche Bestimmungen sind im übrigen z. B. von Hirsch¹⁴⁾ bekannt gegeben worden, auf dessen Arbeiten über diesen Gegenstand noch öfter zurückzukommen sein wird. Er unterscheidet zwischen der kompensatorischen Dilatation, die gemeinsam mit der Hypertrophie bei Insuffizienzen den Kreislauf in genügender Weise aufrecht erhält, und der sog. Stauungsdilatation, die als Zeichen der Dekompensation anzusehen ist. Die sog. konzentrische Hypertrophie Rokitanskys, die mit einer Verkleinerung der Herzhöhle einhergeht, lehnt er aus theoretischen Überlegungen und auf Grund seiner Wägungen ab. Auch andere Untersucher, die die Müllersche Methode anwendeten, haben von dieser konzentrischen Hypertrophie nichts gesehen. Bei den von Hirsch zerlegten Herzen bei Mitralinsuffizienzen fanden sich Hypertrophien des rechten und linken Ventrikels, sowie des linken Vorhofs; in einzelnen Fällen, wenn eine relative Trikuspidalinsuffizienz vorhanden gewesen war, war auch der rechte Vorhof hypertrophiert.

Interessant ist namentlich der zahlenmäßige Nachweis einer Atrophie des linken Ventrikels bei Mitralstenose, was sowohl zeigt, daß eine Rückstauung durch den Körperkreislauf nicht stattfinden kann, wie auch, daß beide Hälften der Herzen durchaus selbständig sich verhalten, denn der rechte Ventrikel hat natürlich bei der Mitralstenose enorm an Masse zugenommen.

Die Untersuchungen an den übrigen, zum Teil kombinierten Klappenfehlern ließen erkennen, daß die beigebrachten Zahlen das deutliche und einwandfreie Maß für unsere klinisch festgestellten Anschauungen über die Beteiligung der einzelnen Herzabschnitte an der Hypertrophie sind; auch die Vorhöfe verhalten sich ganz dementsprechend, was sich namentlich bei der Untersuchung von Herzen zeigte, die an Mitralstenose und Mitralinsuffizienz erkrankt gewesen waren. Die größten Werte für Hypertrophien fanden sich bei Aortenfehlern, bei denen sich gleichzeitig eine Arteriosklerose der Anfangsaorta nachweisen ließ, am linken Ventrikel. Die Massenwerte ließen bei den kombinierten Klappenfehlern erkennen, welches vitium cordis im Vordergrund gestanden hatte, resp. welches am meisten Kraftaufwand von seiten des Herzens verlangt, also vielleicht auch am meisten zur Dekompensation tendiert hatte.

Mittels geeigneter experimenteller Eingriffe lassen sich Klappenfehler künstlich am Tier erzeugen. Die meisten Beobachtungen sind an Kaninchen ausgeführt worden, für die Hasenfeld und Romberg¹¹⁾ die Normalwerte aus einer größeren Anzahl gesunder Tiere berechnet haben. Stenosen der großen Arterien lassen sich nur für kurze Zeit in Narkose durchführen, Versuche zur Anlegung von stenosierenden Silberbändern usw. sind bisher nur gelegentlich gemacht worden. Im wesentlichen handelt es sich bei diesen künstlich erzeugten Klappenfehlern um Insuffizienzen, die durch Zerreißen der Klappen vom einem peripheren Gefäß her mittels der Sonde erzeugt worden sind. Solche Untersuchungen sind von Hasenfeld und Romberg und von Stadler²²⁾ angestellt worden. Die ersteren haben Aorteninsuffizienzen hergestellt und an diesen Herzen die Reservekraft resp. die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels geprüft. Sie fanden für gewöhnlich eine Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels, im Fall der unzureichenden diastolischen Erweiterung desselben kam es auch zu Hypertrophie des linken Vorhofs und der rechten Kammer, also Verhältnisse, wie wir sie auch bei natürlich entstandenen Klappenfehlern der gleichen Art beobachten. Die Reservekraft des normalen und hypertrophischen Herzens nehmen Hasenfeld und Romberg als gleich groß an. Die Gesamtkraft des Herzens wird nach ihnen durch die Hypertrophie gesteigert. Aber an äußerer Arbeit vermag das Herz bei Aorteninsuffizienz doch nicht dasselbe zu leisten, wie das normale Organ, was in der nicht genügend großen, im einzelnen Fall verschiedenen diastolischen Erweiterungsfähigkeit der linken Kammer begründet ist. Versagt diese, so kommt es zu Stauung auch im kleinen Kreislauf.

Stadler ging von der Fragestellung aus, wie sich bei reiner Tricu-

spidalinsuffizienz, die isoliert äußerst selten beobachtet wird, die einzelnen Herzteile verhielten. Es stellte sich heraus, daß der rechte Vorhof und der rechte Ventrikel bedeutend an Masse zunahmen. Die so von ihm genau untersuchten Tiere zeigten eine Zunahme des absoluten Gewichtes der rechten Herzkammer, die bis zum Doppelten des Normalen anstieg. Das Verhältnis des linken zum rechten Ventrikel, das beim normalen Tier etwa gleich 0,450 ist, stieg, da der linke Ventrikel seine gewöhnliche Größe beibehielt, oder sogar etwas leichter als normal war, auf über 1,0 in einzelnen Fällen. Die Verkleinerung der Masse des linken Ventrikels bei einzelnen Tieren führt Stadler wohl mit Recht auf die geringere Blutmenge zurück, die infolge der Trikuspidalinsuffizienz durch den Lungenkreislauf der linken Herzseite zugeführt wird. Es gibt also, wie sich hieraus schließen läßt, nicht nur eine Hypertrophie infolge Mehrarbeit, sondern auch eine Atrophie infolge Minderarbeit beim Herzmuskel. Davon gibt vielleicht auch die von Hirsch erwähnte Verminderung des Herzgewichtes im ganzen bei konsumierenden, längerdauernden Krankheiten Kunde, obwohl bekanntlich das Herz zu denjenigen Organen gehört, das bei hungerndem Körper am längsten — mit dem Gehirn — seine Masse beibehält.

Zu denjenigen Umständen, die die Arbeit der Herzteile steigern, gehören außer den mechanischen Hindernissen auch die, die eine Vermehrung der zu bewegenden Blutmasse bedingen. Das tritt bei den Insuffizienzen der verschiedenen Herzklappen und bei abnormer Verteilung des Blutes im Herzen aus anderen Ursachen — angeborenen Herzanomalien, pathologischen Veränderungen des Herzmuskels usw. — ein. Bei den Insuffizienzen wächst regelmäßig die Masse des hinter der eigentlich geschlossenen Klappe befindlichen Blutes an, dilatiert den betreffenden Herzteil und zwingt ihn, sich zur Bewältigung dieser Masse kräftiger als vorher zu kontrahieren, also mehr in cm — gr — Sekunden meßbare Arbeit zu leisten. Das trifft bei den Atrioventrikularklappen für Vorhof und Kammer — für letztere sekundär — zu, bei den Arterienklappen nur für die Kammer.

Auch für diese Verhältnisse gibt es am Menschen nur wenige exakte Bestimmungen; sie stammen im wesentlichen von Hirsch. Sonst publizierte sind mir nicht bekannt.

Eine besondere Betrachtung verdient die infektiöse Myokarditis, die wir bezüglich ihres funktionellen Defekts vielleicht der Thrombose und Embolie der Coronararterien, resp. ihrer Äste anschließen können. In beiden Fällen werden gewisse, mehr oder minder ausgedehnte Teile der Herzwand gehindert, sich genügend zu kontrahieren; in beiden Fällen kommt es zu einer Dilatation als Zeichen dafür, daß der Hohlmuskel nicht mehr in der Lage ist, die ihm zur Last gelegte normal große Blutmenge zu befördern. Treten in solchen Fällen nun die übrigen Fasern kompensatorisch hypertrophierend für sie ein? Wir nehmen an, daß das der Fall ist, wenn auch die entsprechenden Gewichtsbestimmungen dazu noch fehlen. Es wäre höchst wünschenswert, wenn sie alsbald gewonnen würden. Daß in solchen Fällen gewisse Einwände wegen des zweifellos

veränderten spezifischen Gewichts der Muskelsubstanz gemacht werden können, genügt nicht, um eine Anwendung der Methode auszuschließen.

Die Herzarbeit kann nun — nach den üblichen physiologischen Grundsätzen berechnet — aber auch dadurch eine Änderung erfahren, daß die Zahl der Herzschläge in der Zeiteinheit sich ändert. Vermehrung der Herzcontractionen bedeutet eine Steigerung der Herzarbeit. Finden wir bei ersterer eine Hypertrophie des Herzens? Auch das ist zweifelhaft und wartet genauerer Kontrolle. Klinische Methoden zeigen uns beim Morbus Basedowii, bei manchen Herzneurosen, beim Masturbantenherzen und anderen Zuständen anscheinend eine Vergrößerung des linken Ventrikels. Handelte es sich um die Folge vermehrter Contractionen, so würden beide Kammern sich daran beteiligen, wenn auch der linke entsprechend dem höheren Aortendruck relativ stärker hypertrophieren könnte. Natürlich sind Herzwägungen an solchen Fällen schwer zu erlangen, denn sie pflegen selten letal zu endigen. Schlüsse bezüglich derartiger Kranker lassen sich höchstens gelegentlich ausgedehnter und lang unter günstigen Bedingungen fortgesetzter Massenuntersuchungen ziehen. Die gelegentliche einfache Betrachtung und die klinischen Untersuchungsmethoden geben besonders beim Morbus Basedowii Veranlassung, an eine mit der Wage zu bemessenden Hypertrophie des Herzens, namentlich der linken Kammer zu denken, Auch bezüglich des Kropfherzens würden derartige Aufschlüsse höchst wünschenswert sein. Wir werden der Frage der Herzhypertrophie bei vermehrter Schlagzahl noch einmal bei dem Problem der Einwirkung der Körperarbeit auf die Herzmasse begegnen.

Die Leistung des Herzens kann weiter dadurch gesteigert werden, daß die Masse, die es fortzubewegen hat, sich in irgendeiner Weise ändert, sei es in der Menge, oder in der spezifischen Schwere. Eine Vermehrung der Blutmenge z. B. würde nicht nur eine stärkere Füllung der Blutgefäße, sondern auch des Herzens bedingen und naturgemäß eine Erschwerung der Herzarbeit herbeiführen. Von einer genauen Definition des Begriffs der Plethora vera sind wir heute aber noch ebensoweit entfernt, wie von ihrer exakten klinischen Diagnose, sind also deshalb noch nicht in der Lage, über den Befund am Herzen des Lebenden ein Urteil abzugeben. Theoretisch ist es vorstellbar, daß man eine Herzvergrößerung bei gesteigerter Blutmenge findet.

Die Frage des Einflusses einer Plethora auf das Herz ist indessen neuerdings auch auf experimentellem Wege angegriffen worden. Heß¹³⁾ hat bei Kaninchen nach dem Vorgang von Worm-Müller durch alle paar Tage wiederholte Blutinfusionen eine Plethora vera mit gelegentlicher Erythrocytose (bis zu 12 Millionen rote Blutkörperchen) erzeugt. Nach mehreren Monaten fand sich aber keine Herzhypertrophie. Auch bei Versuchen, auf andere Weise Plethora zu erzielen, war das Herz an Größe bei den normalen Werten geblieben.*)

*) Ich verdanke diese Mitteilungen der Freundlichkeit der Herren R. Heß und Dr. Morawitz in Heidelberg. Die Arbeit des Herrn H. wird 1909 als Preisarbeit erscheinen.

Den Anschauungen Bollingers^{3, 4, 5}) dürfte es entsprechen, wenn wir hinzufügen, daß auch möglicherweise die vermehrte Flüssigkeitszufuhr, wie sie reichlicher Biergenuß, der Diabetes mellitus und insipidus herbeiführen, eine Steigerung der kreisenden Flüssigkeitsmenge und eine Vermehrung der Belastung des Herzens verursachen kann, die durch Vergrößerung des Schlagvolumens bei gesteigertem Zufluß erzeugt wird.

Quantitative Veränderungen erfährt das Blut unter gewissen pathologischen Umständen, die zu einer Steigerung des spezifischen Gewichts führen: bei starken Wasserverlusten des Körpers einerseits und bei Zunahme der festen Bestandteile andererseits, wie sie sich bei mangelhafter Ausscheidung von Salzen oder bei der eigenartigen Erkrankung der Erythrocytose einstellt, die wir erst vor kurzem kennen gelernt haben. Die hier eintretende sehr starke Vermehrung der roten Blutkörperchen bedingt sowohl eine Zunahme des spezifischen Gewichts des Blutes, wie auch eine Veränderung der Viskosität, beides wichtige Ursachen einer erheblichen Steigerung der Herzarbeit, falls sie nicht durch eine Verlangsamung des Blutstromes kompensiert werden. Die wenigen bisher mitgeteilten Krankengeschichten sprechen gelegentlich auch von einer Verbreiterung der Herzdämpfung bei der Polyglobulie. Eine Hypertrophie ist bisher nicht nachgewiesen worden.

Die Fortbewegung des Blutes kann nun weiter — damit auch die Herzarbeit — erschwert werden durch Steigerung des Widerstandes in der Peripherie, die auf die allermannigfachste Weise zustande kommen kann. Sie betrifft meist entweder den großen oder den kleinen Kreislauf, je nachdem an dem einen oder dem andern pathologische Veränderungen vorhanden sind, die eine regelrechte Fortbewegung des Blutes verhindern. Als solche sind am kleinen Kreislauf mit Bezug auf die dadurch veranlaßte Hypertrophie der rechten Kammer von besonderer und von Hirsch besprochener Bedeutung die Kyphoskoliose der Wirbelsäule, die starke Verdrängungserscheinungen der Lungen innerhalb des Thorax hervorruft, das Emphysem der Lungen, bei dem in bekannter Weise eine Verkleinerung des Umfangs des Lungenkreislaufs erzeugt wird, und alle pathologischen Prozesse, die eine Raumbeschränkung für die normale Ausdehnung der Lungen bedeuten, d. h. z. B. Pleuritis und pleuritische Schwarten, Tumoren innerhalb des Thoraxraumes, Pneumothorax usw. Endlich kommt für eine wesentliche Einschränkung des Lungenkreislaufs noch die Phthise in Betracht, falls größere Teile der Lungen von ihr ergriffen, namentlich infiltriert oder eingeschmolzen sind. Bezüglich der Phthisenherzen ist vor Jahren eine Arbeit aus dem Bollingerschen Institut von Reuter¹⁹) erschienen, in der aber die damals neue Methode W. Müllers noch nicht angewendet worden ist. Das ist erst von Hirsch geschehen. Aus seiner Tabelle, die zum Teil den Müllerschen Zahlen entnommen ist, ergibt sich, daß ein großer Teil der Phthisiker eine Vergrößerung des rechten Ventrikels aufweist, während der linke abnorm niedriges Gewicht zeigt. Daß die Hypertrophie des für den Lungenkreislauf tätigen Herzteiles

entsprechend dem Grade der Beschränkung desselben wächst, entspricht den vorher entwickelten physiologischen Anschauungen.

Derartig erhebliche Einschränkungen, wie sie im Lungenkreislauf vorkommen können, sind durch lokale Organveränderungen im großen Kreislauf nicht möglich. Nur wenn solche den gemeinsamen Stamm betreffen, die Aorta, wird der linke Ventrikel erheblich mehr belastet werden. Das ist häufig bei Aortenaneurysma der Fall und hängt entweder mit der manchmal gleichzeitig bestehenden Aortenklappeninsuffizienz oder dem Hindernis zusammen, das auch ein höher gelegenes Aneurysma der Bewegung des Blutstromes durch Wirbelbildung, vorragende Thromben oder starke Sklerose der nahe gelegenen Aortenwand entgegengesetzt.

Die Frage der Einwirkung der Arteriosklerose auf den linken Ventrikel ist vielfach ventilirt worden. Namentlich Romberg, Hasenfeld und Hirsch haben sich mit ihr beschäftigt. Danach kann es keinem Zweifel unterliegen, daß besonders dann eine Hypertrophie der linken Herzkammer beobachtet wird, wenn entweder die Splanchnicusgefäße oder die Brustaorta in erheblichem Maße von der Gefäßwandveränderung befallen sind. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß als Vermittler dieser Wachstumssteigerung der Blutdruck in Betracht kommt, der unter den beiden angeführten Umständen zu steigen pflegt. Für die Beteiligung der Brustaorta konnte Grober⁷⁾ bei künstlicher Erzeugung der Arteriosklerose an dieser Stelle durch langfortgesetzte intravenöse Injektionen von Adrenalin den Beweis erbringen, daß sie eine Massenzunahme der linken Kammer verursachte.

Daß bei der Nephritis — sowohl der interstitiellen wie der parenchymatösen — die Hypertrophie des linken Ventrikels nur als eine Folge der Erhöhung des arteriellen Blutdruckes aufgefaßt werden kann, bedarf keiner weiteren Erläuterung. Die früher viel ventilirte Frage nach dem Zusammenhang zwischen Nephritis und Herzvergrößerung ist so verschoben worden, daß es sich heute nur um die Beziehung und ursächliche Verbindung zwischen Nephritis und Blutdrucksteigerung handelt. Daß die gesteigerte Herzarbeit nicht durch vermehrte Viskosität des Blutes bedingt wird, hat Hirsch nachgewiesen.

Die Steigerung der Muskelmasse bei vermehrter Arbeit entspricht nicht nur den Anschauungen, die Laien über die Beziehung des Motors zu der regelmäßig von ihm geforderten Leistung geläufig sind, sondern sowohl den Forderungen der Dynamik wie auch den biologischen Erfahrungen an anderen Organen, bei denen eine Funktions-, resp. Kompensationshypertrophie beobachtet ist. Der teleologische Gesichtspunkt, zu welchem Zwecke diese Hypertrophie einsetzt, resp. welchen Vorteil sie dem betreffenden Individuum gewährt, ist damit erledigt. Anders steht es dagegen mit der Frage, auf welche Weise die Hypertrophie veranlaßt und in Gang gebracht wird. Darüber sind wir wenig oder gar nicht sicher unterrichtet. Daß ein tätiges Organ reicher mit Blutzufuhr, also auch mit Nahrungsstoffen, versorgt wird als ein anderes, steht freilich fest. Daß auch wegen der lebhafteren Contractionen ein

tätiger Muskel einen erheblich rascheren Blutwechsel erfährt, ist ebenfalls bekannt. Man kann auch weiter hinzufügen, daß zweifellos der Stoffwechsel des tätigen Muskels ein sehr viel lebhafterer sein muß als der des ruhenden. Ob aber bei diesem gesteigerten Stoffwechsel ohne weiteres mehr aufgenommen wird, als von den einzelnen Zellen verbraucht wird, also ein Ansatz von Eiweiß stattfindet, dürfte zweifelhaft sein. Jedenfalls ist uns über die intimeren Verhältnisse eines derartigen Vorganges nichts Näheres bekannt. Die Zunahmen der einzelnen Muskelzellen an Masse muß gegenüber der Vermehrung der Zahl der einzelnen Zellen einen erheblichen Vorteil bilden, denn letztere wird, wie bereits oben betont, weder bei jugendlichen noch bei älteren Individuen beobachtet. Ehe wir nicht über die mikroskopischen und namentlich auch die mikrochemischen Veränderungen an den Zellen genauer unterrichtet sein werden, wird es nicht möglich sein, über den Vorgang als solchen ein abschließendes Urteil zu gewinnen. Daß es sich einfach um einen durch reichlichere Nährstoffzufuhr bedingten Eiweißansatz handelt, ist zwar möglich, aber nicht wahrscheinlich.

Eine der wichtigsten und seit Jahrzehnten schwebende Frage der Herzpathologie ist die über das Verhalten des Herzmuskels bei starker körperlicher Arbeit gewesen. Eine Reihe von bedeutenden Autoren und von sehr guten Beobachtern hat sich seit alter Zeit dafür ausgesprochen, daß das Herz unter dem Einfluß erheblicher Tätigkeit der Skelettmuskeln anfangs zu hypertrophieren, und daß sich namentlich die linke Herzkammer an dieser wahrhaften Hypertrophie beteilige. Das wollten sie aus der Verlagerung und Verstärkung des Spitzenstoßes, aus der Grenzenbestimmung des Herzens ersehen haben. Mindestens ebenso viele und ebenso gewichtige Stimmen erhoben sich dagegen. Noch in den letzten Jahren ist das Vorkommen einer derartigen Herzvergrößerung auf das lebhafteste bestritten und ebenso entschieden bejaht worden. Bollinger und seine Schüler haben sich schon früh sehr entschieden für die Hypertrophie geäußert. Der erstere knüpfte besonders an veterinärärztliche Erscheinungen an. Rennpferde zeigten bei Sektionen anscheinend ganz außergewöhnlich große Herzmassen. Von Friedberger und Fröhner⁶⁾ wird angegeben, daß Pferde „edlerer“, d. h. wohl schnellerer Rasse insgemein ein größeres Herz haben als die gemeineren. Sie bemerken weiter, daß auch Zugochsen und Jagdhunde sich von ihren Artgenossen durch größeres Herzgewicht unterscheiden. Genauere Untersuchungen über die beiden letzteren Tierarten, die in Veterinärinstituten verhältnismäßig leicht auszuführen wären, sind noch nicht gemacht. Über die Verhältnisse am Pferde sind uns dagegen genauere Daten bekannt, wenn sie auch nicht auf die genaueste Methode, mit der Müllerschen nämlich, gewonnen sind. v. Lützow¹⁶⁾ hat bei etwa 350 Pferden Herzwägungen vorgenommen. Auch er zitiert die Gewichte englischer Vollblutpferde (Rennpferde), die z. T. die doppelte Masse des Herzens der von ihm gewogenen Pferderassen erreichen. Leider sind von ihnen die relativen Herzgewichte nicht bekannt, die v. Lützow aber bei seinen Tieren berechnet hat. Er

kommt zu folgenden Schlüssen, die sich aus seinen Zahlen ohne Schwierigkeit begründen lassen: Das absolute Herzgewicht ist bei Lauf- und bei Schrittpferden gleich, das relative aber ist bei den ersteren, den tätigeren Tieren, größer als bei den letzteren. Fette Tiere haben im allgemeinen kleinere Herzen als magere. B. spricht besonders der Übung einen großen Einfluß auf die Herzgröße zu; die leichten Militärf Pferde übertreffen fast alle anderen Lauf- und Schrittpferde im relativen und absoluten Herzgewicht. Tägliche Muskelübung spielt bei ihnen eine sehr große Rolle.

Von Robinson²⁰⁾ stammt die erste Beobachtung über den Unterschied der Herzgewichte bei wilden und gezähmten Tieren. Er machte u. a. auch darauf aufmerksam, daß fette Tiere meist ein sehr kleines Herz besitzen.

Diese Angaben sind namentlich durch eine Arbeit von Bergmann²⁾, die auf Bollingers Anregung erschienen ist, bestätigt worden. Er stellte das Herzgewicht an verschiedenen Säugetieren fest und verglich die wilden mit den gezähmten Tieren derselben Art. Danach scheint der Zustand der Domestikation mit einer relativen Verkleinerung des Herzens einherzugehen. Und diejenigen Tierarten, die im freien Zustande eine besonders muskeltätige Lebensweise führen, haben relativ die größten Herzgewichte.

Das zeigt gut die folgende, der Bergmannschen Arbeit entnommene Tabelle:

A r t	$x = \frac{H \times 1000}{K}$ Proportionalgewicht des Herzens
Mensch, männlich	5,88
„ weiblich	5,47
Schwein	4,52
Rind, männlich	5,35
„ „ (kastriert)	3,86
„ weiblich	3,83
Schaf, männlich	6,17
„ weiblich	5,85
Pferd, männlich (kastriert)	6,77
„ weiblich	5,81
Hase, männlich	7,70
„ weiblich	7,17
Reh, männlich	11,15

Danach ist das Reh, eines der lebhaftesten Tiere in seiner Lebendigkeit, dasjenige, das von den untersuchten Arten das relativ größte Herz hat.

Weitere Beobachtungen, ebenfalls von Bollinger angeregt, stammen von Parrot¹⁸⁾, der sich im wesentlichen mit den Herzen der Vögel beschäftigte, aber auch einige Säugetiere untersuchte. Er fand das höchste, bisher bei den letzteren festgestellte Herzgewicht bei der Fledermaus (12,17), die ja, wie bekannt, ein äußerst lebhaft sich bewegendes

Tier ist. Noch weit höhere Werte aber traf er bei den Vögeln. Im Verhältnis zu dem kleinen Körper und dem geringen Gewicht desselben ist das Herz bei allen Vögeln, die rasch und viel fliegen, und bei denen, die viel singen, sehr erheblich viel größer, als wir es bei den Säugern gewohnt sind. Das relative Herzgewicht, d. h. Proportionsgewicht des Organs, steigt bei einigen von ihnen bis zu 25,0, d. h. bis zu $2\frac{1}{2}\%$ des Körpergewichts, während es beim Menschen kaum 0,5% ausmacht, also eine Steigerung um fast das Fünffache erfährt. Parrot hat sich auf Grund seiner Untersuchungen dazu bekannt, daß die Entwicklung der Herzmuskulatur derjenigen der Körpermuskeln parallel ginge.

Der erste, der auf diese Fragestellung die allein einwandfreie Methode der Müllerschen Wägung anwendete, war Hirsch. An sehr muskelschwachen mageren Individuen, an muskelschwachen fettleibigen, an carcinom-kachektischen und an phthisischen Personen bestätigte sich ihm die Annahme, daß Herzmuskel- und Körpermuskelmasse miteinander in bestimmten Verhältnisse stehe. Je schwächer die letztere, um so dürftiger auch die erstere. Doch hat er sich auf eine Schätzung der Körpermuskulatur beschränkt, während das Herz von ihm auch in seinen einzelnen Teilen gewogen wurde; dabei ergaben sich insbesondere bezüglich des Phthisikerherzens Veränderungen, die mit der starken Beanspruchung der rechten Kammer bei den chronischen Lungenkrankungen überhaupt in Beziehung stehen. Herzen von besonders muskelstarken Individuen hat Hirsch nicht gewogen. Es konnte sich also, was die Beziehung zwischen Herz- und Körpermuskelmasse anlangt, nur um eine Vermutung handeln, die freilich durch klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen wahrscheinlich gemacht worden war. Von einer „pathologischen“ Hypertrophie des Herzens bei Muskelarbeit wollte Hirsch erst sprechen, wenn die Zunahme des Herzgewichtes nicht mit der Skelettmuskulatur parallel ging, sondern sie übertraf. Das ist aber maßgemäß nicht von ihm bestimmt worden.

An dieser Stelle setzt die Arbeit von Külbs¹⁵⁾ ein. Er ließ je zwei Hunde gleichen Wurfes in verschiedener Weise bei gleicher Fütterung aufwachsen. Der eine verblieb ruhig im Stall, der andere hatte monatelang Körperarbeit im Hundegöpel zu leisten. Als die Tiere getötet wurden, zeigte sich, daß die Arbeitshunde gegenüber den Kontrolltieren ein erheblich gewachsenes Herz hatten, daß aber die Skelettmuskulatur nur sehr gering zugenommen hatte. Der Herzmuskel war also im Sinne von Hirsch pathologisch-hypertrophisch.

Das veranschaulicht folgende Tabelle:

	I. Versuch:		II. Versuch:	
	Arbeitshund	Kontrollhund	Arbeitshund	Kontrollhund
Proportionalgewicht des Herzens	0,0100	0,0060	0,0089	0,0055
Herzmuskelmasse: Gesamtskelettmuskulatur .	1 : 37,4	1 : 53,9	1 : 37,7	1 : 59,0

Külbs konnte übrigens die theoretisch wichtige und auch hier zu den besprochenen Fragen in Beziehung stehende Beobachtung machen, daß bei den Arbeitstieren mit dem Herzen auch das Gewicht des wichtigsten Stoffwechselorgans, der Leber, zunimmt. Auch das dürfte zunächst einmal als eine Arbeitshypertrophie aufzufassen sein. Auch die anderen inneren Organe betätigen sich an dieser Hypertrophie, wenn auch nicht so erheblich. Diejenige des Herzens aber übersteigt alle anderen. Nach den Beobachtungen von Külbs dürften wir also nicht mehr zweifelhaft sein, daß eine wirkliche Arbeitshypertrophie im Hirschschen Sinne vorkommt.

Aber selbst, wenn dieselbe nicht durch die mitgeteilten Versuche nachgewiesen worden wäre, scheint es doch einer weiteren Erklärung zu bedürfen, wieso sich gegebenen Falles die Herzmuskelmasse auch nur entsprechend der Skelettmuskulatur vergrößern soll, wenn körperliche Tätigkeit letztere dazu veranlaßt.

Die Untersuchungen von Bergmann und Parrot hatten an ganz verschiedenen Arten, die durch den Zufall ihrer Beobachtung anheimgefallen waren, entsprechend lebhafterer Tätigkeit höheres Herzgewicht nachgewiesen, Hirsch hatte gezeigt, daß im ganzen muskelschwache Individuen kleine Herzen haben, Külbs hatte nachgewiesen, daß aus einem kleinen Herzen bei Körperarbeit ein großes werden kann. Grober⁸⁾ führte dann den Gedanken weiter aus, indem er an verschiedenen, aber einander phylogenetisch nahestehenden Arten die Masse des Herzens bestimmte. Er wählte dazu wildes Kaninchen, Hase und zahmes Kaninchen, die alle drei aus einer gemeinsamen Urform hervorgegangen sind. Es zeigte sich, daß die letztere Tierart das kleinste Herzgewicht hatte, dann kam das wilde Kaninchen, dann der Hase. Das stimmt mit der Lebensweise der Tiere, von denen der Hase das am meisten bewegte und bewegliche Leben führt, gut überein, auch mit der Entwicklung der Muskulatur. Das Proportionalgewicht des Herzens betrug:

beim Stallkaninchen	2,40
beim wilden Kaninchen	2,70
beim Hasen	7,75

also bei letzterem mehr als das Dreifache als bei ersterem. Es kann also wohl als sicher auch hier angenommen werden, daß im Laufe der Entwicklung der Arten eine Differenzierung der Herzgewichte entsprechend der mehr oder minder beträchtlichen Muskeltätigkeit eingetreten ist. Sehr interessant erschien nun die weitere Frage, wie sich die einzelnen Herzteile an dieser Hypertrophie beteiligten, was sich ja bei Benutzung der Müllerschen Methode leicht ergeben mußte. Klinisch erschien die Erwartung gerechtfertigt, daß es sich im wesentlichen um eine Hypertrophie des linken Ventrikels handle. Merkwürdigerweise stellte sich aber heraus, daß zwar dieser Herzteil ebenfalls an der Massenveränderung teilnahm, aber in geringerem Grade als der rechte Ventrikel, was folgende Zahlen zeigen:

	Stallkaninchen	Wildes Kaninchen	Hase
Körpergewicht 1000, linker Ventrikel .	0,989	1,030	2,84
„ 1000, rechter „ .	0,462	0,542	1,86

In diesen Reihen wächst der linke Ventrikel vom Stallkaninchen zum Hasen um das 2,85fache, der rechte aber um das 4,02fache. Diese höchst unerwartete Tatsache bedurfte einer Erklärung. Wenn überhaupt die Körperarbeit direkt eine Veränderung der Herzmasse bedingen konnte, so konnte das nur auf dem Wege der Arbeitssteigerung für das Herz geschehen. Als wichtige Faktoren kommen in Betracht: die Steigerung der Pulsfrequenz, die Erhöhung des Blutdrucks und die Vermehrung der kreisenden Blutmasse, indem sowohl die großen Blutreservoirs des Abdomens wie auch die in den Körpermuskeln selbst eingeschlossene Blutmenge sich bei Körperarbeit besser entleeren und so vor allem das Schlagvolumen des Herzens vergrößern. Diese Veränderungen betreffen aber, wenn man von der direkten Beziehung der großen venösen Unterleibsgefäße zum rechten Ventrikel absieht, die übrigens nur kurze Zeit, nämlich im Beginn der körperlichen Leistung, in Betracht kommen kann, beide Herzseiten gleichmäßig; eine Bevorzugung des rechten Ventrikels konnte so nicht erklärt werden. Einen Zweck mußte dieselbe aber doch haben. Nachdem die vorhergehenden Untersuchungen gezeigt hatten, daß nach vermehrter Arbeitsleistung des Muskels eine Hypertrophie desselben eintritt, konnte man nunmehr auch bei vorhandener Hypertrophie umgekehrt die Ursache derselben in einer vermehrten Arbeit suchen und danach fragen. Für den rechten Ventrikel konnte unter den gegebenen Verhältnissen eine solche Vermehrung nur in einer Behinderung des kleinen Kreislaufes bestehen. Da von vasoconstrictorischen Einflüssen an den Gefäßen der Lungen wenig oder gar nichts bekannt ist, namentlich auch nicht bei körperlicher Leistung, mußte unter Ausschluß von pathologisch-anatomischen Veränderungen sich die Aufmerksamkeit auf die bei Muskelanstrengung stärkerer Art des öfteren gefundene Lungenblähung — akutes Emphysem — richten, der von mehreren Autoren klinisch, d. h. perkutorisch, von andern röntgenographisch und endlich von Bohr mit den von ihm verbesserten spirometrischen Methoden nachgewiesen worden ist. Zwar dauert dieser Zustand der Lungen, soviel wir wissen, nur kurze Zeit, — nach erheblichen Leistungen, wie Bergbesteigungen, nur einige Tage — doch kann bei dauernd bestehender körperlicher Anstrengung wohl mit Recht auch an eine dauernde Überdehnung der Lungen gedacht werden.

Es kommt eine weitere Überlegung hinzu, die das Eintreten der besonders starken Hypertrophie der rechten Kammer begrifflich machen könnte. Bei derjenigen körperlichen Muskeltätigkeit, die für die lebhafteren unter unseren drei Versuchstierarten in Betracht kommt, beim Laufen nämlich, ist die Ausatmung erschwert, weil die Atemmuskeln

die in den Lungen enthaltene Luft gegen einen ihnen eben wegen des Laufens entgegenkommenden Luftstrom auspressen müssen. Dieser Luftstrom, der durch die rasche Bewegung des Tierkörpers nach vorn entsteht, führt vielmehr, weil er in die Luftwege mit ziemlicher Kraft eindringen muß, zu einer Neigung zur Inspirationsstellung, zur Blähung der Lunge, von der soeben die Rede war. Wie der zweifellos sehr energische Luftwechsel bei den schnellaufenden Tieren zustande kommt, ist bisher nicht ganz aufgeklärt; vielleicht aber geschieht es auf folgende Weise. Wenn wir annehmen, daß die Lunge eines solchen Tieres etwas gebläht ist, so wird sich dasselbe besonders bei seinem energischen Sauerstoffbedarf im Zustande des Lufthungers befinden. Die Inspiration kann nur in kleinerer Breite erfolgen, weil bereits ein Teil derselben durch die Blähung verloren gegangen ist, die Expiration ist wegen der oben genannten Umstände erschwert.

In dieser Dyspnoe ständen dem Tier ähnlich wie dem Menschen einige Atemhilfsmuskeln zur Verfügung, von denen bei der Art der Körperbewegung namentlich eine Kategorie imstande wäre, dem Tiere große Dienste zu leisten. Das sind diejenigen Atemhilfsmuskeln, die den Schultergürtel bilden. Wir sehen an dyspnoischen Menschen, daß sie, um ihren Brustkorb bewegen zu können, ihre Arme fixieren und an dem festgestellten Schultergürtel den Thorax in die Höhe heben und wieder sinken lassen. Eine derartige, wenn auch immerhin etwas andere, weil momentweise in Art und Ausdehnung wechselnde Fixation findet auch beim Laufen eines vierbeinigen Tieres statt. Die Vorderbeine, die am Boden fixiert werden, sind, um den Körper vorwärtsbewegen zu können, fest mit dem Schultergürtel verbunden. Ein Teil der Muskeln des Oberschenkels ist an dem Schultergürtel, mit dem der Brustkorb seinerseits verbunden ist, befestigt, so daß eine Bewegung des Vorderbeines, wenn der Unterschenkel fixiert ist, eine Veränderung auch der Rippenstellung hervorbringen muß. Ähnliche, freilich durchsichtigere Verhältnisse finden wir auch beim Vogel, bei dem die Lungen in die sensenblätterförmigen Rippen wie in Nischen eingelagert sind und beim Flug des Vogels, demnach die zwischen ihnen gelagerten Lungen unter wechselnden Druck gesetzt werden. Prinzipiell besteht die Ähnlichkeit der Anordnung darin, daß die Bewegung selbst, die die Ursache für die gesteigerte Atemtätigkeit, namentlich für den Sauerstoffbedarf abgibt, auch ihrerseits dazu beiträgt, eben durch die Muskeltätigkeit selbst, die Ventilation der Lungen, die, wie oben hervorgehoben, erschwert ist, zu besorgen.

Es würde sich also das Bild der ventilierten Lunge so darstellen, daß dieselbe etwas aufgebläht ist und sich in kleineren oder größeren Exkursionen um diese neue, verschobene Mittellage hin- und her bewegt. Daß auf diese Weise eine Erschwerung des kleinen Kreislaufs zustande kommt, ist leicht ersichtlich. Man wird der Tätigkeit des Laufens, namentlich des Schnellaufens, wie es für wildes Kaninchen und Hasen in Betracht kommt, einen Einfluß auf die Erschwerung der Arbeit des rechten Ventrikels nicht absprechen können und sie für die besondere Hypertrophie dieses Muskels verantwortlich machen dürfen. Daß er

im übrigen auch hypertrophiert, geht aus dem oben Gesagten über die Belastung der beiden Kreislaufhälften ohne weiteres hervor.

Von anderen Arten der Bewegung kann der Vogelflug für eine solche Hypertrophie der rechten Kammer in Betracht kommen. Versuche, sie auch bei Vögeln nachzuweisen, gelangen (Grober)⁹⁾. Die Anordnungsverhältnisse der Atem- und der Luftwege bei den Vögeln sind freilich so verschieden, daß man sie nicht ohne weiteres mit denen der Säuger vergleichen kann. Bei Herzuntersuchungen an Vögeln zeigte sich aber, daß zwischen Haus- und wilden Vögeln — es wurden Enten zu diesen Bestimmungen verwendet — die gleichen Unterschiede bezüglich der Herzgröße vorhanden waren, wie sie Bergmann an frei und gezähmt lebenden Säugetieren gefunden hatte. Und zwischen viel fliegenden Vögeln fand sich je nach Art ihres Fluges — Klatschflug mit starker und häufiger Muskelanstrengung bei den wilden Enten und Schwebeflug mit geringerer Muskelleistung bei den Möwen — eine erhebliche Differenz zugunsten des linken Ventrikels bei den ersteren.

Külbs hatte bei seinen Hunden aus äußeren Gründen die Zerteilung und Wägung der Herzen nach der Müllerschen Methode nicht vornehmen können. Es empfahl sich aus anderen Gründen, den Külbs'schen Versuch zu wiederholen. Grober¹⁰⁾ wählte dazu jedoch nicht die Tätigkeit des Göpellaufens, sondern die einfache natürliche Bewegung des Hundes in der Freiheit, während als Kontrolltiere sowohl die übrigen zu Beginn des Versuches getöteten Jungen des gleichen Wurfes, wie namentlich ein anderer Hund desselben Wurfes benutzt wurden, der in möglichster Ruhe gehalten wurde. Es zeigte sich, daß während des Lebens schon orthodiagraphisch ein deutlicher Größenunterschied der beiden Herzen zugunsten desjenigen des Arbeitstieres vorhanden war. Die Wägung bestätigte dann das Resultat, mit der Besonderheit, daß der linke Ventrikel bedeutend mehr gewachsen war, als der rechte.

	Proportionalgewicht, bezogen auf Körpergewicht gleich 1000		
	des Herzens	des linken Ventrikels	des rechten Ventrikels
Arbeitstier . . .	6,20	2,31	1,39
Ruhetier . . .	5,52	1,72	1,31

Hier ist aber von den eigenartigen Verhältnissen des Schnelllaufens wie bei Hasen und wilden Kaninchen nicht die Rede; die erhöhte Arbeit wird wohl besonders vom linken Ventrikel auch geleistet, infolgedessen hypertrophiert dieser Herzteil eben besonders stark.

Nach den angegebenen Untersuchungen kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, daß der Herzmuskel bei Individuen, die erhebliche körperliche Arbeit zu verrichten haben, an Masse zunimmt. Ob das in Abhängigkeit und in direkter Beziehung zu der bei Körperarbeit eintretenden Hypertrophie der Skelettmuskulatur erfolgt, wie Hirsch annimmt, oder ob es auch bei einfacher Arbeit zu einer „patho-

logischen“, d. h. das Maß der Hypertrophie der Skelettmuskulatur übersteigenden Hypertrophie am Herzmuskel kommt, wie Külbs wenigstens an seinen Versuchstieren gezeigt hat, ist noch, was die gewöhnlichen Veränderungen anlangt, unsicher. Die Ursache dieser Hypertrophie ist in der stärkeren Arbeit zu suchen, die das Herz des arbeitenden Körpers zu leisten hat. Im wesentlichen kommen dafür erhöhter Blutdruck, gesteigerte Preßfrequenz und vermehrte Menge des kreisenden Blutes in Betracht. Namentlich die beiden ersten Faktoren bedingen eine Vermehrung des Schlagvolumens und der in der Zeiteinheit zu befördernden Blutmenge. Der gesteigerte Blutdruck kann mit als Folge dieses Umstandes aufgefaßt werden.

Eine weitere und oft ventilerte Frage ist die, wie die Hypertrophie zustande kommt. Daß der normal große, aber schwerer arbeitende Muskel besser mit Blut versorgt wird, resp. mittels der vasomotorischen Reflexe sich mit Blut versorgt, ist nach Analogie aller andern in der Physiologie und Pathologie vorkommenden Kompensations- und Mehrarbeitsvorgänge wohl zu verstehen. Daß die bessere Ernährung als solche keinen Anlaß zum Wachstum der einzelnen Zellen an tätiger Substanz zu bedingen braucht, ist bekannt; wahrscheinlich müssen beide Faktoren — bessere Ernährung und Tätigkeitssteigerung — vorhanden sein, um die Massenzunahme der einzelnen Muskelzelle und so des ganzen Muskels zu bedingen. Die Annahme, daß die stärkere Arbeit des linken Ventrikels mehr Blut in die Coronararterien treibt und so wegen der besseren Ernährung die Hypertrophie dieses Herzteiles bedingt, besitzt an und für sich wegen der anatomischen Verhältnisse nicht viel Wahrscheinlichkeit; außerdem würde sich so nur die Hypertrophie des Ventrikels, nicht der Vorhöfe, die wir von Klappenfehlerherzen her doch auch kennen, erklären. Auch die isolierte Hypertrophie des rechten Ventrikels würde nach dieser Anschauung nicht verständlich sein. Noch eine andere Möglichkeit ist vielleicht heranzuziehen. Es wächst der Gesamtstoffwechsel bei tätigen Individuen nach dem Maße ihrer Muskelarbeit. Das deutet unter anderem auch die bei den Külbs'schen Versuchen erwähnte Hypertrophie der Leber an. Ein gesteigerter Stoffwechsel stellt aber den bedürftigen Organen ganz unabhängig von der Menge des zufließenden Blutes in der Zusammensetzung des Blutes wie in der Menge der vorhandenen Reservestoffe eine größere Menge Nährmaterial zur Verfügung wie der normale Stoffwechsel. Auch in dieser Beziehung kann also der Muskel des tätigen Organismus auf eine reichere Zufuhr rechnen.

Wenn wir noch irgendwelcher Erweiterung unserer Beobachtungen bedürften, so wären es höchstens Bestätigungen der bisher aus Autopsien und experimentell gewonnenen Daten am lebenden Menschen. Wir besitzen nur wenig Herzwägungen von ganz gesunden Menschen, viel weniger etwa Vergleiche zwischen muskeltätigen und muskelkräftigen Individuen und schwächlichen Leuten. Das wäre höchst wünschenswert, läßt sich aber nur bei Auswahl aus einem ganz großen Material durchführen, das am wenigsten dem Kliniker zur Verfügung steht. Die

physikalische Diagnostik erlaubt uns kaum, in einer so schwierigen Frage bindende Schlüsse zu ziehen. Immerhin wäre es dankenswert, wenn an Arbeitern aus Berufskreisen, die sich durch das Maß ihrer körperlichen Arbeit voneinander erheblich unterscheiden, Untersuchungen über diese Punkte angestellt würden. Es kämen dazu etwa Schmiede auf der einen Seite, Schneider oder Maschinenbeaufsichtiger auf der anderen Seite in Betracht. In allen solchen Fällen liegt freilich bei der Kritik der Einwand nahe, daß schon die besondere Eigenart des Körpers, d. h. also wohl auch des Herzens, von vornherein die Wahl des Berufs beeinflußt habe, oder daß doch eine Auslese stattgefunden habe. Dem ließe sich aber durch eine verständige Auswahl der Fälle, durch sorgfältige Anamnese und genaue Untersuchung einer größeren Anzahl von Personen begegnen.

Henschen¹²⁾ hat bei Skidläufern eine auffallend große Anzahl von großen Herzen beobachtet. Er sah noch häufiger nach besonderen Anstrengungen bei diesem Sport Herzdilatationen und gelegentlich auch Versagen des Herzens. Er glaubt, daß vermehrte Arbeit, die einem mäßig dilatierten Herzen zugemutet wird, zur Hypertrophie des Herzmuskels führt, und daß auf diese Weise die bedeutenden Skidläufer häufig ein großes Herz erhalten, das dann leistungsfähiger sein kann, als ein klein gebliebenes, oder nur dilatiertes, nicht hypertrophisches Herz. Es ist ja bekannt, daß auch nach anderen Sportübungen, z. B. beim Bergsteigen, eine Herzdilatation zustande kommt. Henschen nimmt an, daß nur dann keine Schädigung durch die Dilatation bewirkt wird, wenn sie nicht zu schnell und zu hochgradig erfolgt, und wenn der Körper gut ernährt wird. Ist das der Fall, so entwickelt sich seiner Anschauung nach aus der Dilatation die erwünschte Hypertrophie.

Ähnliche Feststellungen mit noch genauerer Methode erhoben zu haben, ist das Verdienst der Moritzschen Schule. Mit Hilfe der ausgezeichneten Orthodiagraphen ihres Lehrers hat Dietlen die Normalwerte für den Flächeninhalt in Kubikzentimetern des Orthodiagramms des Herzens an gesunden Personen gewonnen und Schieffer²¹⁾ hat im Anschluß daran gezeigt, wie bei körperlich tätigen Leuten das Herz durchschnittlich größer ist, als bei solchen, die einer ruhigeren Lebensweise zuneigen. Er konnte weiter an Soldaten, die er längere Zeit hindurch beobachtete, bemerken, wie im Laufe der Dienstzeit eine deutliche Hypertrophie des Herzens eintrat, ohne daß etwa Herzbeschwerden oder Kreislaufstörungen vorhanden waren. Namentlich trat das bei solchen jungen Leuten hervor, die als Radfahrer verwendet wurden. Das lenkte die Aufmerksamkeit Schieffers auch auf diesen Sport, und wie Henschen bei Skidläufern, konnte er, nur mit genauerer Methodik, auch bei Radfahrern eine deutliche Vergrößerung des Herzschatens ausmessen, der mit der Dauer des Sportbetriebes zunahm. Naturgemäß gibt die Größe der Herzsilhouette keinen direkten Wertmesser für eine angenommene Hypertrophie ab, da ja auch die einfache Dilatation des Hohl Muskels einen vergrößerten Schatten auf dem Leuchtschirm erzeugen kann. Doch ließ sich aus den übrigen Beobachtungen der

Schluß ziehen, daß es gewachsene, keine dilatierten Herzen waren, die die Radfahrer besaßen.

Ähnliche, wenn auch nicht ganz so prägnante Resultate sind gelegentlich der in den letzten Jahren ausgeführten Distanzmärsche gewonnen worden. Auch bei Ruderern hat man davon gesprochen, doch sind genaue Messungen nicht bekannt. Das Radfahrerherz ist insofern interessant, als es sich bei dieser Sportübung im wesentlichen um die Betätigung nur einer bestimmten Muskelgruppe handelt. Trotzdem aber wird die Arbeit des Herzens so gesteigert, daß es zur Hypertrophie kommt.

Es bedarf schließlich noch der Erörterung, ob diese Hypertrophie des Herzens eine pathologische oder physiologische Erscheinung darstellt. Ich möchte durchaus im Gegensatz zu E. Albrecht¹⁾ und u. a. mit Stadler²³⁾ für die letztere Auffassung eintreten. Es handelt sich zweifellos um einen Anpassungsvorgang an veränderte Verhältnisse, die nicht einmal ihrerseits als krankhaft bezeichnet werden können, wenn wir bedenken, welche Rolle körperliche Tätigkeit noch bei unseren Vorfahren vor wenigen Jahrhunderten und noch mehr vor Jahrtausenden gespielt hat. Mit gleichem Recht könnten wir von unseren „pathologisch“ kleinen Gegenwartsherzen sprechen. Daß aber ein Organismus sich auf größere Leistungen, namentlich wenn es solche so großer Organgruppen sind, wie hier, einrichtet, kann nimmermehr als pathologisch angesehen werden. Auch daß diese Hypertrophie in den meisten Fällen aus einer Dilatation, einer Ermüdung, also wohl einer Insuffizienz, d. h. Erkrankung hervorgeht, läßt nicht die Berechtigung zu, an eine Erkrankung auch bei der Hypertrophie zu denken. Daß es sich bei Vergrößerung der Muskelzellen im hypertrophischen Herzen um eine Erkrankung des Protoplasmas, um eine beginnende Degeneration handelt, wie Albrecht will, ist durch keine histologischen Befunde bestätigt worden. Es ist wahrscheinlich, daß die von ihm gesehenen und beschriebenen Zellbilder auf die Benutzung andersartig erkrankten Materials zu beziehen sind (Myokardentzündungen, Nephritikerherzen).

Es handelt sich hier vielmehr um eine der Variationserscheinungen, die als Anpassungen an bestimmte äußere und innere Anforderungen in der Entstehung und Entwicklung der Arten — und so gelangen wir zu dem Ausgangspunkte unserer Betrachtungen zurück — eine bedeutende und bekannte Rolle spielen. Meist sind diese Variationen so gering, daß wir sie nicht wahrnehmen können; wir haben am Menschen, zumal am lebenden Menschen wenig Gelegenheit, solche Anpassungserscheinungen sich entwickeln zu sehen. Deshalb sind wir gewohnt, vieles als Variation der Art zu betrachten und eine Auslese zu postulieren, was vielleicht in Wirklichkeit — und so verhält es sich mit der Herzhypertrophie bei körperlicher Anstrengung — eine Anpassung des Individuums darstellt.

III. Die Indikationen der Karlsbader Kur bei den Erkrankungen der Leber und der Gallenwege.

Von

S. Lang-Karlsbad.

Literatur.

1. Abeles, M., Über Cholelithiasis. Wiener klin. Wochenschr. 1889. Nr. 2—4.
 2. Cohnheim, O., Beobachtungen über Magenverdauung. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 2581.
 3. — und Dreyfus, G., Zur Physiologie und Pathologie der Magenverdauung. Zeitschr. f. phys. Chem. 58. 1908. S. 50.
 4. Eppinger, H., Zur Pathogenese des Icterus catarrhalis. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 14.
 5. Fischler, F., Über die Wichtigkeit der Urobilinurie für die Diagnose von Leberaffektionen. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1321.
 6. — Zur Urobilinfrage. Zeitschr. f. physiol. Chem. 47. 1906. S. 336.
 7. — Eine weitere kurze Mitteilung zur Urobilinfrage. Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. 1906. S. 419.
 8. — Über experimentell erzeugte Lebereirrhose. Arch. f. klin. Med. 93. 1908. S. 427.
 9. Klapp, R., Über Bauchfellresorption. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chir. 10. S. 254.
 10. — Über parenchymatöse Resorption. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47. 1902. S. 86.
 11. Kretz, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft 1904.
 12. Leichtenstern, Die Gallensteinkrankheit. Handbuch der Therapie von Penzoldt und Stintzing.
 13. Pflüger, E., Über Wärme und Oxydation der lebendigen Materie. Pflügers Arch. 18. 1878. S. 247.
 14. Tobler, L., Über Eiweißverdauung im Magen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. 1905. S. 185.
 15. Voit, F., Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie. München 1895.
 16. Winternitz, H., Klinisches Jahrbuch von Flüge und Mering. 7, 1899. S. 299.
-

Wenn hier aus der großen Anzahl der Indikationen für die Karlsbader Kur eine besondere Gruppe von Erkrankungen zur genaueren Besprechung ausgewählt wurde, so geschah es nicht nur deshalb, weil

diese Gruppe die numerisch stärkste unter denselben darstellt, sondern auch weil die Erfolge der Balneotherapie bei diesen Erkrankungsformen besonders befriedigende sind und die Summe der hier gesammelten klinischen Erfahrungen die Skizzierung eines übersichtlichen Bildes gestattet.

Sobald wir jedoch darangehen, die zahlreichen, durch vielfache Beobachtungen und Erfahrungen gesicherten Tatsachen mit kritisch-wissenschaftlicher Sonde zu untersuchen, den verschlungenen Pfaden von Ursache und Wirkung nachzuspüren, tritt uns jene große Lücke entgegen, die überall dort klafft, wo einerseits pathologische Vorgänge ohne festgefügt physiologischen Unterbau einer Erklärung harren, andererseits der Ablauf und die Beeinflussung der pathologischen Prozesse weder direkt beobachtet noch auch unserer bisherigen Versuchstechnik in einwandfreier Weise zugänglich gemacht werden können. Ist so von einer Aufklärung der Leberfunktion, die wir heute nur zum allerkleinsten Teile übersehen, auch für das Verständnis der Pathologie der uns hier beschäftigenden Zustände das meiste noch zu erhoffen, so führt uns der Versuch einer wissenschaftlichen Erklärung der Mineralwasserwirkung vollends in ein Labyrinth ungelöster Fragen. Die großen Hoffnungen, welche die physikalisch-chemische Betrachtungsweise für die Erklärung balneologischer Probleme erweckte, haben sich ungeachtet reger Arbeit auf diesem Gebiete bisher nicht erfüllt. Dennoch haben wir von dieser Seite gewiß manche Aufklärungen zu erwarten, sobald Physiologie und Pharmakologie uns ausreichend über die Wirkungen der Ionen nach Qualität und Quantität, ihrer Kombinationen in Geweben und Körperflüssigkeiten, ihre Beziehungen zu den Eiweißkörpern und Fermenten belehren. Für unsere Ausführungen, welche sich ein praktisches Ziel gesetzt haben, soll zunächst ein empirischer Standpunkt maßgebend sein.

Von diesem ausgehend wollen wir die Faktoren betrachten, welche uns in Karlsbad zur Beeinflussung der Lebertätigkeit zur Verfügung stehen. Diese sind: 1. die Trinkkur, 2. die Applikation der Moor-kompressen, 3. die Anwendung von Bädern.

1. Zur Durchführung der Trinkkur stehen 12 Quellen zur Verfügung, deren Temperatur von 30 bis 73° C schwankt. Der Vollständigkeit halber seien dieselben hier einzeln angeführt, sowie als Paradigma die chemische Analyse des Sprudels und deren noch wenig verbreitete Umrechnung in physikalisch-chemischer Ausdrucksweise angeschlossen:

Sprudel	73,0° C	Mühlbrunn	47,7° C
Franz Josefquelle	60,0° „	Kaiserbrunn	44,2° „
Bernardsbrunn	56,0° „	Marktbrunn	45,8° „
Neubrunn	57,7° „	Elisabethquelle	30,7° „
Felsenquelle	50,4° „	Kaiser Karlquelle	30,8° „
Schloßbrunn	47,7° „	Spitalquelle	34,8° „

In 1000 Teilen Sprudel sind enthalten:

Schwefelsaures Kalium	0,221	Kohlensaures Strontium	0,0003
Schwefelsaures Natrium	2,3647	Kohlensaures Magnesium	0,1687
Chlornatrium	1,0316	Kohlensaures Mangan	0,0003
Fluornatrium	0,0049	Kohlensaures Eisen	0,0033
Borsaures Natrium	0,0039	Aluminiumoxyd	0,0002
Kohlensaures Natrium	1,2814	Kieselsäureanhydrid	0,0725
Kohlensaures Lithium	0,0138	Kohlensäure halb gebunden	0,7749
Phosphorsaures Calcium	0,0004	Kohlensäure frei	0,5064
Kohlensaures Calcium	0,3314	Summe der festen Bestandteile	5,4984

Kationen	Gramm	Millimol	Milligramm Äquivalent
K-Ion	0,099	2,535	2,535
Na-Ion	1,733	75,21	75,21
Ca-Ion	0,132	3,318	6,64
Li-Ion	0,00261	0,371	0,371
Sr-Ion	0,00017	0,002	0,004
Mg-Ion	0,0487	2,000	4,000
Ferro-Ion	0,00162	0,029	0,057
Mn-Ion	0,00015	0,003	0,005
Al-Ion	0,0001	0,004	0,012
Anionen			
SO ₃ -Ion	1,7208	17,914	35,828
Cl-Ion	0,6256	17,647	17,647
Fl-Ion	0,0022	1,116	0,116
Hydrophosphat-Ion	0,00027	0,006	0,012
Hydrocarbonat-Ion	2,1463	35,179	35,179
Meta-Borsäure-Ion	0,00340	0,077	—
Meta-Kieselsäure	0,0941	1,200	—
CO ₂ frei	0,5064	11,510	11,510

$$\Delta = 0,307^{\circ}$$

Elektrische Leitfähigkeit bei 45,4 C = 0,01062.

Über die Wirkung der Quellen soll bei den einzelnen hier zu besprechenden Krankheiten näheres ausgeführt werden. *)

2. Bei den verschiedensten Formen der Lebererkrankungen wird seit langem, nicht nur in Kurorten, die Applikation heißer Umschläge geübt. Die hier zur Verwendung kommenden Moorumschläge stellen eine besonders geeignete und wirksame Form derselben dar, weil die Beschaffenheit (Konsistenz usw.) der verwendeten Moor-Wasserdampfmischung ein längeres Andauern höherer Wärmegrade (ca. 60°) ermöglicht und gewiß auch das große Gewicht des Umschlages eine ausgiebige Tiefenwirkung gestattet. Daß dabei die spezielle Zusammensetzung des Moores in irgendeiner Weise eine Rolle spielt, ist nicht wahrscheinlich, wenn auch immerhin dem chemischen Hautreiz eine gewisse Bedeutung zukommen mag; hingegen scheint die feuchte Form der hierbei zur Anwendung kommenden Wärme wohlthätig empfunden zu werden.

*) Dabei soll von einer eingehenden pharmakologischen Analyse der Quellenbestandteile als zu weit fñhrend abgesehen werden.

Die andauernde, tief in die Gewebe eindringende Wärme führt zu einer starken Hyperämie (Klapp*) der betreffenden Organe; infolge des nun mächtig geförderten Blutzufusses und der damit Hand in Hand gehenden lokalen Temperatursteigerung, die ihrerseits zu einem beschleunigten Ablauf der chemischen Umsetzungen führt, kommt es zu einer Steigerung des Stoffwechsels (Pflüger,¹³) Winternitz¹⁶) u. a.) in der Weise, daß nach einem anfänglich gesteigerten Zerfall N-freier Substanz (Voit¹⁵) auch ein Zerfall von N-haltigem Materiale erfolgt, der besonders rasch in pathologischen Fällen zu einer Einschmelzung von neugebildetem Gewebsmaterial und von Entzündungsprodukten führt. Bedenkt man, daß unter ebendenselben Verhältnissen gleichzeitig eine gesteigerte Resorption erfolgt (Klapp**), daß durch den gleichzeitigen Gebrauch der Trinkkur eine mächtige Anregung der Diurese stattfindet, die den Organismus befähigt, sich der gebildeten Stoffwechselschlacken rasch zu entledigen, so wird man gewiß nicht geneigt sein, die Bedeutung des Moorumschlages als wichtigen Kurbehelf zu unterschätzen. Dazu kommt noch, daß bei Vorhandensein florider infektiöser Prozesse (Cholecystitis) die durch den Moorumschlag erzeugte „Stauung“ alle jene günstigen Effekte für das Erlöschen der Infektion oder für die Abschwächung virulenter Keime im Gefolge haben kann, wie sie von Bier für die Behandlung lokaler Infektionsprozesse ins Treffen geführt worden sind.

3. In unkomplizierten Fällen wird hier nur eine Gattung von Bädern, das lauwarne Sprudelbad, angewandt, welches die Bedeutung eines schwachen Soolbades besitzt. In den gewöhnlich zur Anwendung kommenden Temperaturen haben sie wohl keine direkte Beeinflussung des Stoffwechsels zur Folge und erfahren nur in jenen Fällen häufigere Anwendung, in denen die Hautpflege und besonders der lästige Pruritus bei Icterus eine besondere Beachtung erheischt.

Daß der Nutzen von Bädern bei Leberkranken jedoch nicht unterschätzt werden darf, selbst wenn man die Wirkung dieser Sprudelbäder denen eines indifferenten Bades gleichstellt, lehren auch die Erfahrungen von F. H. Hoffmann, der „das laue Bad für den Leberkranken ebenso hoch einschätzt, wie für den Nierenkranken, und es für eine dauernd notwendige Lebensgewohnheit in solchen Fällen erklärt.“

Die Indikationen für den Gebrauch der Karlsbader Kur innerhalb der hier zur Besprechung gelangenden Gruppe sind nun folgende: 1. die Leberschwellung, 2. die Lebercirrhose, 3. der katarrhalische Icterus, 4. die Gallensteinkrankheit.

*) Daß lokal applizierte Wärme sicher zu Hyperämie tiefer gelegener Organe führen kann, hat Klapp⁹) dadurch erwiesen, daß er bei Tieren, die unmittelbar nach Applikation eines lokalen Heißluftbades laparotomiert wurden, eine starke Hyperämie des Peritoneums feststellen konnte.

**) Wurden Milchzuckerlösungen Tieren subcutan oder intraperitoneal beigebracht, so konnte durch Applikation von Wärme auf die Stelle der Einverleibung eine beschleunigte Resorption durch die schneller als in Kontrollexperimenten erfolgte Ausscheidung des Milchzuckers durch den Harn nachgewiesen werden.

1. Die Leberschwellung.

In allen Fällen, in denen klinisch eine Lebervergrößerung festgestellt werden kann, wo es zu einer Blutüberfüllung in den Abdominalorganen gekommen ist, erweist sich die Karlsbader Kur beinahe als ein spezifisches Heilmittel. Die pathologischen Prozesse, die dieser Vergrößerung zugrunde liegen, können verschiedener Art sein, die Fettleber bei Fettleibigen, bei Potatoren, letztere kombiniert mit Stauungsleber, die Leberhyperämien verschiedenen Ursprunges, die Lebervergrößerungen nach Malaria und tropischen Krankheiten, beginnende Indurationen bis zum Übergange in die Anfangsstadien der echten Lebercirrhose; eine scharfe Grenze läßt sich oft hier nicht ziehen.

Die besten Erfolge sieht man in jenen Fällen von Lebervergrößerung, die sich bei gewohnheitsmäßigen Schlemmern entwickeln, bei Leuten, welche den Freuden der Tafel allzusehr ergeben sind, dabei wenig Bewegung machen, oder angestrengt geistig arbeiten; gewöhnlich spielt in dieser Gruppe auch der Einfluß des Alkohols keine unerhebliche Rolle; auch bei den ausgeprägten Formen der Säuerleber, solange sie nicht zu tiefergreifenden cirrhotischen Veränderungen geführt haben, sieht man in der Regel auffallende Besserung. Letztere ist eine subjektive und objektive. Die Beschwerden der Patienten (Gefühl von Spannung und Völle im Leibe, Unmöglichkeit, auf der rechten Seite zu liegen, häufig auch Schmerzen in der Lebergegend, Obstipation, Kopfschmerzen, leichte Ermüdbarkeit, Kurzatmigkeit, Hämorrhoidalzustände) verschwinden im Laufe der Kurbehandlung und machen einem Gefühle des Wohlbehagens und der Erleichterung Platz. Die träge Darmfunktion beginnt sich zu heben, Magenbeschwerden verschiedener Art legen sich und objektiv läßt sich oft schon nach 2—3 Wochen eine Volumabnahme der Leber konstatieren. Dieselbe variiert je nach dem Grade der anfangs vorhandenen Schwellung und häufig genug erreicht die Leber am Ende der Kur ihre normale Größe oder ist höchstens bei tiefer Inspiration noch eben tastbar. Vorher läßt sich in vielen Fällen eine deutliche Konsistenzveränderung nachweisen; anfangs derbe, druckempfindliche Lebern mit scharfem Rande werden weich, glatt und unempfindlich. Ein weiteres objektives Zeichen der Besserung liefert die Harnuntersuchung. In einer großen Anzahl von Fällen, in denen ich palpatorisch eine Lebervergrößerung nachweisen konnte, fand ich eine mehr oder weniger ausgesprochene Urobilinurie, unabhängig von den Konzentrationsverhältnissen des Harns. Diese verringert sich im Laufe der Kur, um dann fast ausnahmslos zu verschwinden. Es scheint mir erwähnenswert, daß selbst in vielen Fällen, welche wegen anderer in den Vordergrund tretender Erscheinungen den Kurort aufsuchten und bei denen bei der ersten Untersuchung aus irgendwelchen Gründen (starke Fettleibigkeit, straffe Bauchdecken) eine Leberveränderung nicht nachgewiesen werden konnte, durch den Urobilingehalt des Harns die Aufmerksamkeit auf die Leber gelenkt und bei günstigen Untersuchungsverhältnissen auch tatsächlich ein positiver Palpationsbefund erhoben werden konnte.

Ohne auf die noch nicht genügend geklärte Frage der Urobilinurie des Näheren einzugehen, sei darauf hingewiesen, daß in neuester Zeit Fischler⁵⁾ ganz ähnliche Beobachtungen veröffentlicht hat und nicht abgeneigt ist — entgegen der bisherigen allgemeinen Auffassung — in der Leber selbst eine Produktion von Urobilin anzunehmen.

Solche Fälle sind sehr geeignet, die Auffassung dieses Autors zu stützen, daß die Urobilinurie bisweilen ein Ausdruck einer Funktionsstörung der Leber sein kann.

Vorläufig reichen die vorhandenen Tatsachen aber nicht hin, diese Annahme einer funktionellen Leberstörung anders zu deuten, als Fischler^{7, 8)} selbst es durch seine Tierexperimente wahrscheinlich gemacht hat, daß nämlich die krankhaft veränderte Leber nicht imstande sei, den vom Darm kommenden Urobilinstrom aufzuhalten.*)

In einer anderen kleinen Gruppe von Fällen läßt sich die günstige Wirkung der Karlsbader Kur unabhängig vom Tastbefunde an einem anderen, der Harnuntersuchung entstammenden Symptom augenfällig demonstrieren. Ich meine jene eben nicht zahlreichen Fälle von Leberschwellung, welche mit Glykosurie einhergehen; dieselben betreffen meist Männer in mittleren Lebensjahren, welche reichlich essen und trinken, dementsprechend häufig sehr gut genährt sind. Ihre Glykosurie zeichnet sich dadurch aus, daß sie leichten Charakter trägt, wenn auch manchmal ein großer Zuckerprozentatz zur Beobachtung gelangt. Die Fälle zeigen unter der Einwirkung der Karlsbader Kur nicht nur eine rasche Abnahme der Zuckerausscheidung, welche gewiß nicht allein als Reaktion auf die restringierte Diät aufzufassen ist, sondern sie erreichen hier — und das sehe ich als besonders beweisend an — eine ausnehmend gute Toleranz. Unter vielen solchen Fällen sei als besonders lehrreich der folgende kurz angeführt:

Herr L., 38 Jahre alt, Weinhändler; 3 Wochen vor Karlsbad wurde Zucker gefunden; wieviel, weiß der Patient nicht anzugeben. Nach Mitteilung des Hausarztes betrug in der letzten Zeit der Zuckergehalt 2—3 Proz. und konnte trotz strenger, vom Patienten gewissenhaft eingehaltener Diät, nicht zum Schwinden gebracht werden; bei der Untersuchung zeigte sich die Leber vergrößert, überragte zwei Querfinger den Rippenrand, ist von harter Konsistenz. Sonstiger Organbefund ohne Belang. Potus in reichem Maße zugestanden. Nach drei Tagen strenger Diät und einer Kohlehydrataufnahme von 25 g (enthalten in 100 g des verordneten Kleberbrot) deutliche, quantitativ unbestimmbare Spuren Zucker, Urobilin in mäßiger Menge. Bei weiterer Durchführung der Kur und Toleranzprüfungen ergab sich dann schließlich völlige Zuckergefreiheit bei einer Zufuhr von zirka 200 g Weißbrot. Während also zu Hause bei strenger Diät der Zucker nicht einmal zum Schwinden gebracht werden konnte, wurde nach drei-

*) Interessanterweise habe ich bei jenen akuten und subakuten Leberschwellungen, wie sie im Verlaufe der Cholelithiasis als Ausdruck der entzündlichen Veränderungen im Gallensysteme vorkommen, niemals Urobilin gefunden.

wöchentlicher Kur sogar nach Zufuhr von 200 g Brot kein Zucker ausgeschieden.*)

2. Die Lebercirrhose.

Die günstigsten Erfolge weisen jene Fälle von Lebercirrhose auf, welche in dem Vorstadium zur Behandlung kommen, bevor noch ausgeprägte Stauungserscheinungen vorhanden sind, also in einem Stadium, das jenem von den Franzosen Précirrhose hépatique genannten ähnelt, wo neben dem Milztumor noch eine geringe Leberschwellung nachweisbar ist.

Diese Fälle sind, wie schon oben ausgeführt wurde, klinisch von den vorher genannten nur schwer abtrennbar. Die subjektiven Beschwerden, Obstipation, Meteorismus, Hyperacidität, Appetitlosigkeit bessern sich, die nicht selten sehr heruntergekommenen Patienten erfahren eine weitgehende Aufbesserung ihres Ernährungszustandes, das Körpergewicht nimmt zu. Die ausgeprägten Formen der Cirrhose finden wohl auch eine Linderung der Beschwerden, die Stauungserscheinungen werden günstig beeinflußt, die Darmtätigkeit reguliert und das allgemeine Befinden gehoben, jedoch tritt dies nicht so auffallend in die Erscheinung, wie in den Anfangsstadien.

Vergleicht man die Wirkung bei den Initialformen mit jenen bei den ausgeprägten Krankheitsformen, so hat man den Eindruck, als ob bei den ersteren die Kur einer ätiologischen, bei den letzteren einer symptomatischen Indikation entspräche.

Der Befund von Urobilin, der bei den Leberschwellungen nur in einer Anzahl von Fällen zu erheben ist, gehört hier — wie ich übereinstimmend mit Fischler hervorheben kann — zu den konstanten Symptomen der Erkrankung. Bei aller Vorsicht, die man in der Deutung der Genese des Urobilins im allgemeinen und bei der Lebercirrhose im speziellen walten lassen muß — ist ja die Ätiologie dieser Krankheit keineswegs sichergestellt und die pathologische Anatomie derselben hat erst jüngst durch Kretz¹¹⁾ eine gründliche Revision erfahren — dürfen wir doch in der Urobilinurie mit großer Wahrscheinlichkeit ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel erblicken.¹⁾

Die Wirkungsweise der Karlsbader Kur bei den bisher besprochenen Erkrankungen.

Versucht man, die eben besprochene Wirkung der Karlsbader Kur im einzelnen zu erklären, so kann man bei dem heutigen Stande der Kenntnisse nicht über die traditionelle, allerdings durch vielfache Erfahrung erhärtete Erklärung hinauskommen, deren Angelpunkt in einer

*) Fälle der beschriebenen Art beanspruchen auch für die Lehre von Diabetes eine besondere Beachtung.

**) In neuen Versuchen ist es Fischler⁸⁾ gelungen, bei Hunden (durch wechselnde Vergiftung mit Phosphor und Amylalkohol) Lebercirrhose und Urobilinurie zu erzeugen.

Erleichterung des Pfortaderkreislaufes besteht. Durch die Regulierung der Darmtätigkeit, durch die Befreiung des Darmes von Gasen, die ihrerseits zu einer Erschwerung der Zirkulation in den Darmgefäßen, vielleicht auch zu nicht gleichgiltigen Spannungsveränderungen des Peritoneums führen können, wird einerseits eine regere Zirkulation in den venösen und arteriellen Gebieten des Darmes und seiner Nachbarorgane angeregt, andererseits eine rasche Abfuhr des Blutes aus den Wurzeln der Pfortader ermöglicht, die wieder zu einer besseren Blutversorgung und Durchströmung der Leber führen muß. Auch die günstige Beeinflussung der von seiten des Magens meist vorhandenen Komplikationen spielt gewiß keine untergeordnete Rolle; Hyperacidität in ihren verschiedenen Formen, atonisch-katarrhalische Zustände des Magens in allen Abstufungen, namentlich bei den auf Alkoholgenuß beruhenden Lebererkrankungen bilden in gleicher Weise eine Quelle größerer Beschwerden für die Patienten, wie ein geeignetes Substrat für die günstige Wirkung der Kurbehandlung. Bei der engen Verknüpfung der einzelnen Magen- und Darmabschnitte durch eine Fülle heute noch völlig unübersehbarer, die Drüsenfunktion und Blutzirkulation in zweckmäßiger Weise beherrschender Reflexe, deren normaler Ablauf durch das Versagen eines einzigen Gliedes in der Kette der Vorgänge gestört werden kann, darf man gewiß in der Wiederherstellung normaler Saftsekretion im Magen, in der Beseitigung katarrhalischer Zustände im Magen- und Darmkanale, also im wieder normal gewordenen Ablaufe des Verdauungsprozesses nicht nur eine subjektive Befreiung von unangenehmen Komplikationen, sondern auch die Anbahnung gestörter Reflexbeziehungen sehen, deren wiederhergestelltes Spiel für die wichtigste Drüse des Stoffwechsels nicht ohne Rückwirkung bleiben kann. Von vielen solchen Untersuchungen, die wir hauptsächlich Pawlow und seiner Schule verdanken, seien hier nur die Beobachtungen Cohnheims²⁾ und Toblers¹⁴⁾ angeführt. Diese Autoren konnten an Hunden, denen eine hohe Duodenalfistel angelegt war, den Beweis erbringen, daß die Magenverdauung und Magenentleerung nach Fleischfütterung nur dann in normaler Weise vor sich geht, wenn man von Zeit zu Zeit in das untere Duodenum Salzsäure oder die aus der Fistel entleerten Verdauungsprodukte (Albumosen und Peptone) einspritzt. Nach jeder solchen Einspritzung erfolgt durch Auslösung eines Reflexes ein Pylorus-schluß und nach einigen Sekunden beginnt Pankreasaft und Galle (letztere hauptsächlich nach Einspritzung von Albumosen) sehr reichlich zu fließen. Wird diese Einspritzung unterlassen, so wird der Mageninhalt viel zu schnell mit vielen Resten unverdauten Fleisches ausgestoßen, und die Sekretion von Galle und Pankreasaft ist unregelmäßig. An denselben Tieren konnte Cohnheim auch beobachten, daß eine Verzögerung der Magenentleerung erfolgt, wenn Störungen im Darne vorhanden waren.*) Solche Versuche, denen sich eine Anzahl ähnlicher

*) Bei Fortführung dieser Experimente haben O. Cohnheim und G. Dreyfus³⁾ die interessante Tatsache feststellen können, daß bei Hunden durch Ein-

an die Seite setzen ließe, sind sehr geeignet, die hervorragende Wichtigkeit scheinbar nebensächlicher Komplikationen ins rechte Licht zu setzen und werden uns davor bewahren, die durch das Karlsbader Wasser erzielte Besserung der Magen- und Darmfunktion in ihrer Einwirkung auf die Leber zu unterschätzen.

Zu all diesen Einflüssen gesellt sich dann noch die allgemeine Wirkung der Kur, in erster Reihe jene auf den Stoffwechsel, dessen Ablauf im Sinne einer gewissen Beschleunigung und Anregung neuere Versuche von Löwy und Salomon wahrscheinlich gemacht haben (daß in eine solche Anregung ein am Stoffwechsel so intensiv teilnehmendes Organ, wie die Leber, in hervorragender Weise einbezogen wird, kann wohl als wahrscheinlich gelten), ferner die ausgiebige Durchspülung der Gewebe mit einem leicht hypotonischen Wasser und die dadurch bewirkte rasche Entfernung der Stoffwechselendprodukte unter gleichzeitig angeregter Diurese.

Ob neben diesen mehr mittelbaren Einflüssen nicht auch eine unmittelbare Einwirkung auf die Leberzelle stattfinden kann, ist ebenso schwer zu begründen wie von vornherein von der Hand zu weisen. Erwägt man, daß bei dem dichten Anschlusse der Leber an das Resorptionsorgan die durch Aufnahme größerer Mengen salzhaltiger Flüssigkeit herbeigeführten, wenn auch nur ganz vorübergehenden Schwankungen der Blutkonzentration zum großen Teile wohl erst jenseits der Leber ihre osmotische Regulation erfahren, so kann man sehr wohl zur Vorstellung gelangen, daß sowohl der Einfluß der Blutverdünnung, als auch die Zufuhr der Salze in einer die Zellen direkt tangierenden Weise zur Geltung kommt. Allerdings ist es zurzeit nicht möglich, irgendwelche wissenschaftlich begründete Vorstellung darüber zu äußern.

Als wichtiges Unterstützungsmittel der Gesamtwirkung der Trinkkur kommt dann noch der früher geschilderte Einfluß der heißen Moorumschläge, der warmen Bäder und das Gesamtmilieu der Kur in Betracht.

3. Icterus catarrhalis.

Es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß der Icterus catarrhalis in seinem Verlaufe durch den Gebrauch der Karlsbader Thermen günstig beeinflusst wird. Die großen Differenzen, die im zeitlichen Ablaufe auch hier zur Beobachtung gelangen, mögen doch wohl zum größten Teile in der verschiedenen Ätiologie der Erkrankung begründet sein. Denn die Diagnose Icterus catarrhalis stützt sich ja mehr auf den Ausschluß aller anderen zu Ikterus führenden Ursachen als auf einen jedesmal sicher nachweisbaren diagnostischen Befund. An diesem Mangel in der

spritzung einer 4proz. Magnesiumsulfatlösung in den Dünndarm Verlangsamung der Magenentleerung mit Hypersekretion und Hyperacidität, durch Einspritzung einer 4proz. Chlornatriumlösung dieselbe Motilitätsstörung mit Hyposekretion und Hypacidität hervorgerufen werden kann.

Kenntnis der Ätiologie muß naturgemäß auch ein Erklärungsversuch der Mineralwasserwirkung leiden. In den hier zur Beobachtung gelangenden Fällen ließen sich anamnestisch fast ausnahmslos schwere vorangegangene Diätfehler eruieren, ohne daß ich den Zusammenhang mit diesen als bestimmt hinstellen möchte. Als Hauptsymptom treten dann neben dem Icterus die katarrhalischen Erscheinungen seitens des Magens und Darmes in den Vordergrund, welche ein so günstiges Objekt für die Kurbehandlung abgeben. Daß letztere gerade immer die Auflösung oder Ausschwemmung des bekannten Schleimpfropfes an der Vaterschen Papille zur Folge hat, möchte ich nicht mit Sicherheit behaupten. Zugegeben, daß in manchen Fällen dieser vielfach supponierte Schleimpfropf als Produkt des katarrhalischen Zustandes auch wirklich vorhanden ist, wäre im Zusammenhange mit gastrischen Störungen auch eine andere, mehr funktionelle Ursache des Icterus denkbar, die durch den Gebrauch des Karlsbader Brunnens behoben würde. Wie schon früher auseinandergesetzt, hängt der Abfluß der Galle in den Darm von Reflexen ab, welche vom Magen und Darm ausgehen und deren Auslösung im engen Konnex mit den Produkten einer normalen Magenverdauung erfolgt. Es wäre nun immerhin denkbar, daß der Abfluß von Galle durch Verschuß des Sphincter choledochi so lange gehemmt bliebe, als infolge der gestörten Magenfunktion nicht jene, die reflektorische Sphincterenöffnung auslösende Berührung der Duodenalschleimhaut mit den normalen Verdauungsprodukten ermöglicht wird.

Wie wenig aussichtsvoll es übrigens ist, allgemein giltige Ursachen für das Krankheitsbild des katarrhalischen Icterus aufzustellen, lehrt eine erst jüngst veröffentlichte Beobachtung Eppingers,⁴⁾ der in einem als Icterus catarrhalis diagnostizierten Falle mikroskopisch (Tod durch Selbstmord) eine Verlegung der Vaterschen Papille durch Wucherung des lymphadenoiden Gewebes im Ductus choledochus fand.

Jedenfalls wird eine Kurbehandlung auch hier strenge zu individualisieren haben. In vielen Fällen erweisen sich hier große Klysmen mit Karlsbader Wasser (entsprechend temperiert), die solange als möglich zurückgehalten werden sollen, recht wirksam.

Außer der direkten Beeinflussung der katarrhalischen Magendarmzustände erwartet man von der Karlsbader Kur beim katarrhalischen Icterus auch eine günstige Wirkung auf die Vorgänge in den Gallencapillaren. Die hierbei beteiligten Faktoren sollen im Zusammenhange im nächsten Kapitel erörtert werden.

4. Die Gallensteinkrankheit.

Von alters her stellt diese Erkrankung das eigentliche Feld der Karlsbader Kurbehandlung dar. Die Zahl der Karlsbad aufsuchenden Gallensteinkranken wächst in ungleich höherem Maße, als es dem Anwachsen der Frequenzziffer entspricht. Während Kehr im Jahre 1900

die Zahl der gallensteinkranken Patienten in Karlsbad auf 4000 (was wahrscheinlich auch für diese Zeit schon zu niedrig gegriffen ist) schätzt, rechnet Ritter im Jahre 1907 mit 15 000, das ist ein Viertel der Gesamtfrequenz.

Als indiziert für den Kurgebrauch gelten im allgemeinen jene Fälle, welche nicht einer chirurgischen Behandlung zuzuweisen sind. Daraus ergibt sich die Frage, welche Fälle sind einer chirurgischen Behandlung zu überweisen? Diese früher heftig umstrittene und auch jetzt noch nicht völlig befriedigend geklärte Frage hat durch die Erfahrungen der Chirurgen eine breitere Grundlage erhalten, auf der eine Diskussion zwischen Internisten und Chirurgen sich aussichtsreicher gestalten kann. Freilich sind in Anbetracht der völlig verschiedenen Verlaufsweise eines jeden einzelnen Gallensteinfalles, der Verschiedenheit der Komplikationen, der Individualität, der sozialen Stellung usw. die Schwierigkeiten für die Aufstellung von allgemeingültigen Regeln fast unüberwindlich. Unter Berücksichtigung dieser Schwierigkeiten dürfte es wohl keinem Widerspruche begegnen, wenn man als absolute Indikation für die Operation das Empyem der Gallenblase, den chronischen irreparablen Verschuß des Choledochus und von Fall zu Fall die akutesten Formen der serös-eitrigen Cholecystitis aufstellt. Alle außerhalb dieser Umgrenzung liegenden Gallensteinfälle dürfen als Indikationen für die Karlsbader Kur bezeichnet werden, Natürlich können auch aus diesem Indikationsgebiete sich im Laufe der fortgesetzten vergeblichen Behandlung neue Anzeigen für den chirurgischen Eingriff ergeben. Dies ist nun Sache persönlicher Anschauung und persönlicher Erfahrung. Ich nenne hier besonders die chronische rezidivierende Cholecystitis, falls sie sich nach wiederholtem Kurgebrauche nicht gebessert und zu unausgesetzten Beschwerden oder gefahrdrohenden Erscheinungen geführt hat. Mir kommt es aber hier nicht darauf an, eine scharfe Indikationsstellung für die Operation, sondern per exclusionem eine allgemeine Übersicht über die zur Kur geeigneten Fälle zu geben, deren einzelne Aufzählung bei den vielfachen Mischformen der Krankheit einfach unmöglich ist. Doch sollen einige Typen herausgehoben werden, bei denen der Erfolg der Karlsbader Kur besonders augenfällig hervortritt.

In erster Reihe gehört dazu eine Gruppe von Fällen, bei denen man annehmen muß, daß „die Veränderungen im Gallensysteme“ sich in den Anfängen befinden. Ich bediene mich absichtlich dieses vorsichtigen Ausdruckes, weil uns bislang keinerlei Beweise für die Art und Natur dieser Störung vorliegen. Schon J. Kraus hat ähnliche Fälle als Prodromalstadium der Cholelithiasis beschrieben. Sie betreffen meistens männliche Patienten; bei Frauen gelangt ein solches „Stadium“ nur sehr selten zur Beobachtung. Denn bei genauer Aufnahme der Anamnese vermißt man bei weiblichen Patienten selten die Angabe eines im Verlaufe eines Wochenbettes oder kurz nachher aufgetretenen Schmerzanfalles oder von „Magenkrämpfen“, die wohl stets ein ausgesprochenes Zeichen eines bereits gebildeten Gallensteines oder einer

bereits stattgefundenen Infektion sind. Diese „Prodromalerscheinungen“ bestehen in Magenbeschwerden verschiedener Art, Völle des Leibes, namentlich nach dem Essen, Neigung zu Meteorismus und Obstipation, allgemeines Unbehagen, gelegentlich Acholie des Stuhles und Schmerzen in der Magen-Lebergend. Hyperazidität kann dabei in ausgesprochener Weise vorhanden sein oder auch fehlen.

Objektiv läßt sich meist kein Befund erheben, vielleicht ab und zu eine gewisse Druckempfindlichkeit in der Gallengegend. Ob es sich in solchen Fällen bloß um Gallenstauung, um anfängliche Niederschlagsbildungen in der Galle handelt, oder ob hier die dyspeptischen Beschwerden Ausdruck eines bereits gebildeten Steines sind, läßt sich um so weniger entscheiden, als nach Naunyn die Gallensteinbildung sich in ganz kurzer Zeit vollziehen kann. Die Berechtigung zur Aufstellung einer solchen Krankheitsgruppe leiten wir aus den Erfahrungen der Chirurgen ab, die in einzelnen Fällen als Operationsbefund eingedickte Galle, schlammartige Massen, weiche Niederschlagsbildungen aufgedeckt haben. Die meisten dieser Fälle erfahren in Karlsbad vollkommene Heilung.

Ferner verdienen hier die Fälle von subakuter Cholecystitis Erwähnung, die oft nach einmaligem Kurgebrauche in völlige Genesung übergehen. Eine andere, kleine Gruppe von Fällen betrifft die Träger der kleinen reinen Cholesterinsteine; unter der Wirkung der Kur werden die meist in nicht allzu großer Zahl vorhandenen Steinchen (häufig unter nur leichten Kolikanfällen) ausgestoßen und der Krankheitsprozeß ist dann erledigt.

Diesen Fällen reihen sich jene an, bei denen kleine, sogenannte gemeine Gallenblasensteine, meist in sehr großer Zahl vorliegen. Auch diese werden häufig — mitunter unter langdauernden und heftigen Koliken — entleert. Jeder Arzt kennt solche Fälle, bei denen in einer Kette von fortgesetzten Anfällen oft Hunderte kleiner facettierter Steinchen ausgestoßen werden, sobald einmal die „Steine ins Rollen“ gekommen sind. Man hat dabei den Eindruck, daß diese Ausstoßung hier leichter und vollständiger erfolgt als zu Hause, und daß dabei Erscheinungen entzündlicher Natur so gut wie gar nicht zur Beobachtung gelangen. Wahrscheinlich hat die Häufung gerade solcher Fälle an einem Orte, an dem so viele Gallensteinranke zusammenströmen, zu der irrigen, früher allgemein verbreiteten Ansicht Anlaß gegeben, daß in Karlsbad das Auftreten von Kolikanfällen zur Regel gehöre*) und an diese Bedingung die Erfolge der Kur mehr oder weniger geknüpft seien. Bei der überwiegend größten Zahl der hier beobachteten Er-

*) So schreibt ein so guter Beobachter, wie Abeles¹⁾ war: „Das Karlsbader Wasser bewirkt, daß latente Cholelithiasis manifest wird.“ Tatsächlich dürften die älteren Ärzte mehr Koliken zu sehen bekommen haben, als wir zu beobachten in der Lage sind, denn bevor die wichtige Rolle des Infekts in der Genese der Anfälle genügend gewürdigt wurde, gehörte die Verordnung ausgiebiger Bewegung ins feste Kurprogramm der Gallensteinranke; auch der Gebrauch abnorm großer Quantitäten Brunnens, der früher mit oder ohne ärztliches Gebot an der Tagesordnung war, dürfte daran nicht unbeteiligt gewesen sein.

krankungen — chronisch rezidivierende Cholecystitis der Hauptsache nach — tritt aber eine Heilung oder doch eine Besserung ein, ohne daß jemals ein Steinabgang nachweisbar war. Schwellungen von Leber und Gallenblase, Infiltrationen und Exsudationen der letzteren gehen hier zurück, Anfälle, welche in kurzen Intervallen eventuell mit Fieber und Ikterus*) auftraten, sistieren oder werden in ihrer Intensität abgeschwächt, kurz, es wird eine wohltätige Ruhe im Gallensysteme erzeugt, die häufig zu einer dauernden wird, oder sich über lange Zeit erstreckt: die Krankheit geht in das Stadium der Latenz über.

Die zahlenmäßige Beurteilung der in Karlsbad erzielten Erfolge stößt, wie nicht anders zu erwarten, auf große Schwierigkeiten. Hier können nur die in einer längeren Zeitperiode gesammelten Beobachtungen verwertet werden und auch diese nur mit einem gewissen Vorbehalte. Doch kann ich aus eigener Erfahrung der allgemeinen Annahme beipflichten, daß mindestens 80 Proz. der Karlsbad aufsuchenden Gallensteinranken eine Heilung, beziehungsweise eine der Heilung gleichkommende Besserung erzielen. Dieser Prozentsatz dürfte schon aus dem Grunde noch höher einzuschätzen sein, weil wir unter den Ungebesserten eine Reihe von Fällen als „Gallensteine“ führen, welche keine sind und nach der Natur ihrer Erkrankung, die erst die spätere Operation oder Sektion aufdeckt (Carcinome, Ulcerationen, Adhäsionen, Pankreastumoren usw.) durch eine interne Behandlung nicht gebessert werden können.

In manchen Fällen kommen die Beschwerden schon nach einmaligem Kurgebrauche zum Stillstande. Diesen Kranken kann die Wiederholung des Kurgebrauches in der nachfolgenden Kurperiode nicht eindringlich genug ans Herz gelegt werden; denn die Erfahrung zeigt nur zu häufig, daß bei Außerachtlassung dieser Vorsicht in 2—3 Jahren sich neuerliche Beschwerden einstellen, sei es, daß es zu einer Neubildung von Steinen gekommen ist, oder daß der nicht völlig erloschene Infekt von neuem wieder aufflackert; für die meisten Fälle ist allerdings schon durch den Verlauf die öftere Wiederholung des Kurgebrauches geboten. Es gilt uns als eine vielfach erprobte Erfahrung, daß öftere, wenigstens zweimal im Jahre wiederholte Kuren (von denen die eine zu Hause durchgeführt werden kann) entschieden von günstigem Einflusse auf den weiteren Verlauf der Krankheit sind. Weniger kann ich der zuerst von Hertzka geforderten Verlängerung der Kurdauer das Wort reden. Daß eine solche unter Umständen angezeigt sein kann, wenn man sich von einer längeren Fortführung der Kurprozeduren klare Vorteile verspricht (etwa bei einem längerdauernden Verschlusse des Choledochus, bei beobachtetem Abgange von Steinen usw.) soll nicht bestritten werden; aber es lassen sich gute Gründe dagegen anführen, eine etwa sechswöchentliche Kurdauer zur Norm zu erheben.

*) Daß Ikterus im Verlaufe der Choletiasis durchaus nicht zu den konstanten Symptomen gehört, soll auch hier nachdrücklich hervorgehoben werden; ich vermißte ihn in ungefähr 40 Proz. der Fälle.

Abgesehen von der Häufigkeit der mit Magenatonie einhergehenden Gallensteinfälle, bei denen eine lange fortgesetzte Zufuhr von Flüssigkeiten nicht am Platze ist, sprechen noch eine Reihe anderer Momente dagegen, deren Erörterung hier zu weit führen würde. Hingegen bedeutet es wohl allzu große Vorsicht, wenn man bei Komplikation der Gallensteine mit ausgeprägter Atonie oder Ektasie den Kurgebrauch überhaupt untersagen will. So sehr man den Nutzen einer Karlsbader Kur bei ausgesprochener Ektasie für sich allein bezweifeln kann, so kann nach meiner Erfahrung bei gleichzeitig vorhandenem Gallensteinleiden eine strikte Kontraindikation für den Kurgebrauch darin nicht erblickt werden. Freilich erfordern solche Fälle eine besondere Aufmerksamkeit und Individualisierung vom behandelnden Arzte.

Diese Individualisierung, die schon bei der Verschiedenheit der begleitenden Komplikationen bei jedem Kurgebrauche am Platze ist, hat durch die Fortschritte in der Erkenntnis vom Wesen der Gallensteinkrankheit noch eine besondere Note erhalten; ich meine nicht nur die von der internen Therapie geforderte Ruhebehandlung, die eine sorgfältige Berücksichtigung erfährt, sondern auch namentlich das Bestreben, nach Möglichkeit zu einer topischen Diagnose zu gelangen und bei der Verordnung der Kur sich von dieser leiten zu lassen. So groß auch die Schwierigkeiten noch sind, die sich einer erschöpfenden Analyse des Einzelfalles entgegenstellen, so spärlich auch häufig die Ausbeute an diagnostisch verwertbaren Erscheinungen ist, so dürfte es doch ohne weiteres klar sein, daß in der Verordnung des Maßes von Ruhe und Bewegung, der Quantität des zu trinkenden Brunnens usw. sehr wohl ein Unterschied gemacht werden kann und muß, wenn es sich z. B. um einen Fall von subakuter Cholecystitis oder um einen Fall von wiederholtem akuten Verschlusse des Choledochus mit beobachtetem Abgange von Steinen handelt.*) Naturgemäß lassen sich vorläufig solche Erwägungen weder nach der diagnostischen noch nach der balneotherapeutischen Seite allzu weit ausspinnen; ein Gewinn dürfte solchen Bemühungen aber gewiß nicht abzuspochen sein, das ist eine im Interesse des Patienten wie des Arztes gelegene schärfere Abgrenzung des dem Internen und dem Chirurgen zufallenden Gebietes.

Wirkungsweise der Karlsbader Kur bei der Gallensteinkrankheit.

Im Krankheitsbilde der Cholelithiasis spielt die Hauptrolle die Infektion des Gallensystemes. Da die interne Therapie über kein Mittel verfügt, die Steine zur Auflösung zu bringen (was außerdem von zweifelhaftem Wert wäre), müssen wir in der Bekämpfung der Infektion das

*) Auch von diesem Standpunkte aus — und nicht nur von diesem allein — kann nicht genug vor dem immer mehr in Mode kommenden Kurgebrauche ohne ärztliche Kontrolle gewarnt werden; wir bedürfen in diesem Punkte dringend der Mithilfe seitens der Hausärzte. Viele Mißerfolge und unangenehme Zwischenfälle, die auf das Schuldkonto der „angreifenden“ Karlsbader Kur überwältzt werden, sind nur einem ziel- und planlosen Gebrauche der Kurmittel zuzuschreiben.

Hauptziel der inneren Behandlung erblicken. Wie im vorstehenden ausgeführt, wird die Karlsbader Kur dieser Anforderung gerecht. Ihre hauptsächlichste Wirkung besteht in der Überführung der manifesten Gallensteinerkrankung in das Stadium der Latenz. Die Herbeiführung dieser Latenz beruht auf Beseitigung der zur Entzündung disponierenden und sie unterhaltenden Momente (Gallenstauung, Stauung von Magen und Darminhalt) und auf Beseitigung der durch die Entzündung gesetzten Veränderungen (Cholecystitische Infiltrationen usw.). Für eine einwandfreie wissenschaftliche Erklärung dieser Wirkung fehlt es noch allzu sehr an festem Boden. Lassen wir uns von dem leiten, was uns die tägliche Erfahrung an die Hand gibt, so können wir, ohne den Boden der Tatsachen zu sehr zu verlassen, folgende Vorstellungen entwickeln:

Bei der großen Mehrzahl der Gallensteinkranken stehen Beschwerden von Seite des Magens im Vordergrund des Krankheitsbildes. Sie bestehen subjektiv in Appetitlosigkeit, Druck und Schmerz im Magen, Aufstoßen und Sodbrennen usw., objektiv in Hyperazidität, ein recht häufiges Symptom der Cholelithiasis, in motorischer Insuffizienz (Atonie mit oder ohne Adhäsionsbildung) Gastroptose, (mit oder ohne allgemeine allgemeine Enteroptose), Erkrankungen, welche aufs günstigste von der zweckmäßigen Verordnung unserer alkalisch-salinischen Quellen beeinflußt werden. Mit der Besserung dieser Zustände hebt sich der Appetit, es hebt sich das allgemeine Befinden, das Körpergewicht nimmt zu. Mit dieser Besserung der Nahrungsaufnahme geht gewiß eine Anregung der Gallensekretion parallel; wissen wir doch seit Naunyn, daß regelmäßige, reichliche Mahlzeiten das beste Cholagogum sind und haben doch die bereits erwähnten Experimente Cohnheims die Bedeutung normaler Magenverdauung für die Gallensekretion erwiesen. Eine regelmäßige Begleiterscheinung der Cholelithiasis ist ferner hartnäckige Obstipation; sie ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vorhanden und kann eine Quelle unangenehmster Beschwerden für die Kranken werden. Durch deren Behebung werden die Zirkulationsverhältnisse im Darne verbessert, die Stauung im Pfortaderkreislaufe behoben, eine Anregung der Leberzirkulation, der Zirkulation in der Wand der Gallenblase und der Gallengänge und wohl auch eine Anregung der Gallensekretion geschaffen und katarrhalische Zustände des Darmes, die namentlich im oberen Teile desselben von großer Bedeutung werden können, beseitigt.

Abgesehen von diesen die Zirkulation befördernden Momenten, ist die Wiederkehr normaler Stuhlentleerung gewiß von höchster Bedeutung für die Verhütung einer vom Darne ausgehenden Infektion des stagnierenden Gallenblaseninhaltes. Ist doch *Bacterium coli* ein häufiger unliebsamer Gast in der Gallenblase.

Was die Einwirkung auf die Leber selbst anbelangt, so findet sich schon bei den Ausführungen über die Leberschwellung einiges erörtert; dort ist jedoch, um Wiederholungen zu vermeiden, von der Wirkung auf die Gallensekretion noch nicht gesprochen worden, weil wir uns an

dieser Stelle mit dieser viel umstrittenen Frage auseinandersetzen müssen. Von vornherein sei bemerkt, daß dieselbe von ihrer Aktualität bedeutend eingeübt hat, seit wir erkannt haben, daß die Hauptwirkung des Karlsbader Wassers in den meisten Fällen nicht in der Austreibung der Steine, sondern in der Ruhigstellung derselben, in der Milderung der immer wieder aufflackernden infektiösen Prozesse zu suchen ist. Tatsächlich ist dem Tierexperimente bis heute keine für die gallentreibende Wirkung unserer Quellen günstige Seite abzugewinnen. Die Alkalien und Alkalisulfate erwiesen sich in Versuchen an Hunden und Kaninchen vollständig ungeeignet, eine vermehrte Gallenproduktion hervorzurufen. Diesen Versuchen gegenüber muß die Erfahrung am Menschen hartnäckig den Standpunkt verteidigen, daß das Karlsbader Wasser mindestens eine Vermehrung der Gallenflüssigkeit (d. h. des Wassergehaltes der Galle) und damit auch des Gallenstromes bewirken kann. Abgesehen davon, daß einem großen Teile der Tierexperimente eine zwingende Beweiskraft nicht zuerkannt werden kann, weil sie nicht unter Beobachtung der absolut unerläßlichen Forderung, den Gallenkreislauf (Galle, Darm, Leber) intakt zu erhalten, angestellt worden sind, lehren vielfältige, an Menschen mit Gallen fisteln in Karlsbad angestellte Beobachtungen, daß unter dem Gebrauche des Karlsbader Wassers die Menge der abgesonderten Galle (in dem oben angegebenen Sinne) außerordentlich zunimmt. Die gleiche Beobachtung wurde von Bain an einem Menschen mit Gallen fistel erhoben und dabei nicht nur eine Vermehrung der Gallenflüssigkeit, sondern überhaupt auch eine gleichsinnige Zunahme der festen Bestandteile der Galle festgestellt. Tragen wir nun dieser Erfahrungstatsache Rechnung, so werden wir darin nicht nur einen wichtigen Faktor für die Beseitigung der Gallenstauung erkennen, sondern auch gewiß den Einfluß nicht unterschätzen, den die regelmäßige Durchspülung der Gallenwege, die Umspülung der Steine mit frischer, sich stets erneuernder Gallenflüssigkeit, die Fortspülung eiweißhaltiger Entzündungssekrete aus der Gallenblase oder von zähem Schleim in den katarrhalisch affizierten Gallengängen ausüben.*) Daß gelegentlich unter dem Einflusse des lebhafteren Gallenstromes bei gleichzeitiger Anschwellung der entzündlich verdickten Gallengangsschleimhaut kleinere Konkremente auch leichter ausgestoßen werden können, ist durchaus im Einklange mit den mitgeteilten Beobachtungen. Aller Wahrscheinlichkeit nach beteiligt sich aber an diesem Vorgange auch der muskulöse Apparat der Gallenblase und der Gallengänge, deren Innervation in einer noch nicht näher erforschten reflektorischen Beziehung zu dem Bewegungsapparat des Darmes zu stehen scheint. Mit der Wirkung der Thermen auf die Peristaltik des Darmes wäre dann wohl unter bestimmten, noch nicht näher aufgeklärten Bedingungen eine solche auf die Muskulatur der Gallenwege anzunehmen. Dazu kommt der Einfluß der heißen Umschläge, des souveränen Unterstützungsmittels jeder internen

*) Auf diesen Momenten beruht auch die günstige Wirkung der Karlsbader Kur nach Operationen an den Gallenwegen.

Cholelithiasistherapie, deren wohltätige, schon früher erörterte Wirkung unter dem Gebrauche des Brunnens zur besonderen Entfaltung gelangt und schließlich die Summe aller jener mit dem Kuraufenthalte verbundenen Faktoren, die sich nicht besser als mit den Worten Leichtensterns¹²⁾ schildern lassen: „Der Mensch, welcher von einer endlosen mühevollen und aufregenden, mit mancherlei Kämpfen und Ärger verknüpften Berufstätigkeit, vielleicht auch von häuslichen Schwierigkeiten befreit, plötzlich dem Dolce far niente eines ruhigen oder gesellschaftlich anregenden, durch Naturgenüsse ausgezeichneten Badelebens anheimgegeben wird, der im Gegensatz zu seiner sitzenden Lebensweise sich im Badeorte den ganzen Tag im Freien bewegt, fühlt sich binnen wenigen Tagen ein anderer. Wesentlich kommt hinzu, der Wechsel der Ernährungsweise . . . als an die Stelle eines üppigen Schlemmerlebens eine einfache, nahrhafte Diät und zeitlich streng geregelte Nahrungsaufnahme tritt, Trinken und Rauchen während der Kur eingeschränkt oder ganz unterlassen wird. . . . Diese und noch viele andere Faktoren sind es, welche oft eine wohltätige Revolution im Körper hervorrufen und vorher langsamgehende Funktionen, so unter anderem auch den trägen Gallenfluß in ein schnelleres Tempo versetzen.“ — Damit wären wohl die wesentlichsten Punkte erschöpft, die nach dem heutigen Stande unseres Wissens zur Erklärung der günstigen Wirkungen der Karlsbader Kur bei der Gallensteinkrankheit herangezogen werden können. — Daß diese Erklärung keine nach allen Richtungen ausreichende ist, können wir uns ebensowenig verhehlen, als wir dieser unzureichenden Einsicht halber die Axt einer allzu scharfen Skepsis an das durch untrügliche Erfahrungen gestützte Gebäude der Kurerfolge anlegen wollen. Der rege Fluß, in dem sich gerade in unserer Zeit die Lehre von der Verdauung und ihren Sekreten befindet, legt uns die berechtigte Hoffnung nahe, auch für die uns hier beschäftigenden Fragen in absehbarer Zeit ein tieferes Verständnis angebahnt zu sehen; freilich wird man bei der Übertragung der im Tierexperimente gefundenen Tatsachen auf die menschliche Pathologie mit Vorsicht und Kritik zu Werke gehen müssen. Deshalb scheint es mir zunächst für die Förderung der Pathologie und der Pharmakologie der Galle von hoher Bedeutung, daß die Chirurgie nicht nur mit dem pathologischen Anatomen, sondern auch mit dem Biochemiker in regere Fühlung trete.

IV. Die kardiale Dyspnoe.

Von

V. Rubow-Kopenhagen.

Literatur.

1. Albrecht, Der Herzmuskel und seine Bedeutung. Berlin 1903.
2. Aschoff und Tawara, Die heutige Lehre von der pathologisch-anatomischen Grundlage der Herzschwäche. Jena 1906.
3. Bard, Contribut. à l'étude de l'asystol. Lyon Médic. Mai 1892.
4. — Du rôle des poussés inflammat. Lyon Médic. Februar 1893.
5. Barié, Maladies du cœur et de l'aorte. 1901.
6. Bohr, Die funktionellen Änderungen in der Mittellage und Vitalkapazität der Lungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 88. 1907.
7. Cohnheim, Allgemeine Pathologie. 1. 1882.
8. — Gesammelte Abhandlungen. 1885. S. 593.
9. Corvisart, Essai sur les maladies du cœur. Edition III. Paris 1818.
10. — — — S. 403.
11. Fraenkel, A., Asthma. Eulenburgs Real-Encyclopädie. 2. S. 537.
12. — Zur Digitalistherapie. XXII. Kongr. f. inn. Med. München 1906.
13. — Über Digitalistherapie. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1. Berlin 1908.
14. Gad, Respiration. Eulenburgs Real-Encyclopädie. 20. S. 367.
15. Gerhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45. S. 186.
16. Gottlieb und Magnus, Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47. 1901.
17. Heinz, Handbuch d. exp. Path. u. Pharm. 2, 2. Hälfte. Jena 1906.
18. Hofbauer, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 13.
19. — und Holzknacht, Mitteilungen aus dem Laboratorium f. rad. Diagn. u. Therap. Jena 1907.
20. Haldane und Priestley, Journ of Physiol. 32. 1905. S. 225.
21. Huchard, Traité clinique des maladies du cœur etc. 1899
22. Jaccoud, Traité de patholog. int. 1875.
23. Jakob, Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 16 und 17.
24. Kraus, Die Ermüdung als Maß der Konstitution. Bibl. medic. 1897.
25. Krehl, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 46. 1890.
26. — Pathologische Physiologie. Leipzig 1906.
27. Loewy und Zuntz, Die physiologischen Grundlagen der Sauerstofftherapie. Handbuch der Sauerstofftherapie. Berlin 1906. S. 22.
28. Magnus, Pharmakologie der Atemmechanik. Ergebnisse d. Physiol. 1902. 1. Jahrg., Bd. II.
29. Moritz, Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 30.
30. Neusser, Dyspnoe und Cyanose. Wien und Leipzig 1907.
31. Nothnagel, Über Anpassung und Ausgleichung bei pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. 10. S. 211.

32. Petit, *Maladies du cœur. Traité de Médecine.* 1893.
33. Romberg, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **53.** 1894.
34. — *Lehrbuch der Krankheiten des Herzens.* Stuttgart 1906.
35. Rosenbach, *Über die artifiziellen Klappenfehler.* *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **9.** 1878. S. 1.
36. Rubow, *Untersuchungen über die Atmung bei Herzkrankheiten.* *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **92.** 1908. S. 255.
37. — *Studier over Respirationen ved Hjaertesydrom.* *Finsen-Institutes Festskrift* 1908. S. 20.
38. Sihle, *Experimente und Kritisches zur Lehre von der Lungenschwellung und Lungenstarrheit.* *Zeitschr. f. klin. Med.* **66.** 1908. S. 106.
39. Speck, *Physiologie des menschlichen Atmens.* Leipzig 1892.
40. Stokes, *Die Krankheiten des Herzens.* 1855.
41. Strümpell, *Lehrbuch der speziellen Pathologie.* 1897.
42. Traube, *Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie.* **2.** S. 303.
43. — *Die Symptome der Krankheiten des Respirations- und Zirkulationsapparates.* Berlin 1867.
44. R. Tigerstedt, *Lehrbuch der Physiologie des Menschen.* **1.** 1902.
45. — *Der kleine Kreislauf.* *Ergebnisse der Physiologie.* **2.**
46. K. Tigerstedt, *Zur Kenntnis der Einwirkung von Digitalis und Strophantus auf den Kreislauf.* *Skand. Arch. f. Physiol.* **20.** 1907.
47. Zuntz und Geppert, *Pflügers Arch.* **72.** 1888.
48. — und Loewy, *Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt.* 1897.

Eins der konstantesten und wichtigsten Symptome bei Herzkrankheiten ist die Dyspnoe. Wohl in den meisten Fällen von chronischen Herzleiden stellen sich zu diesem oder jenem Zeitpunkt Respirationsbeschwerden ein, sehr oft beherrschen sie das ganze Krankheitsbild und nicht selten bilden sie das einzig nachweisbare Symptom. Im Verhältnis zu seiner Bedeutung ist dies Symptom jedoch merkwürdig wenig studiert. Zwar gab schon vor etwa 100 Jahren Corvisart⁹⁾ eine klassische Beschreibung der kardialen Dyspnoe, auch wurde sie dann später zu wiederholten Malen geschildert, aber zu einem eingehenderen Studium der Pathogenese und des Mechanismus der Dyspnoe ist man doch erst in den letzten Jahren gekommen.

Bei der Behandlung unserer Materie ist es notwendig, statt des gemeinhin gebräuchlichen Wortes Dyspnoe einzelne bestimmtere Bezeichnungen für die verschiedenen Respirationsformen einzuführen. Im folgenden werden wir daher, wie in der Physiologie, eine Respiration mit normaler Frequenz und normaler Atmungstiefe als Eupnoe bezeichnen, während eine Respiration mit vermehrter Frequenz als Tachypnoe bezeichnet werden soll. Ist die Lungenventilation hauptsächlich durch tiefere Atemzüge vergrößert, so wird die Bezeichnung Polypnoe gebraucht werden. Tachypnoe und Polypnoe wird man wohl meist gleichzeitig antreffen, doch kennt man in der Pathologie auch Fälle von isolierter Tachypnoe — so bei erhöhter Körpertemperatur — oder von isolierter Polypnoe, so bei der Kussmaulschen großen Atmung des diabetischen Komas.

Ganz naturgemäß zerfällt unser Thema in mehrere Hauptabschnitte. Zunächst muß die primäre Ursache behandelt werden, dann die Patho-

genese, der Mechanismus der Respirationsveränderung und die Bedeutung der Dyspnoe für Blutzirkulation und Stoffwechsel, und damit für den Organismus. Weiter müssen die besonderen Indikationen erläutert werden, die die Dyspnoe bei der Behandlung eines Herzleidens abgibt. Von diesen Abschnitten sind die von der Ursache und zum Teil von der Pathogenese die bisher bestbearbeiteten, und die sollen deshalb nur mit Rücksicht auf das Verständnis des Folgenden in ihren wesentlichsten Punkten rekapituliert und die Verschiedenheiten der Anschauungen, denen man bei ihnen noch begegnen kann, kurz besprochen werden.

Die primäre Ursache.

Die primäre Ursache der kardialen Dyspnoe ist natürlich das Herzleiden, und jedes Herzleiden scheint in einem gewissen Stadium eine Dyspnoe auslösen zu können. Bei ausgesprochener Inkompensation und Herzinsuffizienz wird man fast immer eine schwächere oder stärkere Dyspnoe antreffen, und wenn die Herzschwäche beseitigt ist, wird oft auch die Dyspnoe gleichzeitig schwinden. In diesem Falle hängt also die Dyspnoe offenbar von der Herzschwäche ab. Bei ausgesprochener Herzschwäche veranlassen jedoch meist schon allein die Erkrankungen der Lungen, wie Bronchitis, Infarkt, Bronchopneumonie oder Hydrothorax, Dyspnoe, und zum Verständnis der eigentlichen kardialen Dyspnoe werden deshalb die Respirationsveränderungen bei schweren Fällen von Herzschwäche wenig herangezogen werden können. Nur wo es bei Herzkrankheiten zur Dyspnoe kommt, ohne daß gleichzeitig chronische Stauungsphänomene in den Lungen oder andere Stauungserscheinungen, wie Ascites, bestehen, der schon von sich aus die Respiration erschwert, kann man sicher sein, es mit rein kardialer Dyspnoe zu tun zu haben, und nur durch Betrachtung solcher unkomplizierter Fälle kann man zuverlässige Aufklärungen über die Ursache ihres Auftretens erwarten.

Namentlich unter zwei Formen kommt die Dyspnoe als ein isoliertes Phänomen bei Herzkrankheiten vor, nämlich als Arbeitsdyspnoe und als paroxysmatische Dyspnoe — als sog. Asthma cardiale. Bedingung für das Auftreten der Arbeitsdyspnoe ist, daß von seiten des arbeitenden Organismus erhöhte Ansprüche an die Herztätigkeit gestellt werden, die das kranke Herz nicht leisten kann. Es handelt sich hier also um eine latente Herzschwäche, die unter bestimmten Bedingungen (Muskelarbeit) sich durch Dyspnoe manifestiert. Die paroxysmatische Dyspnoe kommt namentlich bei Arterienerkrankungen vor, wodurch temporär entweder die Blutversorgung der Herzmuskulatur unzureichend wird oder der periphere Widerstand für den Blutstrom im Gefäßsystem anwächst. Es kommt dadurch temporär zu einer absoluten oder relativen Herzinsuffizienz; die Dyspnoe ist auch in diesen Fällen von einer unzureichenden Herzfunktion abhängig und ist wohl meist nur ein Symptom einer latenten Herzschwäche.

Außer der Herzschwäche kennen wir keine sichere Ursache der kardialen Dyspnoe. Wohl kann bei einem Herzleiden häufig Dyspnoe auftreten, ohne daß anscheinend Herzschwäche vorliegt, aber der weitere Verlauf der Krankheit wird fast immer zeigen, daß die Dyspnoe ihr erstes Symptom, der Vorläufer der übrigen Insuffizienzphänomene gewesen ist. Und bei der Betrachtung der Gelegenheitsursachen, die bei einem anscheinend kompensierten Herzfehler eine Dyspnoe auslösen, wird man gleichzeitig gewahr, wie verschiedenartige Ursachen mitwirken können, um eine Herzschwäche hervorzurufen.

Seit Rosenbachs³⁵⁾ und Cohnheims⁷⁾ bekannten Versuchen über experimentelle Klappenfehler ist die Frage von der Ursache der Herzschwäche fast andauernd diskutiert worden, wobei besonders umstritten wurde, wie weit das Hauptgewicht auf organische Veränderungen der Herzmuskulatur oder auf funktionelle Störungen zu legen sei. Die Bedeutung der Fettdegeneration für die Herzinsuffizienz, die von so hervorragenden Forschern wie Traube⁴⁴⁾, Stokes⁴⁰⁾ und Jaccoud²²⁾ betont wurde, konnte nicht aufrecht erhalten werden, nachdem Cohnheim⁷⁾ gezeigt hatte, daß sich häufig überhaupt keine pathologischen Veränderungen des Myocardiums finden, selbst bei schweren Kompensationsstörungen nicht, und Cohnheims Auffassung der Herzinsuffizienz als einer auf Ermüdung des Myocardiums beruhenden funktionellen Störung drang danach immer mehr durch, nicht zum wenigsten, da sie bei hervorragenden Klinikern wie Nothnagel³¹⁾ und Strümpell⁴¹⁾ eine Stütze fand. Krehls²⁵⁾ systematische Untersuchungen über den Zustand des Myocardiums bei den chronischen Kompensationsstörungen lenkten jedoch die Aufmerksamkeit wieder auf die Bedeutung der anatomischen Veränderungen, und Krehls Beobachtungen fanden bekanntlich in Rombergs³³⁾ Untersuchungen eine wesentliche Stütze. Aber sowohl Krehl²⁶⁾ als auch Romberg³⁴⁾ betonten in späteren Arbeiten die Bedeutung auch anderer Faktoren, und Albrechts¹⁾ Versuch, das Hauptgewicht auf die muskulären Veränderungen zu legen, muß wohl nach Aschoff und Tawaras²⁾ sorgfältigen anatomischen Untersuchungen als verfehlt angesehen werden. Und behandelt man die Frage klinisch und betrachtet die Dyspnoe als eins der frühesten Symptome der Herzschwäche, so erkennt man, wie die verschiedensten Ursachen bei einem kompensierten Herzfehler Insuffizienz bewirken können.

Als Hauptregel kann gelten, daß bei einem kompensierten Herzfehler jeder Faktor, der entweder 1. die Leistungsfähigkeit des Herzens herabsetzt (intrakardiale Ursachen) oder 2. seine Arbeit vermehrt (extrakardiale Ursachen), das ursächliche Moment für die Entstehung einer Dyspnoe und damit einer Herzinsuffizienz werden kann.

Zur ersten Gruppe der Ursachen gehören zweifellos die Entzündungsprozesse und ischämischen Vorgänge im Myocardium, aber hierzu müssen weiter gerechnet werden die vielleicht weit häufigeren toxischen Einwirkungen auf das Myocardium, die von all den verschiedenen infektiösen Krankheiten ausgehen können, dem ein Indivi-

duum ausgesetzt sein kann. Man darf hier nicht vergessen, daß das Herzleiden selbst sehr oft von einer Infektionskrankheit herrührt, die wie eine Angina tonsillaris, ein rheumatisches Fieber oder eine isolierte Endokarditis eine ausgesprochene Neigung zu rezidivieren hat, und daß jede neue Attacke während ihrer ganzen Dauer auf die Funktion der Herzmuskulatur auf das fühlbarste einwirkt. Von diesen Krankheiten spielt bei den Klappenfehlern die rezidivierende Endokarditis, auf deren Bedeutung besonders Bard^{3, 4)} aufmerksam gemacht hat, vielleicht die größte Rolle. Aber auch anderen infektiösen Erkrankungen — wie Perikarditis, Bronchitis und Lungenerkrankungen — sind Herzkranken mehr als gesunde Individuen ausgesetzt, und so sieht man denn auch häufig Dyspnoe und Insuffizienz sich im Anschluß an eine der hier genannten Affektionen entwickeln.

Auch die toxischen Einflüsse bei Verdauungsaffektionen geben — wie besonders Romberg³⁴⁾ gezeigt hat — oft Anlaß zur Entstehung der Herzinsuffizienz; handelt es sich aber nur um eine ganz kurz dauernde und leichte Verdauungsstörung, so kommt es oft nur zu einer vorübergehenden Dyspnoe, die nach Heilung der Digestionsstörung sehr bald schwindet.

Die zweite Ursachengruppe der Dyspnoe und Herzschwäche bilden die Faktoren, die dem Herzmuskel vermehrte Arbeit auferlegen. Als Wichtigstes muß hier die Muskelarbeit genannt werden. Bei Muskelarbeit stellt der Organismus erhöhte Ansprüche an die Herzaktion, und wenn das kranke Herz diese Ansprüche nicht erfüllen kann, so dokumentiert sich das zuerst und vornehmlich durch Auftreten von Dyspnoe — der sog. Arbeitsdyspnoe. Was sonst noch aus dieser Gruppe ätiologisch in Betracht kommt, kann in die Momente geteilt werden, die dem Herzen durch Erhöhung des Widerstandes im großen Kreislauf vermehrte Arbeit auferlegen, und in die, die einen vermehrten Widerstand im Lungenkreislauf bewirken. Zu ersteren gehören die gewöhnlichen organischen und funktionellen Gefäßerkrankungen bei Arteriosklerose und Nierenaffektionen, zu den letzteren alles, was den Lungenkreislauf erschwert, so die Kyphoskoliose, Obliteration der Lungenkapillaren bei chronischer Bronchitis und Emphysem, Stauungsinduration der Lunge oder Pleuritis. Und von all diesen extrakardialen Ursachen der Dyspnoe gilt dasselbe, wie für die intrakardialen, daß sie nämlich bei vorübergehender Einwirkung wie bei kurzdauernder Muskelarbeit oder bei funktionellen Gefäßveränderungen häufig nur eine kurzdauernde Dyspnoe veranlassen, d. h. eine vorübergehende Herzinsuffizienz, während sie bei längerer Dauer eine stabile Herzinsuffizienz bewirken können.

Bei dieser Auffassung der Dyspnoe als einem der ersten Symptome der Herzschwäche erkennt man, wie verschiedenartig die Ursachen dieser letzteren sein können. Da man sich einseitig an die anatomischen und experimentellen Untersuchungen hielt, meinte man eine Zeitlang, das Hauptgewicht entweder auf funktionelle Veränderungen am Herzen (Ermüdung) oder auf anatomische Veränderungen des Herzmuskels legen zu müssen; aber bei Berücksichtigung der klinischen Erfahrungen er-

kennt man, daß eine ganze Reihe anderer Verhältnisse im Organismus als ursächliche Momente für die Herzschwäche und dadurch für die Dyspnoe Bedeutung haben.

Pathogenese.

So klar die primären Ursachen der Dyspnoe nach dem obigen meist zutage liegen, so wird man betreffs der Pathogenese sehr divergierende und teilweise unklare Angaben finden. Die Kliniker um die Mitte des vorigen Jahrhunderts betrachteten die Frage meist von einfach mechanischen Gesichtspunkten aus. Namentlich hatte die Traubesche Anschauung viele Anhänger, nach der eine Obliteration der Lungenalveolen infolge Blutfülle der Lungencapillaren das wesentlichste Moment der Dyspnoe sein sollte. Eine andere rein mechanische Theorie ist die v. Baschsche, nach der die kardiale Dyspnoe von einer Schwellung und Starrheit der Lungen infolge Blutüberfüllung der Capillaren bedingt sein sollte. Auf diese Theorie soll indessen hier nicht näher eingegangen werden, denn sowohl klinische als auch experimentelle Untersuchungen (Kraus²⁴), Gerhardt¹⁵), Sihle³⁸) haben gezeigt, daß diese Verhältnisse sich entweder überhaupt gar nicht geltend machen oder daß sie bedeutungslos sind, was meine unten angeführten Untersuchungen über den Luftwechsel der Lungen bei kardialer Dyspnoe durchaus bestätigen. Welch und Cohnheims⁸) Hinweis auf das Eintreten von Lungenödem bei Erlahmung des linken Ventrikels scheint die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der akuten Stauungsphänomene bei der kardialen Dyspnoe und zwar besonders bei der paroxysmatischen Dyspnoe gelenkt zu haben. Daß chronische Stauungsphänomene in den Lungen die Respiration beeinflussen können, war natürlich lange bekannt; aber die Cohnheimschen Untersuchungen über die Pathogenese des akuten Lungenödems in Verbindung mit den klinischen Beobachtungen, daß vorzüglich die Insuffizienz des linken Ventrikels die paroxysmatische Dyspnoe bedingt, führten ganz naturgemäß zu der Annahme des Lungenödems als des Mittelglieds. Diese Annahme scheint um so natürlicher, als man oft während der Anfälle auscultatorisch Zeichen von Lungenödem nachweisen kann. In seiner Monographie über das kardiale Asthma legt denn auch A. Fraenkel²¹), der früher andere Anschauungen gepflogen hatte, das Hauptgewicht auf das Ödem und die Exsudation der Bronchiolen-Schleimhaut.

In Frankreich, wo schon Andral die Bedeutung des Lungenödems für die kardiale Dyspnoe erkannt zu haben scheint, legen denn auch neue Autoren wie Petit³²), Huchard²¹) und Barié⁵) großes Gewicht hierauf. Huchard hat im übrigen eine besondere Theorie verfochten, die toxisch-alimentäre, doch braucht man bei ihr kaum länger zu verweilen, da sie bisher nur sehr schwach begründet ist.

In der neuesten Zeit kann man nun bei den leitenden Klinikern in Deutschland die Tendenz beobachten, außer anderen mechanischen Zwischengliedern die langsame Blutzirkulation durch die Lungen und

das Zentralnervensystem als das wesentlichste Moment für die Pathogenese der kardialen Dyspnoe zu betrachten. Krehl, der in einer älteren Ausgabe der pathologischen Physiologie (1898) das Hauptgewicht auf die Blutüberfüllung der Lungen legte, führt in der neuen Ausgabe (1906, S. 107) als Ursache der Dyspnoe 1. die verminderte Schnelligkeit der Blutströmung durch die Lungen und das Zentralnervensystem und 2. die Struktur- und die Funktionsstörung in den Lungenepithelien an, und legt dabei offensichtlich auf das erste Moment das Hauptgewicht. Krehls Darstellung von der Bedeutung dieses Moments ist nicht ganz leicht verständlich; er scheint zu meinen, daß das Blut ungenügend arterialisirt, d. h. sauerstoffarm und kohlen säurereich wird, wenn es zu langsam durch die Lungen strömt, und ein ähnlicher Gedanke ist in bestimmterer Form bei Romberg³⁴⁾ (S. 64) zu finden. Hiernach sollte also die Dyspnoe durch die Einwirkung des mangelhaft arterialisirten Blutes auf das Respirationszentrum zustande kommen, was, wie man weiß, ein spezifisch Dyspnoe bewirkendes Irritament ist.

Die Anschauung, daß eine Verlangsamung des Lungenkreislaufs schlecht arterialisirtes Blut bedingt, kann indessen kaum aufrecht erhalten werden. Je langsamer das Blut die Lungen passiert, desto länger bleibt es der Alveolarluft ausgesetzt und desto besser muß es — *ceteris paribus* — arterialisirt werden. Nur bei Struktur- oder Funktionsstörungen der Lungen kann es zu einer Versorgung des Respirationszentrums mit mangelhaft arterialisirtem Blut kommen. Eine langsame Blutzirkulation im Lungen- und großen Kreislauf kann jedoch eine andere Folge haben, die Krehl an anderer Stelle hervorhebt (26, S. 73), nämlich daß die Sauerstoffzufuhr von den Lungen zum ganzen Organismus und also auch zum Respirationszentrum geringer als normal wird. Dadurch kommt aber nicht eine qualitative, sondern eine quantitative Veränderung in der Blutversorgung des Respirationszentrums zustande. Selbst wenn das Arterienblut einen ganz normalen Sauerstoffgehalt hat, können die Gewebe vom Sauerstoffmangel zu leiden haben, wenn die Geschwindigkeit des Blutstroms so gering ist, daß in der Zeiteinheit weniger Sauerstoff als nötig zugeführt wird. Ältere experimentelle Untersuchungen von Kussmaul und Tenner haben auch gezeigt, daß bei einer verminderten Blutzufuhr zum Zentralnervensystem sich Dyspnoe einstellt, und in einer neueren Arbeit über Dyspnoe hat Neusser³⁰⁾ die Bedeutung dieses Moments besonders bei Aortaklappenfehlern hervorgehoben.

Theoretisch handelt es sich also für die Pathogenese der kardialen Dyspnoe um folgende Möglichkeiten, wobei alle Fälle von chronischen Stauungsphänomenen in der Lunge außer Betracht bleiben: Eine zu langsame Blutzirkulation kann, wenn die Ursache ein Stromhindernis im großen Kreislauf ist, temporär zu Lungenhyperämie Anlaß geben, weil das Blut bei hinreichender Arbeit des rechten Herzens sich in den Lungen ansammeln wird. Hierbei kann es, wie man sich leicht vorstellen kann, zur Dyspnoe kommen, wenn die überfüllten Lungen capillaren die Alveolen obliterieren, oder wenn die Lungenhyperämie ödematöse Schwellung und

Exsudation in den Bronchiolen oder Alveolen bewirkt. In beiden Fällen kommt es dann also zu einer Behinderung des Luftwechsels des Blutes in den Lungen, und die Dyspnoe wird in diesen Fällen durch Versorgung des Respirationszentrums mit ungenügend arterialisiertem Blut ausgelöst. Die zweite Möglichkeit ist die, daß die Gewebe, und also auch das Respirationszentrum, durch die zu langsame Zirkulation zu wenig, aber im übrigen normal arterialisiertes Blut zugeführt bekommen, d. h. der gesamte Sauerstofftransport von den Lungen wird dadurch zu gering, so daß das Respirationszentrum von dem Sauerstoffmangel allein infolge der zu langsamen Blutzirkulation zu leiden hat.

Für die Untersuchung, welche von diesen beiden Möglichkeiten die Wahrscheinlichkeit für sich hat, ist es sicher am richtigsten, sich fest an die spezifischen Formen der kardialen Dyspnoe zu halten, die paroxysmatische Dyspnoe und die Arbeitsdyspnoe, namentlich weil man weiß, daß sie unter bestimmten Voraussetzungen sich einstellen. Die paroxysmatische Dyspnoe (kardiales Asthma) trifft man in der reinsten Form bei einer plötzlich eintretenden relativen oder absoluten Insuffizienz des linken Ventrikels. Hierbei kommt es zu einer Herabsetzung der Blutzirkulation im großen Kreislauf, die so ausgesprochen sein kann, daß alle Symptome von Hirnanämie mit Schwindelgefühl und Kollapsanfällen sich einstellen. Weiter kann es zu Lungenhyperämie kommen, wenn bei unverändert kräftiger Arbeit des rechten Ventrikels das Blut ständig in den kleinen Kreislauf gepumpt wird.

Fragt man nun, welches von diesen beiden Momenten für die Dyspnoe entscheidend ist, so kann man nur sagen, daß sie wahrscheinlich beide von Bedeutung sind. Das Primäre ist jedoch oft die mangelhafte Blutzuführung durch den großen Kreislauf mit zu geringem Sauerstofftransport zu den Geweben; das Respirationszentrum leidet dadurch Mangel an Sauerstoff. Auch deuten die Respirationstypen bei der paroxysmatischen Dyspnoe darauf hin, daß es sich hierbei, wie unten gezeigt werden soll, oft um eine Sauerstoffmangeldyspnoe handelt, die von einem ganz bestimmten und charakteristischen Typus ist. In vielen Fällen paroxysmatischer Dyspnoe kommt es jedoch alsbald zu sicheren auscultatorischen Zeichen von Lungenödem, und ein akutes Lungenödem wird natürlich durch Hemmung des Luftwechsels des Blutes in den Lungen von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Dyspnoe werden. Das arterielle Blut wird dann nicht nur zu langsam zum Respirationszentrum strömen, sondern es wird da auch mangelhaft arterialisiert eintreffen. Das Respirationszentrum wird dadurch nicht nur unter Sauerstoffmangel zu leiden haben, sondern wird auch unter den Einfluß der Kohlensäureüberladung des Blutes zu stehen kommen, die ebenso wie Sauerstoffmangel ein stark dyspnoebewirkendes Irritament ist. Schließlich muß man bedenken, daß die starken Anstrengungen der Respirationsmuskeln selbst, ebenso wie alle anderen Muskelbewegungen die Dyspnoe weiter fördern können, so daß die paroxysmatische Dyspnoe sich zuletzt mit einer Arbeitsdyspnoe kombiniert.

Für die Pathogenese der paroxysmatischen Dyspnoe ergibt sich so-

mit, daß es sich meistens zuerst um reine Sauerstoffmangeldyspnoe handelt, in vielen Fällen nachher auch um eine Kohlensäuredyspnoe, und schließlich möglicherweise auch um eine Arbeitsdyspnoe, und wenn man alle diese drei zusammenwirkenden Faktoren ins Auge faßt — Sauerstoffmangel, Kohlensäureüberladung und angestrengte Muskelarbeit — die jeder für sich starke Dyspnoe verursachen können, dann versteht man den oft überaus heftigen Charakter der paroxysmatischen Dyspnoe.

Bei der kardialen Arbeitsdyspnoe scheinen die Verhältnisse etwas verwickelter zu liegen, da diese Form nicht vorzugsweise mit bestimmten Herzanomalien verknüpft ist, vielmehr bei allen Herzerkrankungen angetroffen werden kann, und also auch bei solchen, wo an eine Lungenhyperämie nicht zu denken ist. So liegt der Gedanke nahe, daß die Genese der kardialen Dyspnoe der physiologischen Arbeitsdyspnoe entspricht, so daß ihre ursächlichen Momente sich ganz besonders bei Herzkranken geltend machen, und es erscheint deshalb angebracht, sich zuerst über die physiologischen Bedingungen der Arbeitsdyspnoe klar zu werden.

Die physiologische Arbeitsdyspnoe oder Polypnoe, wie sie korrekter genannt werden müßte, ist eine sehr zweckmäßige Reaktion der Muskelarbeit, da die vermehrte Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung, die diese fordert, dadurch erleichtert wird. Hiermit ist ihre Genese jedoch nicht beendet. Man hat sie des weiteren erklären wollen als eine von den Muskeln aus auf nervösem Wege zustandekommende reflektorische Einwirkung auf das Respirationszentrum. Diese Theorie läßt sich jedoch nicht mehr aufrecht halten, nachdem nachgewiesen ist, daß Polypnoe selbst nach Durchschneidung aller Nerven der arbeitenden Muskeln auftritt. Auch eine andere Theorie war nicht von Dauer, daß nämlich eine vermehrte Venosität des venösen Blutes reflektorisch Polypnoe bewirke.

Eine andere Erklärung lautete dahin, daß das Arterienblut bei der Arbeit ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure als in der Ruhe wäre, und daß dadurch eine Reizung des Respirationszentrums zustande käme; aber auch das erwies sich bei näheren Untersuchungen als nicht richtig. Zuntz und Geppert⁴⁷⁾ haben nämlich gezeigt, daß das Arterienblut im Gegenteil unter Muskelarbeit besser arterialisiert ist als in der Ruhe, daß es also mehr Sauerstoff und weniger Kohlensäure enthält. Sie schlossen hieraus, daß die Polypnoe nicht durch Sauerstoffmangel oder Kohlensäureüberladung des Blutes bedingt sei, sondern vermuteten vielmehr, daß die bei der Muskelarbeit gebildeten organischen Säuren eine spezifische Wirkung auf das Respirationszentrum hätten.

Haldane und Priestley²⁰⁾ haben dann Untersuchungen über den Einfluß der Kohlensäure auf die Respiration und über die Verhältnisse bei der Muskelarbeit angestellt. Sie fanden dabei, daß die Kohlensäurespannung in der Alveolarluft ein Faktor ist, dessen Variationen von großem Einfluß auf die Respiration sind. Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft ist bei den verschiedenen Individuen verschieden, aber bei den gleichen Individuen sehr konstant. Eine geringe Vermehrung

dieser Spannung bewirkt sofort erhöhte Lungenventilation, namentlich durch Vermehrung der Respirationstiefe. Haldane und Priestley haben weiter nachgewiesen, daß die Kohlensäurespannung der Alveolarluft unter Muskelarbeit vermehrt wird, und daß die Arbeitspolypnoe sich nun dadurch erklärt, daß von den arbeitenden Muskeln mehr Kohlensäure zu den Lungen geführt wird als in der Ruhe, wodurch dann eine Vermehrung der alveolären CO_2 -Spannung und eine dadurch vermehrte CO_2 -Spannung des Arterienblutes hervorgerufen wird. Das Respirationszentrum wird dadurch angeregt, bis die verstärkte Respiration die CO_2 -Spannung in der Alveolarluft und im Arterienblut bis zu den für das betreffende Individuum normalen Werten herabgesetzt hat. Diese Regulation ist H. u. P. zufolge so fein, daß nur sehr geringe Variationen in der CO_2 -Spannung der Alveolen vorkommen.

Anscheinend widersprechen nun Zuntz' und Gepperts oben erwähnte Untersuchungen dieser Theorie Haldanes, da Zuntz und Geppert eine Abnahme der Kohlensäuremenge des Arterienblutes bei Muskelarbeit fanden. Haldane macht jedoch gegen Z. und G.'s Schlüsse den Einwand, daß eine Verminderung der Kohlensäuremenge des Arterienblutes nicht identisch mit einer Verminderung der Kohlensäurespannung*) ist. Die Schwankungen im CO_2 -Gehalt und der CO_2 -Spannung des Blutes entsprechen sich nämlich nicht notwendig.

Bei Muskelarbeit kommt überdies ein Faktor hinzu — verminderte Alkaleszenz des Blutes — der seine Fähigkeit, Kohlensäure aufzunehmen, herabsetzt, während die Spannung sehr wohl gleichzeitig vermehrt sein kann. Haldane macht weiter darauf aufmerksam, daß selbst wenn die Kohlensäurespannung des Arterienblutes bei Muskelarbeit verringert wäre, eine verminderte Alkaleszenz des Blutes seine Fähigkeit, Kohlensäure aus den Geweben aufzunehmen, verringern könnte, wodurch der Kohlensäuregehalt des Respirationszentrums, das ja selbst Kohlensäure produziert, vermehrt werden könnte.

Kurz zusammenfassend kann man also sagen, daß nach Zuntz die physiologische Arbeitspolypnoe durch den Einfluß zum Teil unbekannter Stoffwechselprodukte der arbeitenden Muskeln auf das Respirationszentrum zustande kommt, während nach Haldane durch die Muskelarbeit eine CO_2 -Polypnoe zustande kommen sollte.

Ob nun die kardiale Arbeitsdyspnoe durch eine dieser beiden Theorien erklärt werden kann, das kann man infolge mangelnder Untersuchungen nicht bestimmt sagen. Es besteht wohl die Möglichkeit, daß eine zu langsame Blutzirkulation bei Herzkrankheiten besonders leicht Anlaß zur Bildung von intermediären, sauren Stoffwechselprodukten gibt, aber einen bestimmten Anhalt zur Erklärung der Dyspnoe hat man dadurch nicht. Wie weit die von Haldane für die physiologische Arbeitsdyspnoe aufgestellte Genese von besonderer Bedeutung bei Herzkrankheiten

*) Das Blut enthält ja teils physikalisch teils chemisch gebundene Kohlensäure. Die Spannung hängt allein von der im Hämoglobin enthaltenen Kohlensäure ab.

ist, kann auch nicht bestimmt gesagt werden. Die von mir hierüber angestellten Untersuchungen*) scheinen jedoch zu zeigen, daß eine vermehrte Kohlensäurespannung der Alveolluft keine besondere Bedeutung für die Entstehung der Arbeitsdyspnoe bei Herzkranken hat. Denn die Kohlensäurespannung stieg bei Herzkranken durch die Muskelarbeit nicht höher als bei normalen Individuen an, ja bei einem stark cyanotischen Kranken mit ausgesprochener Arbeitsdyspnoe sah ich sogar die Kohlensäurespannung der Alveolarluft bei der Arbeit deutlich herabgehen, in einem Versuch von 18,80 zu 18,14; in einem anderen Versuch von 23,25 zu 21,83. Hier müssen offenbar andre Faktoren auf das Entstehen der Dyspnoe von Einfluß sein.

Auch eine dritte Erklärung ist indessen möglich, daß nämlich der Sauerstoffmangel der Gewebe eine Rolle auch für das Entstehen der kardialen Arbeitsdyspnoe spielt. Vermag das kranke Herz unter den Anstrengungen der Muskelarbeit den Blutstrom nicht hinreichend fortzubewegen, so kann der Sauerstofftransport von den Lungen zu den Körpergeweben zu niedrig werden, so daß diese wie auch das Respirationszentrum unter dem Sauerstoffmangel zu leiden haben. Und daß bei körperlich arbeitenden Herzkranken der Organismus wirklich oft an Sauerstoffmangel leidet, das zeigt deutlich die Cyanose, die gewöhnlich bei diesen Kranken auftritt, wenn sie zu arbeiten versuchen; die Cyanose beruht ja auf Sauerstoffmangel des Capillarblutes. Nach dieser Erklärung ist die kardiale Arbeitsdyspnoe als physiologische Arbeitsdyspnoe (wie auch immer deren Genese sei) kombiniert mit Sauerstoffmangeldyspnoe aufzufassen.

Man würde nun allerdings fehlgehen, wollte man die kardiale Dyspnoe rein vom einseitig physiologischem Gesichtspunkte aus betrachten, da bei der Dyspnoe wie bei so vielen pathologischen Zuständen eine ganze Reihe komplizierender Momente auftreten können, die dann bei der Entwicklung der pathologischen Phänomene mitwirken. Ich habe oben bereits den Zustand der Lungen erwähnt, der so häufig bei Herzkranken nicht normal ist, wo sich vielmehr mehr oder weniger ausgesprochene chronische Stauungsphänomene bemerkbar machen. Auch ein anderes Phänomen macht sich bei jungen Individuen mit Mitralfehlern jedenfalls geltend, daß nämlich die Lungen schlecht entwickelt, aplastisch sind. Ich habe so (36 S. 271) bei einer mittelgroßen und mittelschweren Frau, die an einem etwas inkompensierten Mitralfehler litt, eine Totalkapazität von nur 3,19 Liter gefunden, während gesunde Frauen von derselben Größe und demselben Gewicht meist eine Totalkapazität von 4—4 $\frac{1}{2}$ Liter haben. Bei einem mittelgroßen Mann mit recht schwerem Mitralfehler fand ich eine Totalkapazität von 3,70 Liter, während bei gesunden Männern diese Größe fast immer über 5 Liter beträgt, oft sie sogar bedeutend übersteigt. Bei zwei jungen männlichen Kranken mit kongenitalem Morbus

*) Der erste Teil dieser Untersuchungen ist im Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92 veröffentlicht. Die späteren Untersuchungen in der Festschrift des Finsen-instituts, Kopenhagen 1908.

cordis fand ich sogar so niedrige Werte für die Totalkapazität, wie 3,35 und 2,99 Liter, ohne daß Zeichen von Hydrothorax oder anderen Stauungsphänomenen in den Lungen bestanden. Neben diesen niedrigen Werten für die Totalkapazität fand sich eine sehr geringe Vitalkapazität. Bei der oben erwähnten Frau war die Vitalkapazität nur 2,11 Liter und bei den drei Männern 1,59, 2,25 und 1,69 Liter, während die niedrigsten Werte bei acht gesunden Männern und acht gesunden Frauen (36 S. 269) 3,29 bzw. 2,76 Liter betragen.

Eine so geringe Entwicklung der Lungen ist natürlich ein Moment, das für die Dyspnoe arbeitender Herzkranker von Bedeutung ist; besonders wo die Vitalkapazität wie in den angeführten Fällen so klein ist, wird jede stärkere Muskularbeit fast zur Unmöglichkeit, denn die Lungen können in solchem Fall den erforderlichen stark vermehrten Luftwechsel nicht sehr lange leisten. Als Hauptursache der Dyspnoe kann man jedoch nicht die kleine Vitalkapazität betrachten, denn die Dyspnoe tritt bei Herzkranken ein, lange bevor die Tiefe ihrer Atemzüge so groß wie die Vitalkapazität ist. Und die kleine Vitalkapazität kann auch nicht als Folge einer Lungenstarrheit im v. Basch-schen Sinne betrachtet werden; die ist nur eine Folge der kleinen Totalkapazität.

Für die Pathogenese der kardialen Dyspnoe ist also sowohl bei der paroxysmatischen Form wie auch bei der Arbeitsdyspnoe als wesentlichstes Moment der Sauerstoffmangel des Organismus und hier besonders seine Einwirkung auf das Respirationszentrum zu betrachten. Bei der paroxysmatischen Dyspnoe stellt sich oft gleichzeitig Lungenödem ein und das verschlimmert natürlich die Dyspnoe in hohem Grade. Bei der Arbeitsdyspnoe wird die Respiration außer vom Sauerstoffmangel oft zugleich von der oben erwähnten Lungenbeschaffenheit und vielleicht auch ebenso von einer mangelhaft entwickelten oder geschwächten Respirationsmuskulatur beeinflusst.

Außer den hier besprochenen spezifischen Dyspnoeformen bieten die Herzkranken nicht ganz selten auch eine permanente Dyspnoe. Diese zeigt sich jedoch in der Regel nur bei schwer mitgenommenen Patienten, deren Lungen ausgesprochene Stauungsphänomene wie Stauungsbronchitis oder Hydrothorax aufweisen. Bei Herzkranken, die, wenn sie sich ruhig verhalten, ausgesprochen cyanotisch sind, sollte man nach dem Obigen immer permanente Dyspnoe vermuten, da die Cyanose ja den Sauerstoffmangel anzeigt. Aber trotzdem geben mehrere dieser Kranken doch in der Ruhe keine Atembeschwerden an. Das bedeutet jedoch sicher nur, daß die Patienten sich an die Dyspnoe gewöhnt haben, so daß sie sie nur empfinden, wenn sie bei dem Versuch von Muskelbewegungen stärkere Grade annimmt. Ich habe so zwei stark cyanotische Herzkranken untersucht, die in der Ruhe keine Atembeschwerden fühlten, und konnte (vgl. den folgenden Abschnitt) nachweisen, daß sie selbst bei vollkommener Ruhe eine bedeutend größere Lungenventilation als normale Individuen unter denselben Verhältnissen aufweisen, und zwar, obwohl der respiratorische Stoffwechsel der Kranken wesentlich

niedriger als der normaler Individuen war. Bei dem einen Kranken konnte ich ferner zeigen, daß die große Lungenventilation jedenfalls zum Teil durch den Sauerstoffmangel des Organismus bedingt war, da sie bei Einatmung von reinem Sauerstoff kleiner wurde.

Der Respirationsmechanismus.

Wenden wir uns nun zur Untersuchung des Typus oder Mechanismus der kardialen Dyspnoe, so finden wir in der Literatur fast bis zur neuesten Zeit nur wenige und nicht sonderlich bedeutungsvolle Aufklärungen. Die Respiration wird hier gewöhnlich als tiefer und etwas frequenter als normal beschrieben, und besonders vermerkte man, daß bei den stärkeren Graden von Dyspnoe Orthopnoe eintritt: die Patienten müssen stehen oder aufsitzen, um Luft zu bekommen. Man wird schwerlich bei unseren Klinikern der Neuzeit eine bessere Beschreibung der Erscheinungen der kardialen Dyspnoe finden als die nun bald 100 Jahre alte klassische Schilderung von Corvisart: „Il semble au malade, qu'il n'y a plus de rapport entre la masse d'air, qui est introduite par l'inspiration dans les poumons et la capacité de ces viscères. Il fait de vaint effort pour respirer plus largement; il précipite ses inspirations; la respiration est alors gênée, haute, courte, entrecoupée.“ — In der Literatur verstreut findet man einzelne pneumatographische Untersuchungen angeführt, die jedoch infolge der mangelhaften Technik nur wenig besagen wollen. Kraus²⁴⁾ ist mit seinen oben erwähnten Untersuchungen etwas tiefer in die Frage eingedrungen, indem er nachwies, daß die Arbeitsdyspnoe Herzkranker nicht durch eine beschränkte Beweglichkeit der Lungen bedingt wird. Aber wesentlich näher ist man damit der Frage nach dem Mechanismus bei den eigentümlichen kardialen Respirationsanomalien nicht gekommen. — Wir sprachen oben die Vermutung aus, daß namentlich der Sauerstoffmangel des Organismus und gleichzeitig zuweilen auch die Überladung des Blutes mit Kohlensäure das Bestimmende für die kardiale Dyspnoe ist. So liegt die Untersuchung nahe, ob der Mechanismus der kardialen Dyspnoe dem entspricht, den Sauerstoffmangel oder Kohlensäureeinfluß auf das Respirationszentrum hervorruft. —

Von diesen zwei Faktoren kann jeder für sich zu vermehrter Respiration, zur Polypnoe führen, die sich besonders in verstärkter Respirationstiefe äußert. Nach neueren Untersuchern (Speck³⁹⁾, Zuntz und Loewy⁴⁸⁾, Haldane²⁰⁾ u. a.) ist die Kohlensäure jedoch das stärkere Irritament. Selbst eine so bedeutende Herabsetzung des inspirierten Luftinhalts wie die von 21⁰/₀ auf 7¹/₂⁰/₀ gibt nur eine recht mäßige Polypnoe, und erst wenn der Sauerstoffmangel sich der letalen Grenze nähert, wird die Polypnoe sehr ausgesprochen. Ein Kohlendioxidzusatz zur Inspirationsluft gibt dagegen sofort eine bedeutende Polypnoe, selbst bei einer ganz kleinen Menge, die von der letalen Dosis sehr weit entfernt ist.

Speck fand bei Selbstversuchen:

	Lungenventilation pro Min.
Bei Einatmung von atmosphärischer Luft	7,433 ccm
„ „ „ Luft mit 11,00% O ₂	8,040 „
„ „ „ „ „ 7,50% O ₂	10,713 „
„ „ „ „ „ 7,23% O ₂	13,696 „

Bei Einatmung von Luft mit fast normalem Sauerstoffgehalt, aber mit vermehrten Kohlensäuregehalt fand Speck dagegen eine viel bedeutendere Ventilationsvermehrung.

	Lungenventilation pro Min.
Bei Einatmung von Luft mit 0,95% CO ₂	9,060 ccm
„ „ „ „ „ 2,92% CO ₂	11,326 „
„ „ „ „ „ 5,40% CO ₂	15,981 „
„ „ „ „ „ 7,16% CO ₂	24,077 „
„ „ „ „ „ 11,51% CO ₂	32,464 „

Eine Verstärkung der Lungenventilation äußert sich, wie erwähnt, namentlich durch eine tiefere Respiration. Erst bei Einatmung von sehr starken Kohlensäuregemischen kommt es zugleich zur Tachypnoe. Endlich führt Gad¹⁴⁾ bei der Dyspnoe an, die bei vermehrter Venosität des Blutes auftritt, daß sie außer durch vermehrte Respirationstiefe dadurch charakterisiert ist, daß die Lungen selbst bei tiefster Expirationsstellung mehr Luft als gewöhnlich enthalten, d. h. die Kranken können nicht so tief wie normal expirieren.

Was diesen letzten Punkt betrifft, so hat eine neuere Arbeit von Bohr⁶⁾ wichtige Aufklärungen gebracht, die, wie unten gezeigt werden soll, für das Verständnis des Mechanismus der kardialen Dyspnoe bedeutungsvoll sind. Bohr fand, daß die Inspiration sowohl sauerstoffarmer wie kohlenstoffreicher Luft die Mittelkapazität der Lungen vermehrt, das heißt also den Ausdehnungszustand, in welchem die Lungen in Mittelstellung zwischen In- und Expiration sich befinden. Ganz abgesehen von der Größe des Luftwechsels befinden sich die Lungen also hierbei konstant in einem stärkeren Füllungszustand als normal. Von großem Interesse ist es nun, daß eine geringe Herabsetzung des inspirierten Luftgehalts (bis auf 12 à 14 %), die nach Speck keine nennenswerte Polypnoe gibt, eine beträchtliche Vermehrung der Mittelkapazität bewirkt. Man kann also sagen, daß die erste deutliche Wirkung, die in leichteren Graden verminderte Sauerstoffzufuhr macht, eine stärkere Lungenluftfüllung (Lungenblähung) ist, während es erst zu ausgesprochener Polypnoe bei einer sehr beträchtlichen Verminderung des Sauerstoffgehalts der Luft kommt. Die Einatmung eines ca. 4,5% CO₂-Luftgemischs machte nach Bohrs Untersuchungen eine mäßige Vermehrung der Mittelkapazität, aber ein solches Kohlensäuregemisch

macht zugleich eine ausgesprochene Polypnoe mit Verdoppelung fast der Lungenventilation. Endlich fand Bohr bei Arbeitsdyspnoe gesunder Individuen eine Vermehrung der Mittelkapazität fast wie bei dem obigen Kohlensäuregemisch, und natürlich gleichzeitig Polypnoe mit einer Lungenventilation, die bei schwerer Arbeit bis viermal so groß war wie in der Ruhe.

Kurz zusammengefaßt liegen die Verhältnisse also so, daß mäßiger Sauerstoffmangel besonders Dyspnoe mit Dehnung der Lungen (Lungenblähung) und nur geringe Polypnoe macht, während stärkerer Sauerstoffmangel sogar sehr bedeutende Blähung der Lungen bewirkt, so daß das Individuum nicht kräftig und tief zu expirieren vermag. Kohlensäure oder Muskularbeit macht eine Dyspnoe, die sich durch mäßige Lungenblähung äußert und durch starke Polypnoe mit z. T. erhaltener Fähigkeit, tiefe Expirationen vorzunehmen.

Hieraus kann man lernen, daß man eine Dyspnoe nicht allein nach der Respirationsfrequenz und Respirationstiefe beurteilen darf; die Dyspnoe kann sich allein oder fast allein dadurch äußern, daß das Individuum seine Lungen in starker Luftfüllung hält, daß sie während der In- und Expiration stärker als normal gedehnt sind. Und diesen Faktor muß man für das Verständnis des Mechanismus der Respirationsbeschwerden Herzkranker berücksichtigen; man muß den Raumumfang der Lungen im Verhältnis zu dem normaler Individuen bestimmen, und zwar besonders die Mittelkapazität, die den konstanten Füllungsgrad angibt, bei dem der in- und expiratorische Ausschlag vor sich geht. In den folgenden Tabellen werden nun die Lungenvolumina für 16 Gesunde und 8 Mitralfehlerkranke angegeben.

Lungenvolumina bei Gesunden.

Laufende Nr.	Untersucher	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe in cm	Vitalkapazität	Reserueluft	Komplementluft	Residualluft	Mittelkapazität	Totalkapazität	Mittelkapazität in % der Totalkapazität	Residualluft in % der Totalkapazität
1	Bohr	Mann	22	74	178	6,02	3,00	3,02	1,03	4,03	7,05	57,2	14,6
2	"	"	18	59	169	4,71	2,44	2,27	0,70	3,14	5,41	58,0	12,9
3	"	"	23	68	172	4,47	1,81	2,66	0,93	2,74	5,40	50,7	17,2
4	"	"	26	69	178	5,38	2,67	2,71	0,87	3,54	6,25	56,7	13,9
5	"	"	21	72	175	4,30	1,56	3,04	1,15	2,71	5,75	47,1	20,0
6	"	"	24	68	171	4,35	1,86	2,49	1,28	3,14	5,63	55,8	22,7
7	"	"	32	64	167	4,85	2,42	2,43	2,00	4,42	6,85	64,5	29,2
8	"	"	33	52	173	3,29	1,46	1,83	1,57	3,03	4,86	62,4	32,3
9	Rubow	Weib	22	55	160	3,22	1,44	1,78	0,97	2,41	4,19	57,5	23,2
10	"	"	24	59	161	2,91	1,11	1,80	0,87	1,98	3,78	52,4	23,0
11	"	"	26	59	164	3,30	1,58	1,72	0,79	2,37	4,09	57,9	19,3
12	"	"	22	62	161	3,58	1,59	2,19	1,14	2,53	4,72	53,4	24,1
13	"	"	22	56	162	3,15	1,11	2,04	1,18	2,29	4,33	52,9	27,3
14	"	"	26	66	164	3,74	1,42	2,32	1,35	2,77	5,09	54,2	26,5
15	"	"	27	55	162	2,76	1,09	1,67	1,70	2,79	4,46	62,6	38,1
16	"	"	24	56	166	3,27	1,77	1,50	1,33	3,10	4,60	67,4	28,9

Alle Luftvolumina sind in Liter angegeben.

Lungenvolumina *) bei Patienten mit Herzfehlern.**)

Laufende Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	Vitalkapazität	Reserve- luft	Komplement- luft	Residual- luft	Mittelkapazität	Totalkapazität	Mittelkapazität in % der Totalkapazität	Residual- luft in % der Totalkapazität	Diagnose
1. J. N.	W.	27	50	157	2,78	1,08	1,70	1,78	2,86	4,56	62,7	39,0	Morb. cordis mitral. et aortae Leichter Fall.
2. A. N.	„	20	48	162	3,30	1,18	2,12	1,48	2,66	4,78	55,7	31,0	Morb. cordis mitral. Leichter Fall.
3. H. J. T.	M.	19	60	170	4,34	1,76	2,58	1,34	3,15	5,73	55,7	24,3	Morb. cordis mitr. Leichter Fall.
4. G. K.	W.	18	46	161	2,34	1,25	1,09	1,27	2,52	3,61	67,8	35,2	Stenosis mitral. Leichter Fall.
5. M. N.	„	32	52	163	2,11	1,10	1,01	1,08	2,18	3,19	68,3	33,4	Morb. cordis mitral. Dekom- pensiert.
6. M. C.	„	18	40	160	1,68	0,75	0,93	1,88	2,63	3,56	73,4	32,8	Morb. cordis mitr. Schwerer Fall.
7. X. an.	M.	35	60	165	1,59	0,74	0,80	2,11	2,90	3,70	78,4	57,0	Morb. cordis mitr. Schwerer Fall.
8. J. S.	„	45	72,5	169	2,61	1,10	1,51	2,11	3,81	5,32	71,6	51,0	Morb. cordis mitr. Schwerer Fall.

Bei Betrachtung dieser zwei Tabellen fällt die durchweg niedrige Totalkapazität bei Herzkranken auf. Sie erklärt sich zum Teil wohl daraus, daß die Patienten kleiner und weniger schwer als die Gesunden waren. Von größerem Interesse sind jedoch die Werte für die Mittelkapazität und besonders ihre relativen Werte. Die prozentualen Werte für die Mittelkapazität lassen nämlich erkennen, daß sie in fünf von den acht Fällen über der oberen Grenze der entsprechenden Werte bei den Gesunden liegen. Und teilt man die Herzkranken in zwei Gruppen nach der Schwere der Fälle ein, so wird man in der Gruppe der Leichtkranken (1, 2, 3, 4) nur einen Fall finden, dessen Mittelkapazität prozentualer größer ist als die höchsten Werte bei den Gesunden, während alle schweren, zum Teil asystolischen Fälle sich durch eine relativ hohe Mittelkapazität auszeichnen. Alle diese schweren Fälle zeigen also konstant eine starke Entfaltung der Lungen ***), sie haben eine „Lungenblähung“, die in einem Falle so stark war, daß sie gerade noch etwas Spielraum für die Vermehrung der Atmungstiefe ließ.

*) Alle Volumina sind in Liter angegeben.

**) Alle Patienten sind von mir untersucht.

***) Hofbauer (Deutsche med. Wochenschr. 17. Dez. 1908, S. 2205) hat bei pneumographischen Untersuchungen gefunden, daß bei jeder Atmungsvertiefung die knöchernen Thoraxwände und das Zwerchfell dauernd vom Thoraxzentrum weg-

Fall 7 ist besonders deutlich wegen der beträchtlichen Ausbildung der Mittelkapazität (78 % der Totalkapazität). Dieser Kranke wollte, wie zahlreiche andere Herzranke, am liebsten im Bett aufsitzen, um freier atmen zu können. Seine Respirationsfrequenz war in sitzender Stellung nur 14,4 pro Min. (in 6,23 Minuten gezählt); auch seine Respirationstiefe war, bei einem Atemvolumen von 0,666 Liter, nicht besonders groß. Aber gleichwohl litt er permanent unter einem Gefühl erschwerter Atmung, einer Dyspnoe in des Wortes eigentlicher Bedeutung. Diese Dyspnoe äußerte sich also nicht durch eine verstärkte Respiration oder eine vermehrte Lungenventilation. Nur etwas machte den Atemmuskeln dieses Kranken größere Arbeit — nämlich die Anstrengung, die Lungen konstant bei starker Füllung, bei hoher Mittelkapazität zu halten.

Erst wenn man seine Atembeschwerden von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, gelangt man zu einem Verständnis, und man versteht dann auch erst den Mechanismus bei vielen Fällen kardialer Dyspnoe, wo man die Patienten im Bett aufsitzen oder außerhalb des Bettes stehen sieht, in forcierter Inspirationsstellung mit Anspannung der akzessorischen Inspirationsmuskeln, aber oft ohne wesentliche Vermehrung der Respirationsfrequenz. Dies bekannte Bild der Atembeschwerden ist eigentlich nur verständlich, wenn man es auffaßt als das Bestreben, die größtmögliche Entfaltung der Lungen zu erzielen, mit der Zirkulationserleichterung durch die Lungengefäße und der Vergrößerung der Lungenkapazität, die eine stärkere Entfaltung bedeutet. Auch die sitzende und stehende Stellung, die diese Patienten oft vorziehen, bewirkt ja nach Bohrs⁶⁾ schönen Untersuchungen — im Verhältnis zur liegenden Stellung — eine Vermehrung der Mittelkapazität.

Bei stärker cyanotischen Herzranken findet man aber oft außer einer relativ großen Mittelkapazität gleichzeitig eine vermehrte Lungenventilation, besonders mit vermehrter Respirationsfrequenz. So fand ich³⁶⁾ bei einer Anzahl von Untersuchungen an zwei stark cyanotischen männlichen Herzranken mit kongenitalem morb. cord., daß sie nüchtern und in der Ruhe eine Lungenventilation von durchschnittlich 10,7 bzw. 11,0 Liter in der Minute hatten, während die Ventilation gesunder Individuen unter denselben Verhältnissen wesentlich niedriger ist. Bei drei gesunden jungen Männern, die größer und schwerer als die Patienten waren, fand ich so unter denselben Bedingungen nur eine durchschnittliche Lungenventilation von 9,4 bzw. 8,8 und 8,8 Liter pro Minute.

Andauernd cyanotische Kranke bieten also dieselben Phänomene, wie wir sie bei leichter Sauerstoffmangeldyspnoe antreffen, nämlich Ausdehnung (Blähung) der Lungen und mäßige Polypnoe. Und es wäre nun von Interesse, zu untersuchen, ob ähnliche Verhältnisse sich bei

rücken, so daß sie selbst am Ende der Expiration von demselben weiter entfernt bleiben als in der Norm. Dieses bedeutet, daß die Patienten eine größere Mittelkapazität bekommen, welches Phänomen ich zum erstenmal bei dyspnoischen Herzranken gefunden habe (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92, S. 270—273. Ausgegeben 30. Jan. 1908).

der paroxysmatischen Dyspnoe, bei dem eigentlichen kardialen Asthma geltend machen.

Es ist jedoch leicht verständlich, daß eine genauere Untersuchung des Mechanismus hierbei sozusagen unmöglich ist, aber etwas mehr als die üblichen Beschreibungen vermuten lassen, kann man doch in die Frage eindringen.

Am klarsten wird man über die Eigentümlichkeiten dieser Dyspnoe bei einem Vergleich mit einer anderen pathologischen Respiration, nämlich der Kußmaulschen „großen Atmung“ beim diabetischen Koma. Bei ihr liegt der Kranke mit sehr tiefer, nicht frequenter Atmung da, wobei sowohl In- wie Expiration stark verstärkt ist. Die Atmung ähnelt zum Teil einer Arbeitsdyspnoe eines gut trainierten Sportmanns, und der gräßliche Eindruck wird nur dadurch hervorgerufen, daß sie bei dem oft ganz ruhig daliegenden Individuum persistiert, und weil man weiß, was folgen wird. Hier handelt es sich um eine einfache Polypnoe vom selben Typus, wie z. B. bei der Kohlensäurepolypnoe. Ganz anders ist nun das Bild bei der paroxysmatischen Polypnoe. Der Anfall leitet sich oft mit einigen tiefen Inspirationen ein, denen nicht entsprechend tiefe Expirationen folgen. Sehr bald sieht sich der Kranke genötigt, aufzusitzen oder aufzustehen, ja manchmal ganz besondere Stellungen, wie Knie-Ellenbogenlage anzunehmen, indem es ihm augenscheinlich darauf ankommt, die Arme zu stützen. Wenn der Anfall völlig ausgebildet ist, bleiben die akzessorischen Inspirationsmuskeln angespannt und werden, wohlgermerkt, bei der Expiration nicht schlaff. Die Inspiration ist so aufs äußerste forciert, während die Patienten auch nicht einigermaßen tief expirieren zu können scheinen. Die einzelnen Inspirationen sind nun nicht tiefer, weil die Lungen konstant in tiefer Inspirationsstellung gehalten werden, und die Expiration ist so kurz, daß die Patienten kaum ein Wort sprechen können. Es handelt sich mit anderen Worten um einen Zustand krampfhafter Lungendehnung (Lungenblähung) ohne stärker ausgesprochene Polypnoe, indem die Fähigkeit, tiefe Atembewegungen vorzunehmen, durch die starke, fast tetanische Anspannung der Inspirationsmuskulatur herabgesetzt wird. Der Zustand scheint also in diesem Stadium ganz analog der oben beschriebenen unkomplizierten Sauerstoffmangeldyspnoe zu sein.

Im weiteren Verlauf einer paroxysmatischen Dyspnoe kann das Bild sich jedoch durch das Hinzutreten eines Lungenödems ändern; und das Lungenödem kann sich im übrigen auch sofort derartig geltend machen, daß es der Respiration von Anfang an das Gepräge gibt. Das auffälligste Zeichen des beginnenden Lungenödems ist die eigentümliche hustenartige Expiration; und hat man Gelegenheit, den Kranken sich näher anzusehen und namentlich seinen Leib zu betrachten, so wird man sogar sehr kräftige Expirationsbewegungen an ihm beobachten. Jetzt ist nicht nur die Inspiration, sondern auch die Expiration forciert; es kommt zur wirklichen Polypnoe, die natürlich von den wechselnden Stenoseanfällen ihr Gepräge erhält, zu denen das Ödem den Anlaß gibt. Die Verhältnisse sind also nicht mehr die einer reinen Sauerstoffmangel-

dyspnoe; der durch das Ödem bewirkte mangelhafte Luftwechsel des Bluts in den Lungen macht sich in den Respirationszentren geltend, die nun nicht nur unter Sauerstoffmangel leiden, sondern auch durch das unvollkommene arterialisierte Blut unter Kohlensäureeinfluß gesetzt werden. — Glückt es nun nicht, die sinkende Blutzirkulation wieder herzustellen und erstickt der Kranke nicht beim Ödem, so kann man das Bild von neuem sich verändern sehen. Die Respirationszentren werden gelähmt, so daß die Atmung seltener und seltener wird; die Muskeln ermüden und erschlaffen, so daß der bis dahin aufrechte Kranke nach vornüber sinkt. Es kommt zu einer Atmung, die nach Gad¹⁴⁾ als synkopisch bezeichnet wird, die im übrigen sich, wenn auch langsamer, im Endstadium einer Herzkrankheit ausbilden kann. Am eigentümlichsten für diese Atmung ist ihre langsame Frequenz, ihre geringe Tiefe, und endlich die schlappe, vornübergebeugte Stellung des Kranken, die schon Corvisart⁹⁾ beschrieben hat und auf deren schlechte prognostische Bedeutung Traube⁴³⁾ die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Die paroxysmatische Dyspnoe zeigt also nicht einen einzigen ganz bestimmten Mechanismus. Die Komplikation mit Lungenödem, die größere oder geringere Widerstandskraft des Organismus und die bei der Dyspnoe zu leistende Muskelarbeit selbst kann unzweifelhaft von großer Bedeutung für die Respirationsart werden. Die ständige und starke Anspannung der Atmungsmuskeln beeinflußt ja auch die Respirationszentren, indem sie eine Arbeitsdyspnoe bedingt, die den mitgenommenen Kranken noch weiter beschwert und zur Verschlimmerung des Zustandes beiträgt.

Über den Mechanismus der kardialen Arbeitsdyspnoe liegen Kraus'²⁴⁾ oben erwähnte schöne Untersuchungen vor, in denen gezeigt wird, daß dyspnoische, arbeitende Herzranke oft dieselbe Ventilationsgröße wie gesunde Individuen darbieten können. Und bei der Untersuchung des Einflusses, den mäßige, bestimmt abgepaßte Widerstandsbewegungen auf cyanotische Herzranke haben, habe ich keinen wesentlichen Unterschied auf den Respirationsmechanismus dieser und gesunder Individuen finden können, wie sich aus den folgenden Beispielen ergibt.

		Ventilation pro Min. Liter	Respirations- frequenz	Atemtiefe ccm
Normales Individuum	in Ruhe . .	8,25	16,0	573
	in Arbeit . .	9,16	16,2	627
Cyanotischer Kranker	in Ruhe . .	10,0	19,2	582
	in Arbeit . .	11,6	19,8	651

Bei diesen Versuchen wurden äußerst mäßige Widerstandsbewegungen angewendet und der Herzranke zeigte ihnen gegenüber nur eine wenig stärkere Ventilationsvermehrung als der Gesunde und vertiefte wie dieser seine Atemzüge nicht unbedeutend. Aber versucht man sich zu konstruieren, wie diese zwei Individuen sich bei sehr starker Muskelarbeit

verhalten werden, so erkennt man, daß die Atmung des Herzkranken sich lange vor dem des Gesunden insuffizient erweisen wird. Bei starker Muskelarbeit vermehrt sich die Tiefe der Atemzüge ganz bedeutend, wird entsprechend dem gesteigerten respirat. Stoffwechsel bis vier- bis fünfmal so groß wie in der Ruhe. Diese Vermehrung der Atemtiefe wird der Herzkranke jedoch absolut nicht leisten können, da seine Vitalkapazität nur 2,25 Liter beträgt, während sie beim Gesunden 5,21 Liter beträgt. Schon bei dreifacher Vergrößerung der Atemtiefe ist der Herzkranke nahe daran, sich seiner vollen Vitalkapazität so zu bedienen, daß er eine sehr starke Dyspnoe empfinden wird, während der Gesunde selbst bei fünffach vermehrter Atemtiefe doch nur wenig über die Hälfte seiner Vitalkapazität in Anspruch nimmt.

Eine kleine Vitalkapazität wird natürlich den Mechanismus der Arbeitsdyspnoe eines Herzkranken scharf hervortreten lassen, da er gezwungen sein wird, seine Respirationsfrequenz unter stärkerer Muskelarbeit zu vermehren, aber im übrigen wird man kaum allgemeingültige Regeln für den Mechanismus der Arbeitsdyspnoe aufstellen können. Die Größe der Vitalkapazität, die Entwicklung der Muskulatur, der Zustand der Lungen, eventuell Stauungsphänomene usw., all das wird natürlich zusammen mit der Zirkulationsstörung der Respiration ihr Gepräge geben.

Die Bedeutung der Dyspnoe für den Organismus.

Erst wenn man derartig den Mechanismus der kardialen Dyspnoe aufgeklärt hat, kann man erwarten, näher in die Frage von der Bedeutung der Dyspnoe für die erschwerte Blutzirkulation einzudringen. Und daß hier ein bedeutungsvolles Problem vorliegt, leuchtet ein, wenn man sich erinnert, wie die Atembewegungen schon unter physiologischen Verhältnissen auf die Herzarbeit und die Blutströmung in den Gefäßen einwirken.

Unter normalen Verhältnissen wirkt die Atmung auf folgende Weise auf die Blutzirkulation (Tigerstedt^{44, 45}). Eine langsame tiefe Inspiration setzt fördernde Momente für die Blutströmung, namentlich leichteren Abfluß des venösen Blutes zum rechten Herzen, bessere Füllung des Herzens und verminderten Widerstand im Lungenkreislauf, während die Herzsystole durch den geringeren Druck auf die Herzoberfläche etwas erschwert wird. (Letzterer Umstand hat unter normalen Verhältnissen jedoch nur für die muskelschwache rechte Herzkammer Bedeutung.) Während der Expiration wird die Herzdiastole und der Lungenkreislauf durch das Kollabieren der Lungen erschwert, aber gleichzeitig wird die Systole namentlich des rechten Herzens (und eines pathologisch dilatierten Herzens) erleichtert, da durch Steigerung im intrathorakalen Druck ein vermehrter Druck auf die Herzwand ausgeübt wird.

Die Verstärkung der Atembewegungen bei einer kardialen Dyspnoe kann also in gewissen Fällen eine Erleichterung für den Kreislauf

bedeuten. Wenn man jedoch in der verstärkten Atmung immer ein begünstigendes Moment für die erschwerte Zirkulation erblickt hat, so ist das kaum richtig. Man muß zweifellos hier genau berücksichtigen, in welchem Abschnitt der Kreislauf erschwert ist.

Ist besonders die Leistung des rechten Ventrikels mangelhaft, sei das nun infolge Krankheiten der Herzmuskulatur oder infolge Gefäßveränderungen im Lungenkreislauf oder Veränderungen an den Mitralklappen, so wird eine verstärkte Atmung mit vermehrter Lungenentfaltung und verlängerter Inspiration eine wesentliche Erleichterung bedeuten, während die nachfolgende kräftige Exspiration die Herzsystole und besonders die eines schlaffen rechten Herzens unterstützen wird. Ebenso wird bei ausgesprochener venöser Stase im großen Kreislauf eine verstärkte Atmung für den Blutkreislauf förderlich sein, da kräftige tiefe Inspirationsbewegungen den venösen Abfluß zum rechten Herzen im hohen Grad erleichtern.

Etwas anders liegen die Verhältnisse, wenn besonders die Leistung des linken Ventrikels zu wünschen übrig läßt. Dann kann der linke Ventrikel nicht das ganze Blut aufnehmen und weiterbefördern, was von den Lungen und vom rechten Ventrikel kommt, und so wird es sich in der linken Vorkammer und in den Lungen ansammeln. Und gerade unter solchen Verhältnissen kommt es oft zu paroxysmatischer Dyspnoe. Eine verstärkte Atmung mit tiefen Inspirationen wird nun durch Förderung der Entleerung der großen Venen zum rechten Herzen die Lungenhyperämie vermehren, die die Insuffizienz des linken Herzens verursacht, und die kräftige Atmung kann dadurch das Auftreten eines Lungenödems befördern, kann mit anderen Worten sehr bald eine unheilvolle Bedeutung erlangen. —

In der letzten Zeit sind einige Arbeiten erschienen, die sich mit der Bedeutung der Dyspnoe für die Blutzirkulation beschäftigen. Hofbauer und Holz knecht¹⁸⁾ zeigten durch radiologische Untersuchungen, daß das Diaphragma beim Stehen oder Sitzen des Versuchsobjekts bedeutend niedriger als im Liegen ist, und Hofbauer¹⁹⁾ glaubt dadurch die nächtlichen, mit Orthopnoe verbundenen Dyspnoeanfälle erklären zu können, die sich so oft bei Herzkranken einstellen. Hofbauer meint, daß wenn beim Sinken des Diaphragmas in stehender oder sitzender Stellung der Thoraxraum sich erweitert, der intrathorakale Druck dadurch geringer und der Abfluß des Venenblutes zum rechten Herzen dadurch erleichtert wird. Diese Erleichterung des Kreislaufs fällt nach Hofbauer in der Nacht bei Ruhelage fort, und das soll dann die Dyspnoe verursachen.

Gegen diese Hofbauerschen Behauptungen muß jedoch eingewandt werden, daß eine tiefere Stellung des Diaphragmas nicht eo ipso einen niedrigeren intrathorakalen Druck bedeutet. Bei Beginn der Inspiration steht das Diaphragma z. B. hoch, aber der intrathorakale Druck ist da niedrig, und bei Beginn der Exspiration steht das Diaphragma niedrig, während der intrathorakale Druck hoch ist. Mit anderen Worten: man kann aus der Stellung des Diaphragmas keinen Schluß

auf die Druckverhältnisse im Thoraxraum ziehen; diese verändern sich bei der In- und Expiration, aber es entspricht nicht einer bestimmten Diaphragmastellung ein bestimmter Druck.

Dagegen zeigt das im Stehen oder Sitzen niedriger stehende Diaphragma an, daß der Thoraxraum erweitert ist. Mit spirometrischen Untersuchungen hatte Bohr in seiner oben erwähnten Arbeit gezeigt, daß die Lungenentfaltung (Mittelkapazität) größer im Stehen als im Liegen ist, und ich fand bei meinen schon erwähnten Untersuchungen über den Raumumfang der Lungen bei Patienten mit Mitralfehlern, daß diese gerade danach streben, eine relativ hohe Mittelkapazität festzuhalten.

Die verhältnismäßig große Luftfüllung der Lungen bedeutet sicher eine Erleichterung für das beim Mitralfehler mitgenommene Herz. Die bessere Entfaltung der Alveolen läßt nämlich die gewundenen Capillaren der Alveolarwand sich geradrichten und erleichtert dadurch die Blutströmung vom rechten zum linken Herzen. Wenn diese Kranken daher oft unwillkürlich die aufrechte Stellung einnehmen und oft das Liegen nur schwer vertragen, so kommt das wahrscheinlich daher, daß die Lungen in aufrechter Stellung leichter wie im Sitzen gebläht gehalten werden und so die Blutpassage vom rechten zum linken Herzen erleichtern.

Bei einer relativen oder absoluten Insuffizienz des linken Ventrikels, die ja vornehmlich Anlaß zur paroxysmatischen Dyspnoe mit Orthopnoe gibt, bedeutet die aufrechte Stellung mit der dadurch zustandekommenden Erweiterung des Thoraxraums sicher eine Erleichterung, weil hierdurch Platz für die Blutmenge geschaffen wird, die sich dann im rechten Herzen und in den Lungen ansammelt.

Für den ganzen Organismus hat unter gewöhnlichen Umständen eine verstärkte Atmung die Bedeutung, daß sie die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung in den Lungen erleichtert. Eine verstärkte Atmung wird nämlich eine vermehrte Sauerstoffspannung der Alveolluft hervorrufen, und das könnte vielleicht Bedeutung haben, wenn der Organismus an Sauerstoffmangel infolge zu langsamer Blutzirkulation leidet. Von besonderer Bedeutung ist das Moment jedoch kaum, da der höchste Sauerstoffprozentgehalt der Alveolarluft, den eine verstärkte Respiration mit sich bringen kann, ca. 17% ist (Loewy und Zuntz⁴⁹), während es zu einer weit größeren Steigerung im Sauerstoffgehalt der Alveolarluft kommen muß (bis auf 80—90%), um für die Sauerstoffversorgung der Gewebe Bedeutung zu haben.

Die forcierte Atmung bei paroxysmatischer Dyspnoe ist jedoch ein Faktor, der das Sauerstoffbedürfnis des Organismus vermehrt, da die angestrengt arbeitende Atmungsmuskulatur ja auf viel Sauerstoff Beschlag legt. Die quälende und — man könnte sagen — fast vergebliche Dyspnoe enthält so in sich Gefahren, da sie den Sauerstoffmangel des Organismus vermehrt und das Zustandekommen eines Lungenödems begünstigt.

Behandlung.

Bei der Behandlung der kardialen Dyspnoe ist natürlich zu allererst das zugrunde liegende Leiden — die Herzschwäche — zu beeinflussen. Diese Behandlung der Herzschwäche muß, wo nicht die Art der Dyspnoe einen besonders schnell wirkenden Eingriff erfordert, mit den üblichen Mitteln durchgeführt werden, also mit Bettruhe, Diät, Digitalis, Bäder und Gymnastik. Das soll jedoch hier nicht näher besprochen werden, vielmehr soll hier nur die Aufmerksamkeit auf das überraschende Resultat gelenkt werden, das man oft mit einer kurzdauernden Behandlung mit Bettruhe in Verbindung mit Milchdiät erhalten kann, entweder in der Form der Karellkur, die neulich von der Lenhartzschen Klinik²³⁾ empfohlen wurde, oder als die weniger rigorose Moritzsche²⁹⁾ Behandlung. Besonders bei kräftigen plethorischen Personen sind die Resultate hierbei oft glänzend, so daß man in wenigen Tagen sowohl Dyspnoe als auch Cyanose vollständig kann schwinden sehen. Eine Kontraindikation gegen die Karellkur ist jedoch Nierenkrankheit mit drohender Urämie, unter solchen Verhältnissen soll man lieber die Moritzsche Behandlung anwenden. Vielleicht kann auch die Lichtbäderbehandlung in Form von Bestrahlung mit starkem Bogenlicht bei gewissen Formen kardialer Dyspnoe Bedeutung bekommen. Der Physiologe Hasselbach*) konnte nämlich bei seinen Untersuchungen im Kopenhagener Finseninstitut zeigen, daß bei Bestrahlung der menschlichen Körperoberfläche mit kräftigem Bogenlicht (durch eine nicht mit Glas abgedeckte Lampe von 150 Ampères) die ultravioletten Strahlen ein starkes Lichterythem hervorrufen, wobei gleichzeitig eine länger andauernde Veränderung der Respiration auftritt; sie wird langsamer und tiefer.

Die Behandlung der paroxysmatischen Dyspnoe erfordert jedoch eine besondere Besprechung, denn dabei ist oft eine schnelle und energische Therapie notwendig.

Die paroxysmatische Dyspnoe wird, wie gesagt, oft von einer plötzlich entstehenden relativen oder absoluten Insuffizienz des linken Ventrikels ausgelöst, wobei das rechte Herz in vielen Fällen seine Arbeit eine Zeitlang ungestört fortsetzen kann. Besonders häufig tritt diese Form bei Arteriosklerotikern oder bei Patienten mit interstitieller Nephritis auf. Hier handelt es sich oft nur um eine „relative“ Herzinsuffizienz — d. h. die Herzaktion kann regelmäßig und kräftig sein, aber nicht kräftig genug, um den Widerstand in dem sklerotischen oder stark kontrahierten Gefäßsystem zu überwinden. In anderen Fällen ist die Herzinsuffizienz „absolut“, d. h.: die Herzaktion selbst ist schlecht und unzureichend, ganz abgesehen vom Zustand des Gefäßsystems. Bei der ersten Form findet man oft einen regelmäßigen, harten und vollen Radialpuls, einen „Drahtpuls“, bei der anderen Form ist der Puls gewöhnlich unregelmäßig, klein, aber oft gespannt.

Rein theoretisch muß die kausale Behandlung dieser beiden Formen verschieden gehandhabt werden, da die erste Form eine Behandlung mit

*) Skandinavisches Arch. f. Physiol. Bd. 17. 1905.

gefäßweiternden Mitteln zu indizieren scheint, während letztere hauptsächlich die Anwendung von herztotonisierenden Medikamenten indiziert. Aber in der Praxis lassen sich diese zwei Formen doch nur selten scharf trennen, da eine „relative“ Insuffizienz bei einem Dyspnoeanfall schnell „absolut“ werden kann, und da man bei einer scheinbar „absoluten“ Insuffizienz nicht sicher wissen kann, welche Bedeutung ein contrahiertes Gefäßsystem besonders im Splanchnicusgebiet hat. Man geht daher sicher, wenn man bei beiden Formen eine herztotonisierende Behandlung anwendet und möglichst gleichzeitig die Gefäßcontractionen angreift, indem man jedoch ganz nach Lage des Falles das Hauptgewicht auf die eine oder andere dieser zwei Indikationen legt.

Unter den zur Verfügung stehenden Herztonica sind die Digitalispräparate und der Campher die wichtigsten. Die schnellste und sicherste Wirkung erhält man zweifellos durch intravenöse Injektion von Digitalis- oder Strophantuspräparaten, aber man muß bei Anwendung dieser Mittel ihre gefäßcontrahierende Wirkung nicht vergessen. Nach Gottlieb und Magnus¹⁶⁾ sowie K. Tigerstedts⁴⁶⁾ Untersuchungen kann man kaum länger zweifeln, daß Digitalis und Strophantus gefäßcontrahierender Wirkung fähig sind, und diese Wirkung ist nicht günstig oder angenehm, wenn der paroxysmatischen Dyspnoe eine „relative“ Herzinsuffizienz infolge primärer Gefäßcontraction zugrunde liegt. Ich meine daher, daß man bei Dyspnoe mit kräftiger, regelmäßiger Herzaktion und mit hartem Puls nicht sofort Digitalis benutzen, sondern als Herztonicum nur Campher subcutan geben soll. Man muß jedoch bei der Dyspnoe darauf vorbereitet sein, daß jeden Augenblick eine wirkliche Herzinsuffizienz eintreten kann, und dann sofort Digalen oder das von Albert Fraenkel^{11, 12)} und später von vielen anderen empfohlene Strophantin*) intravenös geben. Wenn die Herzaktion gleich bei Beginn der Dyspnoe schlecht ist, wird natürlich so schnell als möglich ein Digitalispräparat oder Strophantin gegeben.

Der harte, gespannte Puls, der oft bei kardialer Dyspnoe gefunden wird, gibt oft die Indikation für gefäßdilatierende Mittel ab, aber diese Indikation ist oft wegen der unsicheren Wirkung der gefäßdilatierenden Mittel schwer zu erfüllen. Amylnitrit wirkt meist nur ganz vorübergehend und die Wirkung des Nitroglyzerins ist nicht so sicher bei der Dyspnoe wie bei der Angina pectoris. Die Purinpräparate wirken zu langsam. Äther in Dosen von 40 bis 50 Tropfen gleich zu Beginn des Anfalls per os gegeben, wirkt manchmal gut, doch läßt er nicht selten ganz im Stich. Die sicherste Wirkung erreicht man unzweifelhaft durch einen Aderlaß mit Entleerung von 200—400 ccm Blut; doch erschwert die Unruhe und Angst der Patienten nicht selten diese kleine Operation recht sehr.

Da sich die Krankheitsphänomene im Verlauf einer paroxysmati-

*) Unter den verschiedenen Strophantuspräparaten bevorzuge ich G. Strophantin (Thoms). Dieses Präparat kann man auch intramuskulär geben.

schen Dyspnoe sehr schnell entwickeln können, wird die symptomatische Behandlung indessen oft ebenso wichtig wie die kausale. Besonders zwei Symptomen, dem Sauerstoffmangel des Organismus und dem Lungenödem, muß oft möglichst schnell vorgebeugt werden, bzw. es muß ihre schleunige Bekämpfung versucht werden.

Die Cyanose, die fast immer die paroxysmatische Dyspnoe begleitet, zeigt nur allzu deutlich, daß der Organismus infolge der zu langsamen Blutzirkulation unter Sauerstoffmangel leidet, und rein theoretisch ist also eine Indikation zur vermehrten Zuführung von Sauerstoff zu den Geweben vorhanden. Die Frage ist nur, wie weit man imstande ist, dieser Indikation nachzukommen. Nach Loewy und Zuntz²⁷⁾ enthält das gesunde Blut (mit 14% Hämoglobin) chemisch gebunden und physikalisch absorbiert 15,6% Sauerstoff, und bei Einatmung reinen Sauerstoffs steigt der Sauerstoffgehalt des Blutes bis zu 19,9%. In runden Zahlen tritt also bei Einatmung reinen Sauerstoffs eine Vermehrung des Sauerstoffgehaltes des Blutes von ca. 16% bis ca. 20% ein, d. h. der Sauerstoffgehalt vermehrt sich um ca. ein Viertel.

Rechnet man mit Zuntz und Loewy, daß die Hälfte des Sauerstoffgehaltes des Blutes unter normalen Verhältnissen in den Capillaren verbraucht wird, so wird die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes rein zahlenmäßig sich um die Hälfte vermindern können, ehe Sauerstoffmangel in den Geweben eintritt. *) Wenn nun das Blut bei reiner Sauerstoffeinatmung 20% Sauerstoff anstatt 16% enthält, so wird die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bis auf zwei Fünftel der Norm herabgesetzt werden können, ehe Sauerstoffmangel eintritt. Nach dieser Berechnung sind also die Indikationen für die Sauerstoffbehandlung bei kardialer Dyspnoe recht eng begrenzt. Die Grenze liegt nach oben bei Herabsetzung auf fast die Hälfte der normalen Geschwindigkeit und nach unten bei Herabsetzung auf zwei Fünftel. Liegt die Blutgeschwindigkeit über der oberen Grenze, so ist die Sauerstoffeinatmung überflüssig, liegt sie unter der unteren Grenze, so ist sie unzureichend.

Die genannten Zahlen können natürlich nur als annähernd richtig betrachtet werden, da sich ganz verschiedene, jeder Berechnung sich entziehende Verhältnisse geltend machen können; aber man bekommt so doch eine Vorstellung von der Wirkungsfähigkeit der Sauerstofftherapie, und die recht engen Grenzen werden vielleicht auf den ersten Blick zur Anwendung der Sauerstoffbehandlung wenig zu ermuntern scheinen. Jedoch ist kaum ein Zweifel, daß die Blutzirkulationsgeschwindigkeit bei zahlreichen Dyspnoefällen sich ungefähr innerhalb der angegebenen Grenzen bewegt; denn sinkt sie schnell auf einen niedrigeren Wert als die angegebene niedrigste Grenze, wird wahrscheinlich so schnell ein letaler Sauerstoffmangel im Organismus eintreten, daß die Dyspnoe keine

*) In Wirklichkeit wird der Sauerstoffmangel natürlich früher eintreten, da das Capillarblut unmöglich all seinen Sauerstoff an die Gewebe abgeben kann.

Zeit sich zu entwickeln hat. Ist aber der Fall derart, daß es zu einer wohlentwickelten paroxysmatischen Dyspnoe kommt, so zeigt die Cyanose fast immer, daß der Organismus unter ausgesprochenem Sauerstoffmangel leidet, und selbst wenn man diesen nicht ganz beseitigen kann, dadurch, daß man den Patienten reinen Sauerstoff einatmen läßt, so kann man ihn doch vermindern und den Eintritt des letalen Sauerstoffmangels aufhalten, so daß die gegen die Herzinsuffizienz selbst gerichtete Therapie Zeit zur Wirkung gewinnt. Man muß somit sagen, daß bei jedem Fall kardialer Dyspnoe, die mit schwerer Cyanose verbunden ist, die Einatmung reinen Sauerstoffs indiziert ist.

Nächst dem Sauerstoffmangel ist das Lungenödem zweifellos die gefährlichste Komplikation bei der kardialen Dyspnoe, und nicht zum wenigsten mit Rücksicht hierauf suche man so schnell als möglich bei einer akuten Dyspnoe die kausale Behandlung mit Herztonica und Venaesectio einzuleiten. Im Vorhergehenden haben wir jedoch zu wiederholten Malen besprochen, daß schon die forcierte Atmung bei kardialer Dyspnoe Gefahren mit sich bringt, teils dadurch, daß sie die Chancen eines Lungenödems, teils, daß sie den Sauerstoffverbrauch des Organismus*) vermehrt, während sie auf der anderen Seite nicht von nennenswertem Nutzen für die Sauerstoffaufnahme durch die Lungen ist. Das gibt eine bestimmte und wichtige Indikation, die gewaltsame Atmung schnell zu dämpfen, selbst wenn man nicht sofort die Herzschwäche zu beheben vermag. Um diese Indikation zu erfüllen, hat man im Morphinum ein schnelles und fast sicher wirkendes Mittel. Morphinum hat eine spezifische Wirkung auf das Respirationszentrum (Magnus²⁸), Heinz¹⁷) u. a.), dessen Irritabilität für Sauerstoffmangel es herabsetzt, selbst wenn man es in verhältnismäßig kleinen Dosen gibt. Morphinum ist somit nicht nur ein gutes Linderungsmittel bei paroxysmatischer Dyspnoe, sondern auch gleichzeitig ein Prophylacticum von hohem Wert gegenüber ihren gefährlichsten Folgen — dem Lungenödem und dem letalen Sauerstoffmangel. Man soll es bei nur einigermaßen ausgesprochenen Fällen immer anwenden mit gleichzeitiger Einleitung der kausalen Behandlung. Um in der Wirkung sicherzugehen, soll man nicht weniger als $1\frac{1}{2}$ cg subcutan geben.

In der Praxis wird sich die Behandlung eines einigermaßen schweren Falles paroxysmatischer Dyspnoe folgendermaßen gestalten: Bei vollem und gespanntem Puls und offenbar guter Herzaktion wird Morphinum (ca. $1\frac{1}{2}$ cg) zusammen mit Campher (20—40 cg) subcutan gegeben. Bei ständig zunehmender Cyanose macht man Sauerstoffinhalationen, die man aber mindestens 8—10 Minuten fortsetzen muß, da man bei der langsamen Blutzirkulation damit rechnen muß, daß erst nach langer Zeit die ganze Blutmasse mit dem konzentrierten Sauerstoff in den Alveolen in Berührung gekommen ist. Bei drohendem Lungenödem

*) Die stark arbeitende Respirationsmuskulatur verbraucht sehr viel Sauerstoff.

macht man die Venaesectio und entleert 200—400 ccm. Gleichzeitig versucht man das Herz so sehr als möglich mit intravenöser Injektion von 1 mg Strophantin oder 3—4 ccm Digalen zu stimulieren. Wenn die Herztätigkeit schon bei Beginn des Anfalls schlecht ist, muß das Strophantin oder Digalen natürlich sofort gleichzeitig mit Morphinum und Campher angewandt werden.

Bei leichteren Fällen paroxysmatischer Dyspnoe und besonders bei relativ guter Herztätigkeit genügt es oft, den Kranken 20—40 Tropfen Spirit. aethr. camphor. in etwas Wein oder $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mg Nitroglycerin zu geben.

V. Die Lumbalpunktion.

Von

Ed. Allard-Greifswald.

Literatur.

Da es sich bei dem vorliegenden Gegenstande vielfach um abgeschlossene Tatsachen handelt, deren Kenntnis bereits Allgemeingut der Kliniker geworden ist, so habe ich von einer eingehenden Berücksichtigung der älteren Literatur im Interesse der Darstellung absehen zu müssen geglaubt und verweise auf die vorliegenden, unten angegebenen Sammelreferate. Die Literaturangaben beziehen sich daher vorwiegend auf die Arbeiten der letzten Jahre und besonders auf diejenigen Punkte, die zurzeit im Vordergrund des Interesses stehen und zum Teil noch der Diskussion unterliegen

- Achard, Microbes dans le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints du zona. Soc. méd. des hôpitaux de Paris. Ref. Semaine méd. 1901.
- Zona de la fesse consécutif à la ponction lombaire. Soc. méd. des hôpitaux 1907. Rev. neurol. 1908.
- Allaria, Über das Wesen der hämolytischen Eigenschaften der Cerebrospinalflüssigkeit. Rivist. di Clin. Pediatr. 1907. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 67. 1908.
- Allen, A case of status epilepticus: lumbar puncture. Recovery. Brit. Med. Journ., Apr. 1908.
- Altmann, Epidemische Genickstarre. Med. Klinik 1905.
- Alzheimer, Einige Methoden zur Fixierung der zelligen Elemente der Cerebrospinalflüssigkeit. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1907.
- Apelt, Die Bedeutung cytologischer Untersuchungen für die Neurologie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 20. 1906.
- und Schumm, Untersuchungen über den Phosphorsäuregehalt der Spinalflüssigkeit unter path. Verhältnissen. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 44. 1908.
- Anton und Bramann, Balkenstich bei Hydrocephalien, Tumoren und bei Epilepsie. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 32.
- Arnold, Über die Therapie der übertragbaren Genickstarre. Zentralbl. f. inn. Med. 1908. Nr. 17.
- Arzt und Boese, Über Paratyphusmeningitis im Säuglingsalter. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
- Babinski, La ponction lombaire contre les affect. auriculaires. Soc. des hôpitaux. Ref. Semaine méd. 1903.
- Traitement des affect. de l'oreille et en particulier du vertige auricul. par la rachicentèse. Acad. de Méd., 29. Dezbr. 1903. Ref. Semaine méd. 1904.
- et Boisseau, Traitement de l'incontinence d'urine par la ponction lombaire. Soc. méd. des hôpitaux, 29. April 1904. Ref. Semaine méd. 1904.
- et Chailloni, Résultats thérapeut. de la ponction lombaire dans les nevrites optiques d'origine intra-cranienne. Ann. d'oculist. 137. 1907.

- Baginsky, Über Meningitis cerebrospinalis pseudoepidemic. Berliner klin. Wochenschr. 1907.
- Ballet et Barbe, Un cas de méningite syphilitique avec Autopsie. Rev. neurol. 1908. S. 337.
- Barker, Lumbar puncture in otitic meningitis. Brit. Med. Journ., March 1908.
- Barth, Ein Fall von Meningitis tub. bei einem Kinde mit Ausgang in Heilung, Münchner med. Wochenschr. 1902. S. 877.
- Bendix, Zur Cytodiagnose der Meningitis. Leyden-Festschrift 1902.
- Benischek, Über 31 Fälle von Lumbalpunktion aus der Erlanger medizinischen Klinik. Diss. Erlangen 1906.
- Blumenthal, F., Über Cerebrospinalflüssigkeit. Ergebnisse d. Physiol. 1, 1. 1902.
- M., Seröse Meningitis und Lumbalpunktion. Arch. f. Kinderheilk. 38. 1904.
- Böninghaus, Die Meningitis serosa acuta. Eine kritische Studie. Wiesbaden 1897.
- v. Bokay, Über den Wert der systematischen Lumbalpunktion bei der Behandlung des Hydrocephalus chronicus. Jahrb. f. Kinderheilk. 57. 1903.
- Der Wert der systematischen Lumbalpunktion in der Behandlung der Cerebrospinalmeningitis. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
- Braun, Über die Lumbalpunktion und ihre Bedeutung für die Chirurgie. 26. Chirurgenkongreß 1897.
- Breuer, Bemerkungen zur Diagnose der tub. Meningitis durch die Lumbalpunktion. Wiener klin. Rundschau 1901.
- Cesari, Recherche de la choline dans le liquide cérébrospinal chez les chiens soumis à l'épilepsie expérimentale. Soc. de Biolog., 19. Janv. 1907. Rev. neurol. 1908. Nr. 9.
- Charrier, Les anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien. Complément à l'étude du liqu. céphalo-rachidien dans la paralysie générale et le tabès. Thèse de Paris. 1907.
- Chauffard, Urémie aigue et polynacléose rachidienne. Semaine méd. 1907.
- Cimbal, Chemische, physikalische und morphologische Ergebnisse an 240 Spinalpunkt und deren diagnostische und therapeutische Verwertung. Therap. d. Gegenw. 1906.
- Citron, Über Komplementbindungsversuche bei infektiösen und postinfektiösen Erkrankungen (Tabes dorsalis usw.), sowie bei Nährstoffen. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
- Cornell, The cerebrospinal Fluid. Amer. Journ. of insan. 64. 1908.
- Curschmann, H., Über artifizielle Drucksteigerung des Liquor cerebrospinalis als Hilfsmittel bei der Lumbalpunktion. Therap. d. Gegenw. 1907.
- Donath, Beiträge zum diagnostischen und therapeutischen Wert der Quinckeschen Lumbalpunktion. Wiener med. Wochenschr. 1903.
- Das Vorkommen und die Bedeutung des Cholins in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie und organischen Erkrankungen des Nervensystems. Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. 1903.
- Die Lumbalpunktion bei Hirnblutungen. Wiener Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1904.
- Der Phosphorsäuregehalt der Cerebrospinalflüssigkeit bei verschiedenen, insbesondere Nervenkrankheiten. Zeitschr. für physiol. Chem. 42. 1904.
- Die bei der Auslösung des epileptischen Krampfanfalls beteiligten Substanzen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 32. 1907.
- Emmett, The treatment of cerebrospinal meningitis by the serum of Flexner and Jobling. Ann. Meet. of the Brit. Med. Assoc., July 1908. Brit. Med. Journ. 1908, Oct. 31.
- Erb, Über die Diagnose und Frühdiagnose der syphiligen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 33. 1907.
- Nonne und Wassermann, Die Diagnose der Syphilis bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Referate a. d. Jahresvers. d. Gesellsch. deutsch. Nervenärzte, Oktbr. 1908. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 45.
- Falkenheim und Naunyn, Über Hirndruck. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 20.

- Finkelnburg, Über den therapeutischen Wert der Lumbalpunktion. Rhein.-westf. Ges. f. inn. Med. u. Nervenheilk., 6. Dezbr. 1904. Münchner med. Wochenschr. 1904.
- Fischer, O., Klinische und anatomische Beiträge zur Frage nach den Ursachen und der Bedeutung der cerebrospinalen Pleocytose. Jahrb. f. Psych. 27. 1906.
— Diskussion zu Erb, Nonne und Wassermann.
- Flexner, Experimental cerebrospinal meningitis in monkeys. The Journ. of Experim. Med. 9. 1907.
— Concerning a serum-therapy for experimental infection with Diplococcus intracell. Ibidim.
— Experimentelle Cerebrospinalmeningitis und ihre Serumbehandlung. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasit. 42.
— und Jobling, Kurzer Bericht über 400 Fälle von Meningitis, behandelt mit intraspinaler Einspritzung von einem Antiserum. Zentralbl. f. inn. Med. 1908. Nr. 36.
- Forbes, Graham, The pathology of the cerebrospinal fluid. Lavor. e Rivist. di chimic. e microscop. clinic. 1. 1908.
- Fornaca, Coagulabilità e xantocromia del liquido cerebrospinale in un caso di lesione della coda equina. Gazz. degli osped. 1906.
- Forster, Differentialdiagnose zwischen Hydroceph. intern. und Tum. cerebr. Gesellsch. d. Charitéärzte. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 1120.
- Foster, Sugar in the cerebrospinal fluid of diabetics. Boston med. and surg. Journ. 153. 1905.
- França, Zur Behandlung der epidemischen Genickstarre. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
- Frankhauser, Erfahrungen über Lumbalpunktion bei Geisteskranken. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1907.
- Frenkel, Zur Cytodiagnose der Tabes. Neurol. Zentralbl. 1903. S. 1135.
— Diskussion zu Forster.
- Freyhan, Ein Fall von Meningitis tub. mit Ausgang in Heilung. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
- Friedjung, Einige Bemerkungen über die Lumbalpunktion bei der Meningitis tuberc. Wiener klin. Wochenschr. 1901.
- Frugoni und Marchetti, Beitrag zum Studium der diabetischen Lipoidämie. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 41.
- Fuchs, Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei verschiedenen Nervenkrankheiten und Psychosen. 76. Naturforscherversammlung 1904.
— und Rosenthal, Physikalische, chemische, cytologische und anderweitige Untersuchungen der Cerebrospinalflüssigkeit. Wiener med. Presse 1904.
- Fürbringer, Zur Klinik der Lumbalpunktion. XV. Kongr. f. inn. Med. 1897.
— Plötzliche Todesfälle nach Lumbalpunktion. Zentralbl. f. inn. Med. 1896.
- Gerhardt, D., Über die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. Mitteil. a. d. Grenzgeb. 13. 1904. Sammelreferat.
- Gobiet, Ein schwerer Fall von traumatischem Tetanus, geheilt durch Duralifusion von Behringsschem Tetanusserum. Wiener klin. Wochenschr. 1904.
- Göppert, Zur Kenntnis der Meningitis cerebrospinalis epid. mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Klin. Jahrbuch. 15. 1905.
- Groß, A., Zur Prognose der Meningitis tuberc. Berliner klin. Wochenschr. 1902.
- Grünberger, Über den Befund von Acetessigsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Coma diabeticum. Zentralbl. f. inn. Med. 1905.
- Grunert, Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Ohrenheilkunde. Münchner med. Wochenschr. 1905.
- Guillain, Diskussion zu Simonin.
— et Parant, Sur la presence d'albumines coagulables par la chaleur dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. Rev. neurol. 1903.
- Gumprecht, Cholin in der normalen und pathologischen Spinalflüssigkeit und die physiologische Funktion desselben. Kongreß f. inn. Med. 1900.

- Gumprecht, Gefahren bei Lumbalpunktion; plötzliche Todesfälle daran. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
- Haines, Die Zuckerbestimmung mittels der Hainesschen Lösung. Münchner med. Wochenschr. 1906.
- Halliburton, Die Biochemie der peripheren Nerven. *Ergebn. d. Physiol.* 4, 1. 1905.
- Harbitz und Scheel, Akute Poliomyelitis und verwandte Krankheiten. *Path.-anat. Untersuchungen aus der Epidemie in Norwegen 1903—1906.* Deutsche med. Wochenschr. 1907.
- The microbe of poliomyelitis. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* 50. 1908.
- Hartmann, Cysticercosis cerebri etc., diagnostiziert durch die Lumbalpunktion. *Wiener klin. Wochenschr.* 1902.
- Haßlauer, Über Meningitis serosa. *Sammelreferat. Int. Zentralbl. f. Ohrenheilk.* 4. 1906.
- Hellendal, Die experimentelle Lumbalpunktion zum Nachweis von Tuberkelbacillen. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- Heine, Die Prognose der eitrigen Meningitis. *Berliner klin. Wochenschr.* 1907.
- Henkel, Ein Fall von geheilter Meningitis cerebrospinal. tuberc. Münchner med. Wochenschr. 1900.
- Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit bei Geistes- und Nervenkrankheiten. *Arch. f. Psych. u. Nerv.* 42. 1907.
- Henneberg, Über Verletzungen der Cauda equina durch die Lumbalpunktion. *Gesellsch. f. Psych. u. Nerv. Berliner klin. Wochenschr.* 1900. S. 289.
- Hennig, Die Lumbalpunktion bei Hirntumoren. *Diss. Greifswald* 1908.
- Henry und Rosenberger, Méningite cérébrospinale purulente causée par la bacille typhique etc. *Proc. of the Path. Soc. Philadelphia* 1908. *Rev. neurol.* 1908. Nr. 13.
- Hieber, Die Therapie der diff. eitrigen Meningitis. *Sammelreferat. Int. Zentralbl. f. Ohrenheilk.* 4. 1906.
- Hochhaus, Epidemische Genickstarre. *Med. Klinik* 1908. Nr. 3.
- Heubner, *Lehrbuch der Kinderkrankheiten.*
- Hodgson, Stanley, Note on a case of tuberculous meningitis. *Lancet* 1907, 3. Aug.
- Holzbach, Der Wert der Rückenmarksanästhesie für die gynäkologische Bauchoperation. *Münchner med. Wochenschr.* 1908. Nr. 28.
- Huber, Clinical features of cerebrospinal meningitis. *Arch. of Pediatrics.* 22. 1905.
- Jacoby, Lumbar puncture of the subarachnoid space. *The New-York. Med. Journ.* 1895/96.
- Jemma, Meningite da bacillo di Eberth nel corso di una febbre tifoide. *Guarigione. Gazz. degli osped.* 1897. Nr. 148.
- Contributo alla terapia della corea del Sydenham. *Ibidim* 1901. Nr. 144.
- Curabilité de la méningite tuberculeuse. *La Pédatrie*, Nov. 1907. *Ref. Rev. neurol.* 1908. Nr. 12.
- Jerie, Beitrag zur Serotherapie des Tetanus. *Mitteil. a. d. Grenzgebieten.* 19. 1908.
- Joanitzescu und Galaschescu, Cytologische Untersuchungen der cephalorachid. Flüssigkeiten bei Gonorrhoe. *Spitalul* 1906. *Ref. Schmidts Jahrb.*
- Jochmann, Über die epidemische Genickstarre. *Med. Klinik* 1905.
- Versuche zur Serodiagnostik und Serotherapie der epidemischen Genickstarre. *Deutsche med. Wochenschr.* 1906.
- de Josselin de Jong, Ein Fall von Meningitis gonorrhoeica. *Zentralbl. f. Bacteriol. u. Parasit.* 45. 1908.
- Kalberlah, Zur bakteriologischen Diagnose des Weichselbaumschen Meningokokkus. *Berliner klin. Wochenschr.* 1905.
- Kauffmann, Über den angeblichen Befund von Cholin in der Lumbalflüssigkeit. *Neurol. Zentralbl.* 1908. Nr. 6.
- sowie Donath, Polemische Bemerkungen zum Cholinbefunde. *Neurol. Zentralbl.* 1908. Nr. 20.

- Kauffmann, Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels bei Psychosen. 2. Teil: Die Epilepsie. Jena 1908.
- Kaube, Der diagnostische und therapeutische Wert der Spinalpunktion. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1906. Sammelreferat.
- Kausch, Ein Instrument zur lumbalen Punktion, Injektion und Druckmessung und ein Verfahren der letzteren. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 51.
- Kirchheim, Meningismus und Meningo-Encephalitis mit croupöser Pneumonie. Med. Klinik 1908. Nr. 38
- Klien, Über die Konfiguration der lumbalen Intervertebrälräume. Mitteil. a. d. Grenzgeb. 12. 1903.
- Knöpfelmacher, Hydrocephalus chronic. int. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1906 S. 282.
- Kolle u. Wassermann, Untersuchungen über Meningokokken. Klin. Jahrb. 15. 1906.
- Kretschmer, Lymphocytose des Liquor cerebrospinalis bei Lues hereditaria tarda. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
- Krönig, Diskussion zu Fürbringer. 15. Kongreß f. inn. Med. 1896.
- Histologische und physikalische Lumbalpunktionsbefunde und ihre Deutung. 17. Kongreß f. inn. Med. 1899.
- Über die Bedeutung der Lumbalpunktion für die exsudative syphilitische Meningitis. Derm. Zentralbl. 1906.
- Kutscher und Rieländer, Ein Fall von Mikrocephalus und Encephalocoele mit chemischer Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 25. 1907.
- Kutner, Lumbalpunktion in der Diagnostik der Nerven- und Geisteskrankheiten und ihre Bedeutung für die allgemeine Praxis. Med. Klinik 1905.
- Laederich, Leucocytose céphalo-rachidienne tardive dans un cas de méningite tuberculeuse. Gaz. des hôpitaux 1905.
- Lamy, A propos du prurit tabétique. Soc. méd. des hôpitaux 1907. Rev. neurol. 1908, Sept.
- Landois, Ein Beitrag zur klinischen und forensischen Beurteilung der chronischen Meningoencephalitis tuberculosa. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
- Landowski et Claret, Polynucléose rachidienne dans trois cas de méningite tuberculeuse. Arch. général de Méd. 1907.
- Laurens. Sur la curabilité de certaines méningites généralisées septiques d'origine otique. De leur Traitement. Bullet. et Mémoire. de la Soc. des hôpitaux de Paris 1907. Rev. neurol. 1908.
- Lepine, Existe-t-il une méningite urémique? Semaine méd. 1907.
- Lenhartz, Zur Behandlung der epidemischen Genickstarre. Münchner med. Wochenschr. 1905.
- Über die epidemische Genickstarre. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 84. 1905.
- Levy, Erfahrungen mit Kolle-Wassermannschem Meningokokkenheilserum bei 23 Genickstarrekranken. Klin. Jahrb. 18. 1907.
- Bemerkungen zur Technik der intralumbalen Anwendung des Meningokokkenheilserums (Kolle-Wassermann). Med. Klinik 1908. Nr. 40/41.
- Lewkowitz, Cytologie der Ex- und Transsudate. Krakauer Ärzteverein 1900. Ref. bei Raubitschek.
- Über die Ätiologie der Gehirnhautentzündung und die diagnostische Bedeutung der Lumbalpunktion. Jahrb. f. Kinderheilk. 55. 1902.
- Ley, Die Lumbalpunktion beim Kinde. La Pathologie infantile 1905. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1906.
- Lichtheim, Zur Diagnose der Meningitis. Berlin. klin. Wochenschr. 1895.
- v. Lingelsheim, Beiträge zur Ätiologie der epidemischen Genickstarre nach den Ergebnissen der letzten Jahre. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Kr. 59. 1908.
- und Leuchs, Tierversuche mit dem Diplococcus intracellularis. Klin. Jahrb. 15. 1906.
- Lockemann, Über den Nachweis von Fleischmilchsäure etc. Münchner med. Wochenschr. 1906.

- Löhner, Die Behandlung hysterischer Contracturen der unteren Extremitäten durch Lumbalpunktion. Münchner med. Wochenschr. 1906.
- Lumineau. De la ponction lombaire dans le traitement des troubles auditifs. Thèse de Paris. 1903.
- Mansfeld, Über den Donath'schen Nachweis von Cholin in Fällen von Epilepsie. Zeitschr. f. physiol. Chem. 42. 1904.
- Mantoux, La syphilis nerveuse latente et les stigmates nerveux de la syphilis. Thèse de Paris.
- Marie, De la ponction lombaire contre la céphalée des brightiques. Soc. méd. des hôpitaux. Semaine méd. 1901.
- et Levaditi, La réaction des anticorps syphilitiques dans la paralysie générale et le tabès. Rev. de Méd. 27. 1907.
- et Yamanouchi, Réaction hémolytique comparée du sérum et du liquid. céphalo-rachidien des aliénés paralytiques. Rev. neurol., Sept. 1908.
- Masing, Zur Anwendung der Lumbalpunktion bei Hirntumoren. St. Petersburger med. Wochenschr. 1904.
- Matthes, Epidemische Genickstarre. Med. Klinik 1908. Nr. 20.
- Merzbacher, Die Beziehung der Syphilis zur Lymphocytose der Cerebrospinalflüssigkeit und zur Lehre von der „meningitischen Reizung“. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1906.
- Meyer, Über cytodagnostische Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis. Berliner klin. Wochenschr. 1904.
- Die Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis bei Geistes- und Nervenkrankheiten. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 42. 1907.
- Milhet et Tanon, Gonocoque et Méningocoque. Presse méd., Janv. 1908.
- Milian, Céphalée syphilitique et ponction lombaire. Semaine méd. 1902. S. 60.
- Le liquide céphalo-rachidien des tabétiques. Ann. de Dermat. et de Syphiligr. 4. 1903.
- Le liquide céphalo-rachidien. Paris 1904.
- Le prurit tabétique. Soc. des hôpitaux. Rev. neurol., Sept. 1908.
- Minkowski, Diskussion zur Neuralgiefrage. Verhandl. d. 24. Kongresses f. inn. Med. 1907.
- Moll, Zur Kenntnis der Kolicystitis und ihrer Komplikationen (Kolimeningitis) bei Säuglingen. Prager med. Wochenschr. 1907.
- Monod, Les éléments figurés du liquide céphalo-rachidien au cours du tabès et de la paralysie générale. Semaine méd. 1901. S. 37.
- Montesano und Montessori, Über einen Fall von Dementia paralytica mit dem Befunde des Tetanus in der Cerebrospinalflüssigkeit. Zentralbl. f. Bakteriol. 22. 1897.
- Morgenroth und Stertz, Über den Nachweis syphilitischer Antikörper im Liquor cerebrospinalis von Paralytikern nach dem Wassermann-Plautschen Verfahren der Komplementablenkung. Virch. Arch. 188. 1907.
- Mott and Halliburton, The chemistry of nerve-degeneration. Lancet 1901.
- Müller, Fr., Bemerkungen zur Behandlung des Abdominaltyphus. Therap. d. Gegenw. 1904.
- , Otfried, und Siebeck, Über die Vasomotoren des Gehirns. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 4.
- Nageotte, La Pathogénie du tabès dors. 1903.
- Nastase, Tuberkulöse Meningitis mit Polynucleose der cerebrospinalen Flüssigkeit. Spitalul 1907. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1907.
- Navratzki und Arndt, Über Druckschwankungen in der Schädel- und Rückgratshöhle bei Krampfanfällen. Berliner klin. Wochenschr. 1899.
- Netter, Du collargol dans les méningites suppurées. Soc. des hôpitaux de Paris. Ref. Rev. neurol. 1908. Nr. 15.
- Neu und Hermann, Experimentelle Untersuchungen über Lumbalpunktionen bei gleichzeitiger Anwendung von passiver Hyperämie des Kopfes. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 24. 1908. Heft 3.

- Neufeld, Über die Wirkungsweise und die Wertbestimmung des Genickstarre-serums. *Med. Klin.* 1908. Nr. 30.
- Neugebauer, Die Bedeutung der Spinalanalgesie für die Diagnose und Therapie der Erkrankungen des Anus und Rectum. *Zentralbl. f. Chir.* 1905.
- Neumann, Zur Klinik und Pathologie der otit. Schläfenlappenabcesse. *Zeitschr. f. Ohrenheilk.* 49. 1905.
- Neurath, Die Lumbalpunktion. *Sammelref. Zentralbl. f. d. Grenzgeb.* 1908.
- Niedner und Mamlock, Die Frage der Cytodiagnose. *Zeitschr. f. klin. Med.* 54. 1904.
- Nieter, Über den Nachweis von Typhusbacillen in der Cerebrospinalflüssigkeit. *Münchner med. Wochenschr.* 1908.
- Nissl, Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie. *Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych.* 1904.
- Nobecourt et Voisin, Pathogénie des troubles méningés au cours des infections aiguës de l'appareil respiratoire (pneumonie et bronchopneumonie). *Gaz. des hôpitaux* 1904.
- Noeggerath, Bacillus coli immobilis capsulatus etc. *Münchner med. Wochenschr.* 1907.
- Noelke, Beobachtungen zur Pathologie des Hirndrucks. *Deutsche med. Wochenschr.* 1897.
- Nonne, Syphilis und Nervensystem. 2. Aufl. Berlin 1909. Karger.
- und Apelt, Über fraktionierte Eiweißausfällung usw. *Arch. f. Psych.* 43. 1908.
- Offergeld, Prophylaxe und Therapie der Kopfschmerzen nach lumbaler Anästhesie. *Zentralbl. f. Gynäk.* 1907.
- Ohm, Einiges über die diagnostische Bedeutung des Blutgehaltes und der Lymphocytose im Liq. cerebrospin. etc. *Deutsche med. Wochenschr.* 1906.
- Orgelmeister, Zum diagnostischen Wert der Lumbalpunktion. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 76. 1903.
- Ossipow, Über die pathologischen Veränderungen, welche in dem Zentralnervensystem an Tieren durch die Lumbalpunktion hervorgerufen werden. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* 19. 1901.
- Papillon et Eschbach, Méningite cérébrospinale traitée avec succès par les injections intrarach. de collargol. *Soc. de Pédiatrie. Paris* 1906.
- Pappenheim, Zum Wesen der Komplementbindungsreaktion der Cerebrospinalflüssigkeit. *Jahresversamml. d. Gesellsch. deutsch. Nervenärzte.* Okt. 1908. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908. Nr. 45.
- Passow, Die Folgekrankheiten der akuten und chronischen Mittelohrentzündungen und ihre Operationen. *Deutsche Klinik.* 8.
- Payr, Drainage der Hirnventrikel mittels frei transplantierten Blutgefäße; Bemerkungen über Hydrocephalus. *Arch. f. klin. Chir.* 87. 1908.
- Peruzzi, Injections intrarach. de sérum antitétanique. Fortes doses en une seule séance. VI. Congr. ital. d. Pédiatr. 1907. *Rev. neurol.* 1908. Nr. 12.
- Pfaundler, Physiologisches, Bakteriologisches und Klinisches über Lumbalpunktion bei Kindern. *Beitr. z. klin. Med. u. Chir.* 1899. Heft 20.
- Über Lumbalpunktion an Kindern. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 49. 1899.
- Pichenot et Castin, Un cas d'état de mal épileptique traité par la ponct. lomb. *L'Encéphale* 1907. Nr. 1.
- Plaut, Über den gegenwärtigen Stand des serologischen Luesnachweises bei den syphylidogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Münchner med. Wochenschr.* 1907.
- Die Wassermannsche Serodiagnostik bei erworbener und hereditärer Syphilis des Nervensystems. *Jahresversamml. d. Gesellsch. deutsch. Nervenärzte.* Okt. 1908. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908. Nr. 45.
- Porot, Pathologie des méninges. *Rev. de Méd.* 28. 1908.
- Potherat, Terrier, Rochard, Valeur thérapeut. de la ponct. lomb. dans les fractures du crâne. *Semaine méd.* 1905.

- Quincke, Über Hydrocephalus. X. Kongr. f. inn. Med. 1891.
- Über Lumbalpunktion. Deutsche Klin. 6. 1.
- Über Meningitis serosa. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1893.
- Die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
- Radmann, Bemerkungen über die Genickstarre in Oberschlesien. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 18 u. 26.
- Raubitschek, Zur Histologie des Plexus chorioideus bei den akuten Meningitiden. Zeitschr. f. Heilk. 26. 1905.
- Die Cytologie der Ex- und Transsudate. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. 1906. Sammelreferat.
- Ravaut, Les effets de la ponct. lomb. sur quelq. phénomènes cutanées. Presse méd. 1906.
- Le liquide céph.-rach. des hérédo-syphilitiques. Ann. d. Derm. et d. Syphil. 8. 1907.
- Rehm; Ergebnisse der cytologischen Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit und deren Aussichten. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 31.
- Riebold, Über seröse Meningitis. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
- Zur Frage der Heilbarkeit und der Therapie der tuberkulösen Meningitis. Münchner med. Wochenschr. 1906.
- Riedl, Zur Starrkrampfserumbehandlung. Wiener klin. Wochenschr. 1906.
- Rieken, Über Lumbalpunktion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 56. 1895.
- Rindfleisch, Zur Kenntnis der Aneurysmen der basalen Hirnarterien usw. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 86. 1906.
- Robb, Gardner, Diskussion zu Emmett.
- Rogers, The treatment of tetanus by intraneural and intraspinal injections of antitoxin. The Journ. of American Med. Assoc. 45. 1905.
- Rosenheim, Choline in cerebrospinal fluid. Journ. of Physiol. 35. 1907.
- Rossini, Ein Fall von tuberkulöser Meningitis geheilt durch endodurale und endovenöse Injektionen von Jod. Rivist. d. Clin. pediatr. 1905. Arch. f. Kinderheilk. 44. 1906.
- Rubin, Pneumokokkenmeningitis als mittelbare Spätfolge eines Schädelunfalls. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 41.
- Ruppel, Über den Diplococcus intracell. mening. und seine Beziehungen zu den Gonokokken. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
- Sänger, Pathogenese der Stauungspapille. Neurol. Zentralbl. 1905.
- Samele, Beitrag zur Kenntnis der Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit bei Nervenkranken. Zeitschr. f. klin. Med. 58. 1906.
- Seiffert, Anwendung der Lumbalpunktion bei Urämie. Münchner med. Wochenschr. 1904.
- Seiffer, Diskussion zu Forster.
- Sezny, Les déterminations viscérales latentes de la syphilis second. Gaz. des hôpitaux 1907.
- Sicard, Le liquide céphalo-rachidien. Paris 1902.
- und Langwelt, Der Zuckergehalt der Cerebrospinalflüssigkeit im Kindesalter und seine Bedeutung seiner Bestimmung für die Diagnose der Meningitis. La clinique infantile 1904. Schmidts Jahrb.
- Siemerling, Zur Symptomatologie und Therapie der Kleinhirntumoren. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 13—14.
- Silberberg, Über die Auffindung der Eberth-Gaffkyschen Bacillen in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Typhus abdominalis. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 29.
- Simonin, Sclérose en plaques fruste à début spinal. Lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. Soc. méd. des hôpitaux 1907. Rev. neurol. 1908. Nr. 15.
- Speroni, Cytologie de la Méningite cérébrospinale épidémique. Rev. neurol. 1908. S. 236.
- Spielmeyer, Die Trypanosomenkrankheiten und ihre Beziehungen zu den syphiligen Nervenkrankheiten. Jena 1908.

- Schlesinger, Diskussion zu Donath.
 — Cytologische Untersuchungen usw. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
 — Der therapeutische und symptomatische Wert der Lumbalpunktion bei der tuberkulösen Meningitis der Kinder. Berliner klin. Wochenschr. 1906.
- Schönborn, Die Lumbalpunktion und ihre Bedeutung für Diagnose und Therapie. Volkm. Samml. klin. Vortr. 1905.
 — Bericht über Lumbalpunktionen an 230 Nervenkranken mit besonderer Berücksichtigung der Cytodiagnose. Med. Klin. 1906.
- Schottmüller, Über Meningitis cerebrospinal. epidemic. (Weichselbaumsche Meningitis). Münchner med. Wochenschr. 1905.
- Schütze, Eberth-Gaffkyscher Bacillus in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Typhus abd. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
 — Experimenteller Beitrag zur Wassermannschen Serodiagnostik bei Lues. Berliner klin. Wochenschr. 1907.
- Schultze, Fr., Zur Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Münchner med. Wochenschr. 1889.
 — Zur Anatomie und Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Rhein.-westf. Gesellsch. f. inn. Med. u. Nervenheilk. Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 23.
 — Die Erkrankungen der Hirnhäute und die Hydrocephalie. Nothnagels Handb. 9. 3.
- Schulz, W., Über das Hydrocephalusstadium der epidemischen Genickstarre. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 89. 1907.
- Stadelmann, Zur Diagnose der Meningitis carcinomatosa. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 51.
- Symmers, Discussion of cerebro-spinal meningitis. 76. Annual Meeting of the Brit. Med. Assoc. July 1908. Brit. med. Journ. 1908 Oct. 31.
- Stark, Fall von geheilter Meningitis tub. 33. Versamml. d. südwestdeusch. Neurol. usw. Münchner med. Wochenschr. 1908.
- Stertz, Die Serodiagnostik in der Psychiatrie und Neurologie. Allg. Zeitschr. f. Psych. usw. 65. 1908.
- Strauß, M., Der gegenwärtige Stand der Spinalanalgesie. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 89. 1907.
 — Der gegenwärtige Stand der Spinalanalgesie. Med. Klin. 1908. Nr. 6, 7, 8.
- Stursberg, Kritische und experimentelle Beiträge zur Frage der Verwendbarkeit der Bierschen Stauung bei Hirnhautentzündungen. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 20.
- Tani, Note cliniche su 12 casi di meningite cerebr.-spin. epid. Gazz. degli Osped. 1907.
- Tedeschi, Beitrag zum Studium der Rotzmeningitis. Virch. Arch. 130.
- Thibierge et Ravaut, De la ponct. lomb. dans le traitement de quelques dermatoses prurigineuses. Semaine méd. 1905. S. 584.
- Thiemich, Erkrankungen der Meningen. Handb. d. Kinderkrankh. v. Pfaundler u. Schloßmann. 2. 2. 1906.
- Tiedemann, Poliomyelitis acuta und Meningitis cerebrospinal. Münchner med. Wochenschr. 1906.
- Tilmann, Lumbalanästhesie mit Stovain. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
- Tissot, Epilepsie et ponction lombaire. Progrès méd. 1908. Nr. 19.
- Tobler, Die therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion im Kindesalter. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1905.
 — Über Lymphocytose der Cerebrospinalflüssigkeit bei kongenitaler Syphilis und ihre diagnostische Bedeutung. Jahrb. f. Kinderheilk. 14. 3. F. 1906.
- Többen, Zur Therapie der Meningitis cerebrosp. epid. Münchner med. Wochenschr. 1907.
- Torkel, Abbrechen der Kanüle bei Lumbalpunktionen. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
- Tschernow, Zur Diagnose und Behandlung der sporadischen und epidemischen Meningitis. Jahrb. f. Kinderheilk. 17. 1908.

- Türk, Ein Fall von Hefeinfektion (Sacharomyces) der Meningen. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **90**. 1907.
- Villaret et Tixier, Eclampsie puerpérale et Leukocytose du liq. céph.-rach. *Gaz. des hôpitaux* 1907.
- Vorschütz, Die Genickstarre und ihre Behandlung mit Bierscher Stauung und Lumbalpunktion. *Münchener med. Wochenschr.* 1907.
- Wassermann, Über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik gegenüber Syphilis. *Berliner klin. Wochenschr.* 1907.
- Die Diagnose der Syphilis bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems. *Ref. a. d. Jahresversamml. d. Gesellsch. deutsch. Nervenärzte.* *Deutsche med. Wochenschr.* 1908. Nr. 45.
- Neisser und Bruck, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsche med. Wochenschr.* 1906.
- und Plaut, Über das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern. *Deutsche med. Wochenschr.* 1906.
- und Leuchs, Über die Serumtherapie bei Genickstarre. *Klin. Jahrb.* **19**. 1908.
- Weigandt, Über die Frage syphilitischer Antistoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Tabes dors. *Sitz.-Ber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg* 1907. Nr. 1—2.
- Weil und Braun, Über positive Wassermann-Neisser-Brucksche Reaktion bei nichtsyphilitischen Erkrankungen. *Wiener klin. Wochenschr.* 1908. Nr. 26.
- Wertheimer, Über den diagnostischen und therapeutischen Wert der Lumbalpunktion bei Meningitis. *Münchener med. Wochenschr.* 1904.
- Weyl, Großhirnbefunde bei hereditär-luetischen Säuglingen. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **68**. 1908.
- Wickman, Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit. Berlin 1907. Karger.
- Über akute Poliomyelitis und verwandte Erkrankungen usw. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **67**. 1908.
- Widal et Ravaut, Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la prév. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1900.
- Cyto-diagnostic de la méningite tuberculeuse. *Ibidem.*
- Sicard et Ravaut, Cryoskopie du liq. céph.-rach. et son application à l'étude des meningites. *Semaine méd.* 1900. S. 372.
- — Apropos du cytodiagnose du tabès. *Rev. neurol.* 1903.
- et Philibert, Epanchement puriforme aseptique des meninges avec polynucéaires intacts.
- Wiesenthal, Über epidemische Genickstarre. *Münchener med. Wochenschr.* 1908.
- Wilms, Heilung hysterischer Kontraktionen durch Lumbalpunktion. *Deutsche med. Wochenschr.* 1906.
- Diagnostischer und therapeutischer Wert der Lumbalpunktion. *Münchener med. Wochenschr.* 1897.
- Wolff, Zur Frage der Abducenslähmung nach Lumbalanästhesie. *Berliner klin. Wochenschr.* 1907.
- Wollenweber, Die Genickstarreuntersuchungen der bakteriologischen Untersuchungsstat. der Kgl. Reg. in Düsseldorf usw. *Klin. Jahrb.* **17**. 1907.
- Zambelli, Sul valore diagnostico della punctura lombare in alcune malattie dei bambini. *Il Morgagni* 1904.
- Ziveri, Sur la présence de la choline usw. *Rivist. ital. d. neurol., psych. ed elettroter.* 1908. *Ref. Rev. neurol.* 1903. Nr. 13.
- Zweifel, Das Gift der Eklampsie und die Konsequenzen für die Behandlung. *Münchener med. Wochenschr.* 1906.

Die Geschichte der Lumbalpunktion zeigt seit ihrer Einführung durch Quincke (1891) manche Schwankungen ihrer Bewertung. Nachdem die Enttäuschung allzu vorzeitig an die neue Methode geknüpfter therapeutischer Hoffnungen ihrer allgemeinen Anwendung zunächst hinderlich gewesen war, hat ihr die wachsende Erkenntnis ihrer diagnostischen Bedeutung heute eine unbestrittene Stellung neben den anderen klinischen Untersuchungsmethoden eingeräumt. Ist doch die Cerebrospinalflüssigkeit, die uns die Lumbalpunktion zugänglich macht, das einzige Material, das uns von dem Inhalte der Schädelhöhle und des Wirbelkanals in vivo ohne weiteres zur Verfügung steht und bei den innigen Beziehungen zum Gehirn und Rückenmark schon a priori Aufklärung über manche Vorgänge in und an den nervösen Zentralorganen verspricht. Demgemäß hat besonders die Diagnostik in der inneren Medizin durch die Lumbalpunktion eine wesentliche Bereicherung erfahren; aber auch die Therapie hat, allerdings in bescheidenerem Umfange die neue Methode mit Nutzen in ihren Dienst zu stellen gewußt. Die folgende Darstellung soll einen Überblick geben über die bleibenden Ergebnisse, die die innere Medizin der Lumbalpunktion verdankt, und ferner alle Fragen berühren, die zurzeit noch der Diskussion unterliegen.

I. Zur Technik der Lumbalpunktion.

Über den Eingriff selbst wäre zunächst zu bemerken, daß zur Ausführung desselben das bekannte einfache Quinckesche Besteck mit Steigrohransatz für alle Fälle ausreicht. Krönig hat einen Apparat angegeben, bei dessen Anwendung jeglicher unbeabsichtigte Flüssigkeitsverlust vermieden wird. Man wählt als Einstichspunkt irgend einen lumbalen Interarcualraum vom zweiten Lendenwirbel abwärts in der Mittellinie (Quincke), wobei man zu berücksichtigen hat, daß der nächst höhere Dornfortsatz in diesen Raum hinabreicht; am zweckmäßigsten ist daher die dicht unter der Spina eingestochene Nadel etwas nach oben gerichtet (Klien). Zuweilen stößt man dabei auf einen knöchernen Widerstand, der aus der nach unten abgebogenen unteren Kante des nächst höheren Dornfortsatzes besteht; man zieht dann die Nadel zurück und gibt ihr eine mehr nach unten zeigende Richtung (Braun). Am günstigsten ist im allgemeinen der dritte und vierte lumbale Intervertebralraum; von französischer Seite finde ich auch oft den Lumbosacralraum empfohlen, der jedoch nach den Untersuchungen Kliens oft zu niedrig ist. Beim Kinde, bei dem die Medulla weiter hinabreicht, als beim Erwachsenen, punktiert man tief, im 4. Lumbal- oder im Lumbosacralraum (Ley). Auch möchte ich darauf hinweisen, daß man in allen Fällen in denen man voraussichtlich wiederholte Punktionen auszuführen hat, zunächst tiefer punktieren soll, weil sich doch zuweilen an der Stelle einmaliger Punktionen infolge von Blutungen usw. Verwachsungen bilden können, die dem Abfluß des Liquor später hinderlich sind. Das vielfach geübte Eingehen seitlich von der Mittellinie bietet nach meinen Erfahrungen keinen Vor-

teil; es scheint hier vielmehr das Anstreifen von Fasern der Cauda equina weniger leicht vermeidbar, als bei dem medianen Einstich. Zur Orientierung für die Höhe der Einstichstelle dient am besten die Jakobysche Linie, die die beiden höchsten Punkte der beiden Cristae ossis ilei verbindet und die Mitte des 4. Lendenwirbeldorns schneidet.

Für die Bedürfnisse der inneren Klinik ist bei der Ausführung der Lumbalpunktion die linke Seitenlage des Patienten mit möglichst gekrümmtem Rücken und angezogenen Knien (Quincke) die vorteilhafteste. In neuerer Zeit wird wohl unter dem Einflusse der von den Chirurgen im Sitzen ausgeführten Lumbalanästhesie auch die diagnostische Punktion im Sitzen wieder sehr empfohlen (Schlesinger, Schönborn). Abgesehen von der sicheren Ruhelage, die durch die Seitenlage des Patienten mehr gewährleistet wird, begibt man sich bei sitzender Stellung ohne weiteres der Beobachtung des Drucks und seiner Schwankungen, die doch recht häufig diagnostisch wichtige Resultate ergeben. Eine Narkose dürfte in den seltensten Fällen nötig werden, man kommt mit der Lokalanästhesie der Einstichstelle durch Chloräthylspray aus; der eigentlich schmerzhafteste Akt ist das Durchstechen der Dura, noch intensiver schmerzt etwaiges gelegentliches Anstreifen des Periosts oder gar der Fasern der Cauda equina. In letzterem Falle kommt es zu blitzartigen Schmerzen in einem Bein, eventuell mit Zuckungen in demselben. Schönborn hat die Beobachtung gemacht, daß Paralytiker bei der Punktion fast niemals Schmerz äußern und führt das auf die „tiefe Analgesie“ derselben zurück. Das Abbrechen der Nadel, von dem früher zuweilen berichtet wurde, kommt neuerdings wohl infolge des besseren Instrumentariums anscheinend noch seltener vor. Es ist das immer ein recht unangenehmes Erlebnis, da in den mitgeteilten Fällen die Nadel oft nur schwer auffindbar war und offenbar infolge von Bewegungen des Patienten durch die untere Kante des oberen Dornfortsatzes leicht in die Tiefe gedrückt wird; tiefe Incisionen, ja Abmeißelungen eines Dorns (Torkel) erwiesen sich zuweilen als nötig.

Befindet sich die Nadel im Subarachnoidalraum, so fließt der Liquor nach Zurückziehen des Mandrins in mehr oder weniger schneller Tropfenfolge aus, je nach der Höhe des Drucks. Fließt kein Liquor ab, so kann das von einer Verstopfung der Kanüle durch Gerinnsel oder dickflüssigen Liquor liegen (öfter bei Meningitis) in welchem Falle man mit dem Mandrin das Lumen freizumachen sucht, oder das Lumen ist verlegt durch Fasern der Cauda equina; Drehen oder vorsichtiges Verschieben oder Zurückziehen der Kanüle bringen dann den Abfluß gewöhnlich in Gang. Bei dickflüssigem Inhalt kann Husten und Pressen des Patienten sich als wirksame Unterstützung erweisen. H. Curschmann konnte in einem derartigen Falle unter praktischer Benutzung der Untersuchungen von Otfried Müller über den Antagonismus der Vasomotoren des Gehirns und Rückenmarks zu denen der Peripherie des übrigen Körpers durch energische Kälteapplikation (Chloräthylspray, Eis an den Beinen) eine genügende künstliche Steigerung des Hirndrucks erzielen, so daß der dicke eitrige Inhalt des Spinalkanals sich entleerte.

Auch die Biersche Kopfstauung, durch die der Druck in der Schädelhöhle fast momentan stark erhöht wird (Bier), scheint nach den jüngsten Untersuchungen von Neu und Hermann ein wirksames und erlaubtes Mittel in gleichen Fällen darzustellen. Behinderter Abfluß kann aber auch ein Zeichen dafür sein, daß die Kommunikation zwischen Hirn- und Rückenmarkshöhlen unterbrochen ist, z. B. nicht selten bei Meningitis und Hirntumor, worüber später noch zu sprechen ist.

II. Allgemeine Diagnostik.

Vor dem Ablassen des Liquor hat man sich zunächst über den Druck in dem Subarachnoidalraum zu orientieren, da aus seiner Beobachtung sich bereits wichtige Schlüsse ziehen lassen. Die Druckmessung geschieht am einfachsten mit dem Steigrohrransatz Quinckes; die kompliziertere, wenn auch exaktere Messung von Wilms mittels Quecksilbermanometers bietet kaum wesentliche klinische Vorteile. Dagegen scheint das soeben von Kausch angegebene Instrument, das exakte Druckmessung ohne Flüssigkeitsverlust gestattet und zugleich zur Injektion dienen kann, recht handlich zu sein. Man mißt die Höhe der Flüssigkeitssäule senkrecht über der Einstichstelle mit dem Zentimetermaß. Der so angegebene Druck kann als Wasserdruck angesehen werden. Über den normalen Druck und seine Schwankungen haben uns die Arbeiten Naunyns und seiner Schule, Quinckes und seiner Schüler, Krönigs u. a. Aufschluß gegeben. Er schwankt zwischen 40 und 130 mm Wasser (Quincke) im Liegen, Krönig fand ihn durchschnittlich bei 125 mm; im allgemeinen wird heute wohl ein Druck über 150 mm Wasser = 12 mm Quecksilber als pathologisch angesehen. Im Sitzen ist er wesentlich höher, im Mittel 410 mm (Krönig). In horizontaler Seitenlage messen wir im wesentlichen den „elastischen Druck“ (Quincke), im Sitzen den hydrostatischen. Die Druckhöhe ist abhängig von der Menge des vorhandenen normalen und etwaigen pathologischen Inhalts und von dem Sekretionsdruck der Cerebrospinalflüssigkeit; dagegen macht sich die Wirkung des Blutdrucks, für die der Druck in den Arterien und den Venen in Betracht zu ziehen ist und deren Endresultat Pfaundler als „übertragenen Blutdruck“ bezeichnet, anscheinend nur wenig geltend. Wenigstens haben die regelmäßigen Blutdruckmessungen Cimbals vor und nach der Lumbalpunktion die Vermutung eines engeren Zusammenhangs des Blutdrucks und des Hirndrucks nicht ergeben.

Als auszuschaltende Fehlerquellen bei der Beobachtung des Drucks kommen in Betracht die hochgradigen Steigerungen beim Husten, Niesen, Pressen, auch Schreien der Patienten, überhaupt bei forciertem Expiration; gelegentlich sah Gerhardt auch eine Erhöhung infolge Stauung bei Herzschwäche.

Pathologische Druckerhöhung wird hervorgerufen durch alle entzündlichen Vorgänge in der Schädelhöhle und im Wirbelkanal mit vermehrter Produktion von Liquor, ferner bei raumbeengenden Prozessen,

Hydrocephalus, Blutungen, Tumoren, Abscessen, endlich bei vielen anderen Erkrankungen, wie akutem Alkoholismus, bei der Eklampsie und Epilepsie in den Anfällen usw. Zeigt der Liquor keine Druckerhöhung trotz vorhandener Hirndrucksymptome, so spricht das für einen Abschluß der freien Kommunikation zwischen Hirn- und Rückenmarkshöhlen, der besonders häufig durch entzündliche Verwachsungen und Exsudatbildung bei Meningitis, sowie bei Tumoren der hinteren Schädelgrube vorkommt; umgekehrt ist aber gesteigerter Druck bei Hirndrucksymptomen nicht beweisend für die freie Kommunikation. — Sowohl bei normalem, als bei erhöhtem Druck sieht man nun im Steigrohr normale physiologische Schwankungen der Flüssigkeit, deren Beobachtung von Wichtigkeit ist, und zwar respiratorische synchron mit der Atmung, die ca. 20 mm betragen (Quincke), und pulsatorische von wenigen (2—5 mm), synchron mit dem Radialpulse, auf deren Wichtigkeit besonders Krönig aufmerksam gemacht hat. Die Höhe der Pulsschwankungen der Flüssigkeit ist in gewissem Grade abhängig von den Pulsationen der basalen Hirnarterien und geben bei offener Kommunikation ein getreues Abbild derselben. Ihr Fehlen ist demnach beweisend für eine Unterbrechung dieser Kommunikation; der Ort der Unterbrechung kann dabei irgendwo auf dem Wege zwischen dem Foramen magnum und der Punktionsstelle gelegen sein; in der Nähe des ersten finden sich die Abflußhindernisse für gewöhnlich, jedoch sah ich selbst in zwei Fällen Fehlen der Atem- und Pulsschwankungen bei Kompressionsmyelitis infolge metastatischen Wirbeltumors. Abnorm hohe Liquorpulsationen veranlaßten Krönig in einem Falle die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Aneurysma einer basalen Hirnarterie zu stellen, die durch die Obduktion bestätigt wurde; ähnlich hohe Pulsschwankungen sah Wilms bei einem gefäßreichen Tumor im Seitenventrikel. Vervollständigt wird die Beurteilung der Druckverhältnisse durch ihre Beobachtung bei Ablassen des Liquor; bei Hirndruck und reichlicher Flüssigkeit steigt bei der Entnahme der Druck schnell wieder an durch Nachfließen von den Hirnventrikeln aus. Schönborn, der bei der großen Mehrzahl der Fälle auf die Druckmessung verzichtet, sucht den gesteigerten Druck allein durch Beobachtung des langsameren oder schnelleren Abflusses aus den von ihm benutzten möglichst engen Kanülen zu bestimmen. Sinkt der Druck bei anfänglicher Erhöhung schon nach Entnahme einiger Kubikzentimeter schnell ab, so spricht das für den Eintritt einer Verlegung der vorher noch freien Kommunikation, eine Beobachtung, die besonders oft bei Hirntumoren und Hydrocephalus, aber auch bei Meningitis gemacht wird.

Bei Nephritis soll nach Zambelli der Druck erniedrigt sein.

Die durch die Punktion gewonnene Flüssigkeit kann im allgemeinen als identisch mit der in den Hirnventrikeln und Subarachnoidalräumen betrachtet werden. Jedoch ist das nicht immer der Fall, auch ohne daß eine zweifellose Kommunikationsunterbrechung konstatiert werden könnte. In nicht allzu seltenen Fällen stellte sich heraus, daß die durch Hirnpunktion gewonnene Flüssigkeit keineswegs der durch

Lumbalpunktion erhaltenen entsprach, und es scheint, als ob dazu auch eine Erschwerung des Abflusses, nicht nur eine völlige Behinderung genügt (Noelke, Cimbal).

Für diagnostische Zwecke kommt man mit einer Menge von durchschnittlich 5 ccm Cerebrospinalflüssigkeit aus und man sollte im allgemeinen eine größere Menge nicht ablassen, abgesehen natürlich von therapeutischen Maßnahmen, bei denen von verschiedenen Autoren in einer Sitzung selbst mehrere Hundert Kubikzentimeter entleert worden sind. Aber auch hier dürfte in den meisten Fällen eine größere Beschränkung und Wiederholung der Punktion, wenn nötig, zu empfehlen sein.

Die normale Cerebrospinalflüssigkeit ist vollkommen wasserklar, ohne irgendwelche makroskopisch sichtbaren Beimengungen, und zeigt schwach alkalische Reaktion. Die in der Literatur niedergelegten unübersehbaren Angaben über die chemische Zusammensetzung weichen zum Teil recht erheblich voneinander ab (Blumenthal). Nach Quincke beträgt das spez. Gew. 1006—1007, in pathologischen Fällen auch 1010—1013, ohne daß jedoch eine Gesetzmäßigkeit in verschiedenen krankhaften Zuständen gefunden werden konnte. Die Gefrierpunktserniedrigung ist zuerst von Widal, Sicard und Ravaut untersucht und auf $0,60-0,65^{\circ}$ bestimmt worden, während Gerhardt in den meisten Fällen ihn gleich der des Blutes $0,56^{\circ}$ fand. Auch aus dem abweichenden Verhalten des Gefrierpunktes lassen sich, wie die Literatur zeigt, keinerlei diagnostischen Schlüsse ziehen (Gerhardt, Schönborn). Immerhin sei erwähnt, daß nach den genannten französischen Autoren die Gefrierpunktserniedrigung bei tuberkulöser Meningitis auffallend gering ist, was auch Schönborn bestätigt. Auch die elektrische Leitfähigkeit ist klinisch bedeutungslos; nach Fuchs soll zwischen der Gefrierpunktserniedrigung und der Leitfähigkeit ein gesetzmäßiger Parallelismus bestehen, der bei Meningitis gestört sein soll.

Dagegen hat sich die Berücksichtigung des Eiweißgehaltes als diagnostisch recht wichtig erwiesen. Im normalen Liquor ist Eiweiß nur in Spuren vorhanden; Quincke gibt den Gehalt auf 0,2—0,5 p. m. an, jedoch werden von anderen Autoren auch etwas höhere Werte als normal bezeichnet. Normaliter entsteht auf Kochen mit Zusatz von Essigsäure nur eine geringe Opaleszenz ohne Flockenbildung. In pathologischen Fällen, speziell akuten und chronischen entzündlichen Prozessen steigt der Eiweißgehalt bis zu oft beträchtlichen Mengen, die das Zehnfache des Normalen betragen können; Quincke fand einmal 7 % bei einem durch venöse Stauung bedingten Hydrocephalus. Sicard u. a. hielten das Eiweiß für Globulin, nach den Untersuchungen von Nissl, Siemerling, Gerhardt dürfte es sich aber im wesentlichen um Albumin handeln. Durch die neuesten Untersuchungen ist aber sichergestellt, daß neben dem Albumin sich auch Globulin oder ein ihm nahestehender Eiweißkörper finden kann, der sich durch Aussalzen mit Magnesium-, Ammonium- oder Zinksulfat bei Halbsättigung von dem koagulablen Eiweiß trennen läßt. Solche Aussalzungsversuche sind

zuerst von Guillain und Parant mit Magnesiumsulfat gemacht und dann von Nissl mit Ammoniumsulfat wiederholt worden, der die positiven Angaben der ersteren Autoren zunächst nicht bestätigen konnte; er fand nur einige Male Globulin bei Paralytikern. Neuerdings sind jedoch diese Untersuchungen von Cımbal, Henkel, Nonne und Apelt wieder aufgenommen worden. Cımbal salzt aus mit einer neutralen heißgesättigten Zinksulfatlösung, Henkel nimmt eine ebensolche Magnesiumsulfatlösung, Nonne und Apelt eine Ammoniumsulfatlösung. Ersterer bezeichnet die bei Halbsättigung erhaltene Fällung, um bezüglich der Natur des vorliegenden Eiweißkörpers nichts zu präjudizieren, als Fraktion I, letztere nennen sie Phase I, während das aus dem Filtrate dieser ersten Fällung durch Kochen nach Ansäuern mit Essigsäure noch fällbare Eiweiß als Fraktion bzw. Phase II bezeichnet wird; Henkel nennt die Fraktionen Serumglobulin und Serumalbumin. Über den diagnostischen Wert dieser Trennung stehen weitere Untersuchungsreihen noch aus; wir werden an entsprechender Stelle (s. S. 128) darauf zurückkommen müssen.

Eine quantitative Eiweißbestimmung ist für klinische Zwecke entbehrlich; da die Beurteilung der Fällung beim Kochen mit Essigsäure, ob Opaleszenz, ob flockige Trübung meistens genügt; recht empfindlich wird die Kochprobe durch Zusatz von Kochsalzlösung. Für genauere Bestimmung, die sich in der Neurologie und Psychiatrie öfter als wünschenswert erwiesen hat, hat Nissl das Essbachsche Verfahren modifiziert. 2 ccm Liquor werden in einem röhrenförmig ausgezogenen Glasgefäß mit 10 ccm Essbachs Reagens versetzt und eine Stunde mit Motor zentrifugiert; dann liest man die Eiweißmenge an einer Skala ab, die in den Röhrenansatz eingeritzt ist und 0,01 ccm anzeigt. Die Angabe geschieht in Teilstrichen; Fällung bis zu 2 Teilstrichen der Skala gilt als normal. Cımbal hat sich für die quantitative Bestimmung des Eiweißes seiner Fraktionen I und II des Kjeldahlverfahrens bedient.

Mucin ist von Nonne und Apelt nur zweimal, und zwar bei Meningitis gefunden worden.

Der normale Liquor enthält eine reduzierende Substanz, die jetzt wohl allgemein als Zucker anerkannt ist, in einer Menge von ca. 0,05 ‰. Für den Nachweis hat Henkel die Hainessche Lösung als besonders geeignet empfohlen, da dazu wenige Tropfen von Liquor genügen. Öfter ist ein Fehlen der Reduktion beobachtet worden, am häufigsten bei der Meningitis, aber diese Verhältnisse haben sich doch als zu wechselnd erwiesen, als daß der Zuckerbestimmung ein bleibender Wert beizumessen wäre; indessen ist auch noch neuerdings der Nachweis einer Verminderung des Zuckergehaltes als Hilfsmittel zur sicheren Diagnose der Meningitis gerühmt worden. (Sicard und Langwelt.) Erhöht ist der Zuckergehalt nach Foster bei Diabetes, bei dem er bis zu 3 ‰ fand, unabhängig von der Zuckermenge im Harn. Eine besonders große Zuckermenge im Liquor bei mäßigen Mengen im Harn schien ihm eine schlechte Prognose zu geben. Die Angabe, daß Zucker-

und Eiweißgehalt in umgekehrtem Verhältnis ständen, konnte Gerhardt nicht bestätigen.

Der Gehalt an Chlornatrium (0,75 %) ist durchweg konstant und zeigt keine charakteristischen pathologischen Schwankungen (Schönborn); Cimbald fand ihn bei verschiedenen Erkrankungen zwischen 5,6—6,4 p. m.

Dem Phosphorsäuregehalt ist gerade in neuerer Zeit ein besonderer diagnostischer Wert vindiziert worden. Donath konstatierte einen erhöhten Gehalt bei Tumor cerebri, besonders aber bei Tabes und progressiver Paralyse, und zwar zeigten sich die höchsten Werte bei den beiden letzteren, also gerade den Erkrankungen, die mit raschem Zerfall von Nervengewebe einhergehen. Diese Befunde sind jedoch von Nonne und Apelt bestritten worden, und Apelt und Schumm haben in einwandfreien quantitativen Untersuchungen nachgewiesen, daß sich aus der Höhe der Phosphorsäure für die einzelnen Erkrankungen irgendwelche Schlüsse nicht ziehen lassen; insbesondere halten sie es nicht für gerechtfertigt, die Vermehrung in Beziehung zu bringen mit dem Zerfall von Nervengewebe; ihre Mittelwerte schwanken zwischen 0,0029 und 0,007; der höchste Gehalt wurde bei Urämie gefunden. Nicht uninteressant ist die Beobachtung, daß 24 Stunden post mortem in allen Fällen der Phosphorgehalt um das 3—10fache emporgeschwungen war. Auch aus einer eben erschienenen Publikation von Graham Forbes gehen die außerordentlichen Schwankungen des Phosphor-, wie auch des Kochsalzgehaltes selbst bei den gleichen Krankheiten deutlich hervor.

Ebenso bestehen auch bezüglich des Cholins in der Cerebrospinalflüssigkeit zurzeit noch starke Kontroversen. Den ersten Befund von Cholin erhoben Mott und Halliburton bei progressiver Paralyse, dann auch bei Tabes, multipler Sklerose, alkoholischer Polyneuritis, Befunde, die auch durch Grünbaum, Dana und Hastings, Wilson und Rosenfeld bestätigt wurden. (Halliburton.) Gumprecht berichtete über Cholin im normalen Liquor und fand den höchsten Gehalt bei Meningitis. Rosenheim hat in Verfolg früherer Untersuchungen auch neuerdings wieder diese vom Lecithin abstammende Substanz in einer Anzahl von Fällen mit akuter Degeneration im Zentralnervensystem, aber nicht immer bei progressiver Paralyse, gefunden, während sie bei Meningitis und funktionellen Nervenkranken immer vermißt wurde. Eine besondere Bedeutung hat Donath dem Cholin zugesprochen auf Grund seiner positiven Befunde im Liquor bei Epilepsie; er hält das Cholin danach für die Substanz, die bei der Auslösung der epileptischen Krampfanfälle beteiligt ist, zumal in seinen Tierversuchen Cholin, auf die Hirnrinde gebracht, heftige Krämpfe erzeugte. Diese Befunde sind nun gerade in jüngster Zeit stark bestritten worden, und zwar richtet sich die berechtigte Kritik hauptsächlich gegen die noch unsicheren Darstellungsmethoden, auf die näher einzugehen ich mir hier versagen muß, die sämtlich in einem recht zweifelhaften mikrochemischen Nachweis des Cholins gipfeln. Bereits

früher hatte Mansfeld darauf hingewiesen; ebensowenig konnten Kutscher und Rieländer sowie letzterer allein die Befunde Donaths bestätigen; nach ihrer Meinung dürfte es sich nicht um Cholin, sondern um eine andere Base handeln, deren Identifizierung bisher nicht gelang. Kaufmann gelang es weder bei Epilepsie noch sonst Cholin nachzuweisen, ebensowenig Ziveri in 26 Fällen von idiopathischer Epilepsie, während bei einer Jackson-Epilepsie mit Gehirnläsion der Befund positiv ausfiel. Cesaris Versuche an Hunden, bei denen er durch elektrischen Strom epileptiforme Krämpfe erzeugte, fielen ebenfalls negativ aus. In einer soeben erschienenen Arbeit kommt Handelsmann, der alle bisher angewandten Methoden versuchte, ebenfalls zu dem Schluß, daß aller Wahrscheinlichkeit nach in der Cerebrospinalflüssigkeit kein Cholin vorkommt, oder aber nur in solchen Quantitäten, die man chemisch nicht bestimmen kann. Die Frage befindet sich zurzeit in fließender Diskussion (Kauffmann, Donath).

Der normal in Spuren vorhandene Harnstoff soll bei chronischer Nephritis vermehrt sein (Widal und Froin). Der Ammoniakbefund Donaths bedarf noch der Bestätigung.

Als seltenere Beobachtung sei erwähnt die Acetessigsäure bei Coma diabeticum (Grünberger), bei dem auch gelegentlich das interessante Vorkommen eines Übergangs der Lipoidsubstanzen des Blutes in die Cerebrospinalflüssigkeit konstatiert werden konnte, die dadurch ein opakes, milchiges Aussehen bekam. (Frugoni und Marchetti.)

Die gewöhnlichste sichtbare Veränderung der normalen, klaren und farblosen Cerebrospinalflüssigkeit wird hervorgerufen durch Blutbeimengung, bei der die Entscheidung, ob sie artifiziell oder der Ausdruck pathologischer Vorgänge ist, die zunächst wichtigste Aufgabe ist. Reichliche Blutbeimengung oder reines Blut ist gewöhnlich die Folge einer Venenverletzung, kann aber auch herrühren von einer intrameningealen Blutung, Ventrikelblutung usw. Artifizielle Blutergüsse kann man erkennen einmal an der baldigen Gerinnung nach der Entleerung, während Blut, das bereits einige Zeit mit dem Liquor in Berührung war, nicht mehr gerinnt. Auch die mikroskopische Untersuchung kann zur Klärung beitragen, weil sich bei älteren Blutungen die Erythrocyten sich nicht mehr als intakt erweisen. (Fürbringer.) Eventuell ist auch die Zählung in der Kammer zu empfehlen. Ein recht praktisches Hilfsmittel ist es ferner, den abfließenden Liquor in mehreren Portionen nacheinander aufzufangen, wobei dann die späteren Portionen allmählich heller werden. Frisches Blut gibt dem Liquor eine hellrote Farbe; läßt man das Punktat stehen, so senken sich die roten Blutkörperchen zu Boden, während der darüberstehende Liquor vollkommen klar bleibt. Cimal konnte jedoch das gleiche Verhalten beobachten bei reichlicher, ganz frischer Apoplexie, sowie bei spontanen Hämorrhagien während der Punktion. Diese letzteren zeigen sich dadurch an, daß sich dem zuerst klaren Liquor Blut beimengt infolge von Zerreißen kleiner Gefäße; Cimal sah das einmal bei einer Taboparalyse bzw. alkoholischer Verwirrtheit, Kauffmann zuweilen bei

Epileptikern. Der oft geübte Einstich an einer anderen Stelle bei Erscheinen von reinem Blut infolge Venenverletzung scheint mir angesichts der nachgewiesenen Möglichkeit eines größeren Blutergusses (s. später) nicht empfehlenswert. Ältere Blutungen sind leichter zu erkennen, da sie charakteristische Veränderungen des Liquor hervorrufen. Derselbe bekommt dann eine mehr oder weniger intensiv gelbe, auch braungelbe bis braunschwarze Färbung durch Farbstoffe, die von dem Hämoglobin abstammen. Die Veränderungen des Hämoglobins gehen dabei ziemlich rasch vor sich, so daß es nur kurze Zeit nach der Blutung noch als solches nachzuweisen ist. Gerhardt sah acht Tage nach einer Hirnblutung in dem gelben Liquor noch spektroskopisch die beiden Hämoglobin-, sowie den Hämatinstreifen; Rindfleisch konnte jedoch nach zehn Tagen in der intensiv dunkelgelb gefärbten Flüssigkeit keine deutlichen Hämoglobinstreifen mehr erkennen; vier Wochen später war sie noch dunkelgelb, nach drei Monaten vollständig klar und farblos wie normal. Bei Ikterus ist ebenfalls Gelbfärbung beobachtet, ohne daß jedoch Bilirubin nachgewiesen werden konnte (Widal, Sicard und Ravaut); ebenso gelbe oder bräunliche Farbe bei tuberkulöser und eitriger Meningitis und Sarkomatose der Meningen (Rindfleisch); in einem Falle von eitriger Meningomyelitis fand sich intensiv gelbgrüner Liquor (Rindfleisch). Von französischer Seite ist auf diese Xanthochromie der Cerebrospinalflüssigkeit ganz besonderes Gewicht gelegt worden, doch kann der Chromoskopie keine große differentialdiagnostische Bedeutung beigemessen werden. Eingehendere neuere Mitteilungen finden sich bei Rindfleisch, sowie in einer jüngsten Arbeit von Sicard und Descomps. Angesichts des so vielfachen Vorkommens der Gelbfärbung ist wichtiger für den Nachweis einer älteren stattgehabten Blutung das Auffinden von veränderten, 'gewöhnlich gequollenen, roten Blutkörperchen, die erst nach einigen Wochen völlig verschwinden, von Butkrystallen, Hämatoidin und Hämosiderin (Krönig), auch von Zellen mit gelben Schollen und Kugeln im Innern, ähnlich den Herzfehlerzellen im Sputum, die jedoch keine Eisenreaktion geben (Gerhardt). Trotz der schnellen Zerstörung der Erythrocyten nach Blutungen kommen dem Liquor dennoch keine eigentlichen hämolytischen Eigenschaften zu, sondern es handelt sich dabei lediglich um Vorgänge, die an osmotische Verhältnisse geknüpft sind. Die normale Lumbalflüssigkeit ist im allgemeinen wohl dem Blut ungefähr isotonisch und wirkt erst dann hämolytisch, wenn er einen gewissen Grad von Hypotonie im Vergleich zum Blut erlangt hat, wie die Untersuchungen von Allaria zeigen. Bei Entzündungen z. B. pflegt sie hypotonisch zu sein und es wäre möglich, daß es auch im Gefolge von Blutungen zu einer Hypotonie kommt; wenigstens konnte sie in einem Falle von Rindfleisch konstatiert werden.

Ein besonderer Wert ist auf die interessante Beobachtung gelegt worden, daß dem Körper einverleibte Medikamente normalerweise nicht in den Liquor übergehen. Speziell ist diese Tatsache für das

Jod bekannt, das selbst bei wochenlanger Verabreichung nicht nachzuweisen ist, während es bei tuberkulöser und eitriger Meningitis im Liquor erscheint, ohne daß das jedoch regelmäßig der Fall wäre. Dieser Nichtübertritt ist auch für andere Stoffe, wie Strychnin, Methylenblau, Ferrocyanatrium, das Tetanustoxin erwiesen worden, während das Lyssagift eine Ausnahme machen soll; von Cimbal konnte auch subcutan einverleibtes Scopolamin und Morphinum nachgewiesen werden. Die frühere Ansicht, daß Typhusagglutinine ebenfalls in den Liquor nicht übergehen, hat sich nicht bestätigt. Silberberg fand sie in Verdünnung von 1:10 bis 1:20.

Alle bisher besprochenen Verhältnisse werden an diagnostischer Bedeutung weit übertroffen von den wertvollen Ergebnissen der bakteriologischen und cytologischen Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit. Die bakteriologische Untersuchung insbesondere hat unsere Kenntnis der mannigfaltigen Ätiologie der Meningitis wesentlich erweitert und die Möglichkeit der Feststellung der Erreger bei meningealen Erkrankungen ist von hervorragender praktischer Bedeutung geworden. Auf Einzelheiten wird im speziellen Teil näher eingegangen werden.

Der normale Liquor enthält nur ganz vereinzelte kleine einkernige Zellen, Lymphocyten, und vereinzelte polygonale Zellen, Endothelien. Unter pathologischen Verhältnissen erfährt aber dieses karge histologische Bild mannigfache quantitative und qualitative Veränderungen, die diagnostisch bedeutungsvoll sind. Obgleich schon vorher vereinzelt auf die pathologische Cytologie des Liquor aufmerksam gemacht worden war (Lichtheim, Krönig, Pfaundler u. a.), so datiert doch ihre eingehende Berücksichtigung erst von den Arbeiten Widals, Sicards und Ravauts (1900), an die sich die Forschungen französischer und deutscher Forscher anschlossen. Die unübersehbare Flut von Arbeiten über cytologische Beobachtungen war gerade nicht sehr geeignet, eine klare Anschauung und Beurteilung zu ermöglichen, zumal die Auffassung des cytologischen Bildes oft einer gewissen Willkür unterlag; erst die letzten Jahre haben in die vielfach hervortretende Verwirrung eine gewisse Ordnung gebracht. Die ursprüngliche Angabe Widals, daß sich bei chronischen Entzündungen der Meningen, Lymphocyten, bei akuten dagegen polynucleäre Leukocyten fänden, hat sich in dieser starren Form nicht aufrecht erhalten lassen. Eine neue Perspektive eröffnete sich mit den Befunden, daß nicht nur bei meningealen entzündlichen Affektionen, sondern auch bei den mannigfachsten Erkrankungen des Zentralnervensystems, die mit direkter meningealer Beteiligung nicht kompliziert sind oder für nicht kompliziert gehalten wurden, sich eine Zellvermehrung, Lymphocytose, fand, und schließlich hat die seither oft bestätigte luetische Ätiologie dieser Lymphocytose ein weiteres Feld der Forschung und auch der Kombination erschlossen.

Die Technik der cytologischen Untersuchung kann wohl als mangelhaft bezeichnet werden, worauf zuerst Nissl aufmerksam

gemacht hat, der sie auch, so gut es ging, mit einigen verbessernden Kautelen umgeben hat. Eine immer gleich große Menge Liquor wird in einem spitz endigenden Glase $\frac{3}{4}$ Stunden lang zentrifugiert und nach Abgießen der Flüssigkeit wird eine glatt abgeschnittene Glaspipette vorsichtig in die nach unten gehaltene Öffnung eingeführt, wobei sich der Bodensatz von selbst ansaugt; man bringt dann einen kleinen Tropfen auf einen Objektträger, läßt trocknen, fixiert mit Alkoholäther und färbt mit Methylenblau oder einem anderen geeigneten Farbstoff. Aber bei dieser Methode dürfte es wohl kaum erlaubt sein, über die Menge der zelligen Elemente mehr als ein allgemeines Urteil zu fällen. In zweifellosen Fällen wird natürlich so eine Zellvermehrung sofort erkannt werden, auch bei nicht gerade starker Vermehrung gelingt es mit einiger Übung gewiß, rein empirisch zu einem positiven oder negativen Resultat zu gelangen, was Meyer treffend mit den Worten bezeichnet: „Der Überblick über das ganze Präparat bleibt die Hauptsache,“ aber der Wert einer Aufstellung von Grenzzahlen für die Zellen im Gesichtsfeld einer bestimmten Vergrößerung dürfte doch problematisch sein. Jedoch ist bis in die jüngste Zeit ausschließlich in dieser Weise verfahren worden. Demgegenüber bedeutet die Zählung in einer eigenen Kammer nach Fuchs und Rosenthal, in der die Zellen in der unzentrifugierten Flüssigkeit nach dem Prinzip der Zeiss'schen Kammer gezählt werden, einen entschiedenen Fortschritt (Nonne, Rehm). Ein weiterer Übelstand, der der bisher durchweg geübten Technik anhaftet, ist die Mißhandlung der zarten zelligen Elemente, die, um mit Nissl zu sprechen, in einem jammervollen Zustande zur Beobachtung kommen. Diesem Zustande ist es zweifellos zu danken, daß über die Deutung einzelner Zellformen und ihre vielfachen Modifikationen bis heute noch keineswegs Klarheit und Übereinstimmung erzielt ist. Auch hier haben in jüngster Zeit verbessernde Bestrebungen eingesetzt. Fischer setzt dem Liquor einige Tropfen Formol zu, um eine bessere Konservierung der Zellen zu erzielen; noch weiter geht Alzheimer, der den Liquor direkt in 96 Proz. Alkohol eintropfen läßt und dann zentrifugiert; man gießt ab und läßt auf das Sediment absoluten Alkohol, Ätheralkohol und zuletzt Äther einwirken. So erhält man ein festes Gerinnsel, das in Celloidin eingebettet, geschnitten und gefärbt wird, und hat ein ausgezeichnetes Material zum Studium der Zellformen.

Was die gewöhnlichen Zellformen angeht, so finden sich in pathologischen Flüssigkeiten polynucleäre Leukocyten, einkernige kleine Lymphocyten, sog. Übergangszellen, ferner große mononucleäre Zellen mit basophilem Protoplasma (Plasmazellen), endlich Endothelzellen. Daneben sind noch mancherlei Formen gefunden worden, deren Bedeutung bisher nicht aufgeklärt ist, so von Samele, Rehm, Alzheimer u. a. Auch die durchweg als Lymphocyten bezeichneten Zellen entbehren noch der sicheren Klassifikation und weisen auch selbst noch recht mannigfaltig modifizierte Formen auf. Hier dürfte die bessere Untersuchungstechnik bald mehr Klarheit bringen. Sehr auf-

fallend ist es, daß wir trotz der reichen Literatur über die Cytologie seit 1906 über die Herkunft der Zellen im Liquor erst im Anfang einer Erkenntnis stehen. Nissl hat wohl zuerst in voller Schärfe die herrschende Unsicherheit gekennzeichnet; weiterhin hat Merzbacher in sehr eingehender Weise die bequeme, aber anatomisch und klinisch keineswegs immer gestützte meningale Reizung oder Reaktion, die von den hier vorangehenden französischen Autoren (Widal, Ravaut, Sicard, Achard, Nageotte u. a.) übernommen wurde, einer Kritik unterzogen. Er lehnt auf Grund derselben die Lehre von der meningalen Reizung als Ursache der Lymphocytose in den Fällen, in denen eine Affektion der Meningen nicht nachzuweisen ist, speziell für die Syphilis ab und spricht nur von der Schädigung des Mechanismus, durch den die Lymphocyten in die Cerebrospinalflüssigkeit gelangen. Die seitdem vorliegenden Untersuchungen haben nun keineswegs immer die Identität der in den Meningen gefundenen Zellen mit denen im Liquor ergeben (Nissl). Raubitschek fand, daß bei allen akuten Meningitiden besonders in den Zotten der Plexus chorioidei zwischen den capillaren Blutgefäßen und dem Plexusepithel eigentümliche Zellen auftraten. Bei allen eitrigen Meningitiden findet man nach ihm ganz typische polynucleäre Leukocyten in allen Stadien von dem Austritt aus dem Blutgefäß bis zum Durchtritt durch das Epithel des Plexus; bei den tuberkulösen ebenso gelegene Zellen mit einem Kern. Es wandern also demnach höchst wahrscheinlich die Liquorzellen aus den Gefäßen der Plexus chorioidei aus. Ballet und Barbé konstatierten bei einer syphilitischen Meningitis in der Pia mater und den Subarachnoidalräumen eine Infiltration von Lymphocyten, die hauptsächlich in der Nachbarschaft der Blutgefäße angehäuft waren; es bestand Periarteriitis und Periphlebitis, und auch hier fand sich wesentlich eine diffuse lymphoide Infiltration. Während Nissl eine Übereinstimmung der Formen der Exsudatzellen in paralytischen Meningen und der im Liquor der Paralytiker vermißte, besteht nach O. Fischer ein Zusammenhang zwischen Pleocytose und einer chronischen Meningitis in den unteren Rückenmarksabschnitten; die Liquorzellen sind nach ihm nur herausgeschwemmte Exsudatzellen der Meningen. Die Untersuchungen Fischers an Tabikern und Paralytikern, die er vorher in vivo lumbalpunktiert hatte, ergaben ihm einen weitgehenden Parallelismus zwischen der Pleocytose und der meningalen Infiltration, jedoch nur der untersten Rückenmarksabschnitte, und zwar fand er im Liquor und den Meningen die gleichen Zellen. Dagegen konnte eine einfache Abhängigkeit des Zellgehaltes von der Infiltration der zentralen Meningen nicht konstatiert werden, Bestätigungen dieser wichtigen Befunde, die nicht unwidersprochen geblieben sind, soweit sie die Beziehungen ausschließlich der Meningen des Lumbalteils zur Cytologie des Liquor betonen (Nonne), stehen noch aus. Fischer selbst hat, wie er Nonne gegenüber betont, auch bei weiteren Untersuchungen seine Ansicht bestätigt gefunden.

Die Zellvermehrung hat, zumal in chronischen Fällen, nicht immer eine makroskopisch sichtbare Veränderung des Liquor zur Folge; nur bei exzessiver Leukocytose, besonders bei akuten Entzündungen, finden sich Trübungen verschiedenen Grades, von leichter Opalescenz bis zum Aussehen eines dicken rahmigen Eiters.

III. Spezielle Diagnostik.

Wenden wir uns nunmehr den speziellen Ergebnissen der diagnostischen Lumbalpunktion zu, und zwar zunächst den Befunden bei den verschiedenen Formen der Meningitis, deren Ätiologie und Verlauf durch die Lumbalpunktion eine wesentliche Förderung erfahren haben.

Erst die Lumbalpunktion hat uns bekannt gemacht mit dem Vorkommen einer einfachen serösen Meningitis (Quincke), bei der es sich im wesentlichen nur um eine vermehrte Exsudation von Cerebrospinalflüssigkeit handelt (Bönninghaus). Diese selbst ist dabei ziemlich normal, klar, zeigt nur zuweilen etwas größeren Eiweißgehalt, der jedoch an der Grenze der Norm sich hält, hin und wieder auch eine geringe Vermehrung der Lymphocyten; alle diese Kennzeichen sind aber von geringer Bedeutung, die Hauptsache ist der immer erhöhte Druck infolge der Flüssigkeitsvermehrung. Abgesehen von der akuten serösen Meningitis der Kinder, die so häufig zum Hydrocephalus führt, findet sich diese Form oft als reaktive Beteiligung der Meningen im Verlauf und als Komplikation von mancherlei Krankheiten des Gehirns, wie Encephalitis, Hirnabsceß, Hirntumor, sowie von Infektionskrankheiten, besonders Pneumonie, Typhus, Influenza, Otitis purulenta usw. Obgleich in Fällen von rein seröser Meningitis makroskopisch die Hirnhäute, abgesehen von einer gewissen Hyperämie intakt erscheinen, zeigen doch die mikroskopisch erhobenen Befunde eine Infiltration der Pia und sogar der Hirnsubstanz selbst, daß es sich doch wohl auch in anderen Fällen um, wenn auch leichteste Grade wirklicher Entzündung handelt. Der Liquor ist im allgemeinen steril, doch enthält er in den bei Infektionskrankheiten auftretenden Fällen nicht selten die entsprechenden Erreger; selbst bei Anwesenheit des Meningokokkus kann das Exsudat rein serös sein und ist es zuweilen gerade bei fulminant tödlichem Verlauf. Auch aus den neueren Mitteilungen ergibt sich, daß die Diagnose einer Meningitis serosa weniger durch die Eigenschaften des Liquor gesichert wird als durch den Verlauf (Wertheimer, Riebold, Blumenthal, Kirchheim).

Dagegen ist die tuberkulöse Meningitis zumeist aus dem Liquor zu diagnostizieren. Derselbe steht unter erhöhtem Druck, ist bei der Entleerung meist anscheinend ganz klar, enthält aber bei genauem Zusehen in durchfallendem Licht außerordentlich häufig feinste Flöckchen, wie Sonnenstäubchen, ohne daß die Flüssigkeit irgendwie getrübt wäre (Orgelmeister). Noch charakteristischer ist die

beim Stehen erfolgende Abscheidung eines feinen spinnwebartigen Gerinnsels (Lichtheim, Meyer); diese Gerinnselstränge finden sich ziemlich in allen Fällen von tuberkulöser Meningitis (Zambelli). Die Zellen sind vermehrt, und zwar handelt es sich meist um eine Lymphocytose, entsprechend dem subakuten oder chronischen Verlauf dieser Meningitisform (Bendix); jedoch kommt auch gemischte Pleocytose vor mit mehr oder weniger ausgesprochener Leukocytose, so daß die Polynucleären bis zu 90 % betragen. Diese Leukocytose wird als Ausdruck eines mehr akuten Verlaufs betrachtet (Ladowski und Claret, Nastase); Lewkowitz will sie für die Diagnose einer käsigen Tuberkulose der Hirnhäute verwerten, doch ist dabei auch immer an die Möglichkeit einer Mischinfektion zu denken. Zieht sich die Krankheit lange genug hin, so tritt auch hier an die Stelle der Leukocytose eine Lymphocytose. Raubitschek hat darauf hingewiesen, daß die Lymphocyten bei der tuberkulösen Meningitis größtenteils große mononucleäre Zellen mit deutlich basophilem Protoplasma und exzentrischem Kern, Plasmazellen, seien und sich auch in den Meningen und den Plexus chorioidei finden; er betrachtet sie als pathognomonisch für die tuberkulöse Genese. Direkt eitriger Liquor kommt bei tuberkulöser Meningitis nicht vor, dagegen wohl blutiger (Stanley Hodgson). Nicht selten bleibt aber jede Zellvermehrung aus (Nastase, Porot u. a.), oder sie tritt erst nach längerem Krankheitsverlaufe ein, wie bei Laederich am 20. Tage, was wohl durch Verwachsungen zu erklären sein dürfte. Im allgemeinen macht man die Erfahrung, daß trotz dieser etwas wechselnden cytologischen Befunde doch die Diagnose auf Grund der Cytologie meist sichergestellt werden kann. Einwandfrei wird sie ermöglicht durch den Nachweis von Tuberkelbazillen, der, wie auch die neueren Berichte in Übereinstimmung mit den alten von Lichtheim, Breuer, Heubner, Pfaundler u. a. in der Mehrzahl der Fälle bis zu 75 %, ja 100 % gelingt. Die von verschiedenen Seiten angegebene Tierimpfung bei Versagen der mikroskopischen Untersuchung dürfte wegen der langen Dauer des Wartens auf die Resultate belanglos sein; nach den Versuchen Hellendals scheint jedoch die Wirkung der Impfung sicherer und rascher zu sein, wenn man den Liquor Meerschweinchen nicht intraperitoneal, sondern in den Lumbalsack injiziert; die Tiere bekommen keine Meningitis tuberculosa, sondern Miliartuberkulose. Die Bacillen erscheinen im Liquor recht oft auch erst im späteren Verlauf der Krankheit, wenn die Diagnose schon nicht mehr zweifelhaft ist (Friedjung). Ein besonderer Erfolg der Lumbalpunktion ist es, daß wir durch sie Kenntnis erhalten haben von der Heilbarkeit der bis dahin für absolut tödlich gehaltenen Meningitis tuberculosa; solche zuerst von Freyhan, Henkel, Barth und Groß mitgeteilten und früher noch vielfach angezweifelte Fälle sind auch neuerdings wieder beobachtet worden (Starck, Riebold, Jemma). Eine willkommene Ergänzung dieser klinischen Beobachtungen bietet der interessante Sektionsbefund von Landois, der bei einem 29jährigen Manne eine alte ausgeheilte tuberkulöse Convexitätsmeningitis

konstatieren konnte, bei der es nicht zur Verkäsung, sondern zur Narbenbildung gekommen war.

Bei der Meningitis cereprospinalis epidemica ist die bakteriologische Feststellung der Ätiologie die wesentlichste Errungenschaft der Lumbalpunktion. Wenn auch dem klinischen Bilde und dem Verlauf die diagnostische Bedeutung nicht abzusprechen sind, so hat sich doch die frühzeitige bakteriologische Untersuchung des Liquor als praktisch unentbehrlich erwiesen. Das zeigen übereinstimmend die Berichte über die letzten Epidemien des In- und Auslandes. Es ist hier nicht der Ort, auf die überreiche Publizistik bezüglich des Erregers der epidemischen Meningitis einzugehen, dessen Sicherstellung wir ebenfalls wesentlich der Lumbalpunktion verdanken; ich verweise auf die Arbeiten von Schottmüller und besonders von Lingelsheim und Flexner, denen die experimentelle Erzeugung der Genickstarre bei Affen gelang, sowie die zusammengestellten Arbeiten über die letzten Epidemien im Klin. Jahrbuch, Bd. 15—17, und die Diskussion über die Genickstarre auf der Jahresversamml. 1908, Juli, der Brit. Med. Assoc., Brit. med. Das Resultat derselben ist die Anerkennung des Meningococcus intracellularis Weichselbaum als Erreger der epidemischen Genickstarre. Bei den sporadischen und atypisch verlaufenden Fällen ist man durchaus auf den Ausfall der bakteriologischen Untersuchung des Liquor angewiesen, ebenso wie nur die Lumbalpunktion die während einer Genickstarreepidemie nicht seltenen anderen Meningitisformen auszusondern gestattet. Der Meningokokkus Weichselbaum wird oft schon ganz früh nach Beginn der Erkrankung, ja schon nach einigen Stunden (Huber) gefunden, im weiteren Verlauf verschwindet er allmählich, jedoch ist die Angabe, daß er nach zirka 14 Tagen nicht mehr nachweisbar sein soll, nicht aufrecht zu erhalten, da er zuweilen noch nach mehreren Monaten aufgefunden wurde (Göppert, Huber). Andererseits gelingt auch der Nachweis oft erst nach mehreren Punktionen (Altmann, Wiesenthal u. a.), oder der Liquor bleibt klar und steril in foudroyanten, innerhalb weniger Stunden zum Tode führenden Fällen. Der Nachweis ist gewöhnlich schon durch die mikroskopische Untersuchung gesichert, die derartig charakteristische Bilder der intracellulären gramnegativen Diplokokken des Spinaleiters liefert, daß sie in vielen Fällen zur Diagnose ausreichen (Wollenweber). Die kulturelle Züchtung aus der Punktionsflüssigkeit ist um so sicherer positiv, je schneller dieselbe nach der Entleerung verarbeitet werden kann, wie aus den obengenannten Berichten hervorgeht. Auch empfiehlt es sich, den Liquor zunächst einige Stunden bei Brutschranktemperatur anzureichern, ehe man ihn verarbeitet, wozu das Auffangen in Löfflerserumröhrchen sich als praktisch erwiesen hat (Kalberlah).

Gegenüber der Bakteriologie ist die Cytologie des Liquor bei der Genickstarre weniger bedeutungsvoll, da die Zellvermehrung in den verschiedenen Abstufungen von leicht trüber und opalescenter bis zu rein eitrigter Beschaffenheit auch genetisch anderen Formen der Meningitis zukommt. Es handelt sich bei den Zellen um polynucleäre

Leukocyten, an deren Stelle bei Ausgang in Heilung allmählich immer mehr Lymphocyten treten; Speroni fand regelmäßig auch noch große Zellen mit ovalem, leicht eingekerbtem, selten rundem Kern mit Kernmembran, geringem Chromatinnetz und ein bis zwei Kernkörperchen. Viele dieser Zellen enthalten in ihrem Protoplasma polynucleäre Leukocyten eingeschlossen. Diese „Makrophagen“ entstehen nach Speroni durch Proliferation von Adventitiazellen der Piagefäße, da er hier eine Menge Zellen antraf, die er als verschiedene Entwicklungsstufen der „Makrophagen“ anspricht.

Eine eitrige oder fibrinös-eitrige Meningitis kann weiter durch die mannigfachsten Erreger, die dann im Liquor aufzufinden sind, erzeugt werden, besonders häufig im Kindesalter, das ja für meningeale Erkrankungen stark disponiert ist. Thiemich stellt sie nach der Häufigkeit wie folgt zusammen: Pneumo- und Streptokokken, in zweiter Linie *Staphylococcus pyogenes* (gewöhnlich aureus) *Diplobacillus Friedländer*, am seltensten Bacillen der Coligruppe, *Pyocyaneus* und *Influenzabacillus*. Unter diesen sind die wichtigsten der *Pneumokokkus* und der *Influenzabacillus*, da sie oft epidemisch gehäufte Fälle hervorrufen, so daß der erstere sogar lange Zeit ebenfalls als ein Erreger der echten epidemischen Genickstarre betrachtet worden ist.

Der *Pneumokokkus* findet sich nicht nur als Erreger einer fast absolut tödlichen eitrigen Meningitis im Verlauf einer Pneumonie, sondern auch sonst bei akuten Erkrankungen des Respirationstraktus (Nobécourt und Voisin), sowie bei traumatischen Meningitiden (Rubin) oder auch als selbständige Erkrankung. Auch hier hat die Lumbalpunktion uns mit den vielfachsten Abstufungen in der Beteiligung der Meninge durch die Infektion bekannt gemacht von dem einfachen „Meningismus“, der doch wohl durch Hyperämie der Häute und vermehrte seröse Exsudation hervorgerufen wird, bis zu den schweren eitrigen Formen (Kirchheim).

Dasselbe gilt von dem *Typhusbacillus*, der in der Lumbalflüssigkeit nicht nur bei ausgesprochenem Typhus abdominalis sich fand (Jemma, Guinon, Lewkowitz, Silberberg), sondern auch in unklaren Fällen von Meningitis, bei denen erst der Punktionsbefund die Aufklärung brachte (Schütze, Nieter, Norman Henry und Rosenberger); dabei fand sich in obductione zuweilen nur sehr geringe Erkrankung des Darms, die sogar auch völlig vermißt wurde (Schottmüller). Andererseits liegt den meningitischen Erscheinungen beim Typhus keineswegs immer eine Meningitis zugrunde (Fr. Müller). Die auch sonst oft beobachtete Colimeningitis kommt nach Moll besonders häufig im Gefolge der Colicystitis bei Säuglingen vor.

Für die Otologie hat sich die genauere Kenntnis der bei Otitis media, Sinusthrombose, Hirnabsceß vorkommenden Beteiligung der Meninge durch die bakteriologische und cytologische Untersuchung der Spinalflüssigkeit nach der diagnostischen und prognostischen Seite, sowie bezüglich der Indikationsstellung zur Operation sehr nützlich gezeigt. Gerade die otogene Meningitis ist häufig serös, auch trotz Anwesenheit von Mikroorganismen, und gibt bei rechtzeitiger operativer Be-

handlung eine gute Prognose, aber auch getrübter Liquor läßt sie nicht völlig infaust erscheinen. (Passow, Grunert, Neumann, Heine, Barker, sowie die Sammelreferate von Hieber und Haßblauer.)

Seltener, als die bisher genannten sind andere Erreger im Liquor gefunden worden: *Bacillus paratyphi* (Arzt und Boese), *Streptococcus mucosus* (Schottländer), Tetanusbacillen (Montesano und Montessori), *Bac. latis aerogenes* (Beitzke), *Bac. coli immobilis capsulatus* (Noeggerath), Rotzbacillus (Tedeschi), *Sacharomyces* (Türk), *Bacillus anthracis* (Symmers). Bei der Schlafkrankheit werden im Liquor Trypanosomen gefunden (Spielmeyer).

Bei Pachymeningitis hämorrhagica, bei cerebralen Apoplexien mit Durchbruch in die Ventrikel (Donath, Schlesinger), bei Aneurysmen der basalen Arterien (Rindfleisch, Ohm), bei Schädelfrakturen (Potherat, Terrier, Rochard) ist der Liquor oft gleichmäßig blutig tingiert, was unter Berücksichtigung der sonstigen klinischen Symptome als wertvolles klinisches diagnostisches Hilfsmittel herangezogen werden kann. Der Druck ist hier überall durchweg erhöht, weswegen besonders bei Apoplexien beim Ablassen der Flüssigkeit an die Druckerniedrigung und die dadurch näher gerückte Gefahr einer neuen Blutung gedacht werden muß (Schönborn). Cimala berichtet über einen Fall, der im Anschluß an den Blutbefund im Liquor trepaniert wurde; der Herd wurde sofort gefunden und die Blutung gestillt, das Leben des Kranken allerdings nicht gerettet.

Eine bräunliche oder gelbliche Färbung zeigt die Spinalflüssigkeit bei Sarkomatose der Meningen, ähnlich der nach älteren Blutungen, unterscheidet sich aber von dieser durch spontane Gerinnung, die nach den Blutungen fehlt. Außerdem enthält sie rote Blutkörperchen, reichliche einkernige Zellen und eventuell auch Geschwulstzellen (Rindfleisch, Schönborn). Gelbe Farbe und spontane Gerinnung wurde aber auch einmal bei Pachyleptomeningitis tuberc. der *Canda equina* konstatiert (Fornaca). Bei Meningitis carcinomatosa sind neben Eiweißvermehrung und Lymphocytose auch einmal typische Carcinomzellen gefunden worden (Stadelmann).

Der Hydrocephalus, der Hirnabsceß, der Hirntumor haben gemeinsam das Symptom der hochgradigen Drucksteigerung des Liquor, falls die Kommunikation nicht gestört ist (s. o.). Die Flüssigkeit selbst pflegt klar zu sein und enthält bei Hydrocephalus öfter erhöhten Eiweißgehalt. Bei Hirnabsceß spricht die Anwesenheit von Bakterien oder Zellvermehrung für Beteiligung der Meningen; die Druckerniedrigung durch die Punktion ist wegen der Gefahr des Durchbruchs gefährlich. Bei Hirntumor kann ausnahmsweise ebenfalls geringe Eiweiß- und Zellvermehrung vorkommen. Im übrigen ist gerade bei Hirntumoren nach meinen Erfahrungen die diagnostische Lumbalpunktion in den allermeisten Fällen entbehrlich.

Seltene, diagnostisch aber entscheidende Befunde sind Bestandteile von Cysticerken und Echinokokken, Häckchen oder Blasen (Kutner, Hartmann).

In den letzten Jahren sind die Ergebnisse der Lumbalpunktion bei Tabes, progressiver Paralyse und Lues in den Vordergrund des Interesses getreten. Zunächst sei vorweggenommen, daß sich bei mancherlei Erkrankungen des Nervensystems in der Cerebrospinalflüssigkeit, wenn auch nicht regelmäßig, eine Vermehrung der Zellen, und zwar Lymphocytose, sich findet, so bei multipler Sklerose, Syringomyelie, Apoplexie, Epilepsie, Arteriosklerose, chronischem Alkoholismus. Die früheren Angaben über ein auffallend regelmäßiges Vorkommen von Lymphocytose bei Tabes und Paralyse von Widal, Sicard, Ravaut, Milian, Monod, Nageotte u. a., in Deutschland von Frenkel, Schönborn, Meyer, Nissl, Siemerling sind durch eine Reihe von jüngsten Untersuchungen erweitert und bestätigt worden. E. Meyer kommt zu dem Schluß, daß bei zweifelhafter Paralyse oder überhaupt zweifelhaften Fällen von organischer Nervenerkrankung die positive Lymphocytose den Verdacht auf Paralyse oder organische Erkrankung vermehrt, die negative ihn vermindert. Henkel fand in 85 Fällen von Paralyse immer Lymphocytose, besonders auch im frühen Stadium; in zweifelhaften Fällen war der positive Ausfall ausschlaggebend; ebenso drücken sich Frankhauser und Cornell aus, der noch ganz speziellen Wert auf den negativen Befund für den Ausschluß der Paralyse legt. Aus allerjüngster Zeit kommen noch die gleichen Erfahrungen von Rehm und Nonne hinzu.

Das gleiche Resultat zeigt sich in den Arbeiten der eben erwähnten Autoren bezüglich der Tabes; auch hier ist die Pleocytose eine schon in den Frühstadien auftretende Erscheinung, die sich in 90—100% aller Fälle findet. Benischek konstatierte sie bei allen spätsyphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen. Schönborn und Erb heben die Wichtigkeit der Lymphocytose als Frühsymptom besonders hervor, zumal in den *Formes frustes*, in denen oft ein einziges Symptom, gewöhnlich die reflektorische Pupillenstarre, jahrelang dem ausgesprochenen Bilde der Tabes vorausgeht. Während andere Autoren sich über den syphilitischen Charakter dieser Lymphocytose vorsichtiger ausdrücken, hält sie Erb, wie auch Schönborn, direkt für die Folge der „Syphilose der Meningen“ (Nageotte). Er meint, daß, wie nur gewisse Formen der Lues zur Pleocytose führen, ebenso auch nur gewisse Formen die Tabes auslösen, und vielleicht verursachten gerade diese pleocytären Formen die Tabes.

Die Syphilis erzeugt nämlich in allen Stadien ihrer Entwicklung in einem gewissen Prozentsatz der Fälle eine ausgesprochene Lymphocytose der Cerebrospinalflüssigkeit. Selbst in den frühesten Stadien des Primäraffekts und der Roseola konnte sie nachgewiesen werden, in enormem Grade dann, wenn Kopfschmerzen (Milian, Ballet und Barbé), Pupillenveränderungen (Mantoux), Neuritis optica (Nonne) eine frühe Beteiligung des Nervensystems auch noch in anderer Weise dokumentierten. Ballet und Barbé geben eine genaue histologische Beschreibung ihres Falles, der nach mehreren Wochen an Meningitis starb und eine gewisse Ähnlichkeit mit einer tuberkulösen Meningitis

zeigte. E. Meyer fand in ca. 40% aller Sekundär-Syphilitischen Lymphocytose, auch ohne irgendwelche nervöse Erscheinungen und ähnliche Erfahrungen haben Merzbacher und Alzheimer; Sézny und auch Ravaut konstatierten bei sekundärer Lues stets Lymphocytose und auch gesteigerten Eiweißgehalt, Ravaut in gleichem Verhältnis zur Stärke der sonstigen Symptome. Bei tertiärer Lues hat Ravaut positive Lymphocytose jedoch nur im Zusammenhang mit Gaumengeschwüren undluetischen Augenerkrankungen gefunden, während sie selbst bei ausgedehnten Hautaffektionen fehlte; nach Sézny ist die tertiäre Lues aber gerade bei Vorhandensein von Hautgummata mit Lymphocytose des Liquor vergesellschaftet. Das gleiche positive Ergebnis erhielt Tobler in 85,7% bei Kindern mit kongenitaler Lues; in zwei charakteristischen Fällen ging die Lymphocytose des Liquor den manifesten Lueserscheinungen sogar um Wochen voraus; Ravaut stellte bei 28 Kindern mit hereditärer Lues im Alter von $\frac{1}{2}$ —13 Jahren die Pleocytose entsprechend den sonstigen Symptomen fest. Die chronisch entzündlichen Zustände, die Weyl an den Großhirnen vonluetischen Säuglingen fand, bilden dazu eine willkommene Ergänzung. Endlich hat noch Kretschmer die Lymphocytose bei Lues hereditaria tarda im Alter von 15—16 Jahren nachweisen können.

Bezüglich des Eiweiß zeigte sich in fast allen Fällen vonluetischer Lymphocytose, ebenso auch immer bei Paralyse, seltener aber bei Tabes ein erhöhter Gehalt. Während im allgemeinen zwischen der Zellvermehrung und dem Eiweißgehalt ein gewisser Parallelismus besteht (Nissl), ist das bei Tabes, wie Schönborn hervorhebt, nicht der Fall; hier fand sich vielmehr fast ausnahmslos trotz selbst sehr erheblicher Zellvermehrung nur ausnahmsweise Vermehrung des Eiweiß. Die Versuche einer Trennung der Eiweißkörper in Globulin und Albumin (s. o.) haben für die Diagnostik bisher keine sicheren Ergebnisse geliefert. Die Untersuchungen von Nonne und Apelt, nach denen der Ausfall ihrer als Phase I bezeichneten Fraktion differentialdiagnostisch höher zu bewerten sein dürfte, sind bisher noch nicht nachgeprüft worden.

Ein ebenfalls noch in fließender Diskussion befindliches Verfahren ist der Nachweis syphilitischer Antikörper in der Cerebrospinalflüssigkeit (Wassermann und Plaut) bei Tabes und Paralyse nach der Methode der Komplementablenkung von Wassermann, Neisser und Bruck. Sie beruht darauf, daß bei Zusammentreffen von Antigen und entsprechendem Antikörper Komplement gebunden wird. Die Komplementbindung wird daran erkannt, daß in einem hämolytischen System, in dem Antigen und Antikörper zusammengebracht werden, keine Hämolyse eintritt. Die ersten Befunde von Wassermann und Plaut, die bei 41 Paralytikern die Reaktion im Liquor nur fünfmal negativ fanden, sind bisher von Morgenroth und Stertz, Citron, Weigandt, Weil und Braun, Stertz, Plaut, Schütze, Charrier, Marie und Levaditi, Marie, Levaditi und Yamanouchi, Nonne, nachgeprüft worden. Die Hemmung der Hämolyse

lyse wurde bei der Paralyse von den verschiedenen Autoren in wechselnden Prozentzahlen positiv gefunden, 50—80, ja 95% (Stertz), bei der Tabes weniger oft (Schütze). Es scheint, daß der positive Ausfall der Reaktion an ein gewisses vorgeschrittenes Stadium der Erkrankung gebunden ist (Marie und Levaditi), jedenfalls soll sie im Beginn der Paralyse und bei langsam ablaufenden Formen selten sein (Charrier), was freilich von Plaut bestritten wird. Der negative Ausfall ist nicht beweisend. Die Reaktion kommt in der Spinalflüssigkeit bei Paralyse und Tabes sehr viel häufiger vor, als bei Lues des Zentralnervensystems oder Lues allein, weswegen Marie und Levaditi sie als spezifisch für die beiden ersteren ansehen. In Übereinstimmung mit Wassermann und Plaut fanden Citron, Marie, Levaditi und Yamanouchi den Antikörpergehalt des Liquor konstanter und höher als den des Bluteserums. Jedoch ist darauf hinzuweisen, daß Marie und Levaditi, Weigandt, Weil und Braun auch dann Komplementbindung beobachten konnten, wenn sie als Antigen nicht Extrakte ausluetischen, sondern aus normalen Organen benutzten. Demgegenüber betont Wassermann, daß dazu immer größere Mengen von Extrakt notwendig seien, daß die Reaktion aber auch dann nur mit syphilitischen Flüssigkeiten positiv würde und endlich, daß eine sorgfältig zu vermeidende Fehlerquelle darin gelegen sei, daß die Extrakte, wenn sie nicht ganz frisch verwandt würden, sich schnell veränderten und in ihnen Zersetzungsprodukte aufträten, die die Reaktion hervorriefen. Jedenfalls ist die Wassermann-Plautsche Reaktion von größter praktischer Bedeutung; das wurde auch auf der letzten Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte (Oktober 08) fast allseitig zum Ausdruck gebracht. Wassermann und auch Plaut zeigten, daß bei Paralyse die Reaktion jetzt so gut wie immer positiv gefunden werde, bei Tabes in 75—90%; sie beweise den Zusammenhang der Paralyse und Tabes mit der Lues; antiluetische Behandlung sei anscheinend von Einfluß auf die Reaktion. Pappenheim schließt jedoch auf Grund seiner Versuche mit Leukocytenextrakt, daß die Reaktion wahrscheinlich nur eine Reaktion der in ihm enthaltenen Zellzerfallsprodukte sei.

Schon Ricord hat auf das Vorkommen von meningitischen Erscheinungen bei der Gonorrhoe hingewiesen. Joanitzescu und Galaschescu haben nun in mehreren Fällen von Gonorrhoe die Lumbalpunktion gemacht und fanden in sechs, die mit Epididymitis kompliziert waren, Druckerhöhung und Lymphocytose, die je nach dem Stadium der Entzündung verschieden stark war. Die Lymphocytose verschwand mit dem Ablauf der Komplikation. Bei einer plötzlich im Verlauf einer akuten Gonorrhoe eintretenden Poliomyelitis anterior wurde von Milhet und Tanon ein „Meningokokkus“ gefunden; de Josselin de Jong hat zuerst eine echte Meningitis gonorrhoeica durch kulturellen Gonokokkenbefund nachgewiesen.

Bei der Poliomyelitis acuta anterior ist die Lumbalflüssigkeit gewöhnlich klar, doch finden sich Berichte über Lymphocytose und

Druckerhöhung in ganz frischen Fällen. Der von Fr. Schultze zuerst erhobene Befund von Meningokokken schien die Ätiologie geklärt zu haben, indessen ist derselbe doch keineswegs konstant (Tiedemann). In der großen schwedischen Epidemie von 1905 konnte Wickman über die Art und Natur des Erregers keinen Aufschluß bekommen; entweder wurden gar keine Mikroorganismen gefunden oder nur solche verschiedener Art, die nur als Verunreinigungen oder als zufällige Befunde angesehen werden mußten. Dem steht der positive Diplokokkenbefund von Geirsvold in der norwegischen Epidemie gegenüber, sowie die Berichte von Harbitz und Scheel, die in mehreren Fällen im Liquor einen kultivierbaren Erreger entdeckten, der in Form von Diplo- oder Tetrakokken auftritt. Möglicherweise handelt es sich in allen diesen Fällen seit Schultze um den gleichen Erreger.

Bei Herpes zoster sind sowohl Vermehrung der Zellen (Raubitschek), als auch gelegentlich Bakterien im Liquor gefunden worden.

Das gar nicht seltene, früher bestrittene Vorkommen von Vermehrung der Lymphocyten bei der Epilepsie ist bereits erwähnt; der Druck ist bis unmittelbar vor den Anfällen normal gefunden worden, steigt aber während der Krämpfe ganz enorm (Navratzki und Arndt).

Bei Eklampsie wird Zellvermehrung und erhöhter Druck beobachtet (Villaret und Tixier). Ferner sei auf die Fleischmilchsäure im Liquor Eklamptischer hingewiesen, der Zweifel und Lockemann eine ätiologische Bedeutung zuschreiben; es handelt sich aber wohl um eine sekundäre, durch die Krämpfe erzeugte Vermehrung der Säure.

Die Frage nach der Beteiligung der Meningen bei der Urämie ist neuerdings wieder ventilirt worden. Die Spinalflüssigkeit ist meistens klar und zeigt keine Drucksteigerung, ein negatives Resultat, dem Gerhardts eine gewisse Bedeutung für die Theorie der Urämie beizulegen geneigt ist. Chauffard hat eine Urämie mit hochgradiger reiner Polynucleose beobachten können und erklärt sie für den Ausdruck einer intensiven toxischen Kongestion der Meningen, nicht für Meningitis. Lépine, der in drei Fällen starke Verdickung der Konvexitätsmeningen bzw. starke Rötung der Hirnhäute und beträchtliche Kongestion der grauen Hirnsubstanz fand, will sich ebenfalls nicht für eine urämische Meningitis entscheiden.

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch bei Tetanus (Niedner), Trigeminusneuralgie (Sicard, Schön), Tetanie (RiB) selten, bei Herpes zoster gewöhnlich Lymphocytose konstatiert werden konnte.

Fassen wir alles Gesagte zusammen, so sehen wir, daß, von ganz vereinzelten Fällen abgesehen, das Resultat der Lumbalpunktion allein für die Diagnose kaum jemals entscheidend ins Gewicht fällt, daß wir jedoch ihre Ergebnisse den gesamten übrigen klinischen Beobachtungen mit Vorteil einreihen können und dann häufig der ergänzenden Lumbalpunktion die letzte entscheidende Rolle zufällt.

IV. Therapeutische Verwertung.

Was die therapeutischen Leistungen der Lumbalpunktion angeht, so ist an die Stelle einer gewissen Resignation, die der Methode in dieser Hinsicht einen sehr geringen oder gar keinen Wert zusprach, neuerdings wieder ein aktiveres Vorgehen getreten, dem auch der Erfolg nicht ganz versagt geblieben ist. Naturgemäß handelt es sich hier zunächst um die Möglichkeit der Druckerniedrigung durch Ablassen von Flüssigkeit und die dadurch erzielte Entlastung des Gehirns bei allen Prozessen, die zu gesteigertem Hirndruck führen, so vor allem bei den verschiedenen Formen der Meningitis. Durch den Abfluß der vermehrten Liquormenge wird, abgesehen von der sofortigen Verminderung oder dem Verschwinden der Drucksymptome, auch der *Circulus vitiosus*, daß auch noch die Abflußwege zusammengedrückt und verlegt werden und so die Fortschaffung und Resorption des Exsudats aufgehoben ist, beseitigt (Quincke). Dementsprechend sind auch die Erfolge bei der serösen akuten Meningitis, bei der die pathologische Flüssigkeitsansammlung und die so bedingten quälenden und bedrohlichen Druckscheinungen im Vordergrund stehen, am besten, zumal da es sich hier so wie so meist um eine vorübergehende Störung handelt und dementsprechend die Lumbalpunktion oft eine Heilung erzielt (Quincke, Heubner, Thiemich, Wertheimer, Ley, Blumenthal, Schönborn). Die Besserung zeigt sich nicht nur im Verschwinden der qualvollen Kopfschmerzen und des Druckpulses, sondern auch im Zurückgehen der Stauungspapille (Sänger u. a.), sowie der Wiederkehr der Sehnenreflexe, die unter dem Druck erlöschen (Zambelli u. a.) und dem Aufhören der Nackenstarre und der Bewußtseinstörung. Während die akute seröse Meningitis oft schon durch eine einmalige, eventuell wiederholte Lumbalpunktion einer Heilung zugeführt wird, liegen die Verhältnisse bei subakuter und chronischer Exsudation, die zum *Hydrocephalus chronicus* führen, weniger günstig, obgleich auch hier von manchen Seiten durch konsequente, selbst Wochen hindurch regelmäßig ausgeführte Punktionen Heilungen noch erreicht sind (Tobler, Knöpfelmacher). Aber gewöhnlich ist hier der Erfolg nur ein symptomatischer, da die Flüssigkeit schon bald, in Wochen oder Tagen, ersetzt wird. Das Liegenlassen der Kanüle in solchen Fällen ist heute wohl allgemein verlassen worden, ebenso hat sich auch die von Quincke vorgeschlagene und geübte Schlitzung der Dura mit einem Lanzenmesser, wodurch oft ein tagelanges Aussickern der Cerebrospinalflüssigkeit erreicht wird, nicht einbürgern können. Es sind daher die jüngsten Erfolge der chirurgischen Behandlung durch Anlage neuer dauernder Abflußwege mit Freuden zu begrüßen. Payrs Ventrikeldrainage schafft einen direkten Abfluß des Liquor in die Blutbahn; Payr benutzt zur Drainage frei transplantierte Blutgefäße, Venen oder Arterien, deren eines Ende im Ventrikel, deren anderes im *Sinus longitudinalis* mündet; ein Zurückströmen von Blut ist bei dem niedrigeren Druck im Sinus an sich schon weniger zu befürchten, kann

aber noch durch besondere Kautelen sicher verhindert werden (Payr). Es liegen bereits günstige Erfahrungen mit dieser physiologisch wohl durchdachten Methode vor. Anton und Bramann öffnen vom Hirnspalt aus durch den Balkenstich gleich hinter dem Genu corporis callosi die Seitenventrikel und erweitern die Öffnung zu einer dauernden, so daß der Abfluß nach dem Subduralraum gewährleistet ist; auch diesem Verfahren ist der Erfolg nicht versagt geblieben.

Bei der epidemischen Genickstarre und überhaupt bei der eitrigen Meningitis lauten die Berichte über die therapeutischen Leistungen der Lumbalpunktion widersprechend. Nur zu oft wird die angestrebte Druckerniedrigung vereitelt durch die Unmöglichkeit der Erzielung genügender Abflußmengen, da entweder infolge von Dickflüssigkeit und Gerinnelbildung des Exsudats wenig oder nichts abfließt, oder die freie Kommunikation zwischen Hirnventrikeln und Subarachnoidalräumen durch Verwachsungen verlegt ist. So ist es erklärlich, daß einerseits die Lumbalpunktion bei dieser Meningitisform mehr oder weniger begeisterte Anhänger gefunden hat (Lenhartz, v. Bokay, Arnold, Tanin u. a.), andererseits recht skeptisch beurteilt wird oder ganz enttäuscht hat (Huber, Radmann, Levy, W. Schultz, Göppert, Stursberg, Tschernow u. a.). Dieselben ungleichen Resultate hat die Punktionstherapie bei dem postmeningitischen Hydrocephalus, bei dem die meisten Berichte sehr ungünstig lauten (Göppert, W. Schultz u. a.). Liegt eines der obengenannten Hindernisse nicht vor und kommt ein genügender Abfluß zustande, so haben allerdings wohl alle Autoren vorübergehende Besserungen erlebt, und da ja gerade die epidemische Meningitis Weichselbaum gewisse Aussichten für die Heilung bietet, so ist die symptomatische Behandlung sicher in vielen Fällen lebensrettend. Vorschütz sucht die Wirkung der Lumbalpunktion bei Genickstarre zu erhöhen durch die Anlegung einer leichten Stauung am Halse während 20 Stunden und sah besonders günstige Beeinflussung der Kopfschmerzen. Bier konstatierte bekanntlich eine sehr erhebliche Drucksteigerung in der Schädelhöhle nach Anlegen der Stauungsbinde am Halse, und Vorschütz meint durch dieselbe eine stärkere Transudation von Liquor zu erzeugen. Diese Ansicht wird jedoch von Stursberg bekämpft, der die Drucksteigerung darauf zurückführt, daß rein mechanisch durch die venöse Hyperämie der Druck erhöht wird, nicht durch vermehrte Abscheidung von Liquor. Da durch die erweiterten Venen der Raum in der Schädelhöhle verkleinert wird, so muß der Liquor nach dem Lumbalsack ausweichen, so daß also eine ausgiebige Entleerung erzielt werden kann. Außerdem erhält man, wenn man einige Zeit nachher die Binde lockert, durch Abnahme der Venenfüllung eine nochmalige Drucksenkung. Die jüngsten Untersuchungen von Neu und Hermann scheinen demgegenüber doch auch eine vermehrte Transudation von Liquor unter dem Einflusse der Stauung zu erweisen. Neuerdings ist unter Benutzung der Lumbalpunktion eine aktivere intraspinale Behandlung der Genickstarre eingeschlagen worden. Die älteren Versuche einer direkten Auswaschung des Duralsackes

schlugen fehl wegen der Fächerung des Subarachnoidalraums. Bessere Aussichten ergeben sich aber bei intraspinaler Einverleibung von Medikamenten, da nach den Versuchen Altmanns eine Methylendiblutlösung von der Lumbalstichöffnung bis zur Basis und Konvexität und bis in die Ventrikel vordringt, ohne besonderen Druck bei einfacher Beckenhochlagerung. Die sehr günstigen Erfolge, die França mit intraduralen Lysolinjektionen bei Genickstarre erzielt hat, sind von anderer Seite nicht bestätigt worden (Thiemich). Dagegen hat die intraspinale Applikation von Meningokokkenserum geradezu eine neue Ara in der Behandlung der epidemischen Genickstarre eröffnet. Während die subcutane Einverleibung im ganzen wenig befriedigende Resultate hatte und anfänglich auch über die intralumbale bessere Erfolge noch nicht berichtet werden konnten (W. Schultz, Hochhaus, Matthes, Többen), haben die Erfahrungen der jüngsten Zeit übereinstimmend die überraschende Wirkung des neuen Verfahrens demonstriert. In der starken Verminderung der Mortalität, der außerordentlichen Verbesserung der Prognose bei frühzeitiger Behandlung, dem Eintreten einer entschiedenen Besserung bereits nach 24 Stunden sind sich die vorliegenden Berichte einig. In Deutschland hat wohl Levy die intralumbale Serumbehandlung am konsequentesten durchgeführt mit vorzüglichen Resultaten, aus Italien berichtet Tani in gleichem Sinne, und auf der 76. Jahresversammlung der British Medical Association im Juli 1908 wurde die zweifellose Wirkung sowohl nach den Erfahrungen in den amerikanischen, als auch den englischen Epidemien von Emmett, Gardner Robb und zahlreichen Diskussionsrednern anerkannt. Es kommen verschiedene Sera, so von Jochmann, Ruppel, Kolle-Wassermann, Flexner, letzteres vorwiegend in England und Amerika zur Verwendung; auf dieselben einzugehen ist hier nicht der Ort. Am meisten verwandt werden die Sera Kolle-Wassermann und Flexner (Flexner und Jobling). Die Wirkung ist eine bakterizide und eine bakteriotrope, die sich in einer spezifischen Förderung der Phagocytose äußert. Schon nach 24 Stunden ist in der Spinalflüssigkeit eine bedeutende Verminderung der Kokken nachzuweisen, deren Vitalität deutlich verringert ist; sie färben sich schlecht. Nach der zweiten Injektion innerhalb zwei Tagen wachsen sie nicht mehr und die Zahl der polynucleären Leukocyten fällt. Damit geht Hand in Hand eine fortschreitende Besserung im Befinden der Patienten, bei denen die Nackenstarre und die Rigidität der Extremitäten zuletzt verschwinden (Emmett). Allerseits wird betont, daß größere Mengen des Serums und öftere Wiederholungen der Injektionen erforderlich sind, als man anfangs annahm, worauf wohl die ursprünglichen geringeren Erfolge zurückzuführen sind. Darauf hat auch neuerdings besonders Levy hingewiesen, der auch die Beckenhochlagerung nach der Injektion empfiehlt.

Bei der tuberkulösen Meningitis handelt es sich im wesentlichen um die symptomatische Behandlung durch Druckerniedrigung. Schlesinger rühmt die starke Erleichterung der Beschwerden,

ja das Schwinden aller Symptome, das heute wohl jeder Kliniker in dem einen oder anderen Falle auch hat konstatieren können. Besonders wichtig erscheint dieser therapeutische Effekt angesichts der einwandfreien Beobachtung, daß die tuberkulöse Meningitis, wenn auch nur in seltenen Fällen, heilen kann. Zu den früher bereits erwähnten sind zwei neue hinzugekommen (Riebold, Starck), in denen konsequente Lumbalpunktion schließlich zur Heilung führte. Beide Fälle sind durch Bacillenbefund sichergestellt. Ein gleicher geheilter Fall wurde mit intraduralen Injektionen von Jodoformöl behandelt (Rossini).

Außerdem sind auch Injektionen von Sublimat gemacht, jedoch ohne Wirkung, dagegen wurden anscheinend günstige Resultate erzielt mit Collargolinjektionen, sowohl bei Meningokokkenmeningitis (Widal und Ramond, Papillon und Eschcach), als auch besonders bei otogener Meningitis (Netter, Laurens, Lermoyez).

Die Heilung des Tetanus durch intraspinale Injektion von Tetanusheils serum ist wiederholt versucht worden, zuweilen mit günstigem Erfolg (Gobiet, Riedl, Rogers, Peruzzi), größtenteils jedoch resultatlos (Schönborn). Kürzlich hat Jerie den vorzüglichen prophylaktischen Wert der intraspinalen in Verbindung mit der subcutanen Injektion des Serums hervorgehoben und glaubt auch eine gewisse therapeutische Wirkung gesehen zu haben.

Eine gute Beeinflussung der Poliomyelitis durch die Lumbalpunktion hat Finkelnburg beobachten können.

Sehr gerühmt wird von französischer Seite der Effekt der Punktion bei Frakturen der Schädelbasis (Potherat, Ferrier und Rochard). Bei der Apoplexie kann zuweilen Aufhellung des Bewußtseins erzielt werden, jedoch ist an eine erneute Blutung durch die Druckerniedrigung zu denken, ebenso wie beim Hirnabsceß an die Möglichkeit des Durchbruchs.

Die gastrischen Krisen bei der Tabes, sowie der Pruritus der Tabiker sind durch die Lumbalpunktion mit Erfolg bekämpft worden (Donath, Lamy, Milian).

Natürlich ist auch die Epilepsie den therapeutischen Bestrebungen der Lumbalpunktion unterworfen worden. Tissot machte sie bei Epileptikern in regelmäßigen Zwischenräumen, er konnte jedoch in jahrelangen Beobachtungen keine Beeinflussung der Anfälle bemerken. Es bestand auch keine Beziehung zwischen dem Druck und der Menge des Liquor und dem Ausbruch der Konvulsionen. Nach den Erfahrungen Kauffmanns kann sogar durch die Punktion direkt ein Anfall ausgelöst werden. Demgegenüber haben Pichenot und Castin, sowie Allen im Status epilepticus bei wiederholter Lumbalpunktion eine Verminderung der Zahl der Anfälle gesehen.

Die heftigen Kopfschmerzen bei Chlorose, denen nach Quincke eine akute flüchtige Liquorvermehrung, angioneurotischer Hydrocephalus, zugrunde liegt, sowie die syphilitischen sind der Lumbalpunktionsebehandlung ebenfalls zugänglich. Dasselbe gilt von den urämischen Kopfschmerzen, während die Konvulsionen sich als refraktär erweisen,

bei denen nur Seiffert sich in günstigem Sinne ausspricht. Krönig beobachtete in zwei Fällen von exsudativer syphilitischer Meningitis, daß erst nach der Lumbalpunktion die bis dahin resultatlos verlaufenen Jod- und Quecksilberkuren ihre Wirkung zu äußern begannen.

Jemma empfiehlt die Punktion auch bei schwerer Chorea und rühmt den fast augenblicklichen Erfolg in zwei Fällen; Allaria hat beobachtet, daß nur in den mit Drucksteigerung einhergehenden Fällen die Wirkung günstig sei.

Endlich berichten Babinski und Boisseau über Heilung von Incontinentia urinae verschiedener Ursache, Babinski und Chailoni über wirksame Behandlung der Neuritis optica bei intrakraniellen Erkrankungen, Babinski und Lumineau günstige Beeinflussung des Schwindelgefühls und Ohrensausens bei Ohraffektionen durch die Lumbalpunktion, während Grunert bei den letzteren Beschwerden keinen Vorteil konstatieren konnte.

Eigentümlich ist der Einfluß der Lumbalpunktion auf die pruriginösen Hautaffektionen; speziell das Jucken wurde wesentlich gebessert oder verschwand sogar völlig, und es trat wohl infolgedessen auch eine Besserung der Hautaffektion selbst ein (Ravaut, Thibierge und Ravaut).

Die Biersche Lumbalanästhesie, die für die Chirurgie unentbehrlich geworden ist, hat bisher in der inneren Klinik nur wenig Verwendung gefunden. Es erübrigt sich daher, hier auf die überreiche Literatur der Spinalanalgesie einzugehen, die von chirurgischer Seite in erschöpfender Weise experimentell und klinisch bearbeitet worden ist, und verweise zur Orientierung auf die neuerdings zusammengestellten ausgezeichneten Sammelreferate von M. Strauß. Die gastrischen Krisen der Tabiker verschwinden bei der Lumbalanästhesie prompt (Lamy), doch überdauert der Erfolg die Zeit der bestehenden Anästhesie nicht (Lazarus). Wilms und Löhner haben mit völliger Heilung hysterische Contracturen der unteren Extremitäten so behandelt, wobei die Demonstration der schlaffen Glieder zweifellos eine starke suggestive Wirkung auszuüben imstande ist. Von Lazarus ist die Anästhesierung auch empfohlen worden zur Mobilisierung versteifter Gelenke. Überhaupt bietet ja die vollkommene Erschlaffung durch die Spinalanalgesie noch mannigfache therapeutische Gesichtspunkte auch in der inneren Medizin; so wäre eventuell die Erschlaffung des Sphincter ani (Neugebauer), sowie die der Bauchmuskulatur mit Nutzen zu verwenden. Die ausgiebige unblutige Nervendehnung bei der Ischias während der Anästhesie hat sich bereits in vielen Fällen als recht erfolgreich erwiesen, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob die Nervendehnung oder die Einwirkung auf den Nerven durch das Anästhetikum das wesentliche ist. Minkowski und Tilmann haben diese Wirkung der Spinalanalgesie zuerst beobachtet und Tilmann konnte durch diese Behandlungsmethode in fünf Fällen Heilung erzielen; ebenso in einem Fall Lazarus. Ich selbst habe in der Greifswalder Klinik vier Ischiasfälle in dieser Weise behandelt mit prompter Heilung

bei dreien; der vierte wurde nicht gebessert, da es sich um eine Neuritis handelte und nur wirkliche Neuralgien einen positiven Erfolg versprechen. Jedenfalls ist die Lumbalanästhesie bei Ischias als recht aussichtsvoll zu empfehlen (Minkowski). Die epiduralen Injektionen (Cathelin) sind besonders für die Behandlung der Enuresis nocturna sehr gepriesen worden; Thiemich schreibt ihnen wohl mit Recht nur einen suggestiven Wert zu. In einigen eigenen Versuchen habe ich einen Einfluß nicht konstatieren können.

V. Nebenwirkungen.

Ogleich die Lumbalpunktion im allgemeinen als ein recht harmloser Eingriff zu betrachten ist, falls sie mit den nötigen Kautelen ausgeführt wird, so hat sie doch öfter, wenn auch vorübergehende, unangenehme Nacherscheinungen im Gefolge, die Beachtung verdienen. Nur in ganz bestimmten Fällen hat sie sich als lebensgefährlich erwiesen. In der Mehrzahl der Fälle treten nach der Punktion, und zwar gewöhnlich 5—6 Stunden später, Kopfschmerzen ein, die oft nur Stunden, zuweilen aber auch tagelang andauern und sich bis zur Unerträglichkeit steigern können. Hin und wieder kommt es dabei auch zu Schwindelgefühl und Erbrechen. Diese Beschwerden sind auch bei Gesunden beobachtet worden (Nißl, Forster); jedoch scheinen besonders Erkrankungen des Zentralnervensystems zu ihrem Auftreten und ihrer gesteigerten Intensität zu disponieren (Gerhardt, Guillain). Man hat früher wohl die durch die Punktion gesetzten Druckschwankungen dafür angeschuldigt, aber das Eintreten nach mehreren Stunden läßt doch auf eine andere Ursache schließen. Es handelt sich vielmehr um eine durch den Punktionsreiz hervorgerufene Hyperämie der Meningen mit vermehrter Exsudation von Liquor, die vereinzelt sich noch einige Zeit fortsetzen kann, da das Anhalten der Beschwerden selbst bei Gesunden über 8—14 Tage beobachtet worden ist (Quincke, Forster). Dem entspricht es auch, daß durch eine zweite Punktion, bei der dann öfter die Zahl der Zellen vermehrt gefunden wurde, die Kopfschmerzen gebessert werden können (Milian, Offergeld). Doch treten diese Beschwerden weniger leicht und auch in milderer Form auf, wenn gleich nach der Punktion der Patient in ruhiger horizontaler Lage sich möglichst ruhig verhält und mindestens für 24 Stunden zu Bett bleibt, da jedes Aufrichten die Nachwirkungen hervorrufen oder steigern kann; auch vor Alkoholgenuß ist zu warnen. Quincke glaubt, daß die im Sitzen ausgeführte Punktion die Beschwerden leichter auslöst, was jedoch von Schönborn bestritten wird. Jedenfalls darf die Lumbalpunktion nicht ambulant ausgeführt werden.

Die Blutungen, die zuweilen durch Anstechen einer Vene im Lumbalsack entstehen, sind fast immer bedeutungslos, können aber gelegentlich recht erheblich werden. So demonstrierte Henneberg eine größere Blutung in die Cauda equina infolge Verletzung der Vene,

die das Filum terminale begleitet, und W. Schultz sah sogar einmal eine bis zum Halsmark reichende abundante Blutung bei einem Kinde mit epidemischer Genickstarre und hämorrhagischer Diathese, das gleiche Ereignis einer bis zum Halsmark hinaufreichenden Blutung beobachtete Minkowski in einem Falle, ohne daß die Ursache aufgeklärt werden konnte. (Persönliche Mitteilung.) Bemerkenswert ist ein von Wolff berichtetes Vorkommnis: es handelte sich um einen Mann, bei dem die beabsichtigte Lumbalanästhesie unterlassen wurde, als bei der Punktion sich Blut entleerte. Einige Stunden später bekam er heftige Rückenschmerzen, die krampfartig nach Schulter und Brust ausstrahlten, am zweiten Tage traten dazu starke Kopf- und Nackenschmerzen und am fünften eine rechtsseitige Abducenslähmung, die erst im Verlaufe mehrerer Wochen verschwand. Es ist wohl anzunehmen, daß es sich auch in diesem Falle um eine weit nach oben reichende Blutung gehandelt hat.

Verletzungen des Rückenmarks kommen bei der Tiefe des Einstichs nicht vor, wohl aber solche der Cauda equina, deren Fasern zuweilen von der Nadel gestreift werden, was zu blitzartigen Schmerzen in einem Bein, auch zu Kriebeln und Taubheitsgefühl führt. Achard beobachtete die Entstehung eines Herpes zoster der Glutaealgegend mit Drüsenschwellung der entsprechenden Leistenbeuge fünf Tage nach der Lumbalpunktion. Daß gelegentlich die Verletzungen auch dauernde Folgen haben können, beweist ein Präparat von Henneberg, das Verwachsungen von Fasern der Cauda mit der Dura mater und in einigen Fasern selbst Narbenbildung aufwies infolge einer vorhergegangenen Punktion. Dagegen sind die von Ossipow experimentell an Hunden durch die Punktion erzeugten Veränderungen, Hyperämie der Hirn- und Rückenmarksgefäße, Blutungen in der grauen Substanz und Veränderungen an den Nervenzellen doch nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, da einmal die räumlichen Verhältnisse beim Hunde sich doch wesentlich enger gestalten und ferner die Flüssigkeitsentziehungen zu reichlich bemessen worden sind.

Bei Patienten mit organischen Nervenerkrankungen ist besonders Vorsicht geboten. Simonin beobachtete, daß bei einer multiplen Sklerose im Anschluß an den Eingriff Intentionstremor sich einstellte, und Guillain warnt auch vor seiner Anwendung bei chronischer Poliomyelitis, amyotrophischer Lateralsklerose und Bulbärparalyse. Ich sah bei einem Tabiker mit unsicheren Initialsymptomen durch die Punktion Ataxie auftreten, sowie über zwei Wochen anhaltendes Schwindelgefühl, so daß der Patient kaum stehen konnte.

Ernstere Gefahren birgt die Methode eigentlich nur bei Hirntumoren. Fürbringer war wohl der erste, der einen Todesfall bei einem Patienten mit Hirntumor als Folge der vorhergegangenen Lumbalpunktion erklärte. Gumbrecht konnte im Jahre 1900 über 15 Fälle, worunter zwei eigene, von plötzlichem Tod bei Hirntumor nach der Punktion berichten; ich habe kürzlich in einer Dissertation von Hennig 23, darunter zwei selbst beobachtete, Fälle zusammen-

stellen lassen. Der Tod erfolgte in allen entweder direkt im Anschluß an den Eingriff oder innerhalb der nächsten 24 Stunden; alle anderen später Gestorbenen lasse ich fort, ebenso diejenigen, bei denen schon vorher Exitus imminens war. Ursächlich handelte es sich in einer Minderzahl um Blutungen in einen gefäßreichen Tumor durch die Druckentlastung (Masing, Hennig), meistens aber um einen Verschuß der freien Kommunikation zwischen den Hirnventrikeln und den Subarachnoidalräumen des Rückenmarks, die entweder zustande kommt durch Verlegung des Aquaeductus Sylvii oder des Foramen Magendii (Fürbringer, Stadelmann, Gumprecht, Noelke, Hennig). Dementsprechend finden sich unter den Patienten auch auffallend viele mit Sitz des Tumors im oder in der Nähe des Aquaeductus oder im Kleinhirn; bei letzteren war zuweilen das Kleinhirn zapfenartig in das Foramen magnum hineingepreßt (Noelke). Der Tod erfolgte in fast allen Fällen durch Respirationslähmung. Bei den Sektionen fiel oft der enorme Hydrocephalus internus im Gegensatz zu den leeren Spinalräumen auf. Der Verschuß der Kommunikation kann entweder schon vor der Punktion vorbereitet sein, dann ist der Lumbaldruck trotz bestehenden Hirndruckerscheinungen auffallend niedrig, oder er tritt während derselben plötzlich ein und kündigt sich an durch einen schnellen Abfall des hohen Anfangsdrucks schon nach Entleerung von wenigen cem. Im Anschluß an einen Vortrag Forsters, der vor der Punktion bei Hirntumoren ebenfalls warnte, haben vor einiger Zeit Seiffer und Frenkel dieselbe für ungefährlich erklärt, während in der gleichen Diskussion Huber und Lazarus sich unter Anführung eigener Unglücksfälle gegen den Eingriff erklärten, und neuerdings hat Siemerling sie gerade bei Kleinhirntumoren öfter angewandt. Nun ist es gewiß, daß in vielen Fällen die Punktion auch bei Hirntumoren nicht mit dem Tode endet, und ich selbst habe früher die gleiche Erfahrung gemacht, bis mich die beiden tödlichen Ausgänge eines Besseren belehrten. Aber es ist zu betonen, daß man die vorliegenden Verhältnisse keineswegs übersehen kann und noch viel weniger in der Hand hat; ich erinnere nur an die tödlichen Ausgänge durch Blutungen in weiche Geschwülste und an den plötzlichen Druckabfall selbst bei noch so langsamem tropfenweisen Abfluß. Zu alledem kommt hinzu, daß ein therapeutischer Effekt in bezug auf die so wünschenswerte Druckerniedrigung gerade bei Hirntumoren fast immer illusorisch ist, vielmehr schon während der Punktion oder gleich nachher die Qualen der Patienten oft erheblich zunehmen, wie gerade auch in den Fällen Siemerlings ersichtlich ist. Die therapeutische Lumbalpunktion bei Hirntumoren ist daher dringend zu widerraten, die diagnostische aber ist fast immer vollkommen entbehrlich.

VI. Physiologie und Pathologie des Fettstoffwechsels im Kindesalter.

Von

Walther Freund-Breslau.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Literatur	139
Einleitung	145
I. Das Fett in der Nahrung	146
a) Fettmenge	146
b) Fettart	150
II. Das Schicksal des Fettes im Magendarmkanal	151
a) Magenverdauung	151
b) Darmverdauung, Resorption, Ausscheidung	154
III. Das Schicksal des Fettes jenseits der Darmwand	165
a) Fetttransport	165
b) Fettsatz	167
c) Fettabbau	171
IV. Der Einfluß des Fettes auf den Eiweiß- und Mineralstoffwechsel	173
V. Der Einfluß anderer Nahrungsstoffe auf den Fettstoffwechsel	177
Anhang: Die Bedeutung des Fettes unter klinischen Gesichtspunkten	182
a) Milchnährschaden, Dekomposition, Intoxikation	182
b) Exsudative Diathese	183
c) Obesitas, Bradytrophie, Myxödem	184
d) Fett und Immunität	185

Literatur.

1. Bahrddt, Demonstration zur Untersuchung der Lipämie beim Säugling. Breslauer Tagung der freien Vereinigung für wissenschaftliche Pädiatrie 1908. Monatsschr. f. Kinderheilk. 7. S. 107.
2. Ballantyne, zitiert nach Sarvonnat. Arch. de méd. des enfants. 11. Nr. 1. Janvier 1906.
3. Bendix, Über den Übergang von Nahrungsfetten in die Frauenmilch. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 14.
4. — Ein Stoffwechselversuch beim atrophischen Säugling. Engelmanns Arch. 1899. Suppl. S. 206.
5. Biedert, Kinderernährung im Säuglingsalter. 4. Aufl. Stuttgart 1900.
6. Biernatzki, Über den Einfluß der überfetteten Nahrung auf den Magendarmkanal und den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Physiol. u. Path. N. F. 2. 1907. S. 401.

7. Birk, Über den Magnesiumumsatz des Säuglings. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **66**. 1907. S. 300.
8. — Untersuchungen über den Einfluß des Phosphorlebertrans auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Säuglinge. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* **7**. 1908. S. 450.
9. Boldyreff, Über den selbständigen und künstlich hervorgerufenen Übergang von Pankreassaft in den Magen und über die Bedeutung dieser Erscheinung für die praktische Medizin. *Zentralbl. f. Physiol. u. Path.* **N. F. 3**. 1908. S. 209.
10. Budin, *Le nourisson*. Paris 1900. Zitiert nach Czerny-Keller l. c. Tafel XI, XII, XIII.
11. Camerer sen., W., Das Energiegesetz in der menschlichen Physiologie. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **66**. 1907. S. 129.
12. — *Zeitschr. f. Biol.* **18**. S. 488. Zitiert nach Knöpfelmacher (l. c.).
13. Camerer jun., W., Untersuchungen über die Ausscheidung des Milchfettes. *Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk.* 1906. S. 135.
14. — Stoffwechsel und Ernährung im ersten Lebensjahre bei Pfaundler-Schloßmann, *Handb. d. Kinderheilk.* 1. Aufl. Leipzig 1906.
15. Cohnheim, *Physiologie der Verdauung in Nagel*, *Handb. d. Physiol.* **2**. S. 5/6.
16. Connstein, Über fermentative Fettspaltung. *Asher-Spiro, Ergebnisse d. Physiol.* 1904. I. Abt. S. 194.
17. — Zitiert nach Cohnheim l. c.
18. Czerny, Über die Beziehungen zwischen Mästung und skrofulösen Hautaffektionen. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* **2**. 1904. S. 57.
19. — Die exsudative Diathese. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **61**. 1905. S. 198.
20. — Zur Kenntnis der exsudativen Diathese, I. Mitteil. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* **4**. 1906. S. 1.
21. — Zur Kenntnis der exsudativen Diathese, II. Mitteil. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* **6**. 1908. S. 1.
22. — Zur Kenntnis der exsudativen Diathese, III. Mitteil. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* **7**. 1909. S. 1.
23. Czerny-Keller, *Der Kinder Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie*. Leipzig u. Wien 1906.
24. Engel, Über das Fett der Frauenmilch. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **64**. S. 354.
25. — Zur Sekretionsphysiologie des Milchfettes. *Med. Klinik* 1905. Nr. 24.
26. — Über die Quellen des Milch- und Colostralfettes und über die bei der Milchsekretion wirkenden Kräfte. *Arch. f. Kinderheilk.* **43**. S. 204.
27. — Nahrungsfett und Milchfett. *Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk.* in Meran 1906.
28. — Zur Methodik der Fettbestimmung in der Frauenmilch und die Methodik der Milchentnahme zu Fettbestimmungen. *Arch. f. Kinderheilk.* **43**. S. 181.
29. — Zur Kenntnis der Magensaftsekretion beim Säugling. *Arch. f. Kinderheilk.* **49**. 1908. S. 16.
30. — und Plauth, Art und Menge des Fettes in der Nahrung stillender Frauen und die Wirkung seiner Entziehung auf das Milchfett. *Münchener med. Wochenschr.* 1906. S. 1158.
31. — Über das Milchfett stillender Frauen bei der Ernährung mit spezifischen Fetten. *Wiener klin. Wochenschr.* 1906. S. 898.
32. Faust und Talquist, Über die Ursachen der Bothryocephalusanämie. *Schmiedebergs Arch.* **57**. 1907. S. 380.
33. — — und Schmincke, Über chronische Ölsäurevergiftung. *Schmiedebergs Arch. Festschrift für Schmiedeberg* 1908. S. 171.
34. Fehling, zitiert nach W. Camerer jun. *Stoffwechsel und Ernährung im ersten Lebensjahre*, in Pfaundler-Schloßmann, *Handb. d. Kinderheilk.* 1. Aufl. Leipzig 1906.
35. Finkelstein, Über alimentäre Intoxikation III. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **68**. 1908. S. 521 u. 692.

36. Finkelstein, Zur diätetischen Behandlung des konstitutionellen Säuglings-ekzems. Med. Klinik 1907. S. 1098.
37. Forest, M., Über die Schwankungen im Fettgehalte der Frauenmilch und die Methodik der Milchentnahme z. Fettbestimmung. Arch. f. Kinderheilk. 42. S. 1.
38. Frank, Zeitschr. f. Biol. 36. 1898. S. 568.
39. Freund, W., Bemerkungen zu der Arbeit von P. Reyher über den Fettgehalt der Frauenmilch. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905. S. 900.
40. — Zur Wirkung der Fettdarreichung auf den Säuglingsstoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 61. 1905. S. 36.
41. — Milchnährschaden und Fettersorption. Vortrag auf der Dresdner Tagung der freien Vereinigung für wissenschaftliche Pädiatrie. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6. 1908. S. 54.
42. — Zur Kenntnis des Fett- und Kalkstoffwechsels im Säuglingsalter. Biochem. Zeitschr. 16. 1909.
43. — Säuren und Basen im Urin kranker Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1. 1903. S. 230.
44. Friedenthal, Über die Permeabilität der Darmwandung usw. Engelmanns Arch. 1902. S. 149 u. Suppl. S. 449.
45. Gillet, Le trouble de la sécrétion pankreatique chez les enfants. Zitiert nach Czerny-Steinitz, Stoffwechselfathologie des Kindes in v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. S. 391. 2. Aufl. Berlin 1907.
46. Gogitidse, Vom Übergang des Nahrungsfettes in die Milch. Zeitschr. f. Biol. 45. S. 353 u. 46. S. 403.
47. Gregor, Der Fettgehalt der Frauenmilch und die Bedeutung der physiologischen Schwankungen desselben in bezug auf das Gedeihen der Kinder. Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann. Nr. 302. 1901.
48. Grosser, Der Chemismus bei Pylorusstenose. Breslauer Tagung der freien Vereinigung für wissenschaftliche Pädiatrie 1908. Monatsschr. f. Kinderheilk. 7. S. 106.
49. Hahn, Beitrag zur Kenntnis der Triglyceride. Inaug.-Diss. Leipzig 1904. Zitiert nach Raudnitz. Milchreferat. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4. S. 258.
50. Hamburger, H. J., Sind es ausschließlich die Chylusgefäße, welche die Fettersorption besorgen? Engelmanns Arch. 1900. S. 554.
51. — Über die Resorption von Fett und Seife im Dickdarm. Engelmanns Arch. 1900. S. 433.
52. Hecht, Über das Verhalten der Eiweiß und Fett spaltenden Fermente im Säuglingsalter. Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 1551.
53. — Untersuchungen über die Fettersorption auf Grund der chemischen Zusammensetzung der Fette. Jahrb. f. Kinderheilk. 62. 1905. S. 612.
54. — Vorschlag einer klinischen Prüfung der Fettersorption. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 17.
55. — Über die Bedeutung der Seifenstühle im Säuglingsalter. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1010.
56. Hecker, Über periodische Acetonämie bei größeren Kindern. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1485.
57. Heinsheimer, Experimentelle Untersuchungen über fermentative Fettsplaltung im Magen. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 1194.
58. Henriques und Hansen, Untersuchungen über die Fettbildung im Tierorganismus nach intensiver Fettfütterung. Zitiert nach Moll¹⁰³).
59. — — Zitiert nach Cohnheim l. c.
60. Heubner und Rubner, Die natürliche Ernährung eines Säuglings. Zeitschr. f. Biol. 36. S. 1.
61. — — Die künstliche Ernährung eines normalen und eines atrophischen Säuglings. Zeitschr. f. Biol. 38. S. 315.
62. Hoffmann, Über mikroskopische Fäcesuntersuchungen. Vortrag bei der 7. Verhandl. der Vereinigung südwestdeutscher Kinderärzte in Marburg. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6. 1907. S. 662.

63. Hüssy, Zur Kenntnis der Acidosis im Kindesalter. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels. N. F. 1906. S. 1.
64. Ibrahim, Neuere Forschungen über die Verdauungsphysiologie des Säuglingsalters. Ref. i. d. Ges. f. Kinderheilk. Köln 1908. Monatsschr. f. Kinderheilk. 7. S. 419.
65. — und Kopec. Zitiert nach Ibrahim l. c.
66. v. Jacksch. Zitiert nach Hecht⁵³). S. 615.
67. Jakobson, Grégoire, Sur une réaction colorante des acides gras. La presse méd. 1906. Nr. 19.
68. Jäckle, Über die Zusammensetzung der menschlichen Fette. Zeitschr. f. physiol. Chem. 36. S. 52.
69. Johannessen, Studien zur Sekretionsphysiologie der Frauenmilch. Jahrb. f. Kinderheilk. 39. S. 380.
70. — und Wang, Studien über die Ernährungsphysiologie des Säuglings. Zeitschr. f. physiol. Chem. 24. 1898.
71. Keller in Czerny-Kellers Handbuch l. c. S. 254.
72. — Phosphor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Arch. f. Kinderheilk. 29. 1900. S. 1 und Czerny-Kellers Handbuch l. c. S. 251.
73. — Fettumsatz und Acidose. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1. 1903. S. 234.
74. — Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. II. Mitt. Ammoniakausscheidung. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 44. S. 25.
75. Knöpfelmacher, Untersuchungen über das Fett im Säuglingsalter und über das Fettsklerem Wiener klin. Wochenschr. 1897. S. 228.
76. — Die Ausscheidung flüssiger Fette durch die Fäces und die Resorption des Milchfettes bei Kindern. Wiener klin. Wochenschr. 1897. S. 695.
77. — und Lehndorf, Das Hautfett im Säuglingsalter. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 2. 1906. S. 133.
78. Krause, P., Lipämie im Coma diabeticum. Verhandl. d. XXIII. Kongresses f. inn. Med. München 1906. S. 521.
79. Lange und Berend, Stoffwechselversuche an dyspeptischen Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 44. 1897. S. 339.
80. Langer, Sitzungsberichte der Wiener Akademie der Wissenschaften, mathemat.-naturwissenschaftl. Klasse. 84. 1881. S. 191. Zitiert nach Thiemich¹⁵³).
81. Langstein und Lempp, Die Bedeutung des Fettes für die Verdauung der Milcheiweißkörper. Vortrag auf der Dresdner Tagung der freien Vereinigung für wissenschaftliche Pädiatrie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6. S. 55 (und nach Einsicht in die von Herrn Lempp gütigst zur Verfügung gestellten Versuchsprotokolle).
82. — und Meyer, Die Acidose im Kindesalter. I. Mitteil. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905. S. 454.
83. — — Die Acidose im Kindesalter, II. Mitteil. Jahrb. f. Kinderheilk. 63. 1906. S. 30.
84. — und Steinitz, Zucker- und Lactaseausscheidung beim magendarmkranken Säugling. Hofm. Beitr. 7. 1905. S. 575.
85. Laves, Untersuchung des Fettes der Frauenmilch. Zeitschr. f. physiol. Chem. 19. 1894. S. 369.
86. Lehndorf, Vortrag in der Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien vom Oktbr. 1905. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4. S. 298.
87. — Über das Wangenfettpolster der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 66. 1907. S. 286.
88. Levites, Über die Verdauung der Fette im tierischen Organismus, I. Mitteil. Zeitschr. f. physiol. Chem. 49. S. 273.
89. — Über die Verdauung der Fette im tierischen Organismus, II. Mitteil. Zeitschr. f. physiol. Chem. 53.
90. — Über die Verdauung der Fette im tierischen Organismus. Zentralbl. f. Physiol. u. Path. N. F. 3. 1908. Nr. 10.
91. Lewinsky, Die Gewinnung des Pankreassekretes aus dem Magen und ihre diagnostische Verwertbarkeit. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1582.

92. London, Zum Chemismus der Verdauung im tierischen Körper, VII. Mitteil. Ein reiner Pylorusfistelhund und die Frage über Gastrolipase. Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. 1906/07. S. 125.
93. Magnus-Levy, Physiologie des Stoffwechsels in v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. Berlin 1906.
94. — Die Acetonkörper. Diese Ergebnisse. 1. 1908. S. 352.
95. — und Falk, Der Lungengaswechsel des Menschen in den verschiedenen Altersstufen. Engelmanns Arch. Suppl. 1899. S. 314.
96. Meyer, L. F., Beitrag zur Kenntnis der Unterschiede zwischen natürlicher und künstlicher Ernährung. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1906 (Stuttgart). S. 122.
97. — Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels im Säuglingsalter. Biochem. Zeitschr. 12. 1908. S. 422.
98. — Zur Kenntnis des Stoffwechsels bei der alimentären Intoxikation. Jahrb. f. Kinderheilk. 65. 1907. S. 585.
99. — Zur Kenntnis der Acetonurie bei den Infektionskrankheiten der Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905. S. 438.
100. — Salzstoffwechsel beim normalen und ekzematösen Säugling. Breslauer Tagung der freien Vereinigung für wissenschaftliche Pädiatrie. 1908. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 7. S. 104.
101. — und Winternitz, zitiert nach Heinsheimer l. c.
102. Michel, L'obstétrique 1996 und 1897. Zitiert nach Czerny-Keller, Handbuch l. c. S. 251.
103. Moll, Über Fettvermehrung der Frauenmilch durch Fettzufuhr, nebst einem Beitrag für die Bedeutung der quantitativen Fettunterschiede für das Gedeihen der Brustkinder. Arch. f. Kinderheilk. 48. S. 161.
104. Müller, Erich, Beitrag zur Frage der natürlichen Nutzstoffe der Frauenmilch. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 22.
105. — Fr., Zeitschr. f. klin. Med. 12.
106. Neisser und Bräuning, Über Verdauungslipämie. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 4. 1907. S. 747.
107. Nencki und Sieber, Über eine neue Methode, die physiologische Oxydation zu messen usw. Pflügers Arch. 33. S. 319.
108. Neumann, A., Über ultramikroskopische Blutuntersuchungen zur Zeit der Fettresorption bei Gesunden und Kranken. Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 851.
109. — Julius, Über Beeinflussung der tryptischen Verdauung durch Fettstoffe. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 46.
110. v. Noorden, Fettsucht; in v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. Berlin 1907.
111. Orgler, Der Eiweißstoffwechsel des Säuglings. Diese Ergebnisse. 2. 1908. S. 464.
112. — Beiträge zur Lehre vom Stickstoffwechsel im Säuglingsalter. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1908. S. 135.
113. — Über Entfettungskuren im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905. S. 106.
114. Overton, Über den Mechanismus der Resorption und Sekretion. Nagels Handbuch der Physiologie. 2. S. 890.
115. Pfaundler, Verhandl. der XXI. Versammlung der Gesellsch. f. Kinderheilk. in Breslau 1904. Diskussion zum Vortrage von Langstein und Meyer, Beiträge zum Fettstoffwechsel im Kindesalter. S. 81.
116. Pflüger, Die Resorption dez Fette vollzieht sich dadurch, daß sie in wässrige Lösung gebracht werden. Pflügers Arch. 86. S. 1.
117. Philips, F., Dextrinisiertes und nicht dextrinisiertes Mehl in der Säuglingsnahrung. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6. 1908. S. 26.
118. Raczyński, Die saure Dyspepsie der Brustkinder. Przegląd lekarski 1902. Nr. 26 u. 29. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1. 1903. S. 30.

119. Raczyński, Dyspepsia intestinalis acida lactatorum. Wiener klin. Wochenschrift 1903. S. 342.
120. Raudnitz, Sammelreferat über die Arbeiten aus der Milchchemie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 2. S. 422,
121. — Sammelreferat über die Arbeiten aus der Milchchemie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4. S. 258.
122. Reyher, Über den Fettgehalt der Frauenmilch. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905. S. 601.
123. — Beitrag zur Frage nach dem Nahrungs- und Energiebedürfnis des natürlich ernährten Säuglings. Ibidem. S. 553.
124. Rietschel, Über die Lipase im Magensaft des säugenden Tieres. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6. S. 333.
125. Röhmann, Biochemie. 1. Aufl. Berlin 1908.
126. Rosenfeld, Diskussion zu dem Vortrag von P. Krause l. c.
127. — Zu den Grundlagen der Entfettungsmethoden. Berliner klin. Wochenschr. 1899. S. 665.
128. — Fettbildung bei Asher-Spiro. Ergebnisse der Physiologie. 2. 1902. 1. Abteil. S. 651.
129. — Fettbildung bei Asher-Spiro. Ergebnisse der Physiologie. 3. 1903. 1. Abteil. S. 50.
130. — Zur Praxis der Entfettungskuren. Vortrag in der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur, November 1908.
131. Rothberg, Über den Einfluß organischer Nahrungskomponenten (Eiweiß, Fett, Kohlehydrate) auf den Kalkumsatz künstlich genährter Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 66. S. 69.
132. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig u. Wien 1902.
133. — Beiträge zur Ernährung im Knabenalter. Berlin 1902.
134. Salge, Ein Beitrag zur Bakteriologie des Enterokatarths. Jahrb. f. Kinderheilk. 59. 1904. S. 399.
135. Sarvonnat, Etude chimique et histologique du scléremé du nouveau-né. La tribune méd. 21. Sept. 1907.
136. — Sur un cas de scléremé des nouveau-nés. Arch. de méd. des enfants. 9. Nr. 1. Janv. 1906.
137. Schelble, Untersuchungen über die Fettresorption des Säuglings. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 10.
138. Schikora, Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe in den Säuglingsfäces. Inaug.-Diss. Breslau 1901.
139. Schkarin, Beiträge zur Kenntnis des Säuglingsstoffwechsels bei Infektionskrankheiten. Arch. f. Kinderheilk. 41. 1901. Heft 1/2.
140. Schloßmann, Weiteres zur Frage der natürlichen Säuglingsernährung. Arch. f. Kinderheilk. 33. S. 338.
141. Sedgwick, Die Fettspaltung im Magen des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. 64. 1906. S. 194.
142. Selter, Nahrungsreste in den Säuglingsfäces. Zentralbl. f. Physiol. u. Path. Neue Folge. 2. 1907. S. 609.
143. Siegert, Über das Verhalten der festen und flüssigen Fettsäuren im Fett des Neugeborenen und des Säuglings. Hofm. Beitr. 1. S. 183.
144. Sommerfeld, Zur Kenntnis der Magensaftsekretion nebst einigen Bemerkungen über Speichelsekretion. Arch. f. Kinderheilk. 49. S. 1.
145. Sonden und Tigerstedt, zitiert nach Tigerstedt l. c.
146. Soxhlet, Die Erzeugung fettreicher Milch. Zitiert nach Moll¹⁰³).
147. Steinitz, Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 57. 1902. S. 689.
148. — Über den alimentären Einfluß des Fettes auf die renale Ammoniakausscheidung. Zentralbl. f. inn. Med. 1904. Nr. 3.

149. Steinitz und Weigert, Über den Einfluß einseitiger Ernährung mit Kohlehydraten auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. Hofm. Beitr. 6. S. 206.
150. — — Über die chemische Zusammensetzung eines ein Jahr alten atrophischen und rachitischen Kindes. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4. S. 1.
151. Thiemich, Über die Herkunft des fötalen Fettes. Zentralbl. f. Physiol. 13. S. 850.
152. — Über die Herkunft des fötalen Fettes. Jahrb. f. Kinderheilk. 60. S. 174.
153. — Zur Kenntnis der Fette im Säuglingsalter und der Fettleber bei Gastroenteritis. Zeitschr. f. physiol. Chem. 26. S. 189.
154. — Über den Einfluß der Ernährung und Lebensweise auf die Zusammensetzung der Frauenmilch. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 9. 1899. Heft 4.
155. Tigerstedt, Die Wärmeökonomie des Körpers bei Nagel, Handb. d. Physiol. 1. S. 288.
156. Tobler, Über die Verdauung der Milch im Magen. Diese Ergebnisse. 1. 1908. S. 495.
157. — Beobachtungen über die Zusammensetzung des Mageninhalts bei kongenitaler Pylorusstenose. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1907. S. 411.
158. — und Bogen, Über die Dauer der Magenverdauung der Milch und ihre Beeinflussung durch verschiedene Faktoren. Monatsschr. f. Kinderheilk. 7. S. 12.
159. Tschernoff, Über sogenannte Fettdiarrhoe nach Demme und Dr. Biedert. Jahrb. f. Kinderheilk. 22. 1885. S. 1.
160. Uffenheimer, Physiologie des Magendarmkanals beim Säugling. Diese Ergebnisse. 2. S. 321.
161. Volhard, Über Resorption und Fettspaltung im Magen. Münchener med. Wochenschr. 1900. S. 141.
162. — Über die Untersuchung des Pankreassaftes beim Menschen und eine Methode der quantitativen Trypsinbestimmung. Münchener med. Wochenschr. 1907. S. 403.
163. Weigert, Über den Einfluß der Ernährung auf die chemische Zusammensetzung des Organismus. Jahrb. f. Kinderheilk. 40. S. 178.
164. — Über den Einfluß der Ernährung auf die Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 38.
165. Weinland, Physiologie der Leber. Nagels Handb. d. Physiol. 2, 2. S. 456.
166. Wells, John W., The digestibility of fats and oils, with special reference to emulsions. Brit. med. Journ. 18. X. 1902.
167. v. Willebrand, Finska Lakare sällskapets Handlingar 1907. 49. S. 417. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1908. S. 326.

Die praktische Ernährungslehre des jungen Kindes — als chemisches Problem — bewegt sich gegenwärtig zwischen zwei Polen. In dem einen steht die Tatsache, daß das gesunde an der Brust gedeihende Kind seinen Energiebedarf zu einem so bedeutenden Teil in Form von Fett bestreitet, wie dies in keinem späteren Lebensabschnitt auch nur annähernd der Fall ist. — Im anderen Pole steht die Erfahrung, daß das Fett außerhalb des Verbandes der natürlichen Ernährung einen höchst differenten Stoff darstellt, der dem künstlich genährten gesunden Kind ungestraft nur selten oder überhaupt nicht längere Zeit hindurch in Mengen verabreicht werden kann, bei denen das Brustkind dauernd

ungestört seinen physiologischen Anwuchs zeigt, und der beim kranken Kinde im weitesten Sinne des Wortes bereits in kleinster Gabe schwere Schädigungen des Körperbestandes zu bewirken vermag.

Innerhalb dieser Gegensätzlichkeit hat sich die Verwendung der Kohlehydrate in der Ernährung des gesunden und vor allem in der des kranken Kindes aufgebaut, innerhalb desselben Rahmens hat sie aber auch ihre wohlgesteckten Grenzen gefunden.

Von diesen klinischen Erwägungen aus erhellt die große Bedeutung der Physiologie und Pathologie des Fettstoffwechsels, aber es ist noch kein allzugroßes exaktes und gesichertes Tatsachenmaterial, welches wir hier als „Ergebnisse“ der Stoffwechselforschung registrieren dürfen.

Vor allem aber sind die einzelnen Teile des Gebietes durchaus nicht gleichmäßig bebaut, die geleistete Arbeit ist naturgemäß dort größer, wo besondere klinische Interessen vorwalteten, oder wo Material und Methodik der Gewinnung neuen Bodens günstiger waren. Somit wird der Gang der Darstellung, die eigentlich in einen besonderen physiologischen und einen pathologischen Teil zerfallen müßte, deren jeder wieder getrennt die Verhältnisse beim Säugling und beim älteren Kinde zu behandeln hätte, sich füglich einfacher gestalten lassen.

Es soll bei der Verfolgung des Nahrungsfettes in und durch den kindlichen Organismus das gesunde und kranke Kind in gemeinsamer Darstellung besprochen werden, wobei die ungleich stärker bearbeiteten Verhältnisse des Säuglingsalters den Rahmen bilden, in den sich das spärlichere auf das ältere Kind bezügliche Material an den betreffenden Punkten leicht einfügen wird.

I. Das Fett in der Nahrung.

Hier stehen im Vordergrund die Fragen nach den Mengen und der Beschaffenheit des mit der natürlichen Ernährung vom Säuglinge aufgenommenen Fettes.

Daß der Fettgehalt der Frauenmilch in außerordentlich weiten Grenzen schwankt, und insbesondere jedesmal vom Beginn der Entleerung der Brust bis zum Schlusse derselben mehr oder weniger stark ansteigt, ist längst bekannt (s. d. ältere Literatur in Czerny-Kellers Handbuch²³⁾). Die extremsten festgestellten Werte 0,1 Proz. und 13,6 Proz. finden sich meines Wissens bei Moll¹⁰³⁾ und bei Forest³⁷⁾. Besonders der letztere hat den Modus des Fettanstieges in der tätigen Brust (wie auch den hier nicht interessierenden der Fettabnahme in der ruhenden Brust) eingehend studiert und dabei gefunden, daß bei gleichförmigem Milchfluß der Fettgehalt während der Brustmahlzeit in einer mehr oder minder steilen, aber in der Regel geradlinigen Kurve ansteigt. Doch kommen Ausnahmen, ja bisweilen auch Verminderung des Fettgehaltes vor. Auch von Engel²⁸⁾ wird ein geradliniger Anstieg des Fettgehaltes als gesetzmäßig angegeben, allerdings nicht für überaus milchreiche Brüste, bei deren Entleerung sich der Fettgehalt der mittleren Portionen eine zeitlang auf gleichem Niveau hält.

Die Größe dieser Fettschwankung bei der Entleerung scheint im übrigen individuell verschieden zu sein, vielleicht gegen Ende der Lactation stärker zu werden (Forest).

Einen Einfluß auf den durchschnittlichen Fettgehalt dürfte nach der Zusammenstellung von Czerny-Keller die Dauer der Lactation nicht besitzen. Dagegen fand Gregor⁴⁷⁾ bekanntlich im Verlaufe einer Lactation periodische, soweit seine Erkenntnis reichte, zufällige, nicht unerhebliche Schwankungen im Fettgehalt der Frauenmilch bei mehreren Ammen, Schwankungen, die bei allerdings weniger ausgedehnten Untersuchungen von Reyher¹²³⁾ und Moll¹⁰³⁾ nicht zutage traten, während diese Autoren andererseits sehr ausgesprochene individuelle Unterschiede im durchschnittlichen Fettgehalt der Milch bei den einzelnen beobachteten Versuchspersonen zu konstatieren Gelegenheit hatten. Derartige Angaben stammen auch von Camerer jun.¹³⁾, der den gleichen Fettsekretionstypus bei derselben Frau durch mehrere Lactationen, sowie bei zwei Schwestern wiederfand, im übrigen auch noch auf die hier vorkommenden Rassenunterschiede aufmerksam macht.

Ferner darf neuerdings eine quantitative Beeinflussung des Fettgehaltes der Frauenmilch durch die Fettmengen in der Nahrung der Stillenden als gesichert gelten. Was für das Rind durch die Untersuchungen von Soxhlet¹⁴⁶⁾, Henriques und Hansen⁵⁸⁾ u. a. gezeigt wurde, und was mit gewissen Einschränkungen für den Menschen bereits von Johannessen⁶⁹⁾, später von Engel³¹⁾,¹ wahrscheinlich gemacht worden ist, daß nämlich Vermehrung des Nahrungsfettes zur Vermehrung des Milchfettes führen könne, hat Moll¹⁰³⁾ durch einwandfreie Untersuchungen von genügend langer Ausdehnung erwiesen: Es gelang ihm, bei einer mageren Amme mit durchschnittlich sehr geringem Milchfettgehalt diesen durch reichliche Zugabe von Speck zur Ammenkost auf die doppelte Höhe zu bringen.

Auf der anderen Seite sahen Engel und Plaut³⁰⁾ bei Ammen, die mit Rosenfeldscher Entfettungsdiät, also sehr fettarm ernährt wurden, den Fettgehalt der Milch zurückgehen.

Hiernach liegt es nahe, daran zu denken, daß die obenerwähnten individuellen und anderen Schwankungen bis zu einem gewissen Grade mit zufälligen, im einzelnen Falle nur bisher nicht gewürdigten Veränderungen in der Zusammensetzung der Ammenernährung zusammenhängen können; dasselbe gilt vielleicht von gewissen anderen scheinbaren Gesetzmäßigkeiten, die den Beobachtern auffielen, ohne daß eine Erklärung zunächst möglich war; so z. B. von der Angabe, daß der Fettgehalt der bei der Nacht Mahlzeit entleerten Milchmenge, oder der einer anderen bestimmten Mahlzeit stets am größten sei (Johannessen und Wang¹⁷⁰⁾, Gregor⁴⁷⁾).

Für die Kenntnis der tatsächlich vom menschlichen Säuglinge aufgenommenen Fettmengen haben nun alle die erwähnten Angaben keine allzugroße Bedeutung; wir können daraus nur entnehmen, daß die tägliche Fettzufuhr gelegentlich eine extrem hohe oder extrem geringe sein kann, mehr aber nicht. Denn diese absolute Größe hängt nur

zu einem Teil von dem prozentischen Fettgehalt der Frauenmilch ab, während natürlich ebenso ausschlaggebend die getrunkenen Milchmengen sind. Da diese nun aber ebenfalls in bedeutender physiologischer Breite schwanken, so ergibt sich, daß nur ein einziger Weg zur Kenntnis der Fetteinfuhr beim Brustkinde führt, nämlich die gleichzeitige Bestimmung des Fettgehaltes und der Menge der aufgenommenen Frauenmilch in ein und demselben Fall, durchgeführt über längeren Zeitraum.

Es verdient besonders festgestellt zu werden, daß hier nach wie vor die Untersuchungen von Gregor⁴⁷⁾ die fast ausschließliche Grundlage unseres Wissens bilden. Ihnen verdanken wir die Erkenntnis, daß unter physiologischen Verhältnissen im allgemeinen mit dem steigenden Fettprozent die Trinkmenge sinkt, doch nicht derart, daß relativ bedeutende Schwankungen in der täglichen Fettzufuhr ganz und gar vermieden werden; sie treten bisweilen auf und sind von entscheidendem Einflusse auf die Stuhlbildung.

Reyher¹²³⁾ hat das gegensätzliche Verhalten von Nahrungsmenge und Fettprozent durch einen interessanten Beitrag bestätigt, indem er bei seinem eigenen stets auffallend geringe Mengen an der Brust trinkenden Kinde einen dauernd sehr hohen Fettgehalt der Nahrung feststellte; er warnt mit Recht davor, aus kleinen Trinkmengen allein, ohne Kenntnis des Fettgehaltes ohne weiteres auf geringen Energiebedarf zu schließen.

Diese Beziehungen gelten, wie bereits bemerkt, nur für physiologische Verhältnisse und erweisen sich, wie ich selbst Gelegenheit hatte, bisweilen durch Stichproben bestätigt zu sehen, als von gesetzmäßiger Bedeutung.

Für das kranke Kind scheint die Sache indessen verwickelter zu liegen. Moll¹⁰³⁾ konnte nachweisen, daß hier die getrunkenen Tagesmengen nicht mit dem niedrigeren Fettgehalte der Brustmilch steigen, sondern mit der Gesundheit des Kindes, die ja je nach der Art des Krankheitsfalles auch bei hohem Fettgehalte der Brustmilch erfolgen kann.

Von Gregor⁴⁷⁾ rührt ferner die eigenartige Beobachtung her, daß das kranke Kind an derselben Brust auch bei gleicher Trinkmenge eine fettärmere Milch trinkt, als das gesunde Brustkind. Diese Angabe hat Moll übernommen und in hypothetischer Weise mit der individuellen Saugtechnik der Kinder erklärt.

Zur Bewertung dieses Befundes, der eine Nachprüfung bisher noch nicht gefunden hat, muß ich kurz auf die von Gregor angewandte Methodik eingehen. Bekanntlich ist Gregor von verschiedener Seite (Schloßmann¹⁴⁰⁾, Reyher^{122, 123)}, Engel²⁸⁾ mit Recht*) vorgeworfen worden, daß er die zur Fettbestimmung verwendeten Stichproben in gleichen Zeitintervallen und nicht nach gleichen getrunkenen Mengen entnommen und auf diese Weise, da ja der gesunde Säugling bereits im ersten Zeitdrittel seiner Mahlzeit gegen zweidrittel der Menge

*) Was ich selbst übrigens nie bestritten habe (W. Freund [39]).

verzehrt, zu wenig Proben aus dem fettarmen Anfangsteile der Brustmahlzeit gewonnen habe. Seine Werte liegen daher wohl für das gesunde Kind durchgehend etwas zu hoch, büßen aber immerhin nur einen, wie ich glaube, nicht allzugroßen Teil ihrer Bedeutung ein, zumal gleich ausgedehnte Untersuchungen mit besserer Methodik bisher nicht vorliegen.

Ich bin aber andererseits davon überzeugt, daß ihn bei der vergleichenden Gegenüberstellung des gesunden und kranken Säuglings seine Methode irregeführt hat, denn für den letzteren mußte Gregor natürlich bei seinem Verfahren stets mehr Stichproben aus der in langsamerem Tempo entleerten fettärmeren Anfangsportion des Drüseninhaltes und damit einen zu niedrigen Durchschnittswert erhalten. Damit dürfte sich die erwähnte Differenz wohl zwanglos als ein Produkt der angewandten Methodik erklären lassen.

Zur ungefähren Orientierung über den Fettkonsum des gesunden Brustkinds und des gesunden künstlich genährten Kindes habe ich die wenigen vorliegenden Angaben über fortlaufende Beobachtungen in einer Tabelle vereinigt, wobei für die Brustkinder in den einzelnen Lebensmonaten immer die höchste und die niedrigste im Laufe des Monats pro die verzehrte Fettmenge verzeichnet ist.

Brustkinder	1. Mon.		2. Mon.		3. Mon.		4. Mon.		5. Mon.		6. Mon.		7. Mon.	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Gregor, S. 392	11,94	14,76	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Moll, K., S. 181,														
Tab. III	14,84	25,40	17,8	27,16	27,84	—	—	—	—	—	—	—	—	—
" Th., S. 182														
Tab. IV	13,5	15,6	25,84	30,24	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gregor, K., S. 404														
Tab. IV	—	—	19,8	35,4	22,4	37,4	—	—	—	—	—	—	—	—
" F., S. 395														
Tab. I	—	—	—	—	28,5	56,5	—	—	—	—	—	—	—	—
" W., S. 398														
Tab. II	—	—	—	—	25,2	57,3	31,5	61,0	—	—	—	—	—	—
Künstlich ernährte Kinder (Vollmilch)														
Budin ¹⁰⁾ A . . .	16,0		17,6		20,8		24,80		—		—		—	
" B . . .	16,8		16,8		17,6		26,0		30,0		36,0		38,0	
" C . . .	—		—		24,0		28,0		32,0		32,0		—	

Es bedarf hier nur des kurzen Hinweises darauf, daß unter pathologischen Verhältnissen die Fettzufuhr bisweilen auf wenig über O liegende Tageswerte herabgesetzt zu werden pflegt.

Im späteren Kindesalter treten zu dem in Form von Milch und Butter genossenen Fette noch die pflanzlichen und tierischen Fette hinzu, die wir auch in variierendem Mengenverhältnisse in der Kost der Erwachsenen vertreten sehen.

Was nun die Qualität der für die Säuglingsernährung in Frage kommenden Fette, also in erster Reihe des Frauenmilch- und Kuhmilchfettes betrifft, so bilden die großen klinischen Unterschiede in der Wirkung der beiden Stoffe sozusagen das A und O der praktischen Ernährungslehre, ohne daß dieser Umstand bisher eine befriedigende Erklärung gefunden hat. Wenn wir die Frage hier außer acht lassen, die durch gewisse Erfahrungen am schwerkranken Säuglinge, sowie durch die bekannten Molkenvertauschungsversuche von L. F. Meyer⁹⁶⁾ (auch Erich Müller¹⁰⁴⁾ angeregt wird, ob nicht jene Unterschiede nur scheinbar sind, hervorgerufen durch den Verband von anderen Nahrungsstoffen, in dem jedes der Fette in der Regel einverleibt wird, so finden wir auf der anderen Seite immerhin bedeutende chemisch-physikalische Unterschiede der beiden Stoffe, nur daß bisher diesen Unterschieden kaum eine sehr weitgehende Bedeutung in klinischer Beziehung beigelegt werden kann. Abgesehen von Unterschieden im Gehalt an flüchtigen Fettsäuren (Laves⁸⁵⁾, Raudnitz¹²⁰⁾ ist es in erster Reihe der aus Schmelzpunkt und Jodzahl herzuleitende größere Oleingehalt des Frauenmilchfettes, der von jeher Beachtung gefunden hat.

Nach einer Zusammenstellung von Hecht⁵³⁾ liegen die Schmelzpunkte der Frauenmilchfettsäuren meist zwischen 38° und 39°, die der Kuhmilchsäuren fast stets über 40°, meist über 41°. Die Jodzahlen schwanken bei der Frau trotz zahlreicher Ausnahmen zwischen 30 Proz. und 50 Proz., bei der Kuh erreichen sie selten 30 Proz., liegen meist zwischen 20 und 30 Proz.

Im einzelnen hat uns über die Jodzahl des Frauenmilchfettes und die auf sie einwirkenden Umstände besonders Engel^{24—31)} in einer Anzahl interessanter Arbeiten unterrichtet. Die Jodzahl des Frauenmilchfettes bewegt sich in einer Tageskurve ähnlich der Temperaturkurve, deren Gipfel in Beziehung zu den Mahlzeiten der Stillenden stehen, und deren Durchschnittshöhe individuell ist. Die Zufuhr von fremden Fetten (Sesamöl), deren Übergang in die Milch schon Bendix³⁾, Thiemich¹⁵⁴⁾, Gogitidse⁴⁶⁾ gezeigt haben, macht sich nach Engel bereits 4 Stunden nach der Aufnahme an der Veränderung der Jodzahl geltend, die nach 6—7 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um nach ca. 24 Stunden wieder zur Norm zurückzukehren.

Colostralfett, sowie Milchfett bei fettarmer Ernährung der Stillenden besitzt eine höhere Jodzahl, weil allein aus dem oleinreicheren Körperfette stammend, während bei im Gange befindlicher Lactation bzw. bei gemischter Kost der niedrige Oleingehalt der letzteren zur Erniedrigung der Jodzahl des Milchfetts führt.

Der auch von Gogitidse bereits gefundene größere Oleingehalt des Colostrums wird übrigens von Hecht in drei Colostrumproben vermißt — ein Zeichen für die Unzuverlässigkeit der Stichprobenuntersuchung in Anbetracht des Umstandes, daß derselbe Autor unbewußt einen indirekten Beweis für die in Rede stehende Tatsache erbracht

hat: Er fand nämlich in den auf den Abgang des Meconiums folgenden ersten reinen Brustmilchstühlen durchweg ein auffallend ölsäurereiches Fett, ein Verhalten, das bereits am Ende der ersten Lebenswoche dem beim älteren Säuglinge Platz macht.

Die aufgedeckten Beziehungen zwischen Körperfett, Nahrungsfett und Milchfett sind zwar von hohem physiologischen Interesse und nicht nur für die Theorie der Milchbildung. Ob aber der relativ leichten Beeinflußbarkeit der Milchfettkonstitution in dem Sinne eine praktische Bedeutung zukommt, wie Engel und Plaut³¹⁾ dachten, als sie eine — theoretisch gewiß denkbare — Umstimmung der Jodzahl des Kuhmilchfettes im Sinne einer Übereinstimmung mit der des Frauenmilchfettes durch entsprechende Ernährung des Rindes in Aussicht nahmen, erscheint mir aus verschiedenen Gründen recht fraglich. Einmal ist die Artspezifität der Fette mit der Jodzahl nicht erschöpft; hat doch in diesem Sinne erst unlängst Raudnitz¹²¹⁾ auf Grund einer Arbeit von Hahn⁴⁹⁾ auf die große Mannigfaltigkeit in der Struktur von Fetten bei gleicher elementarer Zusammensetzung, gleicher Menge und Identität der aus ihnen zu gewinnenden Fettsäuren, infolge von Stellungs- und Stereoisomerien hingewiesen.

Ferner ist es gewiß nicht naheliegend, einem Faktor, wie dem Oleingehalt des Frauenmilchfettes, der so stark von rein äußeren Momenten abhängig ist und je nach der landesüblichen Kost schwankt, eine teleologische Bedeutung beizumessen. Hecht ist allerdings mit Blauberger und Lehndorf geneigt, in dem größeren Oleinreichtum der Frauenmilch eine klinisch bedeutsame Tatsache zu sehen; demgemäß stellt er a priori die Meinung auf, daß gelegentlich ein ölsäureärmeres Milchfett einer Frau hierdurch schwerer verdaulich werden, und zu dyspeptischen Störungen führen könne, kann aber keinen Beweis dafür anführen. Wir werden allerdings weiter unten sehen, daß der Öldarreichung, allerdings in Gaben, die die hier erörterte Differenz im Oleingehalt der Fettarten erheblich übersteigen, in der Tat gewisse vorteilhafte Wirkungen auf den Fettstoffwechsel zukommen (cf. Abschn.V).

II. Das Schicksal des Fettes im Magendarmkanal.

a) Magenverdauung.

Tobler und Bogen¹⁵⁸⁾ haben beim Säugling mit einwandfreier (radioskopischer) Methode festgestellt, daß von den physiologischerweise in Betracht kommenden Faktoren keiner von annähernd so großem Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der Magenentleerung ist, als der höhere oder niedrigere Gehalt der Milch an Fett. Fettreichere Nahrung verweilt bedeutend länger im Magen. Ob die Tatsache auf einer hemmenden Wirkung des Fettes auf die Pepsindrüsen beruht oder darauf, daß durch den fettreichen Chymus (vom Duodenum aus) festerer und länger dauernder Pylorusschluß erzeugt wird, lassen die Autoren noch unentschieden. In der aus dem Tierexperiment längst bekannten

langsamen Passage des Fettes hat Cohnheim¹⁵⁾ mit Recht ein Kriterium dafür gesehen, wie bedeutende Schwierigkeiten dem Organismus bei der Verarbeitung dieses Nahrungsstoffes erwachsen. In dem gleichen Zusammenhang lassen sich Angaben von Levites⁸⁹⁾ anführen, der beim Fistelhunde auf Gaben von 20 g Palmitinstearin oder Oleinsäure eine Produktion von über 1 kg Verdauungssekret beobachtete. Von ähnlichen, wenn auch nicht so extremen Werten am Hunde ausgehend, berechnete Tobler¹⁵⁶⁾ die Menge der von einem älteren Säuglinge zur Verdauung von 1 Liter Milch gebildeten Magendarmsekrete auf 1 1/2 Liter. Die physiologische Neigung des Fettes zu längerer Verweilzeit im Magen ist eine Tatsache, die mit der klinischen Beobachtung in gutem Einklange steht und insbesondere einer pathologischen Steigerung fähig ist. So kann es, eine Kenntnis, die wir ebenfalls Tobler¹⁵⁷⁾ verdanken, unter pathologischen Verhältnissen beim Pylorospasmus geradezu zu einer elektiven Stagnation des Fettes im Magen kommen, welche Erscheinung indessen nicht allen derartigen Fällen gemeinsam zu sein scheint (Grosser⁴⁸⁾. Tobler konnte bei dem seinigen bis 29 g, d. h. mehr als die Tageszufuhr Fett in einem Magenrest finden.

Daß es beim gesunden und kranken Säugling bereits im Magen zu einer nennenswerten Spaltung des eingeführten Fettes kommt, haben auf Grund der bekannten Arbeiten Volhards¹⁶¹⁾ und seiner Schüler (Literatur s. bei Sedgwick) unabhängig voneinander Sedgwick¹⁴¹⁾ und an kleinerem Material Heinsheimer⁵⁷⁾ gezeigt. Die Fettspaltung erreicht bis zu 25 Proz. Die durch Enzymwirkung entstehenden Säuren sind wasserunlösliche, nicht flüchtige höhere Fettsäuren, so daß die relativ hohe Acidität des Säuglingsmageninhaltes nicht mehr ausschließlich durch Bakterienwirkung erklärt zu werden braucht, zumal die auf Züchtung von fettspaltenden Bakterien aus dem Mageninhalt gerichteten Versuche bisher ergebnislos waren (Sedgwick).

Eine andre Frage ist nun aber, ob diese Fettspaltung im Magen durch eine vom Magen selbst produzierte Lipase oder durch antiperistaltisch vom Duodenum aus in den Magen gelangtes Pankreassteapsin geleistet wird. An dieser Stelle ist eine kurze Abschweifung auf die Physiologie des Erwachsenen und des Tieres nicht zu umgehen. Seit der erwähnten Arbeit Volhards¹⁶¹⁾ ist von internistischer (Meyer und Winternitz¹⁰¹⁾ und besonders von physiologischer Seite (London⁹²⁾, Levites⁸⁸⁾, Boldyreff⁹⁾ der Einwand nicht verstummt, daß bei den Beobachtungen über Gastrolipase die Anwesenheit von Pankreassekret im Magen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen war. In der Tat ergaben Londons Versuche am „reinen Pylorusfistelhunde“ und in guter Übereinstimmung damit Rietschels¹²⁴⁾ Beobachtungen an säugenden Ferkeln mit kleinem Magen, Experimente, bei denen tatsächlich reines Magensekret zur Untersuchung gelangte, bezüglich der Fettspaltung durchaus negative Resultate. Desgleichen konnte Levites⁸⁸⁾ beim Magenfistelhunde so lange keine Fettspaltung feststellen, bis nicht Pankreassekret aus dem Duodenum übergetreten war. Andererseits erwies Boldyreff

einen derartigen Übertritt besonders unter dem Einfluß von Fett und von Säure, wie auch bei langdauernder Inanition als eine so gesetzmäßige Erscheinung, daß er hierauf eine Methode zur Gewinnung von Pankreassekret gründen konnte, die seither in den Händen von Volhard¹⁶²⁾ sowie von Lewinski⁹¹⁾ gewisse praktische Resultate beim Erwachsenen geliefert hat.

Nach alledem kann die Frage nach dem Vorhandensein einer Gastrolipase beim Erwachsenen jedenfalls noch nicht entschieden werden. Wie steht es nun damit beim Kinde?

Die erwähnten Untersuchungen von Sedgwick¹⁴¹⁾ und Heinsheimer⁵⁷⁾ sind, weil an ausgehebertem Mageninhalt angestellt, zur Entscheidung genau so ungeeignet wie die analogen Beobachtungen beim Erwachsenen. Reines Magensekret untersuchten auf fettspaltendes Ferment nur Sommerfeld¹⁴⁴⁾ bei einem neunjährigen Mädchen mit Magenfistel und Engel²⁹⁾ an einem hoch jejunostomierten Säugling mit Pylorusstenose, bei dem auch nach der Operation habituelles Erbrechen von Mageninhalt, anscheinend durch die Fistelfütterung ausgelöst, bestand. Während ersterer zu keinen sicheren Befunden gelangte, konnte Engel das Fehlen jeder fettspaltenden Wirkung konstatieren. Trotz der pathologischen Verhältnisse des betreffenden Kindes wäre diese Feststellung von großer Bedeutung, wenn nicht der Autor selbst den Einwand dagegen erhoben hätte, daß die angewendete mehrstündige Konservierung des Sekrets mit Toluol das Ferment unwirksam gemacht haben könnte. (Vgl. auch Laqueur und Ibrahim bei Uffenheimer¹⁶⁰⁾).

Eine Entscheidung zugunsten eines Säuglingsmagensteapsins haben dagegen Untersuchungen von Ibrahim⁶⁴⁾ gebracht. Ihm gelang der Nachweis einer Lipase im Mageninhalt und in der Magenschleimhaut neugeborener und frühgeborener Kinder. Auf der anderen Seite hat Ibrahim in Gemeinschaft mit Kopéc⁶⁵⁾ bedeutsame Anhaltspunkte dafür geliefert, daß bezüglich des Hineingelagens antiperistaltischen Darminhalts in den Magen sich der Säugling anders verhält, als der Erwachsene und der Hund. Fermente des Pankreassaftes oder obersten Dünndarmabschnittes (Trypsin, Maltase) ließen sich auch nach fettreichen Mahlzeiten nicht nachweisen. Es gelang nicht, bei einem einjährigen Kinde durch eine Ölmahlzeit von 40 bis 50 g nach Volhard Pankreassaft aus dem Magen zu gewinnen*).

Neigen wir hiernach der Auffassung zu, daß die beobachtete Fettspealtung im Säuglingsmagen in der Tat von einem Magensteapsin herührt, so ist allerdings der teleologischen Bedeutung, die dem Vorkommen eines solchen mit Rücksicht auf das vermeintliche Fehlen fermenthaltigen Bauchspeichels beim Neugeborenen von Connstein¹⁶⁾ beigemessen

*) Bestätigt sich diese Ausnahmestellung des jungen Kindes, so fällt vielleicht dadurch Licht auf die im Kindesalter ungeweine Seltenheit des runden Magengeschwürs, das neuerdings von der Pawlowschen Schule nicht mehr als peptisches, sondern als „tryptisches“ aufgefaßt wird. Runde Duodenalgeschwüre sind dagegen selbst im Säuglingsalter nicht allzu selten.

wurde, neuerdings der Boden entzogen dadurch, daß Hecht⁵²⁾ mit der Methode von Stade, in Ergänzung der bekannten Untersuchungen von Gillet⁴⁵⁾, auch für den Neugeborenen den Besitz eines Pankreassteapsins als nahezu sicher nachgewiesen hat*).

b) Darmverdauung, Resorption, Ausscheidung.

Mit dieser letzteren Feststellung betreten wir nun das Gebiet der Fettverdauung und Fettresorption im kindlichen Darm, für dessen Erschließung uns bisher, abgesehen von unseren Kenntnissen über die Faeces, lediglich die Verhältnisse im Tierexperiment und allenfalls beim Erwachsenen einigen Anhalt gewähren, wobei noch dazu die Berechtigung des Analogieschlusses von Fall zu Fall recht strittig sein kann. Da überdies auch dort noch kaum eine Klarstellung auch nur der Grundtatsachen bisher erreicht ist, so seien hier nur die wichtigsten Fragestellungen nach ihrem ungefähren derzeitigen Stande kurz angeführt.

So ist vor allem noch heute der alte Streit nicht entschieden, ob ungespaltenes Neutralfett die Darmwand überhaupt passieren kann, oder ob für den Durchtritt die Spaltung obligatorisch ist. Gegen die Möglichkeit der Resorption ungespaltenen Triglycerids spricht nach Cohnheim¹⁵⁾ die Tatsache, daß das nicht spaltbare Lanolin (Connstein¹⁷⁾ und ebenso das Paraffin (Henriques und Hansen⁵⁹⁾ auch nicht resorbierbar sind. In gleichem Sinne sprechen aber die neueren Untersuchungen mit der „Polyfistelmethode“ der Pawlowschen Schule (Levites⁸⁸⁾, bei denen die direkte Untersuchung des Chymusfettes an den verschiedenen Etappen ergeben hat, daß die Resorption proportional der Fettspaltung fortschreitet. Überhaupt zeigen diese Versuche vielfach eine so vollständige Fettspaltung, daß mit Recht von neuem die schon u. a. von Connstein¹⁶⁾ aufgeworfene Frage entsteht, ob das im Kot erscheinende Neutralfett überhaupt der Nahrung und nicht vielleicht nur den Darmsekreten entstammt.

Werden wir nach alledem wohl praktisch — wenn nicht gar grundsätzlich — mit einer völligen Spaltung des Nahrungsfettes zu rechnen haben, so erhebt sich die weitere Frage, ob das Darmepithel das Fett als Fettsäuren oder als Seifen aufzunehmen imstande ist, und welcher Modus tatsächlich in Betracht kommt. Unserem physikalischen Verständnis liegt die Resorption in Form von Fettsäuren näher, da dieselben nach der Theorie von Overton¹¹⁴⁾ infolge ihrer Lipidlöslichkeit zur direkten Aufnahme in die Zellen befähigt zu denken wären, ohne daß eine besondere Protoplasmstätigkeit dazu erforderlich wäre. Die Seifen bilden dagegen kolloide Lösungen, die so gut wie gar nicht diffundieren (Friedenthal), so daß zu ihrem Eintritt in die Epithelien besondere Zellkräfte entwickelt werden müßten. In der Tat

*) Anmerkung in der Korrektur: Nach der inzwischen erschienenen ausführlichen Mitteilung des Vortrags von Ibrahim (64) hat dieser das Vorkommen eines Pankreassteapsins bei ziemlich kleinen Foeten sichergestellt.

vertritt Friedenthal⁴⁴⁾ den Standpunkt, daß die Bildung von Seifen nicht, wie bisher angenommen, zum Zwecke des leichteren Durchtritts durch die Darmwand erfolge, sondern daß umgekehrt die Seifen erst zerlegt werden müssen, um überhaupt, und zwar als Fettsäuren, aufgenommen werden zu können.

Dieser Anschauung ist indessen Cohnheim¹⁵⁾ mit dem Hinweis darauf entgegengetreten, daß die Epithelzellen des Darmes auf die Lipoidlöslichkeit aufzunehmender Stoffe durchaus nicht angewiesen sind, sondern sich vielmehr im Gegenteil im Lauf der Entwicklung auf die Resorption wasserlöslicher Substanzen eingestellt haben; er erblickt daher in den entstehenden wasserlöslichen Seifen nach wie vor die zur Aufnahme des Fettes bestimmte Modifikation. Unserem Verständnis wird hierdurch der Resorptionsvorgang allerdings nicht näher gebracht, wie Röhm ann¹²⁵⁾ zutreffend ausführt, der überdies die Bildung größerer Mengen von Seifen für sehr unwahrscheinlich hält, weil „Seifen wegen ihrer weitgehenden hydrolytischen Spaltung, sowie wegen ihrer Eigenschaft, Kalk- und Magnesiumsalze auszufällen, schädigend auf die lebenden Gewebe wirken, und im besonderen auch die Zellen der Darm-schleimhaut reizen“.

Auch hier haben die Untersuchungen von Levites am Fistelhunde wichtige Aufschlüsse gebracht. Einerseits konnte dieser Autor feststellen⁸⁸⁾, daß bereits im obersten Teile des Dünndarmes 8—11 Proz. des eingeführten Fettes resorbiert wurden, also unter Bedingungen, unter denen Seifenbildung ausgeschlossen ist. Andererseits zeigten eingeführte fettsaure Salze eine meist bedeutend schnellere und bessere Resorption, als die entsprechenden Säuren⁸⁹⁾, was den Schluß nahelegt, daß in der Tat der Übertritt in Form von Seifen ein physiologischer Vorgang ist. Für seine Ausschließlichkeit läßt sich allerdings aus jenem Ergebnis nichts Sicheres herleiten.

Nach diesen Experimenten wird nun die Resorption von Fett an der Ileocecalfistel nahezu vollendet angetroffen, was mit der durch ältere Versuche (Hamburger⁵¹⁾, festgestellten Tatsache zusammentrifft, daß zwar auch der Dickdarm die Fähigkeit, Fett und Seife zu resorbieren, in bedeutendem Maße besitzt, aber nur bei lange Zeit beständiger Emulsion (Lipandinseifenlösung), einer in diesem Darmabschnitt nicht mehr in Frage kommenden physiologischen Bedingung.

Wie erwähnt, gewinnen wir für unsere Kenntnis von dem Schicksal des Fettes im kindlichen Darne erst wieder festeren Boden, soweit uns die Menge des Kotfettes über den Gesamtumfang der Resorptionsvorgänge aufklärt, und soweit seine Zusammensetzung — was leider nur in bescheidenem Maße zutrifft — uns Rückschlüsse auf die bei der Verdauung und Aufsaugung sich abspielenden Prozesse ermöglicht.

Für die erste Frage, die nach der Größe der Fettresorption in ihrer Gesamtheit, wären zunächst ähnliche Überlegungen anzustellen, wie sie in jüngster Zeit besonders Orgler^{111, 112)} in betreff der Stickstoffresorption angestellt hat, ob und wie große Teile des Kotfettes den Darmsekreten entstammen. Diese Frage liegt — zum mindesten

für das gesunde Brustkind — für die Fettresorption weit klarer als für die N-Resorption, und zwar lautet die Antwort umgekehrt wie dort. Gehen wir von der Fettausscheidung im Hungerzustand aus, so verfügen wir auch hier nur über eine von Keller⁷¹⁾ gefundene Zahl. Dieser fand bei einem kranken Säugling von 11 Monaten im Hunger eine tägliche Fettausscheidung von nur 0,0276 g. Nun kann man sich wohl vorstellen, daß die Menge der Darmsekrete bei Nahrungszufuhr, und demgemäß auch ihr Anteil an der Kotfettausscheidung beträchtlicher sind, als beim Hunger. Immerhin beweisen aber die an gesunden Brustkindern angestellten Untersuchungen von Michel¹⁰²⁾, daß selbst bei Zufuhr von ca. 12,0 g Fett pro Tag der Fettverlust im Kote nur etwa 0,06 g, bei Zufuhr von 25 g Fett pro Tag nur 0,09 g zu betragen braucht, wobei sicher noch ein gewisser Anteil aus der Nahrung stammt, so daß man annehmen darf, daß für das gesunde Brustkind die Fettmenge aus den Darmsekreten jenen beim Hunger gefundenen Wert keinesfalls wesentlich übersteigt. Gleichzeitig erweist sich eine seinerzeit auf Grund einer Schätzung von Knöpfelmacher⁷⁶⁾ angegebene Ziffer von 0,15 g für die beim Säugling täglich ausgeschiedene, aus Darmsekreten stammende Fettmenge als wesentlich zu hoch gegriffen, wenigstens für das gesunde Brustkind, da hier die gesamte tägliche Fettausscheidung in der Regel diesen Wert nicht erreicht.

Beim künstlich genährten und besonders beim kranken Kinde gestaltet sich bei den bedeutenderen absoluten Werten des täglichen Fettverlustes die Entscheidung über den Anteil der Darmsekrete schon etwas schwieriger.

Wir dürfen jedenfalls nicht ohne weiteres die Fettausscheidung im Hunger zugrunde legen, sondern werden besser die Fettverluste bei verschieden großer Fettzufuhr und im übrigen unveränderter Ernährung miteinander vergleichen. Es liegen nun zwei Versuche von W. Freund⁴⁹⁾ vor, die einen solchen Vergleich in vollkommener Weise ermöglichen. Annähernd ist dies auch in einer Beobachtung von Birk⁷⁾ der Fall.

			Tägl. Fett- zufuhr in g	Kotfett g	Fettverlust %
Freund	Versuch I	Periode I	3,13	0,4468	14,27
		Periode II	16,5	2,4160	14,64
	Versuch II	Periode I	3,17	0,5785	18,25
		Periode II	15,9	2,259	14,21
Birk		Sausner (V)	1,17	0,170	14,5
		Sausner (VII)	15,72	2,46	16,0

Die Versuchsnahrung war in beiden Versuchen Friends durchweg Buttermilch, in den II. Perioden mit Fett angereichert, bei Birk Magermilch bzw. Vollmilch, aber in nicht völlig gleichen Mengen. Die Fettverluste im Kot sind in einem Fall genau, in den anderen Fällen annähernd proportional der Fettzufuhr, was ohne Zweifel dafür spricht, daß das Nahrungsfett im Kot die ausschlaggebende Rolle spielt, wobei allerdings der Einfluß der durch die Fettmehrzufuhr selbst provozierten

Darmsekrete im Dunklen bleibt. Nicht ganz so übersichtlich sind diese Verhältnisse in einem Versuch von Hecht⁶⁴⁾, der in diesem Zusammenhang ebenfalls herangezogen werden kann.

	Fettzufuhr pro die g	Kotfett g	Verlust %
Periode I	29,76	1,643	5,3
Periode II	3,42	0,554	16,3

Dieser relativ hohe Fettverlust in Periode II ist scheinbar nicht anders zu deuten, als durch eine relative oder gar absolute Vermehrung des Darmsekretfettes; diese Deutung wird noch wahrscheinlicher, wenn wir berücksichtigen, daß nicht, wie oben, die fettfreien Nahrungsstoffe in beiden Perioden die gleichen waren, sondern in Periode I Vollmilch, in Periode II Malzsuppe aus Magermilch verabreicht wurde, wobei quantitative Unterschiede der Darmsekretion wohl verständlich wären. Die Fehlerquelle, daß hier Fettsäuren aus Kohlehydraten an der Kotfettausscheidung beteiligt waren (Philips¹¹⁷⁾, ist hier freilich kaum auszuschließen; andernfalls würde der Hechtsche Versuch die Bedeutung des Darmfettes etwas größer erscheinen lassen. Mit der gleichen Einschränkung gilt dies von den beiden Versuchen von Heubner und Rubner⁶¹⁾, in denen der gleiche Atrophiker einmal mit verdünnter Kuhmilch, das andere Mal mit Kindermehl ernährt wurde.

	Tägl. Fettzufuhr g	Kotfett g	Fettverlust %
Verdünnte Kuhmilch	12,1	1,8800	15,54
Kindermehl	0,77	0,3317	43,1

Noch deutlicher beteiligt sich anscheinend das Darmfett am Fettverlust in einer Versuchsreihe von L. F. Meyer⁹⁷⁾ Fall B,

	Tägl. Fettzufuhr g	Kotfett g	Fettverlust %
Periode I	10,97	0,8	7,29
Periode II	35,95	1,588	4,42
Periode III	44,3	1,75	3,95

Hier steigt der Fettverlust keineswegs proportional der Fettzufuhr, sondern nur etwa halb so schnell. Eine Erklärung dieser Erscheinung liegt sicher zum Teil in dem sekretionsfördernden Einfluß beträchtlicher in diesen Versuchen verabreichter Caseinmengen (vgl. unter Abschnitt V).

Immerhin gehören die aus den Versuchsperioden mit fettarmer Kost sich ergebenden annähernden Werte für das Fett der Darmausscheidungen einer Größenordnung an, die es uns ermöglicht, diesen Faktor bei der Berechnung der Fettresorption ohne allzugroßen Schaden zu vernachlässigen; doch werden wir mit der Möglichkeit abweichen-

den Verhaltens auf Grund individueller Eigentümlichkeiten, besonderer Versuchsanordnung und pathologischer Zustände rechnen müssen.

Über die Fettresorption beim gesunden Brustkinde im strengen Sinne des Wortes sind seit der Bearbeitung des Gegenstandes durch Czerny-Keller²³⁾ (S. 263) keine Zahlen mehr veröffentlicht worden. Es sei daher auf die dort zu findende Zusammenstellung verwiesen, aus der hervorgeht, daß beim gesunden Brustkinde 94—98% des aufgenommenen Fettes resorbiert wird. Für das gesunde, künstlich ernährte Kind hat sich dagegen das Material um einige Zahlen vermehrt. Ferner verfügen wir aus neuerer Zeit über eine größere Zahl von Fettbilanzen bei leidlich gesunden Kindern, Rekonvaleszenten, chronischen Ernährungsstörungen, konstitutionellen Anomalien usw., sowie über vereinzelte Daten bei akuten Ernährungsstörungen alimentären und infektiösen Ursprunges.

Die folgende Tabelle gestattet einen Überblick über das aus neuerer Zeit stammende Material und ergänzt so eine früher von mir gegebene Übersicht⁴⁰⁾.

Ich habe mich dabei auf Versuche beschränkt, die methodisch zuverlässig erscheinen und von einigermaßen deutlichen Angaben über den Zustand der betreffenden Kinder begleitet sind. Die einheitliche Rubrizierung erforderte bisweilen eine Umrechnung der Originalzahlen.

Autor	Versuch	Alter Mon.	Körper- gewicht g	Ernährung	Tägl. Fett- zufuhr g	Kot- fett g	Re- sor- ption %	Zustand	
Keller ⁷²⁾ Rubner und Heubner ⁶¹⁾ L. F. Meyer ⁹⁷⁾	XII	2 ³ / ₄	4900	2/5 Milch	6,77	0,22	96,7	} gesund	
		7 ¹ / ₂	—	Vollmilch	33,3	1,16	96,5		
	A II	3	5750	Vollmilch	25,564	0,735	97,13	} gesund	
	III	3	—	Vollmilch	25,576	0,260	98,98		
	Birk ⁷⁾	Gröger I	4 ¹ / ₂	3930	Milch, Mehl, Malz	9,31	1,99	78,0	} gesund
„ ⁸⁾	Vers. I	9	5600	Milch, Mehl, Malz	14,21	1,101	92,25	} gesund	
	Vers. II	10 ¹ / ₂	5990	Milch, Mehl, Malz	14,33	1,166	91,86		
W. Freund ⁴²⁾	M. Scholz	4 ³ / ₄	4200	Milch, Mehl, Zucker	22,5	2,148	81,82	} „ziemlich“ gesund	
„	„	4 ³ / ₄	4200	Milch mit Wasser	12,14	0,92	92,42		
„	M. Winkler	4	3650	Milch, Mehl	12,64	0,8116	93,58		
„	„	4	3650	Milch, Wasser	13,28	0,5004	96,23		
„	„	4	3650	Milch, Wasser, Milch- zucker	12,06	0,6162	94,89		
„	„	4	3650	Milch, Mehl, Malz	14,47	0,718	88,13		
„	C. Helm I	4	3670	Milch, Mehl	12,08	0,413	96,58		
Hecht ⁵³⁾	I	3 ¹ / ₂	3670	Milch, Wasser, Milch- zucker	14,02	1,658	88,2		
„	II	4	4770	holländ. Milch	26,88	1,99	92,6		} leicht dys- peptische Stühle (vor- her gesund)
„	III	4	4912	Milch, Wasser, Milch- und Rohrzucker	15,88	2,068	88,1		
„	IV	6	—	Milch, Wasser	26,6	1,27	95,3	} Exsudative Diathese	
L. F. Meyer ⁹⁷⁾	B I	10	8950	Milch, Wasser, Casein	10,97	0,8	92,71		
„	II	10	—	— dazu Butter	35,95	1,588	95,58		
„	III	10	—	— dazu Butter	44,3	1,75	96,05		

Autor	Versuch	Alter	Körper- gewicht g	Ernährung	Tägl.	Kot- fett g	Re- sorp- tion	Zustand
		Mon.			Fett- zufuhr g		%	
Birk ⁷⁾	Sausner V	4 $\frac{1}{2}$	3750	Magermilch, Milch- zucker	1,17	0,17	86,5	} Rachitis Diathese, Exsuda- spas- mophilie
"	" VII	4 $\frac{1}{2}$	3660	Vollmilch	15,72	2,46	84,0	
"	Metzke VIII	10	6150	Magermilch	2,17	0,28	85,0	
"	" IX	10	6030	Milch, Mehl, Malz	11,7	0,93	92,0	
" ⁸⁾	Vers. III	8	4020	Milch, Schleim, Milchzucker	9,21	1,34	85,47	} Rachitis
"	Vers. IV	8	5700	Milch, Mehl, Milch- zucker	10,59	1,94	81,71	
. Freund ⁴²⁾	O. Scholz	10	4210	Milch, Mehl, Zucker	15,35	0,842	94,52	} Atrophiker (Milchnähr- schaden)
"	"	10	4210	Milch, Wasser	15,3	1,088	90,807	
"	A. Kramarzek	8	3820	Milch, Mehl	14,39	0,479	96,67	
"	"	—	—	Milch, Wasser	15,19	0,422	97,22	
"	"	—	—	Milch, Wasser, Milch- zucker	13,74	0,692	95,04	
"	"	—	—	Milch, Mehl, Malz	15,23	0,940	93,82	
Birk ⁷⁾	Gröger III	4 $\frac{1}{2}$	3640	Vollmilch	22,04	4,72	79,0	} Toxicose im Beginn
. Freund ⁴²⁾	Curt Helm 2	4	3670	Milch, Wasser	13,19	1,135	91,4	
"	Jockisch	4	4140	Brust	20,6	0,976	95,26	} Rekonvales- zent nach schweren In- fektionen
"	"	4	—	Brust (1<Butter- milch)	19,6	0,915	95,3	
"	"	5 $\frac{1}{2}$	4150	Brust	24,6	1,707	93,07	
F. Meyer ⁹⁸⁾	1. Tag	3	3450	Brust	18,87	7,63	54,7	} Alimentäre Intoxi- cation; Beginn der Reparation
"	2. "	—	—	Brust	9,82	3,25	66,4	
"	3. "	—	—	Brust	18,15	3,13	82,76	
"	4. "	—	—	Brust	20,16	3,25	83,88	
Shkarin ¹³⁹⁾	Koschta 3	7 $\frac{1}{2}$	5750	Milch, Mehl, Milch- zucker	11,084	1,37	87,82	ohne Infekt.
"	" 2	7	6100	Milch, Mehl, Zucker	11,302	1,927	82,96	Infektion
"	Pradel 1	10 $\frac{1}{2}$	6820	Milch, Zucker	11,709	0,768	93,48	ohne Infekt.
"	" 4	12	6910	Malzsuppe	7,534	1,381	81,94	Infektion
"	Cichos 5	4	4520	Milch, Mehl, Zucker	7,042	1,241	82,37	Infektion
Camerer sen. ¹²⁾		ältere Kinder	—	Vollmilch	74,5	5,8	92,30	
			—	Vollmilch	65,4	6,1	90,70	
			—	Vollmilch	70,2	5,8	91,8	
v. Wille- brand ¹⁶⁷⁾		9Jahr	—	} Gemischte Kost	—	—	94,5	gesund
		10 "	—					
		13 "	—					
		14 "	—					

Aus dieser und der früheren Zusammenstellung läßt sich der Schluß ableiten, daß für den gesunden auch mit Kuhmilch ernährten Säugling die Fettresorption eine außerordentlich günstige ist, durchaus nicht schlechter, als beim Erwachsenen, wie einst Knöpfelmacher⁷⁶⁾ wohl auf Grund nicht physiologischen Materials anzunehmen geneigt war. Aber auch unter pathologischen Verhältnissen entgeht im allgemeinen kein sehr erheblicher Prozentsatz des Nahrungsfettes der Aufsaugung; es ist auffallend, daß so große Fettverluste, wie sie von Lange und Berend⁷⁹⁾ mit 24,8 Proz., Rubner und Heubner⁶¹⁾ beim Atrophiker mit 15,54 Proz. — beide Zahlen ohne Bestimmung der Fettseifen — von Bendix⁴⁾ mit 40,91 Proz. angegeben wurden,

bei den späteren Autoren nicht zu finden sind, wiewohl auch da schwere chronische Ernährungsstörungen zur Untersuchung gelangten. Eine Ausnahme bildet nur der Fall von L. F. Meyer⁹⁸), der aber noch im akutesten Stadium einer Ernährungsstörung stand, und durch den auf diese Weise ein prinzipiell neuer Gesichtspunkt von großer Bedeutung in die ganze Frage hineingetragen wird. Aber auch hier sehen wir die quantitative Störung der Fettresorption, so akut sie aufgetreten war, ebenso rasch wieder verschwinden. Dafür, daß akute Ernährungsstörungen parenteral-infektiösen Ursprungs gleichfalls eine akute, wenn auch nicht so eingreifende Störung hervorrufen, sprechen die Untersuchungen Schkarins¹³⁹); aber auch diese Störung geht anscheinend rasch vorüber; dies zeigt außer den Vergleichswerten Schkarins vielleicht auch der Fall Jockisch bei Freund⁴²), der, wiewohl frischer Rekonvaleszent von mehrfacher schwerer parenteraler Infektion, zur Zeit der Untersuchung bereits wieder Resorptionsprozente von 93—95 aufweist.

Dafür, daß akute Störungen von Einfluß auf die Fettresorption sind, ergibt die Tabelle noch einige weitere Anhaltspunkte. Die Versuchskinder von Hecht⁵³), nach dem Körpergewicht mit die besten der Zusammenstellung, haben deutlich geringere Fettresorption, als die gesunden und „ziemlich“ gesunden. Hecht selbst führt dies mit Recht auf leicht katarrhalische Zustände während der Versuche zurück.

Ferner spricht für einen solchen Zusammenhang deutlich der akute Rückgang der Fettresorption um 5 Proz. bei dem Freundschens Falle Curt Helm, der während der zweiten Versuchsperiode (Milch-Wasser) an einem akuten Durchfall erkrankte.

Einen ähnlichen Grund dürfte die niedrige Resorptionsziffer 79 in Birks Versuch Gröger III haben, wo sich gegen Schluß dünne helle Stühle und eine Temperatursteigerung einstellte. (Der scheinbar gegen diese Deutung sprechende Vergleich mit dem Versuch Gröger I würde irreführen, weil, wie unten noch besprochen werden wird, der Fettverlust bei Mehl und Malz fast stets größer gefunden wird.)

Alles in allem läßt sich schließen, daß chronische Krankheitszustände, auch die exsudative Diathese und die Rachitis, im allgemeinen nicht, oder wenigstens nicht in hohem Grade, mit einer Beeinträchtigung der Fettresorption einhergehen, daß hingegen, wo immer bisher der Stoffwechselversuch in die Vorgänge beim akuten Krankheitsprozesse auch nur zufällig etwas hineingeleuchtet hat, mehr oder weniger eingreifende Störungen in dieser Beziehung zutage getreten sind, in erheblichem Maße bei dem Symptomenkomplex der alimentären Intoxikation.

Außer den hier angeführten, den Umfang der Fettresorption beeinflussenden Momenten, die sich aus dem Zustande der Kinder ergeben, sind noch einige andere Faktoren auf ihre Wirksamkeit in dieser Richtung zu prüfen, was in einem späteren Abschnitt geschehen wird.

Hier sei noch kurz darauf hingewiesen, daß die Aufstellung der Fettbilanz zwar der sicherste Weg ist, um zu quantitativen Vorstellungen über die Fettresorption zu gelangen; man hat indessen — teilweise

zwecks Vereinfachung des immerhin umständlichen Verfahrens — auch andere Wege eingeschlagen.

Mit Recht ist wohl der von älteren Autoren, Biedert⁵⁾, Tschernoff¹⁵⁹⁾ u. a. als Maßstab für die Fettausnutzung angesehene Fettgehalt des Trockenkotes (für sich oder in Relation zum Fettgehalt der Nahrung) außer Anwendung gekommen. Sprach schon die einfache Überlegung, daß jener Wert ebenso von der Resorption der übrigen Kotbildner, wie von der des Fettes abhängt, gegen die Bedeutung dieser Prozentzahl, so hat noch zum Überfluß Hecht⁵³⁾ durch entsprechende Umrechnung seiner Versuchsergebnisse die Hinfälligkeit der aus dem Fettprozent im Kot gezogenen Schlüsse zahlenmäßig erwiesen.

Immerhin entbehren extreme Fälle, wie sie neuerdings von Selter¹⁴²⁾, auch von Hecht selbst mitgeteilt sind, in denen der Stuhl zu 70, ja zu 80 Proz. der Trockensubstanz aus Fett besteht, nicht hohen Interesses.

Hecht⁵⁴⁾ hat neuerdings zur relativ raschen klinischen Orientierung über die Fettresorption vorgeschlagen, die Mehrausscheidung von Fett im Kote zu bestimmen, die durch eine einzige fetthaltige Mahlzeit auf der Basis einer möglichst fettarmen Ausgangskost hervorgerufen wird. Natürlich muß man den Fettverlust auch bei dieser im einzelnen Falle bestimmen, und dies macht die Methode doch auch recht kompliziert. Dann dürfte aber auch die Ausgangskost nicht so zusammengesetzt sein, daß sie stärkere Ausscheidung von Darmsekret hervorruft als die Fettkost selbst (siehe oben). Alles in allem ist der Vorschlag nicht uninteressant, aber die Quantität des Fettverlustes beansprucht am Krankenbette wohl nicht so große Bedeutung, um eine immerhin so erhebliche Laboratoriumsarbeit als klinische Methode lohnend erscheinen zu lassen. Für andere Zwecke ist sie aber nicht genau genug.

Ein weiterer Versuch aus neuester Zeit, die sog. Verdauungslipämie, die von Neisser und Bräuning¹⁰⁶⁾ zum Gegenstande klinischer Untersuchung erhoben, auch beim Säuglinge von Neumann¹⁰⁸⁾, Schelble¹³⁷⁾, Bahrd¹⁾ in ihrem Vorkommen sichergestellt ist, zu quantitativen Aufschlüssen über den Umfang der Fettresorption auszunützen, erscheint nicht sehr glücklich. Es soll hierauf später bei der Weiterverfolgung des resorbierten Fettanteiles über die Darmwand hinaus noch besonders eingegangen werden.

Schließlich hat Hecht⁵³⁾ auf der Grundlage der Arbeiten von Friedrich Müller¹⁰⁵⁾ und von Knöpfelmacher⁷⁶⁾ versucht, aus der Verschiebung des Oleingehalts der Fäces gegenüber dem des Nahrungsfettes, quantitative Schlüsse auf die Resorption der verschiedenen Anteile des eingeführten Triglyceridgemisches zu ziehen. Hatte nun schon Knöpfelmacher die für den Erwachsenen von Friedrich Müller und v. Jacksch⁶⁶⁾ als recht konstant erkannte Oleinverminderung im Kotfett für das Kind nicht bestätigen können, so fand auch Hecht bei der Untersuchung der Säuglingsfäces, daß dem Säuglinge offenbar das elektive, die flüssigen Teile

des Fettes bevorzugende Verhalten bei der Resorption einigermaßen abgeht, da sogar die unbedeutenden Unterschiede im Oleingehalt des Frauen- und des Kuhmilchfettes im Oleingehalt der Fäces im allgemeinen noch sehr wohl zum Ausdruck kommen. Demgemäß fällt auch die Prüfung auf Vermehrung des Oleingehalts der Fäces mittels Schmelzpunkt und Jodzahl nicht sehr einheitlich aus. In den auch in obiger Tabelle aufgeführten Versuchen von Hecht, in denen durch Aufstellung der Stoffwechselbilanz die Resorption klargestellt war, zeigte sich in einem Falle in der Tat während der Besserung der Resorption ein Ansteigen des Schmelzpunktes im Stuhlfett; es fiel auch mit der besten Fettresorption die ausgiebigste, mit der schlechtesten die geringste Verkleinerung der Jodzahl zusammen, wie auch a priori zu erwarten war. Daneben zeigten sich indessen in den Schmelzpunkten und Jodzahlen ausgiebige Schwankungen ohne ersichtlichen Grund, was nach Meinung des Autors selbst die Resultate wenig verlässlich erscheinen läßt. Immerhin werden Unterschiede in der Ölsäureresorption durch diese Methode erkennbar, wenigstens bei fortlaufender Untersuchung in ein und demselben Fall.

Wir verlassen hiermit die Frage nach der quantitativen Verwertung des Fettes im Darm und wenden uns zur Besprechung der Zusammensetzung des Kotfettes nach seinem Gehalt an Neutralfett, freien Fettsäuren, an Alkali- und Erdseifen.

Die nicht unkomplizierte Methodik, die zu einer getrennten Bestimmung aller vier Komponenten erforderlich ist, hat es wohl mit sich gebracht, daß wir nur über drei Versuchsreihen von Keller⁷³⁾ und zwar nur an kranken Kindern verfügen, in denen diese Trennung vollkommen ausgeführt ist. Zahlreicher sind die Untersuchungen, in denen eine der Komponenten (insbesondere die Seifen) in ihrem Verhältnis zum Gesamtkotfett studiert wurden.

Die Kenntnis der ausgeschiedenen Menge von Neutralfett verschafft uns Einblick in die wichtige Frage nach dem Umfange der Fettspaltung, von der wir oben gesehen haben, daß sie eine *Conditio sine qua non* für die Fettresorption sein dürfte.

In der Pädiatrie ist nun seit Biedert anscheinend das Auftreten von Neutralfett im Stuhl nach Häufigkeit und Umfang aus Mangel an sachgemäßer Methodik einigermaßen überschätzt worden.

Aus den erwähnten Untersuchungen von Keller und denen von Hecht⁵³⁾ wissen wir, daß im Gegenteil die Fettspaltung im allgemeinen auch in Krankheitszuständen eine günstige ist. So fand der erstere bei drei chronisch magendarmkranken Säuglingen in sechs Versuchen stets eine Fettspaltung von ungefähr 95 Proz., die auch bei Steigerung der Fettzufuhr unverändert gut blieb. Die bedeutend ausgedehnteren, die verschiedensten Krankheitszustände, auch des älteren Kindes, umfassenden Untersuchungen von Hecht ergaben bei 8 von 14 Fällen Werte zwischen 82 und 98 Proz. gespaltenen Fettes im Stuhl. Die sechs übrigen zeigten allerdings zum Teil extrem daniederliegende Fettspaltung; hier handelte es sich aber um einen Diabetes mit 7 Proz.

Zucker- und nur 27,5 Proz. Fettspaltung, eine „lebensschwache“ Frühgeburt mit 53 Proz., wobei der Autor mit Recht an eine noch nicht genügende Wirksamkeit des Pankreasfermentes denkt, ferner um hochfiebernde Tuberkulose und Pneumonie, beide mit Enterokatarrh, und um eine Peritonitis tuberculosa; bei den drei letztgenannten Fällen handelte es sich um Zahlen von 27,7, 37 und 33 Proz.

Abgesehen von einem sechsten, als Dyspepsie bei der Brust bezeichneten Zustande mit 57 Proz., also auch stark verminderter Fettspaltung, sind es also durchweg außerhalb des Rahmens der reinen Ernährungsstörung liegende Krankheitsbilder, bei denen größere Neutralfettmengen zur Ausscheidung gelangen. Neuerdings berichtet Hecht⁵²⁾ noch über einige weitere Fettspaltungszahlen, darunter eine sehr niedrige bei einem Fall von angeborenem Choledochusverschluß. Nach den näheren Angaben sind offenbar hohes Fieber und vermehrte Peristaltik Umstände, die die Fettspaltung im Darne — vermutlich aus sehr verschiedenen Ursachen — ungünstig beeinflussen. In diesem Sinne läßt sich wohl auch der Fall von alimentärer Intoxikation von L. F. Meyer verwerten, wo 50,5 Proz. Neutralfett + Alkaliseifen ausgeschieden werden.

Somit läßt sich trotz des im ganzen nicht allzugroßen vorliegenden Materials mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß genau unter den gleichen pathologischen Bedingungen ein Darniederliegen der Fettspaltung beobachtet wird, unter denen, wie wir oben sahen, die Fettresorption sich als geschädigt erweist; zur Gewißheit wird diese Annahme im Hinblick auf den ebenerwähnten Fall von L. F. Meyer, indem sich die Fettspaltung ganz gleichsinnig mit der Resorption während der Beobachtung erheblich bessert. So spricht umgekehrt auch vieles dafür, daß mindestens bedeutendere quantitative Störungen der Fettresorption nur vermittelt einer Schädigung der Fettspaltung zustande kommen, ein indirekter Beweis, daß diese für die Resorption obligatorisch ist. Daß das Auftreten sog. Seifenstuhls keine Verschlechterung der Fettresorption mit sich bringt, sondern daß hierbei eher etwas geringere relative Fettmengen im Stuhl erscheinen, ergibt sich aus einer Tabelle von W. Freund^{41, 42)}, in deren oberem Teile eine Anzahl Säuglinge mit typischem Seifenstuhle (vgl. die Seifenprocente), im unteren Teile solche mit normalen Stühlen vereinigt sind.

Fetzzufuhr	Fettausscheidung	davon unlösl. Seifen	Resorptionsprozent
15,3 g	0,8416 g	49,8 Proz.	94,5 Proz.
15,3 „	1,0878 „	53,1 „	90,8 „
12,7 „	0,9200 „	43,5 „	92,4 „
14,4 „	0,4790 „	46,7 „	96,7 „
15,2 „	0,4222 „	42,1 „	97,2 „
12,6 „	0,8116 „	57,0 „	93,6 „
13,3 „	0,5004 „	47,6 „	96,2 „
12,1 „	0,4026 „	44,7 „	96,6 „
im Mittel: 0,6831 g		48,0 Proz.	94,5 Proz.

Fetzzufuhr	Fett- ausscheidung	davon unlös. Seifen	Resorptions- prozent
13,7 g	0,6817 g	13,8 Proz.	95,0 Proz.
15,2 „	0,9407 „	4,9 „	93,8 „
12,1 „	0,6162 „	25,5 „	94,9 „
14,5 „	1,7180 „	5,0 „	88,1 „
28,1 „	1,0431 „	7,9 „	96,3 „
28,5 „	1,5250 „	6,2 „	94,7 „
20,6 „	0,9756 „	35,9 „	95,3 „
19,7 „	0,9149 „	28,7 „	95,3 „
24,6 „	1,7067 „	35,6 „	93,1 „
im Mittel: 1,1246 g		18,3 Proz.	93,8 Proz.

Aus dem gleichen Grunde, aus dem wir über das Neutralfett im Stuhl nicht allzuviel wissen, sind auch unsre Kenntnisse von den freien Fettsäuren sehr unvollkommen. Die älteren Untersuchungen von Raczynski^{118, 119}), der auf sie das Krankheitsbild der sauren Dyspepsie der Brustkinder begründete, haben Nachprüfungen bisher nicht gefunden. Ihre an sich große klinische Bedeutung muß dahingestellt bleiben, da Keller auf Grund seiner abweichenden Neutralfettwerte Einwände dagegen erhoben hat.

So bleiben uns vor allem die sechs Zahlen von Keller⁷³) selbst, die bei dessen chronisch magendarmkranken Kindern mit starker Seifenbildung durchgehends sehr gering ausfielen.

Auch L. F. Meyer⁹⁸) hat freie Fettsäuren in seinem mehrfach erwähnten Falle bestimmt und ihren Prozentgehalt im Kotfett seines akut kranken Kindes innerhalb der sonstigen, oben berichteten Schwankungen sehr konstant gefunden, und zwar betrug ihre Menge stets ungefähr die Hälfte der Gesamtfettausscheidung, während hier die Seifen weit an Menge zurücktraten. Diese beiden Befunde von Keller und Meyer führen uns sehr drastisch das reziproke Verhalten von Fettsäuren und Fettseifen im Stuhl vor Augen, welches, wie wir sehen werden, für die Rückwirkung des Fettes auf den Basenstoffwechsel eine entscheidende Rolle spielt. Hier sind ferner die Befunde von flüchtigen niederen Fettsäuren zu erwähnen, die nach Raczynski bei der „sauren Dyspepsie“ der Brustkinder und nach L. F. Meyer⁸³) beim Enterokatarh (alimentäre Intoxikation) stark vermehrt zur Ausscheidung gelangen.

Langstein und Meyer⁸³) sehen in diesem Umstande, entsprechend dem Gedankengange und den Befunden von Salge¹³⁴) eines der ursächlichen Momente beim Zustandekommen einer Acidose, da durch Aufspaltung der hohen Fettsäuren im Darm in niedere die Zahl der sauren Valenzen stark vermehrt werden kann.

Was die Fettseifen im Stuhl betrifft, so sind, wieder abgesehen von den Angaben Kellers, Trennungen von Alkali- und Erdseifen nicht vorgenommen worden. In den Stoffwechselversuchen, die sich mit der Seifenbildung beschäftigen, wurden in der Regel nur die sogen. unlöslichen Seifen bestimmt und in Beziehung zum Gesamtfett gesetzt (Freund^{41, 42}), Birk⁸).

Für die Seifen ergeben sich sehr wechselnde Anteile, die für die ausgesprochenen Seifenstühle bis gegen 70 Proz. betragen können (Keller 65,6); die Einflüsse, unter denen die größere oder geringere Seifenbildung sich vollzieht, werden unten besprochen werden. Hier soll noch die wichtige, von Knöpfelmacher⁷⁶⁾ entdeckte und von Hecht⁵³⁾ bestätigte Tatsache Erwähnung finden, daß das Fett der Stuhlseifen stets ärmer an Ölsäure ist, als das übrige Kotfett.

In Anbetracht der Wichtigkeit der Zusammensetzung des Kotfettes nach seinem Gehalt an Neutralfett, Fettsäuren und Fettseifen sei hier zweier Methoden gedacht, die eine rasche Orientierung über diese Verhältnisse zum Ziele haben.

Die eine, von W. Hoffmann⁶²⁾ angegeben, beruht auf der Grünfärbung von Seifen durch Kupfersalze und gestattet eine quantitative Schätzung derselben. Ich selbst habe keine Erfahrungen über die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens.

Dagegen läßt sich mit der Methode von Jacobson⁶⁷⁾ durch einfache Färbung des Stuhles mit Carbolfuchsin mikroskopisch das ungefärbt bleibende Neutralfett von den sattrot sich färbenden Fettsäuretröpfchen und den rosa gefärbten Seifenschollen wohl unterscheiden. Ich erhielt durch diese Methode sehr bald die Überzeugung, daß das Neutralfett in den Säuglingsfäces nicht so oft und reichlich auftritt, wie früher angegeben; denn die zahlreichen Tröpfchen bei den sog. Fettstühlen der Brustkinder erwiesen sich mir bei öfterem Nachsehen immer wieder zum überwiegenden Teile als intensiv rote Fettsäuretröpfchen (nicht publiziert). In der Tat stimmt dies mit den berichteten Ergebnissen über Fettspaltung wohl überein.

III. Das Schicksal des Fettes jenseits der Darmwand.

a) Fetttransport.

Durch die Besprechung der Fettausscheidung mit den Fäces mußte der Gang unserer Darstellung, die dem Schicksal des mit der Nahrung aufgenommenen Fettes im kindlichen Körper folgen sollte, eine vorübergehende Unterbrechung erfahren, weil wir aus der Menge und Beschaffenheit der Schlacken gewisse Aufschlüsse über die Vorgänge bei der Resorption erwarten durften und in der Tat ja auch bis zu einem gewissen Grade erhalten haben.

Wir nehmen nun den Faden wieder auf und sehen das durch Galle und Pankreassekret vorbereitete Fett, sei es als Fettsäuren, sei es als Seifen, die Wand des Dünndarms passieren, an dessen Ende wir wohl nach Analogie mit den Beobachtungen von Levites^{88, 89, 90)} auch beim Kinde die Resorption im wesentlichen als beendet ansehen dürfen.

Wenn wir von bisher noch nicht bestätigten Befunden aus neuerer Zeit von Faust und Talquist^{32, 33)} absehen, die nach Verfütterung von Ölsäure beim Hunde größere Mengen von Ölsäure und ölsaurem Natron im Chylus wiederfanden, so herrscht darüber Übereinstimmung

daß in der Darmwand eine Synthese des gespaltenen Fettes zu Neutralfett stattfindet, zu der der Organismus das Glycerin liefert (Magnus-Levy⁹³), so daß man in den abführenden Lymphbahnen fast ausschließlich Neutralfett findet. Nun wissen wir aber, daß diese nicht der einzige Weg für die Abfuhr des Fettes sind, denn schon Hamburger⁵⁰) wies auch in den Blutcapillaren eine Vorrichtung nach, die in bedeutendem Maße Fett abzuführen vermöge, was mit den älteren Befunden von Frank³⁸) sehr wohl im Einklang stand, so daß Weinland¹⁶⁵) sogar zu dem Schlusse kommt, die Hauptmasse des Fettes gelange unzweifelhaft in gelöstem Zustande durch die Pfortader zur Leber, um dort zunächst festgehalten und aufgespeichert zu werden. Danach wäre es nur ein a priori nicht abzuschätzender Teil des resorbierten Fettes, der sich als Chylus durch den Ductus thoracicus in die Blutbahn ergießt. Hieran zu erinnern ist nicht ohne Bedeutung im Hinblick auf die Frage der Verdauungslipämie, die ja in neuester Zeit auch für die Klinik des Säuglingsalters diagnostische Verwertung gefunden hat. Entsprechend den von Alfred Neumann¹⁰⁸) mit der ultramikroskopischen Methode und von Neisser und Bräuning¹⁰⁶) mittels eines von ihnen ausgearbeiteten Aufnahmeverfahrens für den Erwachsenen festgestellten Tatsachen haben Neumann¹⁰⁸), Schelble¹³⁷), Bahrtdt¹) auch an Säuglingen das Auftreten der Verdauungslipämie studiert. Dieselbe fehlt beim nüchternen und mit fettfreier Nahrung ernährten Kinde, beginnt aber bereits 1 Stunde (also früher als beim Erwachsenen) nach einer Milchmahlzeit, um 2 bis 3 Stunden nach derselben ihren Höhepunkt zu erreichen und dann allmählich, nach 7—9 Stunden, zu verschwinden. Die aufeinander folgenden verschiedenen Grade der Trübung lassen sich zu einer Kurve vereinigen, die in ihrem zeitlichen Ablauf nach Schelble bei gesunden und kranken Säuglingen keinen Unterschied zeigt, deren Höhe aber vom Alter und Zustand des Kindes und von der Größe der aufgenommenen Fettmenge abhängig ist. Die Schlüsse, die Schelble hieraus für die Fettresorption und ihre quantitative Beurteilung zieht, müssen in hohem Maße befremden, um so mehr, als die Gesichtspunkte, die ihn ohne weiteres ad absurdum führen, in seiner eigenen Arbeit wenigstens zum Teil berücksichtigt sind. Oben wurde bereits darauf hingewiesen, daß wir im gegebenen Falle nie wissen können, inwieweit der Fetttransport überhaupt auf den Lymphbahnen stattfindet. Ferner haben wir keine Ahnung davon, wieviel Fett in nicht sichtbarer Form im Blut vorhanden ist (was Bahrtdt mit Recht einwendet); vor allem aber haben wir ja nur höchst unvollkommene Vorstellungen von der Wirksamkeit der Kräfte, die zum Verschwinden der sichtbaren Fettteilchen aus dem Blute führen, Kräfte, mittels deren der Organismus nach einer zutreffenden Formulierung von Krause⁷⁸) das Gleichgewicht zwischen Fetteinnahme, Fettverbrennung und Fettablagerung herstellen muß (vergl. insbesondere in der Diskussion über Krauses Vortrag die Ausführungen von Rosenfeld¹²⁶), nach denen hier der Kohlehydratstoffwechsel von maßgebender Bedeutung ist). Schließlich fehlt

aber nicht nur bei Schelble, sondern auch bei Neisser und Bräuning selbst der leiseste Versuch, eine Relation zwischen der tatsächlichen, durch den Stoffwechselversuch feststellbaren Resorption und dem quantitativen Ausfall der Lipämieprüfung herzustellen.

Während wir beim Säuglinge, wenn wir von einer wenig ausführlichen Mitteilung von Selter¹⁴²⁾ absehen, wonach in einem Falle der gesamte Fettgehalt der Nahrung im Stuhle aufgetreten wäre, gar keinen Zustand kennen, in dem die Fettresorption ± 0 ist, hat Neumann bei fünf magendarmkranken Säuglingen viermal gar keine, bei vier frühgeborenen Kindern dreimal fast keine Lipämie gefunden, und ebenso haben Schelble und Bahrdt so und so oft das Fehlen dieser Erscheinung bei irgendwelchen Atrophikern, die bekanntermaßen meist ganz gut resorbieren, feststellen können. Mithin hat Schelble — und übrigens auch Neisser und Bräuning in zwei Fällen — vorausgesetzt, was erst bewiesen werden sollte, daß nämlich der quantitative Ausfall der Lipämieprobe irgend etwas mit der Größe der Fettresorption zu tun hat.

Daß die ganze Erscheinung von hohem physiologischen und vielleicht auch klinischen Interesse ist, soll damit nicht einen Augenblick in Abrede gestellt werden.

Auf welche Weise das Fett aus dem Blute verschwindet, durch welche Kräfte es in lösliche Modifikationen übergeführt wird, und wie diese beschaffen sind, wie ferner sein Durchtritt durch die Wandungen des Capillarsystems erfolgt und wie sich der Wiederaufbau des Depotfetts aus den im Körperhaushalte nicht verbrannten Fettmengen vollzieht, mit diesen Fragen sei ein zurzeit noch sehr unsicheres Gebiet kurz berührt, über das speziell für das Kindesalter Untersuchungen nicht vorliegen. Was wir hier wissen, beschränkt sich im wesentlichen auf quantitative und qualitative Feststellungen über den Fettbestand des kindlichen Körpers, die immerhin wichtig genug sind, weil sich aus ihnen mehrfache Abweichungen von den Verhältnissen beim Erwachsenen ergeben. Wir werden uns also nunmehr zunächst mit dem Fettansatz und in einem weiteren Abschnitt mit dem Fettabbau zu beschäftigen haben.

b) Fettansatz.

Wie wir aus Untersuchungen Fehlings³⁴⁾ über den Fettgehalt von Föten wissen, beginnt etwa vom vierten Schwangerschaftsmonat an ein geringer Fettansatz, die Hauptmenge wird dagegen erst vom siebenten Monat an angesetzt und stammt, wie Thiemich^{151, 152)} gezeigt hat, wenigstens zu einem Teil aus den mütterlichen Fettdepots.

Der Körper des Neugeborenen ist nach Camerer jun.¹⁴⁾ verhältnismäßig reicher an Fett als der des Erwachsenen; der Fettgehalt beträgt bei ersterem 12,3 Proz. der Leibessubstanz und 43,8 Proz. der Trockensubstanz. Für den gesunden Säugling liegen bisher Angaben über den Gehalt des gesamten Körpers an Fett nicht vor. Wir können

aber auf Grund klinischen Eindrucks wohl vermuten, daß hier vielfach noch bedeutendere relative Werte erreicht werden dürften, daß aber andererseits für das physiologische Verhalten eine ganz bedeutende Breite vorhanden sein muß, da ein absolut fehlerfreies Gedeihen mit ausgezeichnete Gesamtentwicklung auch bei Kindern beobachtet wird, die in der Steilheit ihrer Körpergewichtskurve und in ihrer äußeren Körperform anderen gleichfalls gesunden Säuglingen nicht unerheblich nachstehen. Noch bedeutender sind natürlich die Schwankungen im Fettgehalte des kranken Kindes, über die wir durch die Untersuchungen von Steinitz und Weigert^{149, 150}) unterrichtet sind, und zwar hat sich hierbei gezeigt, daß das Fett nahezu der einzige Bestandteil des Körpers ist, der überhaupt auf alimentärem Wege in höherem Grade quantitativ beeinflußt wird. So hatte ein ein Jahr altes atrophisches und rachitisches Kind nur 2,31 Proz. Fett, während ein durch einseitige Kohlehydraternährung geschädigter Säugling zu 24,17 Proz. aus Fett bestand. In diesem Falle betrug der Fettgehalt der Trockensubstanz 58,87 Proz. also weit mehr als beim Neugeborenen, und die absolute Fettmenge erwies sich sogar fast doppelt so groß als bei dem letzteren. Da dieses Kind entsprechend den bekannten klinischen Eigentümlichkeiten bei der einseitigen Kohlehydraternährung ein äußerlich wohlgenährt aussehendes Kind von ziemlich hohem Körpergewicht und einer der Norm ähnlichen Körperform war, so haben wir einen ungefähren Anhaltspunkt dafür, in welcher Größenordnung etwa die Fettwerte für den normalen Säuglingskörper liegen mögen; diese wären danach ganz bedeutend höher als beim Erwachsenen.

Dieser erhebliche Umfang des Fettansatzes beim gesunden Säugling im Verein mit der von Langer⁸⁰) herrührenden und später von Thiemich¹⁵³) bestätigten und erweiterten Beobachtung, daß beim Säuglinge der überwiegende Teil des Fettes im Panniculus adiposus abgelagert wird, während die Depots in den Peritonealfalten und der Nierenkapsel keine oder nur eine verschwindende Rolle spielen, läßt sich teleologisch dahin verstehen, daß beim jungen Kinde das Depotfett neben der Funktion eines Reservestoffes in höherem Grade die des Wärmeschutzes (Tigerstedt¹⁵⁵) zu erfüllen hat, als beim Erwachsenen.

Verhältnismäßig gut sind wir über die Beschaffenheit des kindlichen Fettes unterrichtet, da sich an die zuerst von Knöpfelmacher⁷⁵) aufstellte Theorie über das Wesen des Fettsklerems bei Säuglingen, wonach beim Zustandekommen dieser Erscheinung die in je früheren Lebensmonaten desto größere Oleinarmut des Unterhautfettes eine entscheidende Rolle spiele, eine größere Zahl von Untersuchungen angeschlossen haben. Während Thiemich¹⁵³) und Siegert¹⁴³) (die Methodik des letzteren ist übrigens von Jäckle⁶⁸) einer abfälligen Kritik unterzogen worden) auf Grund ausgedehnter Untersuchungen das von Knöpfelmacher behauptete regelmäßige Ansteigen der Jodzahl des Unterhautfettes von Lebensmonat zu Lebensmonat nicht bestätigen zu können glaubten, vielmehr nur ein regelloses Schwanken der Jodzahl um einen allerdings im Vergleich zu den Werten des Erwachsenen viel

niedrigeren Mittelwert zugaben, haben neuere Untersuchungen von Knöpfelmacher und Lehndorf⁷⁷⁾ entscheidendes Material zugunsten der Knöpfelmacherschen Anschauung erbracht. Sie betonen mit Recht, daß zu derartigen Untersuchungen nicht wie von Thiemich und Siegert Kinder in mehr oder minder reduziertem Ernährungszustande verwendet werden dürfen, da beim Abschmelzen des physiologischen Fettbestandes zunächst die oleinhaltigen Teile desselben verloren gehen und dadurch die Jodzahl des Restes sinkt. Ihnen selbst stand nun ein reichhaltiges forensisches Material von gesunden, plötzlich gestorbenen Kindern bis zum fünften Monat zur Verfügung, bei denen die Hautfettuntersuchungen folgendes eindeutige Ergebnis hatten:

Lebensmonat	Mittlere Jodzahl des Unterhautfettes von		
	a) Brustkindern	b) künstlich genährten Kindern	a + b
(Neugeborene)	—	—	(44,92)
1.	47,88	40,83	46,47
2.	51,10	50,34	50,72
3.	55,96	53,27	54,17
4.	58,51	56,27	57,95
13.	—	—	60,58
18.	—	—	62,89
(Erwachsene)	—	—	(65,71)

Die Siegertsche Hypothese, daß der Übergang zur gemischten Kost im vierten Lebensquartal es ist, der die Jodzahl des Unterhautfettes ansteigen läßt, halten Knöpfelmacher und Lehndorf mit Recht für unbefriedigend, um indessen selbst eine nicht weniger unbefriedigende Erklärung an ihre Stelle zu setzen. Danach soll der allmähliche Übergang zu fettreicherer Nahrung, speziell gegen Ende des ersten Lebensjahres zu Vollmilch, den Fettansatz im entsprechenden Sinne beeinflussen. Abgesehen davon, daß dieser Gesichtspunkt für die Brustkinder in den ersten Lebensmonaten gewiß nicht anwendbar wäre, würde der im späteren Alter wieder geringer werdende Milchkonsum eine weitere Veränderung der Jodzahl-Verhältnisse bedingen, für die jedenfalls kein Anhaltspunkt vorliegt. Ich glaube vielmehr, daß eine an einem Material von 60 Kindern trotz der sicher mannigfach individuell verschieden gelagerten Umstände mit solcher Schärfe, wie die Tabelle zeigt, hervortretende Gesetzmäßigkeit nicht anders als im Zusammenhange mit den großen Wachstumsgesetzen gedeutet werden kann. Hier bietet sich folgender Gedankengang. Ob wir mit Camerer¹¹⁾ und Rubner¹³²⁾ annehmen, daß der Gesamtstoffwechsel im Kindesalter proportional der größeren Körperoberfläche ein intensiverer ist, oder ob wir uns gar Sondén und Tigerstedt¹⁴⁵⁾, Magnus-Levy⁹⁵⁾ und neuerdings von Willebrand¹⁶⁷⁾ anschließen, nach denen sogar noch über die Wirkung der Körperoberfläche hinaus das jugendliche Alter als solches einen steigernden Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel (repräsentiert durch die CO₂-Ausscheidung) ausübt, in jedem Falle wäre es wohl vorstellbar,

daß vom Beginn des Lebens an erst ganz allmählich, und zwar nach genanntem Gesetz fortschreitend, die Bedingungen entstehen, unter denen auch die leichter oxydablen Teile des Nahrungsfettes überhaupt, und nach und nach in steigendem Ausmaße, zur Ablagerung kommen können. Reichlichere Oleinzufuhr in Form von Brustmilchfett würde dann jeweils die Ablagerung eines entsprechend oleinreicheren Fettes gestatten.

In ganz analoger Weise erklärt Röhmann¹²⁵⁾ die Oleinarmut des Kohlehydratfettes der großen Pflanzenfresser. Diese verbrennen infolge eines gewissen Oleinbedürfnisses von den aus den Kohlehydraten gebildeten Fettsäuren die reaktionsfähigere Ölsäure in größeren Mengen und lagern dafür auch Palmitin und Stearin in den Fettdepots ab.

Das Säuglingsfett würde danach gewisse Analogien mit dem Kohlehydratfett besitzen, und in der Tat liegt die von Rosenfeld¹²⁷⁾ für letzteres angegebene Jodzahl 54 durchaus in derselben Größenordnung, wie die Jodzahlen des Säuglingsfettes; so erklärt es sich auch, daß das von Steinitz und Weigert¹⁴⁹⁾ untersuchte, vier Monate alte „Mehlkind“ (vgl. oben), dessen Fett sicher Kohlehydratfett gewesen sein muß, mit der Jodzahl 55,8 nur wenig hinter seinen Altersgenossen in der obigen Tabelle zurücksteht. Vielleicht stellt sich indessen der Unterschied etwas größer dar, wenn wir berücksichtigen, daß die genannte Jodzahl des Mehlkindes sich auf das gesamte Körpermischfett bezieht, die Tabelle aber nur auf das Unterhautfett. Wir wissen aber durch Thiemich¹⁵³⁾, daß beim Säugling das spärliche Fett der Nierenkapsel und das normale Leberfett höhere Jodzahlen aufweisen als das Hautfett des betreffenden Individuums, während die pathologische Fettleber infolge des zugewanderten Panniculusfettes sich dem geringeren Oleingehalte des letzteren nähert. Es verdient dieser Umstand darum Erwähnung, weil beim Erwachsenen und bei manchen Tieren umgekehrt das Unterhautfett oleinärmer ist, als das des Körperinnern (Thiemich¹⁵³⁾, Engel²⁶⁾.

Im übrigen wissen wir noch, daß das Palmar- und Fersenfett oleinreicher (Knöpfelmacher⁷⁵⁾ und das Fett des Bichâtschen Fettklumpens oleinärmer als das übrige Körperfett ist, womit Lehn-dorf⁸⁷⁾, der diese letztere Tatsache feststellte, die Eigenschaft des Wangenfettes erklärt, auch bei stärkster Abmagerung zu persistieren.

Was nun die Knöpfelmachersche Theorie des Sklerems betrifft, so wird sie trotz der zu Recht bestehenden Abhängigkeit der Fettjodzahl vom Lebensalter nicht ohne Bedenken akzeptiert werden können, weil Thiemich und Siegert bei abgemagerten Kindern in vorgerückten Lebensmonaten so zahlreiche niedrige Jodzahlen gefunden haben, daß die Knöpfelmachersche Theorie nicht die große Seltenheit des Sklerems in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres erklären würde; und schließlich hat ja Thiemich sogar Sklerem bei relativ hoher Jodzahl gefunden. Die spätere Kasuistik des Sklerems hat bisher keine Klärung in der Frage der Fetterstarrung gebracht; das Wesen der Krankheit ist im übrigen auch in ganz anderer Richtung gesucht worden (Ballantyne²⁾, Sarvonat¹³⁵⁾).

c) Fettabbau.

Über den Abbau des Fettes unter physiologischen Verhältnissen besitzen wir keine speziell auf das Kindesalter bezüglichen Kenntnisse. Im allgemeinen wissen wir, daß das Fett, soweit es nicht zum Ansatz in den Depots gelangt oder zur Bildung spezifischer Drüsensekrete (Hauttalg, vielleicht Gallensäuren) Verwendung findet, im intermediären Stoffwechsel — und zwar „im Feuer der Kohlehydrate“ — zu Kohlensäure und Wasser verbrennt. Zur Orientierung darüber, welche chemischen Wege hier für die Oxydation in Frage kommen, sei auf die Darstellung von Röhmann¹²⁵⁾ sowie auf die Ausführungen von Magnus-Levy in diesen Ergebnissen⁹⁴⁾ hingewiesen.

Dagegen hat seit der Entdeckung der hohen Ammoniakausscheidung bei kranken Säuglingen (Keller⁷⁴⁾ die Frage nach dem Vorkommen krankhafter Störungen im Fettabbau, also der klassischen Acidose, im Vordergrund der Diskussion über die Pathologie des kindlichen Stoffwechsels gestanden. Doch verfügen wir erst seit neuerer Zeit über positive Befunde in dieser Richtung, nachdem zunächst eine näherliegende und weitverbreitete Ursache für die Erhöhung der Ammoniakausscheidung in Gestalt der Fettwirkung auf den Mineralstoffwechsel (s. unten) erkannt worden war und zur Aufstellung des Begriffes der relativen Acidose von Steinitz¹⁴⁷⁾ (Alkalopenie [Pfaundler]¹¹⁵⁾ geführt hatte.

Die erfolgreichen Untersuchungen über eine echte, intermediäre, auf der Ausscheidung der Acetonkörper beruhende Acidose beim Säugling wurden durch die grundlegenden Arbeiten von L. F. Meyer⁹⁹⁾ über die Acetonurie bei den Infektionskrankheiten und von Langstein und Meyer⁸²⁾ über die Acidose älterer Kinder eingeleitet. Nachdem L. F. Meyer gezeigt hatte, daß weder das Fieber noch die Art des Infektes, noch die Schwere der Krankheit zur kindlichen Acetonurie führen, sondern einzig und allein der Inanitionszustand bzw. die Kohlehydratkarenz, nachdem also damit die so häufige Acetonurie bei den Infektionskrankheiten der Kinder auf die gleiche Grundlage mit den sonst bekannten Acetonurien gestellt war, haben Langstein und Meyer zunächst bei älteren Kindern durch Fett-Eiweißdiät experimentell Acetonkörperausscheidung erzeugt und das Verhalten derselben studiert. Sie stellten fest, daß das Kind auf Kohlehydratkarenz desto schneller und intensiver mit Acetonurie reagiert, je jünger es ist, und daß überhaupt zwar nicht absolut, aber relativ weit bedeutendere Acetonmengen vom Kinde ausgeschieden werden, als vom Erwachsenen. Ferner entfällt bei ersterem ein weit größerer Anteil auf die Atemluft, als bei letzterem. In diesem Punkte kam allerdings Hüssy⁶³⁾, dessen Ergebnisse im übrigen mit denen von Langstein und Meyer übereinstimmen, zu einem abweichenden Resultat, in dem er im Gegenteil fast stets die Ausscheidung durch den Urin überwiegen sah. Hüssy ist geneigt, diesen Unterschied mit einem verschiedenen Atemtypus der Kinder infolge der verschiedenen verwendeten Masken zu erklären. Es sei noch

hinzugefügt, daß die Autoren übereinstimmend je nach dem Grade der Acetonurie auch Acetessigsäure und Oxybuttersäure im Urin feststellen konnten.

Nach alledem besteht zweifellos für das Kindesalter eine Neigung zur Acidose, d. h. nach der allgemein geltenden Anschauung über die Muttersubstanz der Acetonkörper, eine Neigung zu Störungen des Fettabbaus infolge von Kohlehydratmangel im Stoffwechsel. Diese Eigentümlichkeit versuchen Langstein und Meyer mit der begründeten Annahme zu erklären, daß in der Leber und in den Muskeln des Kindes geringere Mengen von Glykogen aufgespeichert sind, als beim Erwachsenen. Die Neigung zur Acidose trägt vielleicht auch zur Erklärung des schweren Verlaufs des kindlichen Diabetes bei. Ob im übrigen individuelle oder konstitutionelle Unterschiede in der Disposition zur Acidose vorkommen, etwa je nach dem Umfange der verfügbaren Glykogenreserven (L. F. Meyer) oder, wovon Hüssy bei seinen Untersuchungen ausging, infolge des Bestehens einer exsudativen Diathese, diese Fragen harren noch der Entscheidung.

Etwas außerhalb des Rahmens der bis hierher berichteten Acetonforschungen stehen die Untersuchungen von Hecker⁵⁶), der in sechs Fällen von sog. periodischer Acetonurie auch ohne Kohlehydratkarenz die Ausscheidung beobachtet zu haben angibt und zur Erklärung eine nervöse, konstitutionelle Ätiologie heranzuziehen geneigt ist. Hier bleiben mindestens bestätigende Nachuntersuchungen abzuwarten.

Was nun die Acidose im Säuglingsalter betrifft, so konnten sie Langstein und Meyer⁸³), entsprechend dem Verhalten beim älteren Kinde, durch Inanition bzw. Kohlehydratkarenz hervorrufen. Ferner ergaben die Untersuchungen an akut magendarmkranken Säuglingen (Enterokatarrh) bedeutende Grade von Acetonurie, die die Autoren als einerseits durch die therapeutisch eingeleitete, zunächst ja vollständige Karenz, andererseits durch die von Langstein und Steinitz⁸⁴) sicher gestellte Störung des Kohlehydratstoffwechsels hervorgerufen ansehen; zur starken Ammoniakmehrausscheidung trägt dann in solchen Fällen noch die Alkalientziehung bei bestehendem Durchfall bzw. Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren im Stuhl bei.

Die Acetonurie bei alimentärer Intoxikation hat L. F. Meyer später nochmals konstatiert⁹⁸).

Über die Bedeutung der Acidose des akut magendarmkranken Säuglings haben sich Langstein und Meyer nur mit wohlberechtigter Vorsicht ausgesprochen. In Berücksichtigung des Umstandes, daß gerade der Hunger, also der stete Mehrer der Acidose, bei den schwersten Ernährungsstörungen einen Heilfaktor von hoher Bedeutung darstellt, erblicken sie in jener Erscheinung nur ein Symptom, nicht die tiefere Ursache des schweren Krankheitszustandes.

IV. Der Einfluß des Fettes auf den Eiweiß- und Mineralstoffwechsel.

Eine eingehendere Darstellung der hierhergehörigen wichtigen Tatsachen erübrigt sich an dieser Stelle, da dieses Kapitel teils von Orgler¹¹¹⁾, teils von L. F. Meyer*) in diesen „Ergebnissen“ ausführlich behandelt worden ist. Ich möchte daher nur einige Punkte berühren, in denen mir die Darstellungen der genannten Autoren einer Ergänzung zu bedürfen scheinen.

Dies gilt zunächst für die Frage nach dem Einfluß der Fettdarreichung auf die N-Resorption, oder sagen wir einstweilen vorsichtiger: auf die N-Ausscheidung durch die Faeces. Gegenüber der Hervorhebung Orglers, daß in den fünf von ihm der Erörterung dieser Frage zugrunde gelegten Versuchen die Resorption des Stickstoffs in der Fettperiode gegenüber der Vorperiode keine oder nur ganz geringe Differenzen aufwies, meine ich doch, daß eine Reihe von Tatsachen vorliegen, angesichts deren wir, sei es auch nur unter gewissen Umständen, um die Annahme eines Einflusses des Fettes im Sinne einer N-Vermehrung im Kot nicht herumkommen.

In sämtlichen Milch-Sahneversuchen von Steinitz¹⁴⁷⁾ wurden in der Sahneperiode bei etwa gleichbleibender N-Zufuhr bedeutend geringere N-Mengen im Urin ausgeschieden; die Zahlen lauten:

	Versuch I	Urin-N im Versuch II	Versuch III
Milch	973,2	1085	737
Sahne	903	828,8	654,8

Sämtliche Kinder nahmen bei Sahne ab und erwiesen sich stark geschädigt, hatten also aller Wahrscheinlichkeit nach nicht Stickstoff in Höhe des fehlenden Betrages retiniert.

Ähnlich liegt die Sache in Versuch IV (cfr. bei Freund⁴³⁾, wo

bei $\frac{1}{2}$ Milch 2,327 g N
 bei $\frac{1}{2}$ Sahne 1,882 g N

im Urin erschienen. Hier bestand in beiden Versuchsperioden die gleiche Zunahme von 50 g pro Tag. Aber auch hier ist nach den Feststellungen von L. F. Meyer⁹⁷⁾ und von Orgler¹¹¹⁾ über die Wirkungslosigkeit der Fettzulage auf den Stickstoffansatz nicht anzunehmen, daß bei Sahne eine größere N-Retention stattgefunden habe. Man muß daher meines Erachtens in diesen vier Fällen durchaus mit entsprechend größeren N-Verlusten durch den Darm rechnen. Zuzugeben ist natürlich, daß die glatte Entscheidung hier mangels der Kot-N-Zahlen nicht zu fällen ist. Die Bedeutung dieser Fälle wird aber nun gehoben durch Heranziehung weiterer vollständigerer Versuche.

*) Ernährungsstörungen und Salzstoffwechsel beim Säugling. Diese Ergebnisse. 1. 1908. S. 317.

In einem solchen von Freund⁴⁰⁾ lagen die Verhältnisse folgendermaßen:

	Ernährung	Urin-N	Kot-N
Periode I	1000 g $\frac{1}{2}$ Milch + Mehlsuppe	1,555	0,2679
Periode II	dasselbe mit 30 g Lebertran	0,9718	0,4009

Übereinstimmend hiermit fand Birk⁸⁾ in zwei von vier Fällen auf Phosphorlebertran eine Herabsetzung der N-Resorption um 4 und um 12% der N-Zufuhr. Im gleichen Sinne liegen nun die Verhältnisse noch in der Mehrzahl der von Orgler angeführten fünf Fälle, so daß, wenn man alles hier Angeführte zusammennimmt, an einem Einfluß der Fettdarreichung auf die N-Verluste im Kot kaum gezweifelt werden kann. Beeinträchtigen ja auch beim Hunde nach neueren Versuchen von Biernatzki⁶⁾ große Fettgaben die Eiweißausnutzung im Darne ganz bedeutend.

Ich glaube auf diese Tatsachen darum besonderes Gewicht legen zu sollen, weil gerade auf Grund der oben wiedergegebenen wohlfundierten Auffassung von Orgler die Möglichkeit naheliegt, daß der auf Fettzufuhr eintretende mehr oder weniger große Zuwachs an Kot-N nicht aus der Nahrung, sondern aus den durch das Fett in erhöhter Menge produzierten Darmsekreten stammt, wofür auch noch mancherlei weitere Anhaltspunkte vorliegen.

Ich will allerdings nicht unerwähnt lassen, daß auch die Möglichkeit einer tatsächlichen Resorptionsverschlechterung für den Nahrungs-N durch zugelegtes Fett experimentell begründet werden könnte. So hat Langstein auf Grund von Versuchen von Lempp⁸¹⁾ eine deutliche hemmende Wirkung des Kuhmilchfettes auf die Pepsinverdauung und kürzlich Julius Neumann¹⁰⁹⁾ eine Hemmung der Trypsinverdauung durch ölsaures Natron gezeigt. In beiden Fällen handelt es sich allerdings nur um Reagenzglasversuche, wie denn auch Neumann selbst die Annahme macht, daß im Darm des Säuglings der von ihm extra corpus konstatierten Fettwirkung auf die verschiedenste Art entgegenreguliert würde.

Was nun die Bedeutung des Fettes für den Mineralstoffwechsel betrifft, so soll die erwähnte Darstellung von L. F. Meyer hier als bekannt vorausgesetzt werden. Hinzuzufügen sind ihr vor allem interessante neuere Versuche dieses Autors⁹⁷⁾ selbst, durch die er mittels eigenartiger Versuchsanlage in zwei Fällen einen die Aschenretention und damit „die Organisation des angesetzten Stickstoffs fördernden Einfluß“ des Fettes gezeigt hat. Nachdem er die beiden Kinder durch Unterernährung in ungefähres Mineralstoffwechsel-Gleichgewicht gebracht hatte, bewirkte eine Caseinzulage zunächst N-Retention und mäßige Retention von Aschenbestandteilen. Fügte er nun eine Fettgabe hinzu, so steigerte sich bei fortschreitender N-Retention die Aschenretention in ungemein hohem Grade (in einem Falle um mehr als das Doppelte, nämlich von +531,0 auf +1160, im andern Falle

von $-6,4$ auf $+78,0$). Die Resorption erlitt allerdings bei der Fettzufuhr eine gewisse Verschlechterung, aber in ganz unbedeutendem Maße im Vergleich mit den großen Ausschlägen von Steinitz¹⁴⁷), Birk⁷) und Rothberg¹³¹) bei magendarmkranken Kindern. Übrigens kommt dem Kalk und der Phosphorsäure inmitten der mächtigen Retention der übrigen Aschenbestandteile eine Sonderstellung zu: Ihr Ansatz wird bei Zugabe von Casein und von Fett im Gegenteil allmählich geringer, im Falle B kommt es sogar zu negativer Bilanz:

Kalkbilanzen.

	Unterernährung	+ Casein	+ Fett	+ Fett
Fall A	158,5	114,0	74,4	—
Fall B	- 7,6	- 174,0	- 479	- 350,8

Bemerkenswert ist, daß die Resorption von CaO bei Fall A durch Fettzulage keine nennenswerte, bei Fall B dagegen eine erhebliche Verschlechterung erfährt:

Kalkresorption.

	Vor Fettzulage		Nach Fettzulage	
	Kot mg	Resorption %	Kot mg	Resorption %
Fall A	873,2	12,7	720,4	10,0
Fall B	1882,0	—	2187,0	—

Aus der Beschreibung von L. F. Meyer ist leider nicht zu sehen, ob etwa Kind B, ein Fall von exsudativer Diathese, wie man anzunehmen versucht ist, auf die Casein- und Fettzugabe allmählich mit einer Stuhlveränderung in der Richtung des typischen Seifenstuhles reagiert hat. Haben wir doch zu der Vermutung Grund genug, daß die kalkentziehende Wirkung der Fettzufuhr bis zu einem gewissen Grade an die Entstehung einer solchen Stuhlveränderung gebunden ist. Dies ergibt sich vor allem aus den im nächsten Abschnitt zu besprechenden Untersuchungen von W. Freund⁴²) über die parallele Beeinflussung der Stuhlbeschaffenheit und des Kalkseifengehaltes durch Kohlehydrate und Öl und den sie ergänzenden Beobachtungen von Birk⁸). Es ergeben sich aber für eine solche Vermutung noch weitere Anhaltspunkte aus der Inkonstanz der Resultate von Steinitz und von Rothberg bezüglich der Kalkentziehung durch Fett. Die Versuche des letzteren sind wegen der wechselnden Fett- und Kohlehydratmengen untereinander in dieser Hinsicht nicht gut vergleichbar. Immerhin erscheint bemerkenswert, daß in den Versuchen Metzke die Verschlechterung der CaO-Resorption bzw. -Retention trotz

Fettzugabe ausbleibt, wobei durch die Malzbeigabe dem Zustandekommen von Seifenstühlen vorgebeugt war, während in den beiden Vollmilchperioden mit den stärksten Kalkverlusten täglich nur ein heller, trockner bzw. etwa zwei helle breiige Stühle registriert sind. Im Gegensatz hierzu zeigten die Versuchskinder von Steinitz in den Sahneperioden durchweg eine stark vermehrte Peristaltik, etwa sieben dünn breiige, wenn auch nicht diarrhoische Stühle pro Tag und nie auch nur eine Andeutung von Seifenstuhl. Bei diesen Versuchen blieb aber neben den bedeutenden Verlusten an Alkalien die Kalkentziehung nahezu aus; im ersten Falle trat keine Veränderung der Bilanz ein, im dritten Falle wurde dieselbe sogar stark positiv und nur im zweiten Falle wurde sie in geringem Grade negativ.

Da nun die zugelegten Fettmengen bei Steinitz den höchsten von Rothberg verwendeten nicht nachstanden, so ist nach alledem in der Tat in Erwägung zu ziehen, ob das differente Resultat nicht durch die vorliegenden Unterschiede in der Stuhlbildung, speziell in der Peristaltik bedingt sein kann.

Dieser Gedankengang klärt uns aber vielleicht auch darüber auf, warum Steinitz¹⁴⁸) bei seinen Untersuchungen über die Fettdarreichung beim älteren Kinde in dem einen daraufhin untersuchten Falle einen erheblichen Rückgang der Kalkresorption, nämlich von 42,2 Proz. auf 29,1 Proz. gefunden hat; hier bestand nämlich, wie in allen jenen Versuchen, Neigung zu Obstipation mit typischen Seifenstühlen. Dafür vermißte Steinitz beim älteren Kinde die Alkalientziehung auf Fett und weist aus diesem Grunde dem Säugling eine Sonderstellung in dieser Hinsicht zu. Ich glaube vielmehr eine Art vikariierenden Verhaltens des Kalks und der Alkalien in allen diesen Befunden zu erblicken, derart, daß unter Umständen, die zum Seifenstuhl führen, der Kalkverlust, andernfalls der Alkaliverlust im Vordergrunde der Fettwirkung steht. Man müßte dann im ersteren Falle an eine Umsetzung primär gebildeter Alkali-seifen in Kalkseifen und zwar im Dickdarm, dem Orte der Kalkausscheidung denken, was auch mit allem, was wir aus der Klinik über die Entstehung von Seifenstuhl wissen, wohl zu vereinen wäre; in chemischer Beziehung sei an die Fähigkeit der Alkaliseifen, Kalk- und Magnesiumsalze auszufällen erinnert. (Vgl. oben S. 155 die Ausführungen von Röhmann.) Entscheidende Untersuchungen über diese naheliegenden Möglichkeiten liegen zurzeit noch nicht vor.

Im Anschluß an die Wirkung des Fettes auf den Mineralstoffwechsel soll noch auf eine Erscheinung hingewiesen werden, die sich bei der überwiegenden Mehrzahl aller Fettzulageversuche ergibt, deren Versuchsanordnung rein genug ist, um anderweitige Faktoren zurücktreten zu lassen. Es handelt sich um einen Einfluß im Sinne eines Rückganges der Urinmenge, der meines Wissens bisher nur von seiten Steinitz's¹⁴⁸) einige Beachtung gefunden hat. Sehr deutlich tritt dieses Moment in den meisten Versuchen von Steinitz, soweit die betreffenden Zahlen mitgeteilt sind, hervor, sowie in den Versuchen von Freund.

	Harnwasser %	
	Vorperiode	Fettperiode
A. Säuglinge		
Steinitz ¹⁴⁷), Versuch I	46,0	41,6
Freund ⁴⁰), " I	36,0	31,6
" II	37,3	31,49
" III	35,6	16,6
B. Ältere Kinder		
Steinitz ¹⁴⁸), Versuch II	49,6	18,5
" III	54,5	38,6
" IV	68,3	55,6

Hierzu ist noch zu bemerken, daß stärkere Wasserausscheidung durch den Darm hier zur Erklärung der teilweise sehr beträchtlichen Harnverminderung nirgends in Frage kommt. Vielmehr dürften zwei Momente in Betracht zu ziehen sein. Einmal die nach L. F. Meyer unter gewissen Umständen vorkommende Salzretention trotz verschlechterter Resorptionsverhältnisse, ferner die Minderausscheidung von Harnstoff infolge vermehrten N-Verlustes durch den Kot (vgl. oben). Es liegt in der Natur dieser beiden Faktoren, daß sie nicht unter allen Umständen gleich wirksam sind, so daß auch die nicht vollkommene Konstanz der Harnmengenverminderung auf Fettzulage verständlich erscheint.

V. Der Einfluß anderer Nahrungsstoffe auf den Fettstoffwechsel.

Es handelt sich in diesem Abschnitt im wesentlichen um Einwirkung der verschiedenen Nahrungsstoffe auf das Schicksal des Fettes im Magendarmtraktus; die bedeutsamen Beziehungen zwischen Kohlehydraten und Fett im intermediären Stoffwechsel sind oben bereits berührt worden.

Was nun zunächst die Wirkung des Caseins auf die Fettverdauung bzw. -ausscheidung betrifft, so ist meines Wissens in der Stoffwechsellehre des Säuglings hiervon noch nicht die Rede gewesen. Ich will nun hier die Aufmerksamkeit darauf lenken, daß in der Tat ein derartiger Einfluß und zwar im Sinne einer vermehrten Seifenbildung im Darm vorliegt, wenn ich dafür einstweilen auch nur einen indirekten Beweis erbringen kann.

Einmal führt Caseinzulage — bei Abwesenheit stärkerer, entzündlicher oder katarrhalischer Darmerscheinungen — in der Regel zum Auftreten von mehr oder weniger ausgesprochenen Seifenstühlen. Dies lehrt allein schon die alltägliche klinische Erfahrung. Gibt man zur Brusternährung auch nur eine Buttermilchmahlzeit hinzu, so verwandeln sich die charakteristischen Brustmilchstühle, gleichviel welchen Typus, in trockenere, geformtere oder gar feste Entleerungen von hellerer Farbe und allmählich auftretendem Fäulnisgeruch, in denen die Bilirubinreaktion der Urobilinreaktion, die saure Reaktion der neutralen oder gar alkalischen weicht. Diese Veränderung tritt mit verschiedener

Schnelligkeit und in verschiedenem Ausmaße, aber stets in gleicher Richtung ein. In besonderen Fällen oder eventuell auch bei reichlicherer Buttermilchzugabe kann es zu typischem grauen festen Stuhl kommen. Daß die geschilderten Veränderungen durch das zugeführte Eiweiß bedingt sind, ergibt sich erstens aus der Überlegung, daß bei der Buttermilchzugabe eigentlich nur dieses in Frage kommt; denn die Mehlmenge ist verschwindend und die Zuckerdosis würde höchstens im entgegengesetzten Sinne wirken (s. unten). Zweitens aber kann man durch alleinige Zugabe von Casein, z. B. in Form von Nutrose, die gleiche Veränderung hervorrufen.

Beobachtungen dieser Art sind schon früher mitgeteilt worden. So schreibt Moll (Arch. f. Kdch.⁴²) der Zugabe von Buttermilch einen — aus jener Stuhlveränderung erschlossenen — günstigen Einfluß auf die Fettverdauung zu, und Raczynski¹¹⁹) beobachtete bei Zugabe von Nutrose einen deutlichen Einfluß auf die „saure Dyspepsie der Brustkinder“, der sich anscheinend mit den hier angeführten Stuhlveränderungen vollkommen deckt.

Nimmt man noch hinzu, daß auch bei der Kuhmilchernährung die Zugabe von Buttermilch oder Magermilch einen ausgesprochenen Einfluß im Sinne jener Stuhlbeschaffenheit besitzt, die durch vielfache Untersuchungen, neuerdings wieder von Hecht⁵⁵), als durch einen großen Seifengehalt bedingt angesehen werden muß, so können wir kaum zweifeln, daß das Kuhmilchcasein die Seifenbildung begünstigt. Auch die klinischen Beobachtungen von Finkelstein³⁵) über Caseinzulage stehen hiermit im Einklange, da auch die „homogenen pastenartigen“ Entleerungen bei Magermilch sich durch mehrfache Untersuchungen als echte Seifenstühle herausgestellt haben.

Als weiteres Indicium für die hier vertretene Wirkung des Caseins im Säuglingsdarm tritt aber die wichtige und sonst nicht leicht erklärbare Beobachtung von L. F. Meyer⁹⁷) hinzu, wonach die Caseinzulage, genau wie die Fettzufuhr, zu einer Mehrausscheidung von Alkalien und Kalk durch den Darm führt. Nach meinen Ausführungen dürfte dies aller Wahrscheinlichkeit nach nicht anders zu deuten sein, als daß auch unter dem Einfluß der Eiweißdarreichung eine vermehrte Seifenbildung zustande kommt, durch die jene Basen dem Körper entzogen werden. Wie dieser Vorgang sich im einzelnen abspielt, wird klar zutage treten, wenn wir die Wirkung der Kohlehydrate und verschiedener Öle auf die Fettbindung im Darne geprüft haben werden, wozu wir nunmehr übergehen wollen.

Untersuchungen hierüber sind von Freund^{41, 42}) angestellt worden; es handelte sich dabei um zwei Kinder, die bei fortgesetzt gleicher täglicher Gabe von Kuhmilchfett in Form von Halbmilch nacheinander in fünf Versuchsperioden Zusätze von Mehl, Saccharinwasser, Milchsucker, (Mehl und) Sesamöl, (Mehl und) Malzsuppenextrakt erhielten. Das Ergebnis dieser Versuchsanlage war, daß während der beiden ersten Perioden ausgesprochener grauer alkalischer Seifenstuhl von harter Konsistenz bestand, während von der dritten Periode an breiige, ge-

färbte, saure Stuhlentleerungen auftraten. Dementsprechend nahm der Gehalt des Kotfettes an unlöslichen Seifen allmählich immer mehr und mehr ab, während sich übrigens die Resorptionsgröße des Fettes durchgehend auf annähernd gleicher, ziemlich guter Höhe hielt (s. die Tabelle).

	Tägliche		Davon unlösliche Seifen %	Resorption %
	Fett-zufuhr	Fett-ausscheidung		
Fall A.				
I. Mehl	14,39	0,4790	46,7	96,7
II. Wasser	15,19	0,4222	42,1	97,2
III. Milchzucker	13,74	0,6817	13,8	95,0
IV. Öl	28,12	1,0431	7,9	96,3
V. Malz	15,23	0,9404	5,9	93,8
Fall B.				
I. Mehl	12,64	0,8116	57,0	93,6
II. Wasser	13,28	0,5004	47,6	96,2
III. Milchzucker	12,06	0,6162	25,5	94,9
IV. Öl	28,54	1,5250	6,2	94,7
V. Malz	14,47	1,7180	5,0	88,1

Wenn wir nun angesichts dieser beiden gut übereinstimmenden Skalen, denen wir am unteren Ende noch die Brusternährung mit ihren minimalen Stuhlseifenzahlen anfügen könnten, die Frage nach der Ursache des Zustandekommens der jeweiligen Fettverteilung stellen, so glaube ich nicht, daß man sich die Antwort darauf anders als folgendermaßen zurechtlegen kann: Die Seifenbildung steht unter der Herrschaft der alkalischen Reaktion. Nur wenn die letztere gesichert ist, können größere Teile der Fettsäuren als Seifen zur Ausscheidung gelangen. Sie bleibt es aber nur, solange nicht durch Zuführung gärunsfähigen Materials die Gärungserreger und ihr Werk, die Säurebildung, allzu sehr begünstigt werden; alsdann schränkt sich die Seifenausscheidung allmählich immer mehr und mehr ein. Auf der andern Seite aber wirken natürlich alle Momente, die die Darmfäulnis, den Antagonisten der Gärungsprozesse, begünstigen, im Sinne der Verminderung der sauren Reaktion, also im Sinne einer vermehrten Seifenbildung. Nach den klassischen Untersuchungen der Baumannschen Schule sind dies aber vor allem die Darmsekrete, und durch die gesamte Klinik des Säuglingsalters läßt sich der Gesichtspunkt verfolgen, daß überall da, wo Anhaltspunkte für ein stärkeres Aufgebot von Darmsekretion bestehen, das Auftreten von Seifenstühlen beobachtet wird. So erklärt es sich denn auch, daß Eiweiß infolge seiner Eigenschaft als Provokator bedeutender Massen von alkalischem Darmsekret imstande ist, bestehenden Gärungsprozessen durch Begünstigung der Fäulnis entgegen zu wirken und so in der Richtung einer Verminderung der sauren Reaktion und einer Vermehrung der Seifenbildung, damit aber schließlich auch einer Basenentziehung, zu wirken. Auf diese Weise verstehen wir auch, warum das Mehl in mäßigen Mengen verabreicht, die Seifenbildung be-

günstigt. (Vgl. auch in diesem Zusammenhange bei Rothberg¹⁵¹) die Kalkentziehung unter dem Einfluß von Kohlehydraten.)

So erklärt es sich aber auf der andern Seite, daß die Zucker, Milchzucker und Maltose, sowie die einseitige Mehrzufuhr von Fett, alles Einflüsse, die der sauren Zersetzung des Darminhalts Vorschub leisten, die Seifenbildung mehr oder weniger verhindern.

Indessen ist, wenn wir die Mehrzufuhr von Fett in Gestalt von Öl eintreten lassen, noch an einen spezifischen, außerhalb des Rahmens der bakteriellen Zersetzungen im Darne liegenden Modus zu erinnern, durch den die Ölsäure imstande ist, den relativen Seifengehalt des Stuhles zu verringern. Von Pflüger¹¹⁶) ist festgestellt, daß die Ölsäure der Verseifung durch Galle einen bedeutenden Widerstand entgegensetzt, dessen Bedeutung bekanntlich darin liegt, daß die freie Ölsäure das Lösungs- und Verseifungsvermögen der Galle gegenüber den festen Fettsäuren ganz bedeutend zu steigern imstande ist. Es wird sich also im Falle einer Ölzulage schon aus diesem Grunde relativ mehr freie Ölsäure dem Kotfett beimischen müssen, als z. B. im Falle einer Zulage von Butterfett. Wir haben ja auch oben aus den Angaben von Knöpfelmacher und Hecht gesehen, daß sich die Ölsäure an den Stuhlseifen des Säuglings in geringerem Maße beteiligt. Ölverabreichung dürfte daher stets im Sinne einer vermehrten Anwesenheit freier Fettsäure im Darm, auf diese Weise schließlich auch fäulniswidrig wirken.

Ein Umstand, welcher bei bestehender saurer Gärung der Entstehung von Seifenstühlen mit entgegenwirkt, und welcher, wie Hecht⁵⁵) gezeigt hat, nicht nur unter besonderen alimentären Einflüssen, sondern auch als selbständiges pathologisches Moment auftreten kann, ist die vermehrte Peristaltik. Sie wirkt aber auch stets der Darmfäulnis entgegen, wie sich schon aus den Untersuchungen über die Urobilinbildung von Schikora¹³⁸) ableiten ließ. *)

Was die Rolle des Öles bei der Verhinderung des Entstehens von Seifenstühlen betrifft, so haben neuere Untersuchungen von Birk⁸) auch für den Leberthran dieses Verhalten bestätigt. Doch zeigte sich dabei ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den zwei gesunden und den zwei rachitischen Kindern, auf den der Verfasser allerdings nicht besonders hingewiesen hat; nur bei den letzteren verminderte sich, wie in den Ölversuchen von Freund, auch die absolute Seifenfettmenge im Stuhl, während dieselbe bei den beiden gesunden Kindern unverändert blieb, so daß hier nur die hinzutretenden Fettsäuren des Lebertrans das Prozentverhältnis beeinflussten.

Infolge der auf solche Art sichergestellten Beeinflußbarkeit der

*) In tatsächlicher Beziehung bieten übrigens diese Untersuchungen Hechts nichts, was mit der von Freund gegebenen Erklärung über die Entstehungsbedingungen des Seifenstuhles nicht im Einklang stünde. Befremden muß nur die Auffassung Hechts, als ob im Stuhle auftretende Schleimbeimengungen ein Maßstab für die Größe der Darmsekretion wären. In unserem Zusammenhang ist klar, daß mit dieser kurzen Bezeichnung das gesamte sich in den Darm ergießende Sekret gemeint ist.

Seifenverteilung im Stuhl durch Zucker- und durch Ölzulage mußte es natürlich von Interesse sein, in diesem Zusammenhange auch den Folgen dieser Einflüsse auf die Alkalien und die alkalischen Erden nachzuforschen. Im Anschluß an die oben in der Tabelle aufgeführten Fälle A und B hat Freund in den Perioden I, IV und V die Bestimmung des Kalkstoffwechsels vorgenommen. Die Ergebnisse der Kalkbilanz sind hier mit denen der Seifenverteilung zusammengestellt (noch nicht publiziert).

	Seifenprozent	Kalkbilanz
Fall A.		
I. Mehl	46,7	+ 0,2227
IV. Öl	7,9	+ 0,1694
V. Malz	5,9	+ 0,2046
Fall B.		
I. Mehl	57,0	+ 0,0313
IV. Öl	6,2	+ 0,2545
V. Malz	5,0	+ 0,3206

Man erkennt sofort das umgekehrte Verhalten der Kalkbilanz und der Seifenbilanz im Falle B, während im Falle A die Kalkbilanz sich durchweg annähernd gleichbleibt. Dieser Unterschied dürfte sich mit Hilfe der neueren Untersuchungen von Birk aufklären lassen, der gleichfalls bei zweien seiner vier Fälle die Abhängigkeit der Kalkbilanz von der Seifenverteilung vermißte. Dieses waren aber die beiden gesunden Kinder, während sich bei den zwei Rachitikern die Kalkbilanz mit der Verringerung des Seifenfettes hob. Bei dem Fall B von Freund entwickelte sich in der Tat später eine erhebliche Rachitis, während der Fall A, ein Atrophiker von acht Monaten, nur geringfügige rachitische Erscheinungen zeigte.

Aus dem Falle B dürfte sich im übrigen mit der nötigen Reserve der Schluß herleiten lassen, daß nicht nur das Öl oder der Lebertran an und für sich, sondern auch ein anderer die Seifenbildung herabsetzender Faktor (hier das Malzpräparat) zur Hebung der Kalkbilanz geeignet ist.

Bei dieser Gelegenheit sei noch darauf hingewiesen, daß in den Versuchen, wo Malz zur Verwendung kam (Freund, Birk, Rothberg, Hecht) und zu sauren relativ seifenarmen Stühlen führte, ein gewisser Teil der Kofettsäuren möglicherweise aus dem Malzextrakt und nicht aus dem Nahrungsfett stammt. Es ist entschieden auffallend, wie ungünstig sich in diesen Versuchen in der Regel die Fettresorption gestaltet. Ist aber die Gesamtfettausscheidung in der Tat hier zu groß gefunden, dann ergäbe sich infolgedessen die Seifenprozentzahl in diesen Versuchen als etwas zu klein.

Schließlich wäre auf Grund der vorliegenden Versuche mit Öl und mit Lebertran noch die Frage zu prüfen, ob bei Zufuhr oleinreichen Fettgemisches sich die Gesamtfettresorption günstiger gestaltet, wie es nach den obenerwähnten Untersuchungen Pflügers möglich erscheint

und tatsächlich von Wells¹⁶⁶) auf Grund von Versuchen mit Lebertran (rein, oder in noch höherem Grade, wenn in Form von Scotts Emulsion verabreicht) berichtet worden ist. Auch Hecht⁵³) mißt dem Lebertran einen Einfluß auf die Fettresorption bei. Ich lasse hier die vorliegenden Fettbilanzen von W. Freund und von Birk folgen, in denen eine gesetzmäßige Wirkung der Oleinzulage jedenfalls nicht zutage tritt.

	Fettverlust in Proz. des Nahrungsfettes	
	ohne Zusatz	mit Öl bzw. Lebertran
Freund: Fall A	3,3	3,7
„ „ B	6,4	5,4
Birk: Fall I	7,7	8,7
„ „ II	8,1	4,5
„ „ III	14,53	18,2
„ „ IV	18,29	12,5

Anhang: Die Bedeutung des Fettstoffwechsels unter klinischen Gesichtspunkten.

Im Vorstehenden wurde versucht, ein Bild von dem Stande unserer Kenntnisse über den Fettstoffwechsel des Kindes zu entwerfen, ohne Rücksicht darauf, wie weit die einzelnen uns bekannt gewordenen Tatsachen bisher Bedeutung für die Klinik gewonnen haben. Der Zweck dieses Anhangs ist es nun, den der klinischen Pathologie des frühen Kindesalters fernerstehenden Leser auf gewisse Krankheitsbilder, Symptomenkomplexe, konstitutionelle Eigentümlichkeiten und dergleichen kurz hinzuweisen, wo derartige Beziehungen entweder nachweislich vorliegen oder wenigstens begründetermaßen auf klinische Beobachtungen hin vermutet werden dürfen. Ein näheres Eingehen auf klinische Fragen soll hier naturgemäß vermieden, die in Rede stehenden klinischen Begriffe vielmehr nur in soweit kurz erläutert werden, als sie den Wegweiser zu jenen Hypothesen bilden, die für die Lehre vom Fettstoffwechsel bisher bereits fruchtbar gewesen und auch demnächst noch heuristisch zu wirken berufen sind. Den Pädiater mag die Aufzählung daran erinnern, daß die ihm für die Wertung des Fettes als Nahrungstoff geläufigsten klinischen Gesichtspunkte bisher noch vielfach des Zusammenhanges mit der eigentlichen Stoffwechsellehre durchaus entbehren.

a) Milchnährschaden, Dekomposition, Intoxikation.

Das klinische Bild des Milchnährschadens, so wie Czerny und Keller²³) es gezeichnet haben, stellt sich uns als das des Fettnährschadens dar, für dessen Verständnis in theoretischer Beziehung uns die nachgewiesenen bedeutsamen Rückwirkungen des Nahrungsfettes auf den Salzstoffwechsel zur Verfügung stehen.

Nach unseren obigen Darlegungen (Kap. V) muß nun in Betracht gezogen werden, daß eine ähnliche, wenn auch nicht so hochgradige

Entziehung von Salzen auch unter der Herrschaft anderer Nahrungsstoffe zustande kommen kann. Sehen wir nun aber in diesem Vorgange eine der für des Entstehen des klinischen Krankheitsbildes „Milchnährschaden“ ausschlaggebenden Ursachen, so stellt sich die Bezeichnung „Fettnährschaden“ als ein zu enger Begriff heraus. Aber auch der Name „Milchnährschaden“ würde angesichts der mindestens unterstützenden Rolle des Mehls beim Zustandekommen der Salzentziehung der Ätiologie der Krankheit nicht vollkommen gerecht werden.

Da hier indessen unsere Einblicke in die Stoffwechselvorgänge vorläufig noch recht flüchtige sind und viele Fragen noch der Klärung harren, so braucht uns einstweilen die klinische Terminologie nicht allzusehr zu beschäftigen. Immerhin verdient Beachtung, daß Finkelstein, um in ätiologischer Beziehung nichts zu präjudizieren, es vorgezogen hat, jenes allerdings in erster Reihe auch von ihm als chronische Fettschädigung gedeutete Krankheitsbild mit dem indifferenten Namen Dekomposition zu belegen, eben darum, weil er vom klinischen Standpunkte aus andere Nahrungsstoffe an der Entstehung desselben für mitbeteiligt hält.

Man sieht also hier chemische und klinische Forschung gleichgerichtete Wege einschlagen.

Die akut schädigende toxische Wirkung des Fettes bei den verschiedensten Erkrankungen des Säuglingsalters ist ein geläufiger klinischer Begriff, für dessen stoffwechselchemische Grundlage bisher nur wenige Anhaltspunkte, keinerlei gesicherte Tatsachen vorliegen. Die Beziehungen des Fettes zur Acidose sind jedenfalls hier nur mit großer Reserve zu verwerten (vergl. oben S. 172). Neuerdings hat Finkelstein die Rolle des Fettes bei Intoxikationszuständen als lediglich vorbereitende hingestellt; nach ihm wirkt das Fett nur scheinbar toxisch, während es in Wirklichkeit nur die bereits geschädigte Zuckertoleranz akut weiter herabsetzt, so daß es zur Zuckervergiftung kommt. Dies ist ein Sonderfall eines von Finkelstein³⁵⁾ folgendermaßen formulierten Gesetzes: „Im Stoffwechsel des ernährungsgestörten Kindes übt das Fett einen schädigenden Einfluß auf die zuckerassimilierenden Funktionen aus.“

Es sei daran erinnert, daß es sich hierbei nur um die Deutung klinischer Beobachtungen handelt, und daß uns der Einblick in die hier in Frage kommenden Stoffwechselvorgänge noch verschlossen ist.

b) Exsudative Diathese.

Die Konstitutionsanomalie der exsudativen Diathese (Czerny^{18—22)} weist nach der Darstellung des Begründers dieses klinischen Begriffes mehrfache Beziehungen zum Fettstoffwechsel auf. Sowohl die Eigentümlichkeit des einen hier vertretenen Typus von Neugeborenen, bei Brusternährung, also fettreichem Regime, schlecht zu gedeihen, als auch die entgegengesetzte Eigenart einer zweiten Gruppe von Kindern, auch bei relativ mäßiger Ernährung einen für die klinische Betrachtung krankhaft starken Fettansatz zu zeigen, wird von Czerny mit dem

Hinweis auf eine pathologische Beschaffenheit des Fettstoffwechsels erklärt.

Ferner hat Czerny¹⁸⁾ auf die Beziehungen der Fettzufuhr zu dem Verlauf der bei exsudativer Diathese auftretenden Hauterscheinungen aufmerksam gemacht, welche letztere bei fettreicher Nahrung sich verschlimmern, durch fettarme Diät dagegen günstig beeinflußt werden.

Ein Zusammenhang des Krankheitsbildes mit dem Fettstoffwechsel schien auch in dem Sinne zu bestehen, daß die Träger desselben im Säuglingsalter eine außerordentliche Neigung zum Auftreten von Seifenstühlen aufwiesen.

Für die angeführten auf klinische Beobachtung aufgebauten Wahrscheinlichkeiten ist bisher die Brücke zu bestimmten Tatsachen der Stoffwechsellehre noch nicht geschlagen. Untersuchungen von Hüssy über die Ausscheidung der Acetonkörper (siehe oben Kap. III) haben keine sicheren Anhaltspunkte für Anomalien im Fettabbau ergeben.

Was das Auftreten von Seifenstühlen betrifft, so gestattet auch dieses wenigstens auf eine primäre Störung im Fettstoffwechsel keinen näheren Schluß (vergl. oben Kap. V). Möglichenfalls werden die von Finkelstein³⁶⁾ klinisch und von L. F. Meyer¹⁰⁰⁾ experimentell geprüften Beziehungen des Mineralstoffwechsels zur exsudativen Diathese zur Aufklärung einer vielleicht nur mittelbaren Rolle des Fettes beitragen, woran bei den nahen Beziehungen zwischen Fett und Salzen immerhin gedacht werden muß.

c) **Obesitas, Bradytrophie, Myxödem.**

Eine nicht ganz selten im Kindesalter beobachtete Anomalie ist die ausgesprochene Fettleibigkeit. Bekanntlich sind auch in der Pathologie des Erwachsenen die Akten darüber noch nicht geschlossen, ob es eine echte, „endogene“, auf einer Verlangsamung des Stoffwechsels beruhende Obesitas überhaupt gibt (v. Noorden¹¹⁰⁾); immerhin hat kürzlich Rosenfeld¹³⁰⁾ über Fälle berichtet, bei denen kaum eine andere Deutung möglich ist. Für das Kindesalter haben die Untersuchungen von Rubner¹³³⁾ und Orgler¹¹³⁾ hierfür jedenfalls keinen Anhaltspunkt ergeben, so daß wir eine exakte Grundlage für eine andere als „exogene“ Entstehung der kindlichen Fettsucht nicht besitzen.

Immerhin ist mangels sonstiger daraufhin gerichteter Untersuchungen die Möglichkeit einer echten Bradytrophie nicht abzuweisen; in klinischer Beziehung spricht gewiß manches dafür*). Hier sei noch erwähnt, daß vor längerer Zeit Nencki und Sieber¹⁰⁷⁾ bei einem Fall von Pseudohypertrophia muscularis mittels der von ihnen angegebenen Benzol-

*) Anmerkung bei der Korrektur: In einer soeben in der Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 5, 3. Heft, 6. Jan. 1909 erschienenen Arbeit: „Der Stoff- und Energieumsatz beim infantilen Myxödem und bei Adipositas universalis etc.“ hat G. v. Bergmann diese Fragen auf breiter Grundlage erörtert und durch Respirationsstoffwechselversuche das Vorkommen einer echten Verlangsamung des Stoffwechsels im Kindesalter als grundsätzlich möglich bewiesen.

methode eine Herabsetzung des Oxydationsvermögens gegenüber Benzol gefunden haben und durch Analogieschluß die Fettablagerungen in der Muskulatur erklären wollten. Ich habe sonstige Angaben hierüber in der Literatur nicht finden können.

Ferner hat Czerny²¹⁾ für das Myxödem, wie auch für den sogen. pastösen Habitus, im Anschluß an seine Theorien über das Wesen der exsudativen Diathese die Annahme einer pathologischen Fettbildung gemacht. Es sei hier nur auf die betreffende Mitteilung hingewiesen.

d) Fett und Immunität.

Zum Schlusse sollen hier noch die Forschungen R. Weigerts Erwähnung finden, durch welche wir — zunächst für den Tierkörper — wichtige Beziehungen zwischen der Ernährung einerseits und der Zusammensetzung des Körpers und seiner Widerstandskraft gegenüber der Infektion auf der andern Seite kennen gelernt haben. Weigert¹⁶³⁾ konnte zeigen, daß durch fettreiche Ernährung der Gehalt des Tierkörpers an (fettfreier) Trockensubstanz gesteigert, durch fettarme kohlehydratreiche Ernährung dagegen verringert wird. Damit war der Beweis erbracht, daß es im Tierversuche gelingt, durch differente Ernährung Tiere von differenter chemischer Zusammensetzung heranzuzüchten. Wurde nunmehr eine Anzahl von Schweinen, unter denen die eine Hälfte unter Fettmast, die andere unter Kohlehydratmast stand, mit Tuberkulose infiziert, so zeigte bei den ersteren die Krankheit einen ungleich milderen Verlauf als bei den letzteren. Es ist auf diese Weise zum ersten Male gelungen, durch ein bestimmtes Ernährungsregime einen Einfluß auf die Empfänglichkeit des Säugetierkörpers zu erzielen.¹⁶⁴⁾

Ob nun mittels fettreicher Ernährung auch beim Menschen, speziell beim Kinde, im Sinne einer Steigerung des Schutzes gegenüber der Tuberkulose eingewirkt werden kann, bleibt einstweilen eine offene Frage. Weigert ist auf die hier in Betracht kommenden Möglichkeiten nur mit größter Zurückhaltung eingegangen.

Stellung dazu genommen — und zwar im ablehnenden Sinne — hat meines Wissens bisher nur Engel (Monatsschr. f. Kdhk. 7. S. 28) auf Grund klinischer Beobachtungen an tuberkulösen Säuglingen, bei denen er jeden Einfluß fettreicher oder kohlehydratreicher Ernährung auf den Verlauf der Tuberkulose in Abrede stellt und den langsameren Verlauf der Krankheit bei Brustkindern nicht auf den Fettreichtum, sondern auf andere Eigenschaften der natürlichen Ernährung zurückgeführt wissen will.

VII. Die Anämien im Kindesalter.

Von

Hermann Flesch-Budapest.

Literatur.

1. Allaria, Hämatologische Untersuchungen bei Purpura. *Rivista die Clinica Pediatrica* 1903. Nr. 10. Ref. *Arch. f. Kinderheilk.* **39.** 1904. S. 210.
2. Alt und Weiß, Anaemia pseudoleucaemica infantum. *Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft* 1892. S. 433.
3. Arneth, Diagnose und Therapie der Anämien. Würzburg 1907.
4. — Hämatologischer Befund zu W. v. Leube: Über einen Fall rapid verlaufender schwerer Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Beschaffenheit des Blutes. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **69.** 1901. S. 331.
5. Arnheim, Über den Hämoglobingehalt des Blutes in einigen vorzugsweise exanthematischen Krankheiten der Kinder. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **13.** 1879. S. 303.
6. Arslan, Anémie des mineurs (ankylostome) chez les enfants. *Rev. mensuelle des mal. de l'enf.* 1892. S. 555.
7. Askanazy, Der Peitschenwurm ein blutsaugender Parasit. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **57.** 1896. S. 104.
8. — Über die Botriocephalusanämie und die prognostische Bedeutung der Megaloblasten im anämischen Blute. *Zeitschr. f. klin. Med.* **27.** 1895. S. 492.
9. Audéoud, *Maladies du sang.* Grancher-Comby: *Traité des maladies de l'enfance.* Deuxième édition. Paris 1904. **1.** S. 828.
10. — Note sur l'anémie pseudoleucémique du premier âge. *Rev. méd. de la Suisse romande.* **14.** 1894. S. 507.
11. Baginsky, Fünf Fälle pseudoleukämischer Erkrankung. *Arch. f. Kinderheilk.* **13.** 1891. S. 304.
12. — Ein Fall von perniziöser Anämie. *Berliner klin. Wochenschr.* 1894. S. 251.
13. Bahrtdt, Über die Unmöglichkeit, eine Bantische Krankheit in ihrem ersten, dem am längsten dauernden Stadium zu diagnostizieren. *Münchener med. Wochenschr.* 1903. S. 924.
14. Banti, Splenomegalie mit Lebercirrhose. *Ziegler's Beitr.* **24.** 1898. S. 21.
15. Bayer, Über die Zahlenverhältnisse der roten und weißen Blutzellen im Blute von Neugeborenen und Säuglingen. *Inaug.-Diss.* Bern 1881.
16. Becker, Hämatologische Untersuchungen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1900. S. 558.
17. — Ein Beitrag zur Lehre von den Lymphomen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1901. S. 726.
18. Benjamin, Das Blut bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge. *Versammlung deutscher Naturforscher in Köln* 1908. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908. S. 1875.
19. — und Sluka, Zur Leukämie im Kindesalter. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **65.** 1907. *Ergänzungsheft.* S. 253.

20. Bethe, Beiträge zur Kenntnis der Zahl und Massenverhältnis der roten Blutkörperchen. Inaug.-Diss. Straßburg 1891.
21. Biffi et Galli, Recherches sur le sang et sur les urines des nouveau-nés et des nourrissons. Journ. de physiol. et de path. gén. 1907. S. 721.
22. Birch-Hirschfeld, Hodgkinsche Krankheit. In Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten. 3. 1. 1878. S. 339.
23. Bloch und Hirschfeld, Über die weißen Blutkörperchen im Blute und Knochenmarke bei der Biermerschen progress. Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1901. S. 1014.
24. Borissowa, Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit. Virch. Arch. 172. 1903. S. 108.
25. Bunge, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 2. Leipzig 1901. S. 119.
26. Caporali e Orsi, Blutuntersuchungen in einem Falle von Anaemia splenica vor und nach der Splenektomie. Giornale intern. delle sc. med. 1903. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 39. 1904. S. 189.
27. Carstanjen, Wie verhalten sich die prozentischen Verhältnisse der verschiedenen Formen der weißen Blutkörperchen beim Menschen unter normalen Umständen. Jahrb. f. Kinderheilk. 52. 1900. S. 215.
28. Chiari, Über Morbus Banti. Prager med. Wochenschr. 1902.
29. Cima, Contribuzione allo studio delle alterazioni istologiche della milza nell'anemia splenica infettiva dei bambini. La Pediatria. 10. 1902. Oktober. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 39. 1904. S. 187.
30. — Morfologia e patologia del sangue di bambini ereditosi-filici. Le Pediatria 1898. Nr. 12. Ref. Schmidts Jahrb. 270. 1901. S. 232.
31. Cozzolino, Sul reperto del sangue in un caso di anemia pseudoleucemica infantum. Policlinico 1903. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 39. 1904. S. 191.
32. Courcoux et Ribadeau-Dumas, L'anémie infantile pseudoleucémique. Soc. de Biol. 1904. Ref. Fol. Haematol. 1905. S. 300.
33. Demme, Das Zahlenverhältnis der roten und weißen Blutkörperchen im Säuglingsalter. Jahresbericht d. Jennerschen Kinderspitales. Bern 1881.
34. — 28. Bericht über die Tätigkeit des Jennerschen Kinderspitales. Bern 1890. S. 31.
35. Dirksen, Über schwere Anämie durch Taenia solium. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 706.
36. Dominici, Compt. rend. de la soc. biol. 1900. Nr 34.
37. — Arch. exp. de méd. 1901. S. 13.
38. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. Nothnagels Spez. Path. u. Therap. 8. Wien 1898.
39. — — Die Anämien. Deutsche Klinik. 3. Berlin, Wien 1903. S. 81.
40. Engel, C. S., Blutbefund bei einem Kinde mit pseudoperniziöser Anämie vor und nach der Behandlung mit Arsenik. Virch. Arch. 135. 1894. S. 369.
41. Erdmann, Beiträge zur Kenntnis der kongenitalen Syphilis der Leber. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 74. 1902. S. 458.
42. Escherich, Über perniziöse Anämie im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1892. S. 193.
43. D'Espine et Jeanneret, Anémie pseudoleucémique infantile chez deux jumeaux rachitiques. Arch. de méd. des enfants. 10. 1907. S. 641.
44. — und Picot, Ein Beitrag zur Lehre von der perniziösen Anämie bei Kindern. Rev. de Méd. 1890. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 15. 1893. S. 389.
45. Esser, Blut- und Knochenmarksveränderungen bei Ernährungsschäden. Versammlung deutscher Naturforscher in Köln 1908. Deutsche med. Wochenschrift 1908. S. 1915.
46. Felsenthal, Anaemia pseudoleucaemica infantum in Hämatologische Mitteilungen. Arch. f. Kinderheilk. 15. 1893. S. 78.
47. Fischl, Zur Histologie des kindlichen Blutes. Zeitschr. f. Heilk. 13. 1892. S. 277.
48. — Über Anaemia infantum pseudoleuc. Prager med. Wochenschr. 1894. S. 3.
49. — Über die Anämien im frühen Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 49. 1899. S. 26.

50. Fleisch und Schoßberger, Zur Frage der Anaemia infantum pseudoleuc. Arch. f. Kinderheilk. **43**. 1906. S. 294.
51. — — Leukämische Blutveränderung bei Lues congenita und Sepsis. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1090.
52. Fowler, Splenic Anaemia of Infants. Brit. med. Journ. 1902. **2**. S. 694.
53. Förster, Anämie. Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten. **3**, 1. 1878. S. 181.
54. Frese, Über schwere Anämie bei metastatischer Knochencarcinose und über eine „myeloide Umwandlung“ der Milz. Deutsches Arch. f. klin. Med. **68**. 1900. S. 387.
55. Friedeldij, Anaemia perniciosa bei einem Kinde. Nederl. Tijdschrift for Geneeskunde. Nr. 15. Okt. 1895. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **43**. 1896. S. 288.
56. Furrer, Beiträge zur Kenntnis der Anaemia pseudoleucaemia infantum (Jaksch-Hayem). Inaug.-Diss. Zürich 1907.
57. Geißler und Japha, Anämie mit lymphämischem Blutbild. **52**. 1900. S. 572.
58. — — Beitrag zu den Anämien junger Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. **53**. 1901. S. 629.
59. Glockner, Zur Kasuistik der Anaemia splenica (Anaemia pseudol. inf.). Inaug.-Diss. München 1895.
60. Graetz, Myeloische Herde in Leber, Milz und Nierenrinde bei Anaemia splenica. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Köln 1908. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1914.
61. Grawitz, Über die Anämien bei Lungentuberkulose und Carcinose. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 1347.
62. — — Untersuchungen über den Einfluß ungenügender Ernährung auf die Zusammensetzung des menschlichen Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 1047.
63. — — Klinische Pathologie des Blutes. 3. Aufl. Leipzig 1906.
64. Gregor, Untersuchungen über Verdauungsleukocytose bei magendarmkranken Säuglingen. Arch. f. Verdauungskrankheiten. **3**. 1898.
65. Gretscl, Ein Fall von Anaemia splenica bei einem Kinde. Berliner klin. Wochenschr. 1866. S. 212.
66. Guarella, Contributo allo studio del sangue in alcune forme di anemia (splenica, sifilitica, da rachitide e da affezioni gastro-intestinali croniche) o nella cianosi dei bambini. La Pediatria 1900. Febr. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **52**. 1900. S. 883.
67. Gundobin, Über die Morphologie und Pathologie des Blutes bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. **35**. 1893. S. 187.
68. Hagel, Ein Fall von Anaemia pseudoleucaemia infantum. Inaug.-Diss. Freiburg 1901.
69. Hallé et Jolly, Chlorosis bei einem 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde. Arch. de Méd. des enf. 1903. Nov. Ref. Arch. f. Kinderheilk. **39**. 1904. S. 187.
70. De la Hausse, Zur Kasuistik der Anaemia pseudoleucaemia infantum (Anaemia splenica). Inaug.-Diss. München 1890.
71. Haverschmidt, Enterogene Anämien. Bericht über die XXII. Sitzung der holländischen Gesellschaft für Kinderheilkunde im Haag. Jahrb. f. Kinderheilk. **58**. 1903. S. 711.
72. Hayem, Du sang et de ses alterations anatomiques. Paris 1889.
73. — — L'anémie des nourrissons. Gaz. des hôpitaux 1889. S. 1183.
74. Hecker, Beiträge zur Histologie und Pathologie der kongenitalen Syphilis, sowie zur normalen Anatomie des Fötus und Neugeborenen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **61**. 1898. S. 1.
75. Hélot, Étude de phys. experim. sur la ligature du cordon. Rouen 1877.
76. Hermann und Groll, Untersuchungen über den Hb-Gehalt des Blutes bei vollständiger Inanition. Pflügers Arch. **43**. 1888. S. 239.
77. Heubner, Ein Fall von Hämoglobinurie bei Scharlach. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **23**. 1879. S. 288.

78. Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 2. Aufl. Leipzig 1906.
79. Hirschfeld und Alexander, Ein bisher noch nicht beobachteter Befund bei einem Falle von akuter (myeloider?) Leukämie. Berliner klin. Wochenschrift 1902. S. 231.
80. Hirschfeld, Über myeloide Umwandlung der Milz und Lymphdrüsen. Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 901.
81. — Über experimentelle Erzeugung von Knochenmarkatrophie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 1908. S. 482.
82. Hoek und Schlesinger, Hämatologische Studien. Beiträge zur Kinderheilkunde von Kassowitz. II. Serie. Wien 1892.
83. v. Hösslin, Über den Einfluß ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. Münchner med. Wochenschr. 1890.
84. Houston, Das Ödem bei Anämie. Brit. Med. Journ. 1902. 14. Juni. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 39. 1904. S. 190.
85. Hutchison, Some disorders of the blood and bloodforming organs in early life. Lancet 1904. 1. S. 1253.
86. Immermann, Ein Fall von hämatogenem Ikterus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 12. 1874. S. 502.
87. v. Jaksch, Über Leukämie und Leukocytose im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1889. S. 435.
88. — Über Diagnose und Therapie der Erkrankungen des Blutes. Prager med. Wochenschr. 1890. S. 387.
89. — Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. 23. 1893. S. 187.
90. Japha, Die Leukocyten beim gesunden und kranken Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. 52. 1900. S. 242.
91. — Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe. Pfandlerschloßmann, Handbuch der Kinderheilk. Leipzig 1906. 1. S. 531.
92. Karnizki, Über das Blut gesunder Kinder. Arch. f. Kinderheilk. 36. 1903. S. 42.
93. Kersberger, Beiträge zur Kenntnis der Anaemia pseudoleucaemica infantum von Jaksch. Münchner med. Wochenschr. 1902. S. 158.
94. Kieseritzky, Deutsche Ärztezeitung 1902.
95. Kimla, Kongenitale latente Hypoplasien der drüsigen Organe bei der kongenitalen Syphilis. Wiener med. Wochenschr. 1905. S. 1542.
96. Kjellberg, Perniziöse Anämie bei Kindern. Arch. f. Kinderheilk. 5. 1884. S. 181.
97. Koren, Zwei Fälle von akut verlaufender perniziöser Anämie in demselben Hausstand. Nersk. Magaz. f. Laeger. 1891. S. 550. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 15. 1893. S. 390.
98. Kurpjuweit, Zur Diagnose von Knochenmarkmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefunde. (Über myeloide Umwandlung der Milz, Leber und Lymphdrüsen.) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 77. 1903. S. 553.
99. — Über die Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie und einigen anderen Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 80. 1904. S. 168.
100. Laache, Die Anämie. Christiania 1883.
101. Lehndorff, Über „Anaemia inf. pseudol.“ Jahrb. f. Kinderheilk. 60. 1904. S. 194.
102. Leichtenstern, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes in gesunden und kranken Zuständen. Leipzig 1878.
103. Lenoble, Recherches sur les réactions sanguines dans les anémies et les états infectieux de l'enfance, surtout accompagnés de gros foie et de grosse rate. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1907. S. 792.
104. Leube, Rapid verlaufene schwere Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Veränderung des Blutbildes. Münchner med. Wochenschr. 1900. S. 1120.
105. v. Limbeck, Klinische Pathologie des Blutes. Jena 1896.

106. Litten, Die Krankheiten der Milz und die hämorrhagischen Diathesen. Nothnagels Spez. Path. u. Ther. 8. Wien 1898.
107. Loos, Über das Vorkommen kernhaltiger roter Blutkörperchen bei Anämie der Kinder. Wiener klin. Wochenschr. 1891. S. 26.
108. — Die Anämie bei hereditärer Syphilis. Wiener klin. Wochenschr. 1892. S. 291.
109. — Über die Veränderungen der morphologischen Bestandteile des Blutes bei verschiedenen Krankheiten der Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. 39. 1895. S. 331.
110. Lossen, Zur Kenntnis des Bantischen Symptomenkomplexes. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 13. 1904. S. 752.
111. Luzet, Etudes sur les anémies de la première enfance et sur l'anémie infantile pseudoleucémique. Thèse. Paris 1890.
112. — Anémie infantile. Thèse. Paris 1891.
113. — L'anémie infantile pseudoleucémique. Arch. gén. de méd. 1891. S. 579.
114. Mahar, Nau et Rose, Anémie infantile pseudoleucémique. Traitement arsenical. Guérison. Rev. mens. des mal. de l'enf. 1903. S. 113.
115. Malassez, Recherches sur la richesse du sang en globules rouges chez les tuberculeux. Progr. méd. 1874. S. 38.
116. Marchand, Zur Kenntnis der sogenannten Bantischen Krankheit und der Anaemia splenica. Münchner med. Wochenschr. 1903. S. 463.
117. Marfan, Anémies du nourrisson. Arch. de méd. des enfants. 1898. S. 713.
118. Merklen et Tixier, Les modifications sanguines au cours du scorbut infantile. Gaz. des hôpitaux 1908. Nr. 3.
119. Meyer-Rügg, Perniziöse Anämie im Wochenbett, kompliziert mit septischer Infektion. Zentralbl. f. Gynäk. 1906. S. 954.
120. Müller, Munk, Senator, Zuntz, Lehmann, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virch. Arch. Suppl.-Bd. 131. 1893.
121. Monti und Berggrün. Die chronische Anämie im Kindesalter. Leipzig 1892.
122. Morawitz, Über atypische schwere Anämien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 88. 1907. S. 493.
123. Morse, Relation of chronic enlargement of the spleen to anaemia in infancy. Boston Med. and Surg. Journ. 1903 May 28. Ref. Lancet. 1903. 1. S. 1824.
124. Mosse und Grünbaum, Zur Pathologie des Blutes im frühen Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 58. 1903. S. 435.
125. Mott, Observations upon the pathologie of pernicious anaemia, based upon a study of three cases. The Practitioner. 1890. Aug. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 34. 1892. S. 290.
126. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908.
127. Neumann und Konried, Eine Studie über die Veränderungen des Blutes infolge des syphilitischen Prozesses. Wiener klin. Wochenschr. 1893. S. 340.
128. v. Noorden, Die Bleichsucht. Nothnagels Spez. Path. u. Ther. 8. Wien 1897.
129. Ogata, Blutbefunde im Kindesalter. Inaug.-Diss. Greifswald 1908.
130. D'Orlandi, Beitrag zum Studium der Organotherapie bei der Anaemia splenica infantum. La Pediatria 1902. Juli. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 39. 1904. S. 188.
131. Panum, Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Mengenverhältnisse des Blutes und seiner Bestandteile durch die Inanition. Virch. Arch. 29. 1864. S. 241.
132. Petrone, Les anémies dans l'enfance. Arch. gén. de méd. 1907. S. 417.
133. Perlin, Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Grenzen des Hämoglobingehaltes und der Zahl der Blutkörperchen im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 58. 1903. S. 549.

134. Podwissotzky, Zur Kasuistik der mit *Botriocephalus latus* in Verbindung stehenden Form der progressiven perniziösen Anämie. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **29.** 1889. S. 223.
135. Racchi, Contributo alla cura dell' anemia splenica infantile. *La Pediatria.* 1903. Febr. Ref. *Arch. f. Kinderheilk.* **39.** 1904. S. 188.
136. Raudnitz, Epstein, Jaksch, Diskussion über den Vortrag von Fischl: Über Anaemia inf. pseudol. *Prager med. Wochenschr.* 1894. S. 6.
137. — Zur Debatte über die Anaemia pseudoleuc.. *Prager med. Wochenschr.* 1894. S. 43.
138. Reckzeh, Über perniziöse Anämien. *Berliner klin. Wochenschr.* 1902. S. 680.
139. — Über die durch das Alter der Organismen bedingten Verschiedenheiten der experimentell erzeugten Blutgiftanämien. *Zeitschr. f. klin. Med.* **54.** 1904. S. 165.
140. Risel, Blutbefunde bei jungen hereditär-luetischen Säuglingen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908. S. 1789.
141. Rolleston, Anaemia splenica. *Brit. Med. Assoc. Ref. Münchner med. Wochenschr.* 1903. S. 1574.
142. Sarcinelli, Die Rachitismilz. *La Pediatria* 1903. April. Ref. *Arch. f. Kinderheilk.* **39.** 1904. S. 185.
143. Sasuchin, Die Rachitismilz. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **51.** 1900. S. 297.
144. Scharlau, Akute Leukämie — pernicious Anaemia. *Mount Sinai Hospital Reports* 1899. Ref. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **52.** 1900. S. 289.
145. Schiff, Über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes in den ersten Lebenstagen unter normalen Verhältnissen. *Zeitschr. f. Heilk.* **11.** 1890. S. 17.
146. — Über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Hämoglobins bei Neugeborenen und Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Mathem. u. naturwiss. Berichte aus Ungarn.* **8.** 1891. S. 115.
147. — Neuere Beiträge zur Hämatologie der Neugeborenen mit besonderer Rücksicht auf die Abnabelungszeit. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **34.** 1892. S. 159.
148. — Neuere Beiträge zur Hämatologie der Neugeborenen. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **54.** 1901. S. 1.
149. — Beiträge zur Chemie des Blutes der Neugeborenen. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **64.** 1906. S. 409.
150. Schindler, Untersuchungen über das Auftreten der Myelocyten im Blute. *Zeitschr. f. klin. Med.* **54.** 1904. S. 512.
151. Schlesinger, Die Anämie und Leukocytose bei der Pädatrophy und Gastroenteritis. *Arch. f. Kinderheilk.* **37.** 1903. S. 321.
152. Schönenberger, Der Einfluß des Lichtes auf den tierischen Organismus. *Diss.* Berlin 1898.
153. Schwinge, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt und die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen in den verschiedenen menschlichen Lebensaltern unter physiologischen Bedingungen. *Pfügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **73.** 1898. S. 299.
154. Scipiades, Beiträge zur Physiologie des Blutes der Neugeborenen in den ersten zehn Lebenstagen. *Arch. f. Gynäk.* **70.** 1903. S. 630.
155. Senator, Zur Kenntnis der Leukämie und Pseudoleukämie im Kindesalter. *Berliner klin. Wochenschr.* 1882. S. 533.
156. — Über Anaemia splenica mit Ascites (Bantische Krankheit). *Berliner klin. Wochenschr.* 1901. S. 1145.
157. — Blutpräparate eines Falles von perniziöser Anämie bei zehn Monate alten Kind. *Berliner med. Gesellsch. Sitzung 18. I. 1903.* Ref. *Münchner med. Wochenschr.* 1903. S. 269.
158. Siegert, Über die Anämien im frühen Kindesalter. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **49.** 1899. S. 44.

159. Simon, Les anémies infantiles. Rev. mens. des malad. de l'enf. 1907. S. 145.
160. Sorochowitsch. Über einen Fall von tödlicher Kinderanämie (perniziöse Anämie?) mit Erythropoëse und myeloider Umwandlung der Milz und Lymphdrüsen. Inaug.-Diss. Zürich 1904.
161. Starck, Über die Bedeutung des Milztumors bei Rachitis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 57. 1896. S. 265.
162. v. Starck, Der Indoxyl- und Urobilingehalt des Harns bei der sogenannten Schulanämie. Jahrb. f. Kinderheilk. 52. 1900. S. 421.
163. Steffen jun., Perniziöse Anämie bei einem 16monatigen Kinde. Jahrb. f. Kinderheilk. 28. 1888. S. 444.
164. Stengel and White. The Blood in Infancy and Childhood. Arch. of Pediatrics. 18. 1901. S. 241.
165. Sternberg, Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoëtischen Apparates; normale und pathologische Morphologie des Blutes. Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg. Path. 1903. 2. S. 360.
166. Stierlin, Blutkörperchenzählungen und Hämoglobinbestimmungen bei Kindern. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 45. 1889. S. 75.
167. Stoos, Anämie mit Megalosplenie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1903. S. 329.
168. Strauer, Systematische Blutuntersuchungen bei Schwindsüchtigen und Krebskranken. Diss. Greifswald 1893.
169. Strümpell, Zur Kenntnis der Anaemia splenica. Arch. f. Heilk. 17. 18.
170. Swart, Vier Fälle von pathologischer Blutbildung bei Kindern (Bantische Krankheit? Syphilis?). Virch. Arch. 182. 1905. S. 419.
171. Takasu, Blutuntersuchungen bei den japanischen Kindern. Arch. f. Kinderheilk. 39. 1904. S. 346.
172. Theodor, Ein Fall von progressiver perniziöser Anämie im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. 28. 1900. S. 321.
173. Tietze, Über den Hämoglobingehalt des Blutes unter verschiedenen Einflüssen. Diss. Erlangen 1890.
174. Troje, Über Leukämie und Pseudoleukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1892. S. 285.
175. Tschernoff, Klinische Beobachtungen über Chlorose bei Kindern, einige ätiologische Momente der Chlorose und deren Behandlung. Jahrb. f. Kinderheilk. 45. 1897. S. 393.
176. Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien 1898.
177. Voit, Über die Verschiedenheit der Eiweißzersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biol. 2. 1866. S. 307.
178. Weil et Clerc, Splénomégalie chronique avec anémie et myélémie (forme infantile). Rev. mens. des mal. de l'enf. 1903. S. 1.
179. — — La splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang. Semaine méd. 1902. S. 373.
180. — — Diagnostic des splénomégal. chron. Gaz. des hôpitaux 1904.
181. Weiß, Die Wechselbeziehungen des Blutes zu den Organen, untersucht an histologischen Blutbefunden im frühesten Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 35. 1893. S. 146.
182. Widowitz, Hämoglobingehalt des Blutes gesunder und kranker Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. 28. 1888. S. 25.
183. Wolff, Hämatologischer Befund bei einem Falle von schwerer Bleianämie, zugleich ein Beitrag zur Hämatopoëse. Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 840.
184. Wynhausen, Beitrag zur morphologischen Blutuntersuchung am Krankenbette. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 1908. S. 497.
185. Zamboni, La Röntgentherapie nell anemia splenica infantile. Rivista di Clin. Ped. 1908. Jul.

186. Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. Zeitschr. f. klin. Med. 23. 1893. S. 227.
187. Zelenski und Cybulski, Über das Vorkommen der Markzellen (Myelocyten) im kindlichen Blute. Jahrb. f. Kinderheilk. 60. 1905. S. 884.
188. Zinn, Tödliche Anämie durch Botriocephalus latus. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 264.

Physiologische Vorbemerkungen.

In den letzten Jahrzehnten hat die Hämatologie ungeahnte Fortschritte zu verzeichnen. Den systematischen Untersuchungen, die nach jeder Richtung hin einsetzten, ist es zu verdanken, daß die physikalisch-chemischen, bakteriologischen, biologischen und morphologischen Eigentümlichkeiten des Blutsaftes einzeln und insgesamt heutzutage zu einem bereits ansehnlichen Zweige der Medizin heranwuchsen. Der klinische Wert dieser speziellen Kenntnisse ist für Diagnose und Prognose gewisser Krankheitsfälle von nicht zu unterschätzendem Werte und tritt in fast sämtlichen Fächern der klinischen Wissenschaft und auf diese Weise auch nicht in letzter Reihe in der Kinderheilkunde in den Vordergrund. Als klinische Untersuchungsmethode kommt auch hier ohne Zweifel der Morphologie die führende Rolle zu. Als herrschendes Prinzip behauptet sie sich wohl bloß bei den Erkrankungen des Blutes im strengsten Sinne des Wortes, wo die Diagnose einzig und allein durch spezielle Blutuntersuchung entstehen kann, doch auch in einer ganzen Reihe von anderen pathologischen Prozessen wird uns diese Untersuchungsmethode wertvolle, mitunter unentbehrliche Ergebnisse leisten.

Bei Untersuchungen der morphologischen und physikalisch-chemischen Eigenheiten des Blutes war naturgemäß das Studium des Alterseinflusses von allgemeinem Interesse. Andererseits war als Grundlage zur Bewertung und Erkennung der pathologischen Prozesse des Kindesalters die Feststellung der physiologischen Verhältnisse eine unbedingte Notwendigkeit. Auf Grund der zahlreichen, und neuerlich mit einwandfreier Technik ausgeführten Untersuchungen besitzen wir heute bereits ganz detaillierte Kenntnisse über die physiologische Eigenschaft des kindlichen Blutes. Es liegt mir fern, in die Schilderung dieser speziellen Verhältnisse gar zu weit einzugehen, nachdem dieselben naturgemäß in den Rahmen großer hämatologischer Handbücher gehören, bloß diejenigen Eigentümlichkeiten sollen hier deutlich hervorgehoben werden, welche ganz charakteristisch für das kindliche Blut sind und demzufolge im Vergleiche zu dem bei Erwachsenen wichtige Unterschiede erkennen lassen.

Die augenfälligsten Verschiedenheiten treten im Blute der Neugeborenen hervor. Aus den Untersuchungen Schiffs ist es bekannt, daß das spezifische Gewicht des Blutes bei Neugeborenen bedeutend höher als bei Erwachsenen ist: durchschnittlich 1080—1060 innerhalb der ersten zehn Tage (bei erwachsenen Männern 1055—1062, bei Frauen 1050—1056 nach Nägeli). Von dieser anfänglichen Maximalhöhe sinkt dasselbe später stufenweise unregelmäßig herab. Das spezifische Gewicht ist individuellen Schwankungen ausgesetzt. Gleichfalls hohe Werte zeigen

die festen Bestandteile des Blutes, die einschlägigen Zahlen stehen jedoch bei einer und derselben Person nicht in geradem Verhältnisse zum spezifischen Gewicht.

Charakteristisch für das Blut der Neugeborenen ist der hohe Hämoglobingehalt: in den Fällen Carstanjens betrug derselbe auch noch zwölf Tage nach der Geburt über 100 Proz., oder in absolutem Werte umgerechnet 15—16 g, im Gegensatz zu 100 Proz., bzw. 14 g bei Erwachsenen. Es sind wohl ganz ansehnliche Schwankungen zu verzeichnen, das Niveau bleibt jedoch stets über 100 Proz. (Leichtenstern: 138 Proz. in den ersten zwei Tagen, Schiff: höchstens 116 Proz. in den ersten drei Tagen, Gundobin: 110—115 Proz. am ersten Tage, Tietze: 120 bis 125 Proz. bis zu zehn Tagen, Perlin: 116—119 Proz. innerhalb der ersten drei Tage).

Sehr hoch ist bei Neugeborenen die Erythrocytenzahl: nach Perlin 5280000—7550000 (bei erwachsenen Männern durchschnittlich 5 Millionen, bei Frauen $4\frac{1}{2}$ Millionen). Sämtliche Untersuchungsergebnisse zeigen gleichmäßig (Hayem, Sörensen, Schiff, Gundobin u. a.) derartige hohe Werte, bloß bei Bayer und Arnheim finden wir tiefere Werte verzeichnet.

Die Leukocytenzahl der Neugeborenen ist gleichfalls hoch, und die Untersuchungsergebnisse betragen diesbezüglich sogar bis 36000 Zellen im Kubikmillimeter (Hayem, Schiff, Gundobin, Perlin, Scipidades u. a.).

Die Leukocytose ist eine neutrophile. Carstanjen fand am ersten Tage 73,45 Proz. polynucleäre neutrophile Leukocyten, 16,05 Proz. Lymphocyten und nebstdem sehr viele sog. Übergangsformen. Die Zahl der neutrophilen polynucleären Leukocyten sinkt langsam herab, so daß Carstanjen am dritten Tage 66 Proz., am sechsten Tage 42 Proz., am neunten Tage 36,12 Proz. fand, während Takasu zwischen dem ersten und vierten Tage 44—84 Proz., zwischen dem fünften und elften Tage 27,6—79 Proz. verzeichnet. Die Relation der Lymphocyten wächst mit dem Abfall der polynucleären neutrophilen Leukocytenzahl im geraden Verhältnisse: sie beträgt am zwölften Tage 45,6 Proz.

Im Blute der Neugeborenen findet man in spärlicher Anzahl bis zum dritten (Carstanjen) — sechsten (Takasu) Tage auch kernhaltige rote Blutzellen.

Der Grund dieser Befunde der Blutuntersuchungen von Neugeborenen, namentlich der ansehnlichen Erythrocytenzahl und des hohen Hämoglobingehaltes sowie der polynucleären neutrophilen Leukocytose ist trotz vielfacher Erörterungen nicht klar. Ohne Zweifel spielt der hohe Wasserverlust durch die Perspiration, die Atmung, sowie durch den Darmtrakt, demzufolge das Blut konzentrierter wird, die hauptsächlichste Rolle. Ein entsprechender Ersatz für den Entgang an Säften durch Nahrungsaufnahme erfolgt erst vom zweiten, dritten Tage an. Allenfalls ist in dieser Erklärung bloß ein Teil der Erscheinungen klargelegt. Eingehende analytische Untersuchungen dürften einst den Einfluß der einzelnen Faktoren in das gehörige Licht stellen. So ist die Höhe der Erythrocyten-

zahl auch vom Zeitpunkt der Abnabelung abhängig. Hayem, Hélot fanden die Zahl der roten Blutkörperchen um so höher, je später die Abnabelung. Schiff fand bei gut entwickelten Neugeborenen höhere Zahlen, als bei schwächeren usw.

Das Blut der Neugeborenen läßt diese speziellen Eigenheiten bloß in den ersten Tagen erkennen, später traten Veränderungen ein, die sich darin äußern, daß das spez. Gewicht noch tiefer sinkt, so daß dasselbe im zweiten, dritten Monate ungefähr 1050 beträgt und somit das Minimum erreicht; allmählich steigt sodann diese Zahl bis zum Ende des zweiten Jahres auf zirka 1054 und beharrt bis um das zehnte Jahr auf dieser Höhe; um die Pubertät werden endlich die Werte der Erwachsenen erreicht. Auch der Hämoglobingehalt sinkt vom vierten Tage angefangen herab, erreicht das Minimum am Ende des ersten Jahres: 58—78 Proz. (Perlin), wächst vom zweiten Jahre angefangen bis zum 15.—16. Jahre stufenweise an, wodann man bereits Werten, wie bei Erwachsenen begegnet. Die Unterschiede in den Hämoglobinwerten der verschiedenen Autoren (Widowitz, Leichtenstern, Perlin, Karnizki, Schwinge u. a.) je nach dem Alter der Kinder sind übrigens so ansehnlich, daß man eigentlich außerstande ist, fixe Normalzahlen anzugeben. Und doch wäre es von hoher Bedeutung, zumindest die untere Normale festzustellen. Nach Widowitz ist ein Wert von 60 Proz. noch nicht als pathologisch zu betrachten, wenn organische Erkrankungen fehlen. Nach Perlin kann ein Hämoglobingehalt von unter 70 Proz. vom vierten Jahre angefangen nicht mehr für normal angesehen werden. Auf Grund meiner Erfahrungen glaube ich Werte von nur 60 Proz. bei Säuglingen, von nur 70 Proz. bei älteren Kindern für nicht ganz unbedenklich ansehen zu müssen.

Auch die Zahl der roten Blutkörperchen wird vom elften Tage an immer geringer, erreicht am Ende des ersten Jahres mit einer Zahl von durchschnittlich unter fünf Millionen das Minimum und steigt dann wieder langsam bis zum 15.—16. Lebensjahre. Es sei darauf hingewiesen, daß in bezug auf Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl bei Kindern hinsichtlich des Geschlechtes keine Unterschiede bestehen. Dieselben treten erst um die Pubertät hervor.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen fällt gleichfalls vom dritten Tage bis zum vierten Jahre (13400—8240) herab, beharrt bis zum achten Jahre auf gleicher Höhe und nähert sich sodann gegen das sechzehnte Lebensjahr langsam dem Werte der Leukocytenzahl bei Erwachsenen (Perlin). Nach Gundobin und Meunier beträgt die Durchschnittszahl bis zum sechsten Monate 13000, bis zu einem Jahre 12000, bis zu zwei Jahren 11000, bis zu drei Jahren 10000, bis zu vier bis acht Jahren 8000; nach Schwinge im ersten Dezennium 12900. Die normale Leukocytenzahl bei Erwachsenen schwankt zwischen 6000—8000.

Was das histologische Bild anbetrifft, so finden sich Erythroblasten — wie erwähnt — bloß in der ersten Lebenswoche, später werden dieselben bei gesunden Säuglingen nur äußerst selten angetroffen, obwohl vereinzelt Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen

noch durchaus nicht als pathologisch gilt (Geißler und Japha, Zelenski und Cybulski, Karnizki). Karnizki fand im Blute gesunder Säuglinge bis zum Alter von $6\frac{1}{2}$ Monaten Erythroblasten. Der Behauptung einzelner Autoren, wonach Mikrocyten im ersten Lebensjahre häufig zur Beobachtung kämen, kann ich mich nicht anschließen. Unter den weißen Blutzellen erreichen in der zweiten Woche die Lymphocyten das Übergewicht, ihre Relation beträgt um diese Zeit 45,6 Proz. gegenüber 36,12 Proz. polynucleärer neutrophiler Leukocyten (Carstanjen); auf dieser Höhe verharrt die Verhältniszahl bis zum Ende des ersten Halbjahres. Von nun an wird die Zahl der Lymphocyten zugunsten der neutrophilen polynucleären Leukocyten stets geringer; die Lymphocyten behaupten jedoch die führende Rolle bis etwa zum fünften Lebensjahre, worauf die polynucleären Leukocyten die Herrschaft gewinnen (bei Erwachsenen: Lymphocyten 22—25 Proz., große Mononucleäre + Übergangsformen 3—5 Proz., neutrophile polynucleäre Leukocyten 65—70 Proz., eosinophile polynucleäre Leukocyten 2—4 Proz., basophil granulirte Zellen ca. 0,5 Proz.). Im kindlichen Blute trifft man unter den Lymphocyten häufig solche größere Exemplare an, die man bei Erwachsenen zu den pathologischen Formen rechnen müßte.

Charakteristisch für das Säuglingsblut ist die hohe Zahl der Übergangsformen (um 10 Proz.) bis zum Ende des ersten Jahres, um später immer abzunehmen.

Die großen mononucleären Leukocyten, eosinophilen Zellen sind keinen Altersschwankungen unterworfen, ihre Zahl beträgt etwa 1, bzw. 2—4 Proz. Das gleiche kann von den Mastzellen gesagt werden, obwohl die darauf gerichteten Untersuchungen sehr lückenhaft sind. Nach den Untersuchungen Zapperts sind wohl die Eosinophilen im Kindesalter in einem höheren Prozentsatze vertreten.

Es ist von Bedeutung, festzustellen, daß in den ersten Lebenswochen vereinzelte Myelocyten normalerweise vorkommen können, obwohl Erythroblasten, wie auch Myelocyten nach Zelenski und Cybulski in den ersten Lebenswochen nur ab und zu beobachtet werden. Ein späteres Auftreten dieser Elemente gehört allenfalls ins pathologische Gebiet.

Nur ganz kurz sei der Verdauungsleukocytose erwähnt. Die diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse sind ziemlich abweichend. Während nach Gregor eine Verdauungsleukocytose auch beim gesunden Brustkinde unregelmäßig aufzutreten pflegt und nicht so selten ausbleibt, und während Japha bei künstlicher Ernährung bloß Tagesschwankungen der Leukocytenzahl begegnete, stellt Moro eine halbe bis zwei Stunden nach der Nahrungsaufnahme eine Leukopenie fest. Verabreicht man jedoch Brustkindern Kuhmilch, so tritt sofort eine Leukocytose auf.

Definition der Anämie. Einteilung der Anämien.

Trotz der hochgradigen und rapiden Fortschritte, denen man auf allen Gebieten der Hämatologie begegnet, muß man einer einheitlichen,

allgemein anerkannten Definition des anämischen Zustandes entbehren, ja es ist nicht zu verkennen, daß in dieser Hinsicht die Meinungen der maßgebenden Hämatologen gar bedeutend abweichen. Grawitz dehnt den Begriff der Anämie überaus weit aus, indem er durch diese Bezeichnung eine Verarmung eines oder mehrerer zur Erhaltung des Organismus wichtigen Bestandteile des Blutes ausgedrückt wissen will. Die Bezeichnung Anämie bedeutet nach Auffassung dieses Autors eine Verschlechterung der Blutzusammensetzung. In dieser Hinsicht muß ich mir vollkommen Naegelis Standpunkt zu eigen machen, demzufolge eine solche Auffassung die Grenzen des gewöhnlichen Begriffes der Anämie übertreten würde, indem auf Grund dieser Definition eine Verminderung jedwelcher zelliger Bestandteile des Blutes, z. B. der Blutplättchen, oder der weißen Blutkörperchen, ja sogar eine Verminderung des Eiweißgehaltes im Blutserum eigentlich auch als Anämie bezeichnet werden müßte. Viel berechtigter scheint mir jener Standpunkt (Naegeli, Ehrlich-Lazarus), wonach unter Anämie in erster Reihe eine Verminderung des Hämoglobingehaltes zu verstehen wäre: Anämie ist somit gleichbedeutend mit Oligochromämie. Wir werden die Diagnose „Anämie“ bei einem Individuum, das die klinischen Anzeichen der Blutarmut bietet, dessen Blut jedoch einen normalen Hämoglobingehalt aufweist, demgemäß nicht aufstellen. Damit sei natürlich nicht gesagt, daß zur Diagnosenstellung der Anämie als einzig in Betracht zu kommendes Symptom die Verminderung des Hämoglobingehaltes maßgebend sei, da ja auch anderen Veränderungen, insbesondere der Verminderung der Erythrocytenzahl eine bedeutende Rolle zukommt. Es wäre von hoher Bedeutung und würde unbedingt die Aufstellung der Diagnose Anämie nach sich ziehen, wenn sich im gegebenen Falle eine Verminderung der Blutmenge feststellen ließe. Hierzu fehlt es uns jedoch derzeit noch an exakten klinischen Methoden, weshalb man im gegebenen Falle wohl daran zu denken hat, ansonsten aber keine andere Handhabe zu gewinnen vermag.

Die Einteilung der Anämien ist im allgemeinen gleichfalls mit großen Schwierigkeiten verbunden. Die Hindernisse, die sich uns in den Weg stellen, sind im Kindesalter zufolge der hohen Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks und zufolge der geringen zeitlichen Entfernung der Blutbildung von der embryonalen Periode, wodurch mehrfache bei Erwachsenen ungewohnte Eigenheiten das klinische Erscheinungsbild einer Anämie stören, noch viel ansehnlicher. Bedenkt man, daß die Anämie niemals eine Krankheit, sondern ein augenfälliges Symptom, gewissermaßen einen Folgezustand verschiedener pathologischer Prozesse darstellt, so müssen wir uns der Auffassung Naegelis anschließen, daß eine Einteilung der Anämien nach streng logischen Gesichtspunkten überhaupt nicht durchzuführen sei. Und eben aus diesem Grunde kann man mit der älteren Einteilung der Anämien, in primäre und sekundäre, nichts anfangen. Jede Anämie ist eine Konsequenz, nur die Ursache mag im gegebenen Falle, oder überhaupt nicht bekannt sein.

Nachdem die Anämie — ausgenommen die hämolytischen Formen

derselben — als Zeichen einer insuffizienten Erythropoëse aufzufassen ist, und der Grad, die Qualität der Blutregeneration in klinischer Hinsicht eine bedeutende Orientierung zur Diagnose und Prognose des gegebenen Falles gewährt, so halte ich für die Anämieformen des Kindesalters die von Ehrlich-Lazarus befolgte Einteilung für die Anämien Erwachsener als zweckdienlichste. Die Grundlage dieser Einteilung ergibt sich durch Untersuchung und Feststellung dessen, ob die Erythropoëse, der Ersatz von roten Blutkörperchen nach embryonalem oder aber postembryonalem, normalem Typus geschieht. Der embryonale Typus wird durch das Erscheinen von Megalocyten, Megaloblasten und durch den hohen Färbeindex charakterisiert. Bei der postembryonalen Blutbildung begegnet man Erythrocyten von normaler Größe, bei pathologischer Insuffizienz Normoblasten und einem niedrigen Färbeindex. In die erste Gruppe gehört die Anaemia perniciosa und die Anaemia pseudoleucaemica infantum; in die zweite die Chlorose, die posthämorrhagische Anämie, die Anämie zufolge Nephritis, Tuberkulose, Geschwülsten usw., und jener Teil der durch Ernährungsstörungen, Rachitis, Syphilis usw. entstandenen Anämien, wo die Blutbildung den normalen Typus aufweist.

Es liegt auf der Hand, daß jede Einteilung willkürlich ist, und daß die sogenannten Übergangsformen an der Berechtigung jedwelcher Einteilung Zweifel auftauchen lassen. Andererseits muß man sich von jenen Einteilungsversuchen ausdrücklich abwenden, die sich um die allgemeinen Prinzipien der modernen Hämatologie überhaupt nicht kümmern. Ganz haltlos erscheint mir demnach die alte Einteilung von Monti und Berggrün: I. Anaemia chronica levis, a) Anaemia chron. levis, b) Anaemia levis c. leucocytosi. II. Anaemia chronica gravis, a) Anaemia chron. gravis simplex, b) Chlorosis, c) Anaemia gravis c. leucocytosi. III. Anaemia pseudoleucaemica. IV. Leucaemia. V. Anaemia perniciosa. Die Leukocytose darf als Einteilungsprinzip nicht gelten. Bei Kindern begegnet man — wie wir sahen — auch unter normalen Umständen einer höheren Leukocytenzahl. Nebstdem sind beim Säugling auch die Tagesschwankungen der Leukocytenzahl ziemlich groß. So fand Japha bei einem und demselben Säuglinge innerhalb eines Tages eine Schwankung von 11000 bis 17000 Leukocyten im Kubikmillimeter.

Ebenso unhaltbar erscheint mir der Vorschlag Weil und Clercs, die bei ihrer Einteilung von den Myelocyten ausgehen. Wie wir sehen werden, kann man der Anwesenheit von Myelocyten im Blute kranker Kinder in den ersten Jahren überhaupt keine spezifische Bedeutung beimessen. Zelenski und Cybulski untersuchten das Blut von 180 teils kranken, teils gesunden Kindern daraufhin, wie häufig Myelocyten vorzukommen pflegen. Sie fanden dieselben bei Anaemia pseudoleucaemica inf., Debilitas congenita, Lues hereditaria, Rachitis, Scrophulosis, Tuberculosis, Enteritis chronica usw. so oft, daß sie sich über das Resultat ihrer Untersuchungen folgendermaßen äußern: „Die Myelocytose begleitet beim Kinde beinahe konstant die Lues heredit., die Tuberkulose und die chronische intestinale Intoxikation; dieselbe ist bei Rachitis und Skrophulose viel seltener anzutreffen.“ Bei 155 kranken

Kindern ergab sich in 95 Fällen eine Myelocytenreaktion. Bei gesunden Kindern ist bloß in den ersten Lebenswochen hie und da ein Myelocyt zu beobachten, später niemals. Es ist schon a priori zu erwarten, entspricht aber auch den Angaben der genannten Autoren, daß die Höhe der Myelocytenreaktion außer der Schwere des ursächlichen Krankheitsprozesses hauptsächlich vom Alter des Patienten abhängig ist. Je jünger das Kind, je kürzer die Zeitfrist, welche seit der embryonalen Blutbildung verfloß, um so empfindlicher ist das Knochenmark, um so deutlicher reagiert es auf krankhafte Reize und um so leichter erwacht eine embryonale Myelopöse auch außerhalb des Knochenmarkes in der Leber und in der Milz.

Von unvergleichlich höherer Bedeutung ist das Erscheinen kernhaltiger roter Blutzellen. Zelenski und Cybulski fanden kernhaltige rote Blutkörperchen bei kranken Kindern gleichfalls bedeutend seltener als Myelocyten. Bei gesunden Kindern kommen dieselben äußerst selten, bloß in den ersten Lebenstagen vor. Es muß jedoch deutlich betont werden, daß sie mit Ausnahme der Anaemia inf. pseudoleucæmica immer nur Normoblasten und niemals Megaloblasten begegneten. Und wenn man der allgemeinen Erfahrung zufolge den Megaloblasten im Säuglingsalter auch keine solche spezifische Bedeutung, wie bei Erwachsenen, beimessen kann, da auch verhältnismäßig geringe und reparable Schädigungen den normalen Gang der Erythropoëse zu verändern und einen partiellen Rückschlag zum embryonalen Typus zu bewirken vermögen, so beweist doch die systematische klinische Beobachtung der Fälle, daß diejenigen Anämien, bei denen die Erythropoëse normal vor sich geht, auch im Säuglings- und Kindesalter in Bezug auf die Prognose ganz anders beurteilt werden müssen wie jene, deren Blutbildung nach embryonalem Typus erfolgt. Es ist wohl nicht in Abrede zu stellen, daß die Prognose der Anämien in erster Reihe vom ursächlichen Krankheitsprozesse abhängig ist, dennoch wird selbst bei genauer Kenntnis der ursächlichen Erkrankung im gegebenen Falle bloß durch die richtige Beurteilung der Blutveränderung, durch die Qualität der Erythrocytenregeneration ein Schluß auf die Schwere der begleitenden Anämie möglich, bzw. zu entscheiden sein, inwiefern diese Anämie als selbständige Krankheit in den Vordergrund tritt. Aus diesem Grunde halte ich es für berechtigt, bei der Einteilung von diesem Prinzipie auszugehen.

Indem wir der Qualität der Erythropoëse die geschilderte hohe Bedeutung beimessen, anerkennen wir zugleich die Wichtigkeit von Blutuntersuchungen bei Beurteilung von kindlichen Anämien. So eigentümlich, vielleicht auch überflüssig diese Bemerkung klingen mag, sie ist am Platze, wenn man sieht, daß einzelne Autoren, ausgehend von der Erfahrung, daß bei verschiedenen Krankheitsprozessen mit wechselnder Ätiologie und unterschiedlichem klinischen Bilde ein und derselbe Blutbefund erhoben werden kann, zu der Auffassung kommen und dieselbe laut verkünden, daß die Blutuntersuchung bei den kindlichen Anämien ganz zwecklos und bar jedwelchen Wertes sei. Wer im Be-

sitze eines bestimmten Blutbefundes stets auf eine bestimmte Krankheit schließen möchte, wird sich in seiner Hoffnung auf den Wert der Blutuntersuchung zumeist ganz gewiß getäuscht sehen. Der Blutbefund läßt stets bloß auf den Reaktionsgrad und auf die Reaktionsqualität der hämatopoëtischen Organe einen Schluß zu, wobei verschiedene Reize eine gleiche Reaktion nach sich ziehen mögen.

Es sei schon hier auf die Unhaltbarkeit jenes Einteilungsversuches hingewiesen, wonach das Vorkommen bzw. das Fehlen einer Milzvergrößerung als Prinzip in Betracht käme (Audéoud). Im erwachsenen Alter ist die diagnostische Bedeutung einer vergrößerten Milz nicht in Abrede zu stellen. Im frühen Kindesalter jedoch begegnet man diesem Symptom besonders häufig bei kongenitaler Syphilis, Tuberkulose, chronischen Ernährungsstörungen, insbesondere Rachitis usw., ohne daß man diesen Milztumor in Bezug auf Diagnose oder Prognose verwerten könnte, und dies um so weniger, da auch das histologische Bild einer so vergrößerten Milz, wie wir sehen werden, bei den verschiedenen Krankheitsprozessen, ja sogar bei einer und derselben Krankheit ungleichmäßig ist. Leider besteht Naegelis Ausspruch zurecht: „Der Milztumor hat in der pädiatrischen Literatur eine gewaltige Konfusion hervorgerufen.“ Ist nebstdem der Blutbefund beiläufig normal, das heißt dominieren die Lymphocyten, sind viele leicht dabei, eine Pseudoleukämie anzunehmen. Und findet man bei einer mäßigen Leukocytose gar auch Myelocyten, so spricht man vielleicht schon von einer Leukämie.

Im zeitlichen Kindesalter darf man jedoch der Milzvergrößerung keine so hohe Bedeutung beisprechen. Zuzufolge Einwirkung der verschiedenen Reize beschränkt sich die Blutregeneration nicht bloß auf das Knochenmark, sondern erstreckt sich auch auf jene Organe, die im embryonalen Leben bei der Blutbildung tätig gewesen waren: Leber, Milz und Lymphdrüsen. Es entstehen neue erythro-poëtisch-myeloide Herde, demzufolge die genannten Organe eventuell bedeutend anschwellen.

Andererseits begegnet man auch ohne schwerere Anämie, insbesondere bei Rachitis sehr häufig einer Anschwellung der Milz. Starck fand in 113 Fällen bei der Sektion von 361 Kindern unter drei Jahren rachitische Veränderungen, was 31,3 Proz. entspricht; zieht man von diesen 113 Fällen, die an Infektionskrankheiten, Syphilis, Tuberkulose verstorbenen ab, so bleiben 93. In 53 = 57 Proz. dieser Fälle war ein Milztumor zugegen. Während Starck die Milzvergrößerung für eine Folge der komplizierten Erkrankungen ansieht und die Milz rachitischer Kinder nach seiner Meinung sowohl makro- als auch mikroskopisch durchaus nichts Charakteristisches darbietet, hält Sasuchin, der bei Rachitis fast regelmäßig einen Milztumor fand, die rachitischen Milzveränderungen für ganz charakteristisch und führt dieselben nicht auf Komplikationen zurück, nachdem die Milzveränderung seiner Erfahrung nach mit der Intensität des Knochenmarksprozesses stets im Einklang sei. Die Veränderungen sind durch eine starke Proliferation im Binde-

gewebe durch eine deutliche Verengerung der Milzarterien und Atrophie der Malpighischen Follikel charakterisiert. Gleichfalls auffallende Proliferation des Bindegewebes fand auch Sarcinelli, während Heubner irgend ein charakteristisches histologisches Bild für die rachitische Milz in Abrede stellt. Ursache und Wesen, sowie histologische Erscheinungsform der Milzvergrößerung sind somit nicht einheitlich, und eine so allgemeine, banale Erscheinung kann demnach nicht verwertet werden.

Nach dem Gesagten können wir somit bei der Behandlung der Anämien des Kindesalters als Grundlage die von Ehrlich und Lazarus für die Anämien der Erwachsenen befolgte Einteilung benützen: die Erythropoëse nach embryonalem bzw. postembryonalem Typus. Ich halte es jedoch nicht für überflüssig, nochmals ausdrücklich hervorzuheben, daß dieser Einteilung dem Wesen der Sache nach kein so weit hinausreichender Wert innewohnt, ja daß — wie wir sahen — auch bei Beurteilung der Prognose in erster Reihe die Ursache der Blutveränderung in Betracht zu ziehen ist.

I. Gruppe. Anämien mit postembryonaler Erythropoëse: einfache Anämien (Ehrlich-Lazarus).

Kongenitale Anämie. Bei einzelnen Autoren (Audéoud, Arneth, Hutchison) findet man Aufzeichnungen über diese Anämieform. Ausführlicher befaßt sich bloß Hutchison mit diesem Zustande; dieser Autor hält die im Verlaufe von Kretinismus, Infantilismus, sowie während des ersten und zweiten Jahres zur Beobachtung kommenden Anämien für angeboren, ohne jedoch in den entsprechenden Fällen über die nötigen klinischen Beobachtungen und Blutbefunde von der Geburt an zu verfügen. Was den Kretinismus und Infantilismus anbelangt, so bietet die spätere mangelhafte Entwicklung von Knochen-system und Knochenmark einen annehmbaren Grund dafür, diese Anämien zu den erworbenen zu rechnen (Grawitz). Daß andererseits im Säuglingsalter gar viele Ursachen zur Ausbildung eines anämischen Zustandes führen können, ist wohl überflüssig, schon an dieser Stelle genauer zu umschreiben. Keinesfalls liegt die Notwendigkeit vor, zur Erklärung dieser Fälle eine kongenitale Anlage konstatieren zu müssen.

Arneth erwähnt bloß, daß nicht selten die habituelle Anämie der Erzeuger auf den Fötus übergeht, nach Audéoud können Kinder, deren Eltern blutarm, schwächlich sind oder an Konstitutionskrankheiten, Tuberkulose, Syphilis leiden oder deren Mutter während der Gravidität eine schwere Erkrankung überstand, Zeichen von angeborener Blutarmut darbieten.

Wenngleich bei angeborener Syphilis schon a priori zu erwarten ist, daß ein anämischer Zustand vom ersten Tage an besteht, kann man dessenungeachtet, solange uns gleich nach der Geburt erhobene Blutbefunde nicht zur Verfügung stehen, den Bestand einer kongenitalen Anämie nicht für erwiesen betrachten. Trotzdem darf die Existenz

dieses Zustandes nicht ohne weiteres geleugnet werden; systematische Blutuntersuchungen mögen uns davon eventuell ebenso überzeugen wie das Vorkommen kongenitaler Leukämie (Pollmann, Lommel) sicher gestellt ist.

Ätiologie der einfachen Anämien. Alle jene Ursachen, welche im erwachsenen Alter zur Ausbildung einer Anämie führen können, spielen auch bei der Entstehung der Anämien des Säuglings- und Kindesalters eine Rolle, mit dem Unterschiede, daß der zarte Organismus auch auf viel kleinere Reize bedeutend rascher und stärker zu reagieren pflegt. Welch auffallende Unterschiede in dieser Beziehung zwischen dem jugendlichen und entwickelten Organismus bestehen, geht deutlich aus den später zu beschreibenden Experimenten Reckzehs hervor. Eben aus diesem Grunde begegnet man im Kindesalter sehr häufig anämischen Zuständen. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle ist auch hier auf Grund der Erythropoëse zu den einfachen Anämien zu rechnen. Es muß jedoch bemerkt werden, daß ganz gleichartige Reize in dem einen Falle eine einfache, in dem anderen eine in die Gruppe der schwereren Formen gehörende Anämie zu bedingen vermögen. Als solche Ursachen kämen in Betracht akute, subakute und posthämorrhagische Zustände, verschiedene Krankheiten, wie Rachitis, angeborene Syphilis, chronische Nephritis, Tuberkulose, Intoxikationen, Infektionskrankheiten, Leukämie, Pseudoleukämie, mangelhafte oder unzweckmäßige Ernährung und hygienische Schädigungen.

Posthämorrhagische Zustände beobachtet man mitunter bei hämorrhagischen Erkrankungen des Säuglings, nach Nabelblutungen, Melaena, Morbus Barlow, hämorrhagischer Diathese (purpura, morb. maculos. Werlhoffii, Haemophilie), Darmblutungen usw. Das klinische Bild, die Schwere der Blutveränderung und die Prognose des Falles hängt in solchen Fällen naturgemäß von der ursächlichen Erkrankung und der Höhe der Blutung ab. Die nach Blutungen entstandenen Blutveränderungen des Kindesalters wurden selten eingehender untersucht, und diesbezüglich liegen bloß spärliche Aufzeichnungen vor (Finkelstein). Nachdem die hämorrhagischen Erkrankungen der Säuglinge zum größten Teile auf septischer Infektion beruhen, so wird Grad und Qualität der Blutveränderung in erster Reihe durch diese Infektion beeinflußt erscheinen. Zufolge des ernsten Charakters des Grundleidens ist die Prognose dieser Fälle zumeist ungünstig. Die Regeneration des Blutes nach Blutverlusten im Kindesalter erfolgt übrigens auf die gleiche Art wie beim Erwachsenen, nur pflegt sich der normale Zustand des Blutes zufolge der intensiveren Reaktion der hämatopoëtischen Organe noch rascher wieder einzustellen.

Bei Rachitis ist Anämie sehr häufig zu beobachten. Als Ursache dieser Anämie kommt in einem Teile der Fälle aller Wahrscheinlichkeit nach eine begleitende chronische Ernährungsstörung in Betracht, andererseits dürfte wohl eine Schädigung des Knochenmarks im Anschlusse an rachitische Knochenveränderungen mit im Spiele sein. Blutuntersuchungen, die sich auf rachitische Kinder beziehen, finden wir bei

Loos, Geißler und Japha, Mosse und Grünbaum, Ogata u. a. registriert. Auch diese Untersuchungen zeigen uns, daß bei Rachitis, wenn die Blutarmut klinisch überhaupt nicht oder bloß in geringem Grade dominiert, Blutveränderungen überhaupt nicht oder ganz unbedeutenderweise vorliegen, unabhängig davon, ob eine Milzvergrößerung zu konstatieren ist oder fehlt. Mitunter sieht man namhafte Blutveränderungen ohne Milzvergrößerung, und ein anderes Mal begegnet man bei bedeutendem Milztumor dennoch einem ganz normalen Blutbefunde. In dem Maße, als der anämische Zustand ausgeprägter ist, beobachtet man größere Schädigungen des Blutbildes. Die Blutveränderungen stehen daher bloß zu einem gewissen Grade mit dem Grade der Rachitis in Verhältnis, indem schwerere Rachitis eher einen anämischen Zustand mit sich bringt, als eine leichtere. Zumeist ist demnach bei Rachitis der Blutbefund normal, und sind Veränderungen zu konstatieren, so sind dieselben überwiegend leicht, mit einem Typus von normaler Erythropoëse; bloß ausnahmsweise begegnet man schwereren Blutveränderungen, deren eingehende Schilderung uns bei der zweiten Gruppe der Anämien vorbehalten bleibt.

Unter den Faktoren, die im Säuglings- und Kindesalter Anämien zu bedingen vermögen, hätten wir in erster Reihe die angeborene Syphilis hervorheben sollen. Ihr Vorkommen ist ein so häufiges, daß man ein anämisches Äußere des Säuglings — insbesondere mit einem gelblichen Anstrich — als eines der wichtigsten Symptome der angeborenen Syphilis zu betrachten gewohnt ist. Die Syphilis der Erwachsenen zieht so häufig anämische Zustände nach sich, daß schon die alten Kliniker direkt über „syphilitische Chlorose“ sprechen. Für Erwachsene haben Grassi, Wilbuscewicz, sodann Laache, Malassez, Neumann und Konried, Justus u. a. durch exakte Untersuchungen eine Verminderung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes insbesondere im zweiten Stadium der Syphilis nachgewiesen. Die Veränderungen sind abhängig von der Schwere der Infektion, der allgemeinen individuellen Konstitution und den hygienischen Verhältnissen, welche die Person umgeben. Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen wurden bei Syphilis der Erwachsenen nicht angetroffen. Wenigstens nach Untersuchungen von Grawitz und Hamel liegen in dieser Hinsicht normale Verhältnisse vor.

Die im Verlaufe der Lues hereditaria vorkommenden Blutveränderungen sind uns aus den Untersuchungen von Loos, Schiff, Stuhl, Laache, Luzet, Schridde, Zelenski und Cybulski, Risel u. a. bekannt. Alle diese Befunde und eigene Erfahrungen weisen darauf hin, daß die angeborene Syphilis die Blutbildung bei Säuglingen und jugendlichen Kindern im größten Teile der Fälle bedeutend beeinflusst. So fand Loos in keinem einzigen Falle einen normalen Blutbefund. Eine Abweichung war selbst bei Brustkindern mit guter Ernährung auch dann zu beobachten, wenn die angeborene Syphilis kaum Symptome verursachte. Schiff fand erst nach Schwinden der syphilitischen Erscheinungen Blutveränderungen. Der anämische Zustand ist mitunter

so schwer, daß derselbe, wie auch in den Fällen Loos', als unmittelbare Todesursache zu betrachten ist.

Es ist allgemein bekannt, daß fortschreitende Tuberkulose, chronische Nephritis anämische Zustände nach sich ziehen kann. Wenn die diesbezüglichen ausgedehnten Untersuchungen (Tuberkulose: Grawitz, Limbeck, Malassez, Laache, Swan, Strauer u. a.; Nephritis: Laache, Leichtenstern, Reinert, v. Jaksch) auch nicht zu gleichförmigen Resultaten führten, so geht aus denselben allenfalls eine mehr oder weniger ausgesprochene Verminderung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes, entsprechend dem klinischen Bilde, hervor. Es sei darauf hingewiesen, daß bei jugendlichen Kindern im Anschlusse an Tuberkulose mitunter der schwerste anämische Zustand im Bilde einer Anaemia infant. pseudoleuc. zur Entwicklung gelangen kann (Raudnitz, Flesch-Schoßberger).

Unter den Blutgiften käme für das Kindesalter hauptsächlich das Kalium chloricum in Betracht. Unsere Aufmerksamkeit verdienen jedoch eher die als Blutgifte in Betracht kommenden Bakteriumtoxine, die bei den verschiedensten Infektionskrankheiten als anämieerregende Ursachen Bedeutung verdienen. Es ist wohl wahr, daß mit Rücksicht auf die kurze Zeitdauer dieser Gifteinwirkungen sowohl der Grad der Anämie geringer, als auch die Blutveränderungen zumeist weniger ausgesprochen sind, bei intensiver Giftwirkung jedoch können diese Veränderungen einen namhaften Grad erreichen und eine folgenschwere Anämie bleibenden Charakters nach sich ziehen. Wie verschieden sich die Wirkung von Blutgiften in den verschiedenen Altersperioden gestaltet, zeigen sehr instruktiv darauf gerichtete Untersuchungen von Reckzeh. Reckzeh vergiftete Hunde mit Pyrogallol; während bei den älteren Tieren die Untersuchung des Blutes und des Knochenmarks ein für die perniziöse Anämie charakteristisches Resultat zeitigte, verlief die Krankheit bei den jüngeren Tieren unter dem Bilde der Anämia pseudoleuc. inf. Die Erklärung hierfür liegt in der hochgradigen Reizbarkeit des jugendlichen Knochenmarks.

Nach Grawitz wirken die Blutgifte auf zweierlei Art: 1. auf plasmotropem Wege erhöhen dieselben den Zerfall der roten Blutkörperchen in Leber, Milz und Knochenmark, ohne daß eine Hämolyse mitspielen würde, 2. es wird eine Hämocytolyse in der Blutbahn mit Hämoglobinämie und deren Folgen hervorgerufen. Derartige Cytolyse mit Hämoglobinämie sah Heubner nach Scharlach, Immelmann nach Typhus.

Für alle Fälle kommen bei der Entstehung von Anämie bei Infektionskrankheiten verschiedene Momente in Betracht. Wenn sich auch nicht nachweisen läßt, daß die Toxine die im Blute zirkulierenden Erythrocyten direkt angreifen würden, so ist doch zweifellos, daß mit der Erhöhung der Lebensprozesse auch die Blutzellen rascher aufgebraucht werden. Bei einigen Infektionskrankheiten rufen die infektiösen Keime Entzündungsprozesse im Knochenmarke hervor, und außerdem ist wahrscheinlich, daß die Toxine auch die Erythropoëse beeinflussen. Im

übrigen ist es bekannt, daß die Mehrheit der Infektionskrankheiten, wie Masern, Schafblattern, Röteln, einfache Diphtherie die Erythrocytenzahl und den Hämoglobingehalt kaum oder überhaupt nicht beeinflussen. Die diesbezüglichen Untersuchungen sind spärlich. Nach Grawitz wird beim Typhus kein direktes Erythrocytengift gebildet, die Anämie wäre vielmehr bloß eine Folge des erhöhten Gewebeerfalls. Demgegenüber konnte Hirschfeld durch Injektionen von Typhustoxin beim Kaninchen eine mit schwerer Anämie einhergehende Knochenmarksdegeneration hervorrufen. Am häufigsten werden noch Masern von konsekutiver Anämie begleitet. Mit dieser klinischen Beobachtung stimmen auch jene Blutuntersuchungsergebnisse überein, wonach bei Masernerkrankung von Kindern eine bedeutende Verminderung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes konstatiert zu werden pflegt.

Bloß ganz kurz der Erwähnung halber mögen hier auch die anämischen Zustände bei Leukämie und Pseudoleukämie berührt werden. Eine ausführliche Darstellung derselben liegt außerhalb des Rahmens dieser Arbeit, andererseits läßt die im Anschlusse an dieselben entstehende Anämie im Kindesalter keine von der bei Erwachsenen abweichenden besonders charakteristische Eigentümlichkeiten erkennen. Die Verminderung der Erythrocytenzahl, des Hämoglobingehaltes und die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen bei Leukämien sind allgemein bekannt. Unter den kernhaltigen Zellen begegnet man im allgemeinen Normoblasten, ausnahmsweise Megaloblasten. Bekanntlich betrachten einzelne Autoren (Lehndorff, Luzet usw.) die Anaemia inf. pseudoleuc. als Säuglingsleukämie. Die einer derartigen Anschauung widersprechenden Argumente werden bei Abhandlung der Anaemia pseudoleuc. inf. des ausführlichen dargelegt.

Chronische Blutverluste und toxische Einwirkungen vereint spielen bei den durch Helminthen hervorgerufenen Anämien eine ursächliche Rolle, so daß es mitunter Schwierigkeiten unterliegt, im gegebenen Falle festzustellen, welchem Umstände die ursächliche Rolle zufällt. Es sei a priori bemerkt, daß bloß ein geringer Bruchteil von Helminthenbeherberger anämische Zustände erkennen läßt. Unter den Helminthen sind in dieser Hinsicht insbesondere das Ankylostomum duodenale, der Bothriocephalus latus, die Taenien, der Trichocephalus dispar und die Ascaris lumbricoides einer Erwähnung wert.

Zu der schwersten Anämie kann eine Ansiedlung von Ankylostomum duodenale führen. Während nach Grawitz das Blutbild vollkommen dem bei progressiver perniziöser Anämie entspricht, hält es Naegeli für besonders bedeutungsvoll, daß der Blutbefund bei der Ankylostomumanämie niemals ein solcher wie bei der Biermerschen ist. Auch der Färbeindex steht ohne Ausnahme unter 1,0. Die Wirkung wird von Naegeli einzig und allein auf die blutsaugenden Eigenschaften zurückgeführt und die Anschauung mehrerer Autoren, daß bei der Entstehung der schweren Anämie auch Toxine in Betracht kämen, hält Naegeli für wissenschaftlich nicht genügend unterstützt. Ausschließlich auf Toxinwirkung beruht demgegenüber die Bothriocephalusanämie, deren Bild

stets durch das der Anaemia pern. progress. gedeckt erscheint. Eine gleiche Erklärung paßt für die mitunter bei Tänien zu beobachtenden schweren Anämieformen (Friedeldij, Reckzeh, Dirksen, Becker, Naegeli). Auch diese spärlichen Anämien waren unter die schwersten zu rechnen und erschienen zum Teile unter dem Bilde der Biermer-schen Anämie.

Klinische Beobachtungen, insbesondere jedoch die Untersuchungen von Askanazy, riefen das Interesse auf den für unschuldig erscheinenden Trichocephalus dispar wach. Askanazy fand in den Gedärmen dieser Helminthen ein eisenhaltiges Pigment, als dessen Quelle bloß das Hämoglobin des Menschenblutes in Rechnung kam. Im Laufe der weiteren Untersuchungen stellte sich sodann heraus, daß die im Darmschmarotzenden Trichocephalen nicht frei an der Darmschleimhaut hausen, sondern mit einem Teile ihres Vorderkörpers in die Schleimhaut selbst eindringen. Einzelne fand er wohl frei im Darmlumen in den Fäkalien vor, doch hält er es für wahrscheinlich, daß in vivo alle eingebohrt waren und die Schleimhaut erst post mortem nach Aufhörung der Blutzirkulation verließen. Dem Trichocephalus kommt also die Bedeutung eines Blutsaugers zu, wenn es auch nicht ganz ausgeschlossen ist, daß er nebstdem auch toxische Wirkung entfaltet. Eine derartige schwere, zum Tode führende Anämie beobachtete bei einem elfjährigen Knaben nach Trichocephalus Theodor, wengleich die Anämie seitens des genannten Autors in diesem Falle nicht auf den Trichocephalus zurückgeführt wird.

Desgleichen erscheint es nach den Untersuchungen von Askanazy für wahrscheinlich, daß auch die Ascaris lumbricoides zu den blutsaugenden Parasiten gehört, nachdem im Darmepithel auch dieser Schmarotzer eisenhaltiges Pigment vorgefunden wurde. Dieser Umstand könnte auch auf zwei Fälle Demmes Licht werfen, wo man bei tödlicher Anämie eine Menge von Ascariden vorfand.

Es gehört zu den interessantesten physiologischen Fragen, welchen Einfluß irrationelle Ernährungs- und hygienische Verhältnisse auf die Zusammensetzung des Blutes ausüben. Ich vermag diese Frage ihrem vollen Umfange nach hier nicht zu erörtern, Details sind aus der Arbeit von Grawitz: „Klinische Pathologie des Blutes“ zu ersehen. Einzelne Beziehungen müssen jedoch auch im Rahmen dieser Arbeit besprochen werden, da es ja schon a priori zu erwarten steht, daß hygienischen Schädigungen, wenn irgendwo, so im wachsenden Organismus ein Einfluß von besonderer Bedeutung zugesprochen werden muß. Unsere diesbezüglichen Kenntnisse beruhen hauptsächlich auf Tierexperimenten.

Aus den Untersuchungen von Panum, Voit, Herrmann und Groll, Polétaew u. a. ist es bekannt, daß bei vollkommener Inanition die Gesamtmenge des Blutes proportionell mit der Gewichtsabnahme des Körpers herabsinkt, und daß der Eiweißgehalt des Blutserums — bei Vermehrung des Gehaltes an Salzen — sich vermindert. Hiermit übereinstimmend sind auch die Erfahrungen Senators und Fr. Müllers, sowie Lucianis an Hungerkünstlern. Die Untersuchungsergebnisse deuten

darauf hin, daß Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt im Kubikmillimeter selbst dann nicht vermindert erschienen, sondern vielmehr anwachsen, wenn der Hungerkünstler, bzw. das Versuchstier eine Menge Wasser bekam. Es war dies eine natürliche Folge der Bluteindichtung.

Daraus folgerten einzelne, so Ehrlich und Lazarus, daß die akute völlige Nahrungsentziehung keine Anämie hervorzurufen vermag. Diese Schlußfolgerung besteht jedoch nur für den Fall zurecht, als man die Nahrungsentziehung bis zum Tode fortsetzt, nicht aber, wenn man nach einigen Hungertagen neuerdings Nahrung zuführt. Kieseritzky, ein Schüler von Grawitz, unternahm deshalb auch nach dieser Richtung Untersuchungen und gewann die Erfahrung, daß zur Zeit der neuerlichen Nahrungsaufnahme, als die Eindichtung des Blutes aufhörte, eine bedeutende Verminderung des spezifischen Gewichtes und der Erythrocytenzahl ganz deutlich zutage tritt, welche Veränderungen sich erst viel später, nachdem das normale Körpergewicht wieder zustande kam, ausgleichen. Insbesondere der letztere Umstand verdient erhöhte Bedeutung, weil dieser Befund jener Annahme widerspricht, daß die verminderte Erythrocytenzahl und das Herabsinken des spezifischen Gewichtes in der Verdünnung des Blutes bedingt sei. Und somit muß aus jenem Umstande, daß eine verminderte Erythrocytenzahl selbst bei Restituierung des Anfangsgewichtes zu konstatieren ist, auf eine Insuffizienz des erythropoëtischen Vorganges gefolgert werden.

Es liegt, im Besitze dieser experimentellen Erfahrungen, auf der Hand, für die Kinderpathologie gewisse Schlüsse zu ziehen. Die Frage der Inanition, der Nahrungsentziehung nach Ernährungsstörungen, ist in der letzteren Zeit von immer allgemeinerem und stets höherem Interesse der modernen Pädiatrie geworden. Die im Vorherstehenden angedeuteten Experimente und Beobachtungen beziehen sich auf entwickelte Tiere und Erwachsene. Das Studium der im Säuglingsalter obwaltenden speziellen Verhältnisse wäre mit keinen besonderen Schwierigkeiten verbunden, nachdem zur Untersuchung bloß einige Tropfen Blut benötigt werden. Es ist wohl wahr, daß man es hier a priori mit kranken Kindern zu tun haben wird, und dieser Umstand dürfte die richtige Bewertung der Untersuchungsergebnisse bedeutend hemmen. Meinerseits glaube ich auch schon auf Grund der experimentellen Erfahrungen die Abschwächung der erythropoëtischen Tätigkeit als eine Schädigung, verursacht durch längere Inanition, ansehen zu können. Die Verhältnisse liegen jedoch — wie dies auch Naegeli bemerkt — nicht so einfach. Der Rückgang der Erythropoëse während der Inanition kann eventuell als rationelle Einrichtung des Organismus angesehen werden, und nur nach neuerlicher Nahrungsaufnahme erscheint die bislang genügende Erythropoëse als insuffizient.

Noch weit mehr Interesse verdient für uns die der Quantität, der Qualität oder der Zusammensetzung nach nicht entsprechende Nahrung in ihrem Einflusse auf die Zusammensetzung des Blutes. Leichtestern kommt auf Grund älterer literarischer Angaben zu der Annahme, daß die Zusammensetzung des Blutes bei mangelhafter Ernährung

wasserreicher und an Blutzellen ärmer wird. Demgegenüber ist nach den einwandfreien Experimenten v. Höblins der Einfluß einer mangelhaften Ernährung auf das Blut bloß darin zu suchen, daß das Blut an der allgemeinen Atrophie des Körpers teilnimmt, in der relativen Beschaffenheit jedoch unverändert bleibt. Bedeutendere anämische Zustände führt der genannte Autor auf Komplikationen zurück, oder auf jenen Umstand, daß zur Zeit der schlechteren Ernährungsverhältnisse eine Verschleppung der Regeneration eintritt, oder aber daß bei Besserung der Ernährungsverhältnisse das Anwachsen des Körpergewichtes und der Blutmenge viel rascher erfolgt, als die Neubildung der roten Blutzellen.

Wenn die experimentellen Erfahrungen auch nicht einförmig dafür zu sprechen scheinen, daß eine insuffiziente Ernährung eine Anämie zu bedingen vermag, so müssen wir doch mit Näegeli für wahrscheinlich halten, daß mit der ungenügenden Ernährung auch eine mangelhafte Ernährung des Knochenmarkes einhergeht und daß daraus eine Insuffizienz des letzteren mit konsekutiver Anämie zu entstehen vermag. Daß einer der Quantität nach insuffizienten, oder in der Qualität nicht entsprechenden Ernährung bei Hervorrufung der kindlichen Anämien ein breites Feld geöffnet ist, braucht wohl des weiteren nicht erörtert zu werden. Eine solche Schädigung ist nicht nur im Säuglingsalter, sondern durch das ganze Kindesalter hindurch evident. Das Gewinnen von einwandfreien Beobachtungen ist mit großen Schwierigkeiten verbunden, da man in der Praxis eher gegen die Überfütterung anzukämpfen hat, während man in Proletarierkreisen bei insuffizienter, bzw. nicht entsprechender Ernährung mit vielen anderen die irrationelle Ernährung begleitenden schädigenden Einflüssen zu rechnen hat und durch das Mitspielen derartiger Schädigungen den richtigen Einblick verliert.

Gleichzeitig mit der vorherstehend berührten Ernährungsfrage wird auch der Einfluß von Erkrankungen des Magendarmtraktes und der Ernährungsstörungen auf die Zusammensetzung des Blutes zu betrachten sein. Hierbei häufen sich jedoch die unbekanntenen Momente. Es sei hier auf die verschiedenen Störungen der Resorption, auf den Einfluß des Wasserverlustes, des Salzgehaltes, bei schwereren Dickdarmsymptomen des Eiweißverlustes, auf die toxische Wirkung der Zerfallsprodukte, des veränderten intermediären Stoffwechsels usw., hingewiesen. Es mangelt diesbezüglich an systematischen Untersuchungen. Schlesinger fand bei schwerer Pädatrie und Gastroenteritiden im akuten Stadium einen Abfall der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes, später infolge der Eindichtung des Blutes ein Anwachsen derselben. Benjamin beobachtete auch bei schweren Ernährungsstörungen bloß selten kernhaltige rote Blutzellen; die bedeutenderen Veränderungen äußern sich nach seinen Erfahrungen in den Leukocyten. Esser ernährte Ziegen sehr lange mit sterilisierter Milch. Bei dieser Ernährung entstanden Veränderungen, die an jene von Morbus Barlow, bzw. Osteotabes infantum erinnerten. Nebstdem trat eine gallertige Degeneration des Knochenmarks mit Blutungen zutage, wobei die Blutuntersuchung

Zeichen von Anämie mit fast vollkommenem Schwund der polynucleären Elemente und Auftreten von Myeloblasten erkennen ließ. Klinisch wird allenfalls als eines der häufigsten Symptome von Ernährungsstörungen das Auftreten einer leichteren oder schwereren Anämie beobachtet, wobei jedoch nicht vergessen werden darf, daß hier auch vasomotorische Störungen mit in Betracht zu ziehen sind.

An dieser Stelle wäre die Rolle einer eisenarmen, bzw. eisenfreien Ernährung in ihrem Einflusse auf die Blutbildung zu untersuchen. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß das Eisen als wichtiger Bestandteil des Hämoglobins zur Erythrocytenbildung in einer bestimmten Quantität unbedingt notwendig ist. Die Untersuchungen von Bunge und seiner Schule liefern die Gewißheit, daß ein ungenügender Eisengehalt der eingeführten Nahrung die Blutbildung beim wachsenden Organismus bedeutend beeinträchtigt. So vermag eine ausschließliche Ernährung mit der eisenarmen Milch über das erste Lebensjahr hinaus, wie dies Heubner, Czerny und im allgemeinen pädiatrische Erfahrungen bestätigen, zu schweren anämischen Zuständen zu führen. In den ersten neun Monaten ist die Erythropoëse nach den Untersuchungen Bunges trotz der Eisenarmut der Milch aus dem Grunde tadellos, weil das Neugeborene mit einem verhältnismäßig reichen Eisendepot auf die Welt kommt, dessen Reserve mit der Zeit erschöpft wird. Auch im späteren Kindesalter kann eine eisenarme Ernährung (mit Milch, Weißbrot, Kaffee usw.) zur Anämie führen.

Der Einfluß von geschlossener Luft, Mangel an Licht auf die Entstehung von Anämien ist wenigstens für den Erwachsenen nicht bewiesen. So werden Bergleute, die Jahrzehnte hindurch unter Ausschluß des Tageslichtes arbeiten, nicht anämisch (Schönenberger). Wenn wir auch keine exakten Untersuchungen anführen können, bestärken uns dennoch klinische Erfahrungen darin, daß Luft und Licht vom Säuglingsalter bis zur Pubertät mit zum Gedeihen des Kindes gehören und die gesamte Entwicklung einschließlich der Blutbildung beeinflussen. Es ist wahrscheinlich, daß bei Schädigungen in dieser Hinsicht die Anämie bloß scheinbar ist und eher eine Störung der Blutverteilung innerhalb der einzelnen Gefäßgebiete beobachtet werden kann.

Das klassischste Beispiel für den schädigenden Einfluß der unzweckmäßigen Lebensweise und falscher hygienischer Verhältnisse ist die sog. Schulanämie. Sie zeigt sich gewöhnlich in den ersten Schuljahren, insbesondere bei 6—10 Jahre alten Mädchen. Bei ihrer Entstehung spielt in erster Reihe die Veränderung der gewohnten Lebensweise, die mangelhafte, unregelmäßige Ernährung, der Aufenthalt in geschlossenen, schlecht ventilerten Räumen, der Mangel an frischer Luft, eventuell die Überheizung der Lokalitäten, sowie die Aufregungen, Angstgefühle des Schullebens usw. mit. Auch der Zurückhaltung der Stuhlentleerung mit zeitweise konsekutiv auftretenden Dickdarmkatarrhen mag irgendwelche Rolle zukommen. Auf diesen letzteren Umstand macht v. Starck aufmerksam, der im Harn solcher Kinder auffallend viel Indoxyl fand. Nach seiner Ansicht wäre die Blutarmut in solchen Fällen eine Teil-

erscheinung, bzw. eine Folge des chronischen Darmkatarrhs, und er hält es nicht für ausgeschlossen, daß bei der Entstehung dieser Anämien auch die Autointoxikation vom Darm aus in Betracht kommt. Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß gerade die als Schulanämien bezeichneten Fälle in der überwiegenden Mehrzahl überhaupt keine Veränderungen der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes erkennen lassen. Es ist wohl möglich, daß hier und da einmal eine Oligämie bestehen mag, zumeist beruht doch der ganze Symptomenkomplex bloß auf Störungen der Blutverteilung, oder sonstigen nervösen Einflüssen. Man hat es also eher mit Pseudoanämien zu tun.

Es sei noch kurz auf die anämisierende Wirkung erhöhter Außentemperaturen und des Feuchtegrades der Atmosphäre hingewiesen. Grawitz befaßt sich in Tierexperimenten mit diesen schädlichen Einwirkungen. Ein störender Einfluß dürfte in dieser Beziehung hauptsächlich beim Säuglinge häufig in Betracht kommen.

Symptome. Über subjektive Symptome vermag man naturgemäß nur bei älteren Kindern etwas zu erfahren. So insbesondere bei der sog. Schulanämie: Kopfschmerzen, Herzklopfen, leichte Ermüdung, Mattigkeit, Schläfrigkeit, eventuell unruhiger Schlaf, Appetitlosigkeit, Neigung zur Konstipation. Mattigkeit, Unlust ist auch an Säuglingen zu bemerken. Ältere Kinder pflegen häufig über Seitenstechen zu klagen.

Im ersten Augenblick fällt bei solchen Kindern eine mehr oder minder deutliche Blässe ins Auge. Man hüte sich jedoch, jedes blasse Kind ohne Blutuntersuchung für anämisch zu erklären oder vom Grad der Blässe auf den Grad der Anämie zu schließen. Es soll wiederholt darauf hingewiesen werden, daß die scheinbaren Anämien im Säuglings- und Kindesalter sehr häufig sind. Das Fettpolster nimmt zumeist ab, die allgemeine Ernährung leidet. Die Muskulatur wird schlaff, der Turgor läßt zu wünschen übrig.

Bei einem großen Teile der rachitischen, syphilitischen Säuglinge mag eine mehr oder minder ausgesprochene Leber- und Milzvergrößerung vorhanden sein. Außerdem Symptome, die der Grundkrankheit entsprechen. Über dem Herzen hört man auch bei Säuglingen in schwereren Fällen Geräusche. Bei älteren Kindern ist der Spitzenstoß häufig hinausgesetzt, hebend. Die absolute Dämpfung ist insbesondere nach rechts vergrößert. An der Spitze und an der Basis, sowie an den Gefäßen am Halse sind Geräusche von verschiedener Intensität zu hören. Die geschilderten Symptome werden als „dilatatorische Herzschwäche“ (Martius) bezeichnet, und insbesondere die Untersuchungen Neumanns von der Czernyschen Klinik bestätigen diese Annahme. Auch Heubner stellt es in Abrede, daß bei diesen Kindern ein Vitium vorliegen würde; die Dämpfungsveränderungen sind durch den höheren Stand des Zwerchfells, durch die mangelhafte Ausdehnung der vorderen Lungenränder erklärt, während die Ursache der raschen Ermüdung, des Herzklopfens in der Anämie des Herzmuskels liegen mag.

Im Harn älterer Kinder wies v. Starck eine erhöhte Indoxylmenge und Urobilin nach. In vereinzelt Fällen lag orthotische Albuminurie vor.

Die wichtigsten Aufklärungen werden durch spezielle Blutuntersuchungen gegeben. Der Grad der Veränderungen hängt von der Schwere des Falles bzw. des Grundleidens ab.

Der Hämoglobingehalt kann sehr verschieden sein. Auf die untere Grenze des normalen Hämoglobingehaltes hat man dem Alter gemäß stets zu achten. Mitunter sinkt derselbe auch bis zu 10 Proz. Der Färbeindex ist niedrig.

An den roten Blutzellen äußern sich die bei den einfachen Anämien der Erwachsenen gewohnten sämtlichen Veränderungen. In leichteren Fällen ist die Erythrocytenzahl etwas vermindert, die roten Blutzellen zeigen Anzeichen der Hämoglobinarmut. Anisocytose, Poikilocytose, polychromatophile Zellen treten in den Vordergrund. Schon früh und in auffallend großer Anzahl zeigen sich kernhaltige rote Blutkörperchen, Normoblasten mit einem, zwei, drei Kernen. In einem Teile der Fälle begegnet man vielen punktierten Erythrocyten. In den schwersten Fällen zeigt die Blutbildung den embryonalen Charakter; es erscheinen Makrocyten, Megaloblasten usw. Hierüber später.

Es sei bemerkt, daß im allgemeinen die leichteren Veränderungen häufiger zu beobachten sind. Die schwersten findet man bei angeborener Syphilis. So sank der Hämoglobingehalt in einem Falle von Loos bis zu 20 Proz. herab, wobei die Erythrocytenzahl auf 1200000 fiel. Eine höhergradige Oligocythämie wird auch von Laache, Luzet und Flesch und Schoßberger angedeutet. In den Fällen von Loos gab es viele Megalo- und Mikrocyten, viele Normoblasten. Besonders charakteristisch für die die Syphilis congenita begleitende Anämie ist eine im allgemeinen bedeutende Leukocytose. Loos fand nie weniger als 12000 Leukocyten und zählte in einem letalen Falle 58000. Auch im Falle Flesch und Schoßberger betrug die Leukocytenzahl 51500, obwohl hier auch Komplikationen mitspielten. Risel fand selten mehr als 20000 Leukocyten. Die Proportion der einzelnen Leukocytenarten ist variierend. So bei Loos: Lymphocyten 15,9—33,7 Proz., Übergangsformen 22,2 bis 52,9 Proz., Eosinophile 1,9—9,7 Proz., die letzteren wechselten je nach der Anwesenheit des Exanthems in ihrer Häufigkeit. Häufig findet man Myelocyten, spärlich basophile Zellen. Risel fand Lymphocytose. Unter den weißen Blutkörperchen findet man bei Säuglingen schon früh und in großer Anzahl Myelocyten nicht bloß bei der die angeborene Lues komplizierenden Blutarmut, sondern bei den gesamten Anämien des Kindesalters.

Diagnose. Die Diagnose ist auf Grund des Blutbefundes zumeist ohne Schwierigkeit zu stellen, Findet man jedoch bei einer Säuglingsanämie nebst den angedeuteten Veränderungen der roten Blutkörperchen viele Normoblasten und ist nebstdem auch eine höhergradige Leukocytose mit Erscheinen von gehäuften Myelocyten zu beobachten, so ist bei Berücksichtigung eines eventuellen Leber- und Milztumors leicht Gelegenheit zur Annahme einer myeloiden Leukämie gegeben. Dies wäre unrichtig. Für die typische myeloide Leukämie muß als charakteristisch festgehalten werden, daß man sämtliche Zellen des Knochenmarks in

großer Anzahl im kreisenden Blute antrifft. Man konstatiert demnach nicht bloß polyn. neutrophile Zellenwucherung und gehäufte neutrophile Myelocyten, sondern hat auch eine Überschwemmung von eosinophilen und basophilen Leukocyten nachzuweisen. Und ein derartiger Befund wird in ähnlichen Fällen entschieden vermißt. Es ist mir übrigens in diesem jugendlichen Alter von einer sicher nachgewiesenen Existenz myeloider Leukämie nichts bekannt. Die Leukocytose pflegt nur mäßig und selten 50—60000 übertreffend aufzutreten. Man könnte eventuell an eine atypische Leukämie denken, wenn man nicht wüßte, daß sowohl der Milztumor, als auch die Myelocyten im Säuglingsalter von banaler Bedeutung sind. Aus den schönen Untersuchungen Schindlers weiß man, wie leicht Myelocyten im Blute von Infektionskranken, selbst Erwachsenen erscheinen. Man findet sie bei Pneumonie, Scharlach, Typhus, Diphtherie usw. Engel fand sie bei Kindern bei schwerer Diphtherie in bedeutender Anzahl. Die Untersuchungsergebnisse von Zelenski und Cybulski haben wir bereits angedeutet. Auf diese Weise hat man die hochgradige Leukocytose und das Erscheinen von Myelocyten bloß als erhöhte Reaktion des jugendlichen Knochenmarkes anzusehen, wie dies sich auch bei den jungen Hunden in Reckzehs Experimenten herausstellte.

Bei Anwesenheit einer Lymphocytose ist der Gedanke an eine lymphatische Pseudoleukämie naheliegend. Es ist jedoch in Betracht zu ziehen, daß den Lymphocyten in diesem Alter auch physiologischerweise das Übergewicht zukommt. Nur bei einer sehr bedeutenden Verhältniszahl der Lymphocyten (gegen 90 Proz.), wenn nebstdem größere Formen in hoher Anzahl vertreten sind und ausgedehnte Lymphdrüsen geschwülste vorliegen, kann die Diagnose auf lymphatische Pseudoleukämie gestellt werden.

Verlauf. Prognose. Leichtere Fälle pflegen, Schritt haltend mit der Besserung des Grundleidens, einen günstigen Verlauf zu nehmen. Die Erythrocytenzahl wächst langsam, es steigt der Hämoglobingehalt, und allmählich schwinden die pathologischen Veränderungen der Erythrocyten. In den selteneren schwereren Fällen nimmt die Erythrocytenzahl, ohne daß Megaloblasten auftreten würden, in einemfort ab, der Hämoglobingehalt sinkt zusehends, das Körpergewicht fällt, der Kräfteverfall zeigt von Tag zu Tag Fortschritte, es treten Ödeme, insbesondere an den unteren Extremitäten, auf und Blutungen der Hautdecke oder Darmblutungen, oder sonstige Zwischenfälle beschleunigen das Ende. Ein solcher Ausgang gehört jedoch bei den einfachen Anämien entschieden zu den Seltenheiten.

Die Prognose der Schulanämien ist ganz günstig. Therapie: s. weiter unten.

Chlorose.

In den Handbüchern der Pädiatrie erfährt das Krankheitsbild der Chlorose in praktischer Hinsicht eine mehr oder weniger ausführliche Behandlung. Ich sehe mich bemüßigt, aus wissenschaftlichen Gründen

an der Begriffsbeschreibung festzuhalten, welche in der ausgezeichneten Monographie v. Noordens für die Chlorose gegeben ist und die auch durch genaue Beobachtungen vollkommen gestützt erscheint. Im Sinne v. Noordens ist die Chlorose nicht als Symptom, sondern als Krankheit mit folgenden hauptsächlichsten Merkmalen anzusehen:

1. Die Krankheit tritt ausschließlich beim weiblichen Geschlechte auf mit überwiegender Häufigkeit in den Jahren der Entwicklung und den darauf folgenden Jahrzehnten mit Neigung zu Rezidiven.

2. Das kardinale Symptom ist die Anämie — punktlicher: eine Verarmung des Blutes an Hämoglobin und roten Blutkörperchen. Die Anämie erklärt den größten Teil der übrigen Symptome.

3. Die Krankheit entwickelt sich anscheinend spontan — allenfalls vermißt man solche auslösenden Momente, welche sonst zu ähnlichen hochgradigen Anämien führen.

4. Die Krankheit schädigt — wenn sonst keine Komplikationen vorliegen — ausschließlich den Ernährungszustand des Blutes ohne allgemeine Hinfälligkeit und ohne Schädigung des allgemeinen Ernährungszustandes (es fehlen demnach nach Naegeli die toxischen Momente).

5. Die Chlorose beruht auf ungenügender Regeneration des Blutes und nicht auf erhöhtem Zerfall des Hämoglobins und der roten Blutzellen.

Bei genauer Berücksichtigung dieser Eigenheiten hebt Naegeli besonders hervor, daß bloß die vereinte Anwesenheit der aufgezählten Erscheinungen eine Diagnose von Chlorose rechtfertigt. Insbesondere darf die Diagnose nicht ausschließlich auf dem Blutbefund beruhen, nachdem die Existenz eines ausschließlich für die Chlorose maßgebenden pathognomischen Blutbefundes bezweifelt werden muß.

Ich hielt es aus dem Grunde für angezeigt, die im Vorstehenden angedeuteten Verhältnisse zu berühren, weil es durchaus nichts Ungewöhnliches ist, daß man bei blassen jüngeren Kindern, ja event. auch im Säuglingsalter, ganz allein auf der Basis des Befundes einer normalen Erythrocytenzahl und eines verminderten Hämoglobingehaltes sich berechtigt fühlt, die Diagnose einer Chlorose aufzustellen. Dies ist nach dem Gesagten nicht statthaft. Ich sehe dabei ab davon, wie vorsichtig man bei Bewertung eines Blutbefundes bei jüngeren Kindern, bzw. bei Säuglingen vorzugehen hat, bei denen der Hämoglobingehalt im Vergleich zu Erwachsenen auch normalerweise viel geringere Werte aufweisen kann (s. Einleitung). Übrigens sprechen sämtliche Statistiken, auch die älteren, gleichförmig dafür, daß die Chlorose vor der Pubertät seltener auftritt.

So waren von 242 Chlorosefällen v. Noordens nur zwei jünger als zwölf Jahre, als die Krankheitssymptome zum ersten Male konstatiert wurden. Von 63 Fällen Stockmans war der jüngste 13 Jahre alt, von 150 Fällen Ossents begann die Krankheit bei 22 vor dem 14. Lebensjahre. Nach Naegeli entwickelt sich die Chlorose evident zur Zeit der Pubertät, insbesondere zwischen 16—20 Jahren.

Kindliche Chlorosen finden wir bei Tschernoff ausführlich be-

schrieben. Die Fälle beziehen sich auf Kinder des verschiedensten Alters und werden mit Darmprozessen in Zusammenhang gebracht. Die Fälle können jedoch eben auf Grund des Gesagten übereinstimmend mit Naegeli nicht für Chlorosen angesehen werden. Auch Comby beschreibt einen Fall bei einem fünfjährigen Mädchen. Das Original war mir nicht zugänglich.

Nachdem auf Grund des Vorherstehenden im Säuglings- und frühen Kindesalter von einer Chlorose nicht gesprochen werden kann und ein Auftreten der ersten Erscheinungen vor der Pubertät bloß ausnahmsweise zu beobachten ist, fällt eine ausführliche Betrachtung der kindlichen Chlorose a priori weg. Dieser Umstand scheint mir von noch einem Gesichtspunkte aus für wichtig. Es ist bekannt, daß Virchow die Chlorose auf eine anatomische Ursache, Hypoplasie des Gefäßsystems, zurückführt. Es ist nicht meine Aufgabe, die Argumente, welcher dieser Auffassung widersprechen, zu gruppieren; ich erwähne bloß, daß es unter solchen Umständen schon im zeitlichen Kindesalter zur Entwicklung der charakteristischen Symptome kommen müßte, und daß die ersten Erscheinungen, wie aus den übereinstimmenden Erfahrungen der Kliniker hervorgeht, nicht erst um die Pubertät auftreten würden. Andererseits findet man in der pädiatrischen Literatur keine Angaben darüber, daß im zeitlichen Kindesalter gewisse Symptome das spätere Auftreten einer Chlorose verraten würden. Bloß Japha erwähnt, daß man die Entwicklung der Krankheit häufig bis in das zeitliche Kindesalter zu verfolgen vermag. Die Erfahrungen von Kinderärzten und Internisten unterstützen diesen Ausspruch jedoch nicht.

Die Bantische Krankheit.

Ich mußte bereits wiederholt darauf hinweisen, welche Verwirrung eine unbedingte Berücksichtigung des Milztumors bei der Beurteilung einer kindlichen Anämie anzustiften vermag. Im Kindesalter begegnet man, wie erwähnt — gar nicht zu reden von der Leukämie und Pseudo-leukämie — Milzvergrößerungen außerordentlich häufig bei gleichzeitigem anämischen Zustande sowohl, als auch ohne einen solchen. Dies trifft insbesondere für das Säuglingsalter zu, besteht jedoch auch für ältere Kinder, insbesondere im Anschluß an angeborene Syphilis, zu Recht. Ist nun nebst einer solchen Milzvergrößerung auch eine Anämie zu beobachten, so wird der Fall von einzelnen Autoren als „Anaemia splenica“ bezeichnet. Auf diese Weise kommt die Bezeichnung „Anaemia splenica“ als Synonym der Anaemia pseudoleucaemica vor. Ein großer Teil der Hämatologen, wie Naegeli, Sternberg, ziehen es jedoch vor, die Bezeichnung „Anaemia splenica“ mit Rücksicht darauf, daß bloß Wirrnisse daraus entstehen, nachdem keinerlei genau umschriebene Krankheitssymptome darunter verstanden werden, selbst in der Nomenklatur der Erwachsenen-Anämien überhaupt zu verwerfen. Die Bezeichnung wurde zuert von Griesinger angewendet für Fälle, wo Milzvergrößerung und Anämie zu konstatieren waren, und aus seiner Klinik

berichtet Gretscl in 1866 über einen derartigen Fall bei einem Kinde. Strümpell (1876) wendet die Bezeichnung irrtümlicherweise auf eine dem Anscheine nach typische Biermersche Anämie an. Italienische Autoren verwenden den Ausdruck bei jeder Milzvergrößerung von anämischen Kindern, andere betrachten den Zustand mit der Bezeichnung „Splenomegalie“ als lienale Pseudoleukämie.

Außer der Leukämie, der lienalen Pseudoleukämie, dem Milzlymphosarkom, der großknotigen isolierten Milztuberkulose existieren ohne Zweifel anämische Zustände, bei denen eine bedeutende Milzvergrößerung vorherrscht und Lymphdrüsen geschwülste kaum oder überhaupt nicht beobachtet werden. Es ist ein Verdienst des Italieners Banti, der die Aufmerksamkeit auf diesen Zustand wachrief und nachdem die pathologischen Veränderungen hauptsächlich bei jüngeren Individuen, so auch bei mehreren Kindern beobachtet wurden, muß der Zustand im Rahmen dieser Arbeit eine Behandlung erfahren. Als „Splenomegalie mit Lebercirrhose“ beschrieb Banti Fälle, deren Ätiologie vollkommen dunkel ist; Malaria, Syphilis, Alkohol und sonstige Intoxikationen waren auszuschließen; es handelte sich um primäre Milzveränderungen. Der Verlauf ist stets chronisch, es sind drei Krankheitsstadien zu unterscheiden.

Das erste ist das anämische Stadium, das sich auf drei bis fünf, sogar über zehn Jahre erstreckt. Hier und da treten in unregelmäßigen Zeiträumen fieberhafte Momente mit unbestimmter Zeitdauer auf. In der Leukocytenzahl und in dem proportionellen Verhalten der einzelnen Leukocytenarten sind in diesem Stadium keine Abweichungen von der Normalen zu konstatieren. Diesem folgt das einige Monate währende Übergangsstadium mit Gelbsucht und Magendarmstörungen. Schließlich folgt das dritte, sogenannte ascitische Stadium mit dem ausgesprochenen Bilde einer Lebercirrhose, stärkerem Ikterus, Ascites, schwerer Anämie (verminderter Erythrocytenzahl, fehlender Leukocytose) und nach einem halben oder einem ganzen Jahre macht gewöhnlich eine schwere Darmblutung dem Leben ein Ende. Bei der Sektion findet man atheromatöse Veränderungen in der Wand der Milzvene. die Malpighischen Körperchen sind zerstört, die Pulpa ausgedehnt fibrös verändert und die Leber zeigt das typische Bild der atrophischen interlobulären Cirrhose.

Nach Banti liegt die Ursache des Krankheitszustandes in einer chronischen Infektion. Die Toxine kommen in der primär erkrankten Milz zur Ausbildung und gelangen allmählich durch die Vena portae auch in die Leber, wo dieselben eine lokale Entzündung hervorrufen, anämisieren und das Protoplasma angreifen.

Die Richtigkeit dieser Anschauung, welcher sich später auch andere anschlossen, wird durch den Umstand unterstützt, daß nach Exstirpation der Milz selbst in jenen Fällen vollkommene Heilung eintritt, wo anlässlich der Operation bereits die Symptome der Lebercirrhose konstatiert werden konnten.

Die Frage wurde seither zum Gegenstande eines eingehenden Studiums

und vielfacher Erörterungen. Die Erfahrungen Bantis wurden zum Teile bestätigt, andererseits ist seine Anschauung vielfach angefochten worden und man zweifelt an der Selbständigkeit des Bantischen Krankheitsbildes, wie sich auch gegen die Erklärung des Prozesses Widersprüche lautbar machten. Es liegt mir ferne, der ganzen Frage eingehend näher zu kommen, es sei bloß darauf hingewiesen, daß sich für die ursprüngliche Anschauung Bantis bloß spärliche Stimmen fanden (Senator, Grawitz, Umber u. a.). Die meisten bezweifeln die Berechtigung seines Standpunktes. So treten unter den pathologischen Anatomen Marchand und Chiari dafür ein, daß es sich nicht um eine primäre Milzkrankung, sondern höchstwahrscheinlich um eine Affektion der Leber handelt, es mag höchstens die Entstehung beider Erkrankungen in eine Zeit fallen. In letzteren Fällen dürfte als auslösende Ursache wahrscheinlich die Syphilis in Betracht kommen, während andere Fälle einfach als primäre interstitielle Hepatitis mit sekundärer Milzvergrößerung aufzufassen wären. Naegeli und andere fanden bei Syphilis mitunter pathologische Prozesse und Sektionsbefunde, die dem Bantischen Krankheitsbilde vollkommen gleichen.

Nach Naegeli ist der wohltätige Einfluß der Milzexstirpation keinesfalls entscheidend, da zuweilen auch bei Syphilis durch Milzexstirpation eine auffallende transitorische Besserung konstatiert wurde und man überdies über das spätere Schicksal der operierten Kranken bloß mangelhaft unterrichtet ist. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß unter dieser Bezeichnung ätiologisch verschiedene Erkrankungen beschrieben wurden, und daß es unter den einzelnen Fällen, welche insgesamt als Bantische Krankheitsfälle zusammengefaßt wurden, namhafte Unterschiede gibt, zeigt der Fall Umbers, wo bei einem fünfzehnjährigen Knaben mit Bantischem Symptomenkomplex durch genaue Stoffwechseluntersuchungen ein hochgradiger toxischer Eiweißzerfall nachzuweisen war, welcher nach der Splenektomie sofort schwand. In anderen Fällen vermißt man diesen toxischen Eiweißzerfall.

Die Blutuntersuchung zeigt das Bild einer mittelmäßigen Anämie: Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, Polychromatophilie und punktierte Erythrocyten. Senator hält die Leukopenie für ein besonders wichtiges diagnostisches Zeichen, und obwohl in einzelnen Fällen eher eine Leukocytose vorlag, ist die Leukopenie zweifellos zumeist herrschend. Nebstdem ist das Verhältnis der einzelnen Leukocytenarten im allgemeinen normal, häufig bestand eine mäßige Lymphocytose.

Im zeitlichen Kindesalter sind ähnliche Fälle nicht beschrieben. Der jüngste Fall stammt von Morse und bezieht sich auf einen siebenjährigen Knaben. Ferner erwähnen Naegeli, Osler, je einen Fall bei elfjährigen Mädchen und Bahrtdt bei einem elfjährigen, Bayer bei einem zwölfjährigen Knaben. Außerdem stammen Berichte über Bantische Krankheit von Kühn (14 jähriges Mädchen), Umber, Příbram, Lossen, Senator (15 jährige Knaben) und ein anderer Fall Umbers bei einem 17 jährigen Knaben. Die letzteren Fälle erwähne ich hier aus

dem Grunde, weil nach den Angaben der Anamnese der Anfang des Leidens stets auf mehrere Jahre früher zurückzuführen war. Die Ätiologie ist auch in diesen Fällen dunkel, bloß im Falle von Bahrdt kommt Lues hereditaria in Betracht. Der Verlauf war der beschriebene typische. Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt waren bloß mäßig verringert, der Farbeindex stand im allgemeinen unter 1,0, nur bei Bahrdt auf 1,0. Die Leukopenie ist zumeist ausgesprochen, insbesondere in den Fällen von Bayer, Lossen, Senator, Kühn, Příbram, wo man Werten von 2000 und darunter begegnet.

Mit Erfolg vorgenommene Splenektomien sind auch im Kindesalter bekannt (Bayer, Umber).

Die Frage kann durchaus nicht als abgeschlossen betrachtet werden, und gerade die kindlichen Fälle sind zufolge der Seltenheit der Lebercirrhose sehr geeignet, um durch weitere genaue Beobachtungen und an der Hand von Sektionsbefunden etwas Licht über die dunklen Einzelheiten zu verbreiten.

II. Gruppe: Anämien mit embryonaler Erythro-poëse.

1. Anaemia infantum pseudoleucaemica.

Es gibt kaum eine Erkrankung des Blutes, deren Begriff und Wesen so sehr verschieden beurteilt wäre und zu ähnlichen Wirrnissen in der pädiatrischen und hämatologischen Literatur geführt hätte, wie die Anaemia infantum pseudoleucaemica. Mit dieser Bezeichnung versah v. Jaksch im Jahre 1889 ein Krankheitsbild, dessen Verlauf der Leukämie entspricht, während leukämische Veränderungen bei der Sektion fehlen. Die Anämie wird durch bedeutende Anschwellungen von Leber, Milz und Lymphdrüsen begleitet, wobei als Blutbefund Oligocythämie, Oligochromämie und eine stets hochgradige Leukocytose (1 : 10, 1 : 12, 1 : 17) charakteristisch sind. Letztere Eigenschaft läßt diesen Zustand von der bei schwerer Rachitis auftretenden comitiven Anämie unterscheiden, während das Fehlen der Eosinophilen und die bedeutende Verminderung des Hämoglobingehalts einer Verwechslung mit Leukämie vorbeugt. Desgleichen zur Unterscheidung von Leukämie kommt differentiell-diagnostisch in Betracht, daß während Leber und Milz bei der Leukämie gleichmäßig anschwellen und der Lebertumor einen dicken, abgerundeten Rand aufweist, demgegenüber das Volumen der Leber bei der Anaemia infantum pseudoleucaemica im Vergleiche zur Milzvergrößerung relativ zurückbleibt und die vergrößerte Leber einen scharfen Rand aufweist.

Diese Erkrankung des Kindesalters war zur Zeit der Publikation von v. Jaksch schon nicht ganz unbekannt, weil einerseits Romberg und Henoch schon im Jahre 1852 die Aufmerksamkeit auf die chronischen Anämien mit Milzvergrößerung bei ein- bis dreijährigen Kindern lenkten, andererseits den Fällen von Anaemia splenica der Erwachsenen analoge Krankheitsprozesse des Kindesalters bereits beschrieben wurden.

So Gretsels von der Klinik Griesingers und italienische Autoren (Cardarelli, Somma, Fede), letztere unter der Bezeichnung „Anaemia splenica infettiva dei bambini“. Übrigens deutet Birch-Hirschfeld im Gerhardtschen Lehrbuch darauf hin, daß bei Pseudoleukämien des Kindesalters die drüsigen Organe ebenso anschwellen, wie bei der Leukämie und später fortschreitende anämische Zustände zur Entwicklung gelangen. Die gehörige Würdigung der Blutveränderungen ist jedoch allenfalls Jaksch, insbesondere aber Hayem und Luzet zu danken, welche zu den erwähnten diagnostisch wichtigen Momenten die zahlreichen Normo- und Megaloblasten anreichten, den Leukocytenbefund nicht spezifisch fanden und die eosinophilen Zellen eher etwas vermehrt konstatierten. Außerdem wies Luzet in Milz und Leber erythropoëtische Herde nach.

Später wurden unter diesem Begriffe verschiedene Anämien von wechselnder, im allgemeinen bedeutender Schwere gruppiert, die im kritischen Zeitraume (Heubner) des Säuglingsalters auftreten: vom siebenten Monate bis zum Ende des zweiten Jahres, zu einer Zeit also, wo länger einwirkende Schädigungen des Säuglingsalters auch in anderer Hinsicht zur Geltung zu gelangen pflegen, zu einer Zeit, wo auch Rachitis, spasmophile Diathese zur Entfaltung gelangen. Diese schwere Anämie kommt auf Grund der Blutveränderungen der zahlreichen Normo- und Megaloblasten in nahe Verwandtschaft mit der perniziösen Anämie, während die Anschwellung von Milz, Leber und Drüsen, die hochgradige Leukocytose, Myelocytose den Gedanken an Leukämie erlaubt. Und tatsächlich handelt es sich bei Durchsicht der der Publikation von v. Jaksch folgenden ansehnlichen Literatur pro und contra in den Debatten hauptsächlich darum: 1. ob es berechtigt sei, nebst den bekannten Formen von Blutkrankheiten die Anaemia inf. pseudol. als selbständiges Krankheitsbild zu betrachten; ob diesem Krankheitsbild ein charakteristisches klinisches und hämatologisches Bild entspricht, 2. welche ätiologische Momente bei der Entstehung dieser Krankheit in Betracht kommen, und 3. in welcher Beziehung dieselbe zu den sekundären Anämien, der Anaemia perniciosa, der Leukämie steht.

Leider wird die Beantwortung dieser Fragepunkte bei genauer Durchsicht der pädiatrischen Literatur nur um so schwerer, fast unmöglich, wogegen an der Hand der hämatologischen Arbeiten die Klarlegung viel leichter, fast einfach erscheint. Betrachtet man vorerst jene vom modernen hämatologischen Standpunkte unzulänglichen Berichte über Fälle, die mit diesem Namen bezeichnet wurden, so kommt man zur Überzeugung, daß ziemlich heterogene Krankheitsbilder und Blutveränderungen unter einem Mantel zusammengebracht wurden. Es ist kein Wunder, wenn dann die Meinungen auseinandergehen und einzelne in der Überzeugung, daß dem Blutbilde kein bestimmtes klinisches Bild entspricht und das Blutbild von der Ätiologie unabhängig erschien, die Existenzberechtigung der Anaemia inf. pseudol. ableugneten, ja sogar Zweifel darüber laut werden ließen, ob Blutuntersuchungen im Kindesalter überhaupt von Wert sind. So äußert sich auch Fischl im

Jahre 1894 dahin, daß „mit der mikroskopischen Diagnostik der Blutkrankheiten nicht viel zu machen sei“.

Es kann meine Aufgabe nicht bilden, die hierauf bezügliche Literatur in allen ihren Details zu referieren, ich möchte bloß darauf hindeuten, wie verschieden die Anschauungen in bezug auf die in den obigen Punkten dargelegten Teilfragen sind. So wird der Zustand von Audéoud als genuine Blutkrankheit des Säuglingsalters aufgefaßt und demselben ein Platz zwischen der einfachen Anämie und Leukämie anberaumt, während Fischl, Geißler und Japha, Epstein, Grawitz, Naegeli, Flesch und Schoßberger usw. denselben als anämischen Folgezustand verschiedener Krankheitsprozesse und Allgemeininfektionen ansehen; die Italiener hingegen (Cardarelli, Gianturco, Mya und Trambusti) führen die Ursache auf bakterielle Infektionen zurück und suchen diese Anschauung in je größerem Umfange zu unterstützen. Fischl stellt es in Abrede, daß dem Symptomenkomplex ein bestimmtes Blutbild entsprechen würde, während Monti und Berggrün, Hayem und Luzet darin ein umgrenztes Krankheitsbild erblicken und Furrer, Sorochowitsch, Grawitz, Flesch und Schoßberger u. a. bei den umschriebenen Symptomen eine ziemlich bestimmte, prägnante Blutveränderung konstatierten.

In bezug auf die Ätiologie kommen — wie erwähnt — verschiedene allgemeine Krankheiten, Rachitis, Lues, Tuberkulose, chronische Ernährungsstörungen, hygienische Schädlichkeiten in Betracht. Weil und Clerc, Lehndorff betrachten die Erkrankung, ausgehend von der hohen Myelocytenzahl als Leukämie, insbesondere Lehndorff, der dieselbe als Myelocytenleukämie auffaßt, deren Klinik und pathologische Anatomie im Säuglingsalter zufolge der anatomischen Eigenheiten, vielleicht auch unter Einfluß der begleitenden Erkrankungen dieses Zeitalters (Lues Rachitis) eine modifizierte Form gewinnt. Nach Luzet würde die Anaemia inf. pseudol. das Vorstadium der Leukämie bilden und man begegnet einer ganzen Reihe von Übergängen, einerseits zur einfachen Anämie, andererseits zur myeloiden Leukämie. Ähnlich ist die Auffassung von Troje. Nach Gilbert handelt es sich um eine aleukämische Lymphomatose. Flesch und Schoßberger weisen ihr einen Platz zwischen der einfachen und perniziösen Anämie an, während sie Cabot, Rolleston und Latham zwischen die Leukämie und perniziöse Anämie stellen, usw.

Wenn ich nunmehr einerseits an der Hand der Literatur, andererseits auf Grund meiner in einer Reihe von Jahren am reichen Krankematerialie des Budapester Stefanie-Kinderspitales gesammelten Erfahrungen das Krankheitsbild der Anämia inf. pseudol. darzustellen trachte, so will ich dies auf eine Weise tun, daß ich hypothetische Behauptungen vernachlässige und mich möglichst auf objektiver, fester Grundlage bewege.

Den Kinderärzten ist es allgemein bekannt, wie häufig man vom zweiten bis zum fünften Halbjahre anämischen Zuständen begegnet. Man trifft in diesem Zeitraume eine ganze Reihe der verschiedenen

Anämien von der leichtesten bis zur schwersten Form an. Bei den ersteren zeigen klinische Symptome und Veränderungen des Blutes nur ganz geringe Abweichungen von der Norm, bei den schwereren Formen fällt immer mehr die hochgradige Blässe, die Unlust, Mattigkeit, die Störung der psychischen, statischen und motorischen Funktionen, die Entwicklung eines kleineren oder größeren Leber- und Milztumors ins Auge. Parallel mit diesen Veränderungen sind auch die pathologischen Eigenheiten des Blutbefundes von stets größerer Bedeutung: außer dem Absinken der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehalts treten sämtliche bekannte histologische Veränderungen der roten Blutkörperchen zutage, und während in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Blutregeneration nach dem im vorherstehenden Kapitel bereits behandelten Typus (postembryonale Erythropoëse) erfolgt und man demgemäß bloß Normocyten, Normoblasten antrifft, so sieht man in einem anderen Teile der Fälle — und dies sind gewöhnlich die schwereren — eine immer größere Anzahl von Makrocyten und Megaloblasten. Auch die Leukocytenzahl, die Qualität der weißen Blutkörperchen und deren Proportion ist Veränderungen unterworfen, und alsbald erscheinen auch weniger oder mehrere Myelocyten im Blutbilde.

Die schwersten klinischen Erscheinungen, die hochgradige Störung der Erythro- und Leukopoëse charakterisieren auf diese Weise diesen hochgradigen anämischen Zustand, das unter der Bezeichnung der Anaemia infant. pseudol. bekannte Krankheitsbild. Wenn man genau nachforscht, so läßt sich in jedem Falle, entweder in der Anamnese oder im momentanen Zustande des Kranken ein Grund nachweisen, der als auslösende Ursache der schweren Anämie angesehen werden kann. Es handelt sich dabei um Momente, wie bei den einfachen Anämien. Leichtere, schwerere Rachitis, angeborene Syphilis, Tuberkulose, insbesondere aber chronische Ernährungsstörungen, ungünstige hygienische Verhältnisse gehen in den leichteren Fällen bloß mit einer mäßigen Anämie und einer mittelmäßigen Störung der Blutbildung einher. In einer Reihe von Fällen wird jedoch das klinische Bild immer ernster, die Blutbildung weist Störungen der angedeuteten Grenze auf, und vor uns steht das Krankheitsbild der Anaemia inf. pseudol. Die Erfahrungen der verschiedenen Beobachter (Heubner, Japha) stimmen darin überein, daß diese schwere Anämien fast ausschließlich bei früh, vom dritten, vierten Monate an künstlich ernährten Säuglingen auftreten, welche später als Folge der verfehlten Ernährung wiederholt mit Ernährungsstörungen zu kämpfen haben. Bei frühgeborenen Kindern ist nach Japha die Entstehung dieser schweren Blutarmut besonders leicht möglich, insbesondere wenn Nabelblutungen oder Melaena vorhergegangen sind. Damit sei jedoch bei weitem nicht behauptet, daß der Grad der Blutveränderung von der Schwere der in Betracht kommenden Grundkrankheit (Rachitis, Syphilis, usw.) direkt abhängig sei. Man sieht schwere Rachitisformen ohne ernstere Anämie und ohne bedeutendere Störung der Blutbildung. Die Anaemia inf. pseudol. ist somit zu den konsekutiven Anämien zu reihen.

Symptome. Der Anfang ist verschieden. Zumeist bleibt derselbe latent. Die Umgebung bemerkt, daß das Kind stets blässer wird; seltener hört man, daß diese Blässe, diese Schwäche schon von der Geburt an bestehe, noch seltener, daß die hochgradige Blässe der Kinder plötzlich entstanden wäre. In dieser Blässe liegt das auffallendste Symptom der Krankheit. Die Säuglinge sehen sich fahl, gelb, manchmal sozusagen ausgeblutet an. Die Lippen, Bindehäute und sichtbare Schleimhäute sind blaßweiß. In schwereren Fällen weist die Hautdecke gehäufte Blutungen von Stecknadelkopf- bis Hirsengröße auf. Diese Blutungen zeigen sich zumeist bei Verschlimmerung des Prozesses und werden vom größten Teile der Autoren erwähnt, bloß Sorochowitsch hebt hervor, daß Blutungen bei der Jaksch'schen Krankheit nicht vorkommen. Nicht nur Haut- und Schleimhautblutungen, auch Zahnfleisch-, Nasen- und Darmblutungen sieht man mitunter. In einem Falle eigener Beobachtung war die Darmblutung nicht zu beheben und kam als unmittelbare Todesursache in Betracht. Vereinzelt findet man retinale Blutungen verzeichnet. In schwereren Fällen treten mit Verschlimmerung des Zustandes Ödeme, insbesondere der unteren Extremitäten, eventuell an der Kreuzgegend auf.

Das Fettpolster ist in einem kleinen Teile der Fälle einigermaßen erhalten, im allgemeinen fällt jedoch die Abmagerung stets auf. Die Muskulatur ist atonisch, atrophisch, das Knochensystem grazil, zumeist sieht man rachitische Veränderungen.

Größere Lymphdrüenschwellungen werden vermißt, der Befund von kleineren Lymphdrüsen bis Linsen-, Bohnengröße am Halse, am Hinterhaupte und der Achselhöhle, am Ellbogen und in der Inguinalgegend ist jedoch ein gewöhnlicher.

Die Atmung ist im allgemeinen etwas beschleunigt, der Puls ziemlich voll. Die Brustorgane lassen gewöhnlich keine auffallenden Veränderungen erkennen, bloß mäßige Herzdilatationen und häufig ausgesprochene anämische Geräusche am Herzen und in der Gegend der großen Gefäße können als häufige Befunde erwähnt werden.

Der Unterleib ist bedeutend vorgewölbt, eventuell asymmetrisch, rechts ausgesprochener. Hie und da sieht man dilatierte Venen an der Bauchwand. Am auffallendsten ist die Anschwellung der Milz. In einzelnen Fällen überragt dieselbe bloß ein, zwei Querfinger breit den Rippenbogen, die Milzvergrößerung ist jedoch häufig soweit vorgeschritten, daß fast die ganze linke Hälfte des Unterleibs durch dieselbe ausgefüllt erscheint. Der obere Rand mag in einzelnen Fällen bei der siebenten Rippe beginnen, reicht bis zum Beckenteller herab und überragt nach innen eventuell sogar die Mittellinie. Die Milz ist durch die verdünnte Bauchwand stets gut zu fühlen und zeigt sich als feste, harte, unempfindliche, mit ausgeprägten Incisuren versehene Resistenz. Auch die Leber ist zumeist vergrößert, wenn auch viel weniger als die Milz; der untere Rand steht gewöhnlich bloß ein, zwei Querfinger unter dem Rippenbogen, der Tumor fühlt sich weicher an und ist gewöhnlich eher scharfrandig als abgerundet, wie dies schon Jaksch beschrieb.

Ascites ist eine seltene Erscheinung. Von seiten der Verdauungsorgane sind die Symptome zumeist mild. Bei Verschlimmerung des Prozesses sind Diarrhöen gewöhnlich häufiger.

Der Urin ist im allgemeinen rein, selten tritt Albuminurie mäßigeren Grades zutage. — Größtenteils ist der Verlauf fieberfrei, Temperaturerhöhungen sind stets durch häufige Komplikationen, insbesondere chronische Bronchopneumonien bedingt.

Die Kinder sind stets matt, apathisch, von geringer Beweglichkeit, die statischen, motorischen Funktionen sind stets bedeutend beeinträchtigt und werden bei den geringsten Lageveränderungen weinerlich.

Wie typisch das klinische Bild, ebenso charakteristisch ist der Blutbefund, obwohl der Grad der Veränderungen naturgemäß ziemlich abwechslungsreich ist. Die Erythrocytenzahl ist bedeutend verringert; sie steht im allgemeinen um 3 Millionen, beträgt aber häufig bloß 1 bis 2 Millionen und in einzelnen Fällen noch weniger. So fand Jaksch in einem Falle 820 000, Furrer in einem Falle 631 000 Erythrocyten als geringste Zahl. Hochgradig vermindert ist der Hämoglobingehalt, im allgemeinen bis zu 30—40 Proz., im erwähnten Falle von Furrer bis zu 10 Proz. und im Falle von Jaksch konnte der Hämoglobingehalt gar nicht bestimmt werden. Der Färbeindex steht zumeist bedeutend unter 1,0, um 0,5, dort jedoch, wo die Blutregeneration überwiegend embryonal erfolgt, wie im Falle Furrers, über 1,0. Die Leukocytenzahl ist gewöhnlich vergrößert, schwankt auch nach unseren Erfahrungen durchschnittlich um 20 000. Bei Verschlimmerung des Zustandes wächst die Leukocytose im allgemeinen an, während sie bei Besserung abfällt. Bei einzelnen Beobachtungen (Jaksch, Baginsky) wurden enorme Leukocytosen verzeichnet, man trifft Zahlen von über 100 000 an, es fragt sich nur, ob auch diese Fälle hierher gehören. Die überwiegende Mehrheit der Beobachter fand derartig hohe Werte nicht. Erwähnt sei noch das Absinken des spezifischen Gewichts: nach Monti-Berggrün auf 1035—1040, nach Hock-Schlesinger auf 1041—1044.

Die histologische Untersuchung des Blutes deckt eine ganze Reihe von schweren Veränderungen auf. Diese Veränderungen betreffen überwiegend die roten Blutkörperchen und nur zum geringen Teil die weißen. Es herrscht hochgradige Anisocytose: von den Zwergformen, den Mikrocyten, bis zu den großen Megalocyten werden die verschiedensten Größen gefunden. Nebstdem Poikilocytose, Polychromatophilie. Auch basophil granulierten Erythrocyten werden fast in jedem Falle vorgefunden. In außerordentlich hoher Anzahl sind die kernhaltigen roten Blutzellen vertreten, in einer Masse, wie man sie selbst bei den schweren Anämien der Erwachsenen nur selten antrifft. Es sind zumeist Normoblasten, ziemlich häufig Megaloblasten, weniger Mikroblasten und spärliche freie Kerne. Die Zahl der Normoblasten ist im allgemeinen hoch, etwa 1 bis 2 Tausend im Kubikmillimeter, bei Lehdorff 20 000. Diese zahlreichen und verschieden großen Erythroblasten mit den verschiedenen polychromatophil gefärbten und punktierten Erythrocyten bieten ein recht buntes Bild. Nebstdem ist in den einzelnen Erythroblasten auch

die Zahl der Kerne verschieden, zumeist ein, häufig zwei oder mehr Kerne. Die Kerne sind in vielen Zellen rosettenartig, Gebilde, die im allgemeinen als Mitosen aufgefaßt werden, nach dem heutigen Stande jedoch als Kernzerfall zu betrachten sind. Mitosen sind seltener, kommen aber spärlich vor.

Unter den weißen Blutkörperchen dominieren in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Fälle die kleinen Lymphocyten. So bei Naegeli, Japha, Fleisch und Schoßberger; andere, so auch Heubner, fanden die polynucleären Elemente im Übergewicht. Die Verhältniszahl der kleinen Lymphocyten schwankte in unseren Fällen zwischen 47 bis 61 Proz., daneben fanden wir in 4—10 Proz. große Lymphocyten. Die Zahl der eosinophilen Zellen wechselt und bewegt sich im allgemeinen innerhalb der normalen Grenzen und ist nur selten etwas vergrößert. Häufig gibt es viele Übergangszellen. Sehr oft findet man Myelocyten, die größtenteils neutrophil, vereinzelt eosinophil granuliert sind, ihre Zahl kann von Bruchteilen des 1 Proz. angefangen bis zu ansehnlicher Höhe gedeihen. In unseren Fällen betrug der höchste Wert 6 Proz.

Verlauf. Prognose. Der Verlauf ist zumeist ein langwieriger. Zuweilen dauert die Krankheit nur Monate, zumeist jedoch handelt es sich um Jahre. Die Prognose darf jedoch selbst bei schweren klinischen Symptomen und schweren Blutveränderungen niemals für aussichtslos gelten. Sie hängt in erster Reihe vom Grundleiden ab und läßt sich durch eine vernünftige Therapie und Fernhaltung der verschiedentlichen Schädlichkeiten zumeist günstig beeinflussen. Bei Verschlimmerung des Zustandes erscheinen Blutungen an der Hautdecke und an den Schleimhäuten, es treten Ödeme auf und zumeist beschließen interkurrente Krankheiten, insbesondere von seiten der Atmungsorgane das Bild, wenn nicht früher schon allgemeine Schwäche zum Tode führte. Das Blutbild pflegt sich kaum zu verändern, es bleibt vielmehr Jahre hindurch stationär. Bei Verschlimmerung des anämischen Zustandes beobachtet man dennoch zeitweise einen langsamen Abfall der verminderten Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes.

Man hat — wie gesagt — stets noch zu hoffen; auch anscheinend sehr schwere Fälle können ausheilen, und tatsächlich heilt etwa die Hälfte der Fälle. Mit der Besserung des Zustandes läßt die Blässe nach, die Funktionen des Kindes nähern sich dem Normalen, die Milz- und Lebervergrößerung geht zurück, es hebt sich die Erythrocytenzahl und der Hämoglobingehalt, die Leukocytose läßt nach und langsam gewinnt auch das Blut ein normales Bild. Von Interesse ist, daß die Heilung bei einem geheilten Falle von Furrer gewissermaßen durch eine Blutkrise eingeleitet wurde, wie dies bei posthämorrhagischen Anämien und der Anaemia perniciosa bekannt ist. Gleichzeitig mit der Besserung vermehrten sich die Erythroblasten, und zwar hauptsächlich die Normoblasten zum Zeichen der regen Regenerationsfähigkeit, worauf alsbald sämtliche Normo- und Megaloblasten verschwanden. Bei Anwachsen der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes und Besserung des allgemeinen Zustandes aber traten zahlreiche (17160 im Kubik-

millimeter) basophil granuliert Erythrocyten auf, ein Umstand, welcher nach Naegeli jener Hypothese von Grawitz widerspricht, wonach die punktierten Erythrocyten als Degenerationserscheinungen aufzufassen wären. Schritthaltend mit den beobachteten Veränderungen an den roten Blutzellen sank die Leukocytenzahl, auch die Lymphocyten schwanden zugunsten der Neutrophilen, und allmählich waren auch die Myelocyten aus dem Blutbilde getreten. Diese Beobachtung ist sicherlich von hoher Bedeutung, weil man durch die systematische kontinuierliche Untersuchung des Blutbildes eine wertvolle Stütze zur Beurteilung des Zustandes gewinnt, und an der Hand dieses Falles wird unser Urteil ganz anders, gerade entgegengesetzt lauten, als wenn wir Monti-Berggrün folgen, die da behaupten, daß ein Erscheinen von verschiedenen geformten kernhaltigen Erythrocyten als Übergang zur perniziösen Anämie aufzufassen sei.

Bei einzelnen Beobachtern (Jaksch, Luzet, Frizzoni, Audéoud, Benjamin-Sluka) finden wir Angaben, wonach die Anaemia inf. pseudoleuc. in Leukämie übergehen könnte. Dies ist sehr unwahrscheinlich, und die Fälle sind sicherlich schon von Anfang her Leukämien. So mangelt es im Falle von Benjamin-Sluka, wo es sich um den Übergang von Anaemia splenica in Myelocytenleukämie handelt, an der vorhergehenden Blutuntersuchung, und bloß der leukämische Blutbefund wurde durch Untersuchungen des Blutes fünf Tage vor dem Tode und sodann wiederholt nachgewiesen. Daß hier eine Myelocytenleukämie vorliegt, ist ohne Zweifel erwiesen, hingegen fehlt uns jeder Stützpunkt dafür, daß es sich im selben Falle vorher um eine Anaemia pseudoleuc. gehandelt hätte. Denn der Umstand, daß ein chronischer Milztumor vorlag, läßt jenen Schluß, der daraus gezogen wird, als durchaus nicht gerechtfertigt erscheinen: „Auf dem Boden der bei rachitischen Kindern so häufig beobachteten Anaemia splenica hat sich das beschriebene Bild entwickelt und führte so zu dem verhältnismäßig seltenen verhängnisvollen Ausgange in eine akute myeloide Leukämie.“ Diese Schlußfolgerung wäre nur für den Fall berechtigt, als uns die Definition der genannten Autoren, wonach jede Anämie mit Milzvergrößerung ohne wesentliche Drüsenschwellungen bei fehlender hämorrhagischer Diathese und mehr oder weniger verändertem Blutbilde als Anaemia splenica zu bezeichnen sei, annehmbar erschiene. Wie ungerechtfertigt diese Auffassung ist, geht aus dem bereits Gesagten genügend hervor, abgesehen davon, daß auch die Bezeichnung Anaemia splenica derart unrichtig ist, daß es nach Meinung der Hämatologen besser wäre, überhaupt daran zu vergessen.

Pathologische Anatomie. Wir verfügen über wenige Fälle, die in bezug auf die pathologische Anatomie und die pathologische Histologie vollkommen klargelegt wären. Wir heben als solche die Fälle von Luzet, Lehndorff und Furrer hervor. Sämtliche innere Organe sind naturgemäß hochgradig anämisch, nebstdem findet man Blutungen, Ödeme und mäßige Ergüsse; der Herzmuskel ist degeneriert. Die Milz ist in sämtlichen Durchmessern vergrößert und erreicht zuweilen das

Zehnfache und auch mehr ihres dem Alter entsprechenden normalen Gewichtes. Dieselbe ist dunkelrot, derb, fest infolge Vermehrung des interstitiellen Gewebes. Häufig findet man Anzeichen von Perisplenitis. Die Leber ist groß, wenn auch weniger vergrößert als die Milz. Makroskopisch ist an derselben keine bedeutendere Veränderung zu erkennen. Hochgradige Hämosiderose. Die Lymphdrüsen sind häufig dunkelrot, vergrößert, besonders im Falle Furrers milzartig. Auch das Knochenmark ist dunkelrot.

In bezug auf genauere histologische Einzelheiten hielt Jaksch das Fehlen von leukämischen Veränderungen für charakteristisch. De la Hausse und Glockner untersuchten die Milz, die Untersuchungsergebnisse sind für uns ohne besondere Bedeutung. Von Interesse sind hingegen die von Luzet, Weil und Clerc, Lehndorff, besonders Naegeli-Furrer erhobenen histologischen Befunde. In der Milz war die Pulpa bedeutend vergrößert, derart, daß die Follikel verdrängt wurden, und in der Pulpa fand man erythropoëtisch-myeloide Herde. Desgleichen ausgesprochen war die Erythropoëse in der Leber, nicht nur intracapillär, sondern im Falle Lehndorffs auch extracapillär, letzterer fand auch in den Nieren die gleiche Veränderung und erythropoëtisch-myeloide Herde auch in den Lymphdrüsen. In Strichpräparaten des Knochenmarks, der Milz und der Lymphdrüsen sind sehr viele Normo- und Megaloblasten nebst vielen neutrophilen und eosinophilen Myelocyten zu konstatieren.

Wesen. Auf Grund einer kritischen Erwägung der geschilderten klinischen und pathologisch-anatomischen Symptome halte ich es für notwendig, die Berechtigung und die Möglichkeit jenes Bestrebens einzelner Autoren ins Auge zu fassen, inwiefern diese Form der Anämie in irgend eine Gruppe der Blutkrankheiten einzubringen wäre. Wie erwähnt, betrachten insbesondere Luzet und Lehndorff diese Anämie als myeloide Leukämie des Säuglingsalters. Gegen eine solche Auffassung spricht der Blutbefund, sowie der Verlauf, während andererseits der Sektionsbefund — wie wir sehen werden — gleichfalls für eine solche Annahme nicht verwertet werden kann.

Was vor allem anderen das Blutbild anbelangt, so ist die Leukocytose im allgemeinen eine derart geringe, daß, wenn auch der Grad derselben gegen die Diagnose Leukämie nicht entschieden herangezogen werden darf, man dennoch solche Werte in bezug auf die bei Leukämie gewohnten Verhältnisse für unbedeutend halten muß; und was noch wichtiger ist, die Leukocytose bleibt in diesen Fällen stets auch unmittelbar vor dem Tode auf dieser geringen Höhe. Aus Reckzehs erwähnten Experimenten geht überdies hervor, daß jugendliche Individuen unter dem Einflusse eines Blutgiftes, selbst eines solchen, welches bei Erwachsenen eine nur mäßige Vermehrung der Leukocyten auszulösen vermag, außerordentlich leicht ansehnliche Leukocytosen reaktionsweise produzieren. Die Relation, die Qualität der weißen Blutkörperchen spricht ebenfalls gegen diese Anschauung. Wir sahen, daß zumeist die Lymphocyten dominieren, und wo die neutrophil polynucleären Leuko-

cyten ausnahmsweise einigermaßen überwuchern, läßt deren Zahl auch nur ähnlich hohe Werte, wie bei der myeloiden Leukämie durchweg vermissen. Weiter fehlt stets eine derartige Vermehrung der sonstigen granulierten Zellformen, wie man dieselbe bei der typischen myeloiden Leukämie vorzufinden gewöhnt ist. Ein geringer oder größerer Prozentsatz der Myelocyten darf übrigens auf Grund des Gesagten insbesondere im Kindesalter als durchaus nicht charakteristisches Moment für die Leukämie gelten. Gegen eine lymphatische Leukämie spricht auch die mäßige Vermehrung der Leukocyten, insbesondere der geringe Grad der relativen Lymphocytose, welcher die physiologischen Grenzen dieses Lebensalters kaum überschreitet.

Der Verlauf läßt die Annahme einer Leukämie gar nicht zu: einstimmige Erfahrungen sprechen für die Heilungsfähigkeit der Erkrankung, während die Leukämie bekanntermaßen stets letal endigt. Der Sektionsbefund aber paßt in den Rahmen der lymphatischen Leukämie überhaupt nicht, wobei allerdings ähnliches für die myeloide Leukämie nicht behauptet werden kann. Doch die Anwesenheit myeloider Herde in diesem oder jenem Organ berechtigt noch nicht zur Annahme einer myeloiden Leukämie. Es ist erwiesen, daß myeloide Gewebsveränderungen nicht nur bei Leukämie konstatiert werden können. So wurde eine myeloide Veränderung der verschiedenen lymphatischen Organe von Dominici bei experimenteller Typhusinfektion, von Engel bei Diphtherie, von Weil bei Variola beobachtet. Desgleichen von Hirschfeld bei Scharlach, Rotlauf, Sepsis, Pneumonie, eitriger Meningitis, Tuberkulose, von Wolff bei Typhus und schwerer Bleivergiftung, von Japha und Fränkel bei Scharlach in den Lymphdrüsen, von Hecker, Erdmann, Kimla, Schridde, Naegeli bei angeborener Syphilis in der Leber, von Hirschfeld, Naegeli, Sorochowitsch, Kurpjuweit, Swart bei Anämien, von Kurpjuweit beim Knochenmarkskrebs usw.

Andererseits läßt der Sektionsbefund sichere Anzeichen dafür erkennen, daß bei der *Anaemia pseudoleuc. inf.* vor allem die Anämie in den Vordergrund der Betrachtung zu rücken hat. Für diese Meinung sprechen die dunkelrote Färbung der Drüsen, der Milz und des Knochenmarks und die ausgedehnten erythropoëtischen Vorgänge in der Leber, der Milz und den Lymphdrüsen, in Organen also, welche als Blutbilder bloß im embryonalen Leben eine Rolle spielen. Nachdem bei schweren Anämien die Myelopoëse in den lymphatischen Organen keine unbekannte Erscheinung darstellt, so muß diesen myeloiden Herden außerhalb des Knochenmarks bloß eine kompensatorische Bedeutung beigemessen werden, deren Notwendigkeit durch die Insuffizienz der Knochenmarksfunktion gegeben ist.

Die dargelegte Anschauung wird auch durch jene neueren Beobachtungen erhärtet, welche sich auf die Klarlegung der Leukanämiefrage beziehen. Bekanntlich wurde von Leube eine Krankheitsform mit diesem Namen belegt, deren Blutveränderungen einerseits der perniziösen Anämie, andererseits der Leukämie entsprechen. Diese Blutveränderungen sind denen bei der *Anaemia pseudoleuc. inf.* vollkommen ähnlich.

Die fortgesetzte Beobachtung zeigte uns jedoch, daß diese Fälle nicht als Leukämien, sondern als schwere Anämien aufzufassen sind, welche mit einer bedeutenden Reizung des Knochenmarks einhergehen, wodurch das Erscheinen von Normo- und Myeolblasten, sowie Myelocyten im Blute resultiert (Naegeli). Diesen Beobachtungen ist es zu verdanken, daß wir auch bei Erwachsenen Anämien mit Blutveränderungen, ähnlich denen bei der *Anaemia pseudoleuc. inf.* kennen lernten, mit dem einzigen Unterschiede, daß der Verlauf bei denselben stets akut ist. Ein solcher Fall ist der von Meyer-Rügg und Naegeli beobachtete, wo bei einer puerperalen Biermerschen Anämie unter der Einwirkung einer komplizierenden Sepsis massenhaft Erythroblasten, 30000 Leukocyten mit 25 Proz. Myelocyten vorgefunden wurden. Hierher gehören die instruktiven zwei geheilten Fälle von Morawitz. Insbesondere der zweite bietet ein Blutbild ganz analog dem einer *Anaemia pseudoleuc. inf.* dar (bei nekrotischer Angina rasch progredierende schwere Anämie, massenhafte Normo- und Myeolblasten, 21000 Leukocyten mit 20 Proz. neutrophilen und bis 1 Proz. betragenden eosinophilen Myelocyten).

Auch andere Argumente könnten herangezogen werden, doch schon auf Grund des Gesagten kann kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß die *Anaemia pseudoleuc. inf.* durchaus nicht als Myelocytenleukämie des Säuglingsalters aufzufassen sei. Andererseits kann jedoch die Frage entstehen, ob wir es nicht etwa mit einer durch anatomische und physiologische Eigenheiten des Säuglingsalters modifizierten Form der Biermerschen perniziösen Anämie zu tun haben. In Anbetracht der hämorrhagischen Diathese, der Hämosiderose, der bedeutenden Veränderungen der Erythrocyten, des hohen Färbeindex in einem Teile der Fälle, weiter der verbreiteten erythro-poëtischen Herde in den verschiedenen Organen ist der Gedanke ziemlich naheliegend. Als Gegenargument muß ich in erster Reihe wiederholt auf die verhältnismäßig gute Prognose hinweisen. Das Verhalten der Leukocyten ist gerade ein entgegengesetztes, wie bei der perniziösen Anämie. Bei der letzteren ist die Leukocytenzahl verringert, während dort eine Leukocytose vorherrscht, und während die Leukocytenzahl bei der perniziösen Anämie bei fortschreitender Besserung anwächst, reduziert sich dieselbe bei der *Anaemia pseudoleuc. inf.* parallel mit der Besserung stets bis zur Normalen. Einen hohen Färbeindex findet man übrigens bloß in einem Teile der Fälle, bei den meisten bleibt derselbe niedrig. Die Verringerung der Erythrocyten erreicht im allgemeinen bei der *Anaemia inf. pseudoleuc.* gleichfalls keinen so hohen Grad, wie bei der perniziösen Anämie, und die kernhaltigen roten Blutzellen überschreiten in ihrer Anzahl gewiß das bei der *Anaemia perniciosa* gewöhnliche Maß. Die Erythro-poëse außerhalb des Knochenmarks wurde übrigens histologisch nicht nur bei perniziöser Anämie nachgewiesen. Man fand sie in Milz, Leber, Lymphdrüsen und Nieren, so bei posthämorrhagischer Anämie Pellacani und Foà, bei schweren Anämien Erich Meyer und Heinecke, bei Knochenkarzinom Frese, Kurpjuweit, bei Variola Dominici und Weil, bei kongenitaler Syphilis Hecker, Erdmann und Kimla.

Wenn auch nicht geleugnet werden kann, daß unsere Kenntnisse in bezug auf die perniziöse Anämie des Säuglingsalters und deren Diagnose ziemlich lückenhaft und unklar sind (s. das betreffende Kapitel), kann die Anaemia pseudoleuc. nach dem Gesagten doch nicht als perniziöse Anämie aufgefaßt werden.

Jaksch versah diese Form von Anämie mit der Bezeichnung „pseudoleucaemica“. Mit der Pseudoleukämie haben diese Fälle nichts zu schaffen. Wie verschieden auch die Anschauungen in bezug auf dieselbe sein mögen, das Krankheitsbild entspricht keiner einzigen Form der bekannten Pseudoleukämien.

Auf Grund unserer bisherigen Erörterungen müssen wir die Anaemia pseudoleuc. inf. als schwere konsekutive Anämie betrachten, deren Erythropoëse einen Rückgang zum embryonalen Typus aufweist. Hierbei müssen wir die Frage offen lassen, ob in diesen Fällen, oder zumindest in einem Teile dieser Fälle die Persistenz der im embryonalen Leben eine Rolle spielenden extramedullären erythropoëtischen myeloiden Herde obwaltet, oder aber deren Neubildung vorliegt. Die verschiedenen angedeuteten ätiologischen Momente reizen, indem sie diese schwere Anämie bedingen, das Knochenmark zu erhöhter Funktion und bewirken durch ihre Toxine, daß Leber, Milz und Lymphdrüsen, wie im embryonalen Leben an der Blutbildung teilnehmen. Auf diese Weise zeigt sodann das Blutbild jene, dieser Erythropoëse entsprechenden Elemente. Je jünger das Kind, um so leichter, um so rascher und intensiver wird die toxische Wirkung der verschiedenen Krankheitsprozesse im Bilde dieser Reaktion ausgelöst. Und somit würde man naturgemäß vergebens erwarten, daß bestimmte Krankheitsprozesse (Rachitis, Syphilis usw.) eine spezifische Reaktion auszulösen vermögen, welcher gemäß sodann ein gewisses, je nach der verschiedenen Grundkrankheit bestimmtes Blutbild in Erscheinung treten würde. Die Qualität des Grundleidens ist und bleibt für die Blutveränderung ganz ohne Bedeutung, ausschließlich an der Intensität der toxischen Einwirkung liegt es, ob und wie die Reaktion auftritt. Und hierin liegt vielleicht die Erklärung, warum die Blutbildung in einem Teil der Fälle von Rachitis, Syphilis, Tuberkulose einmal den normalen, ein anderes Mal den embryonalen Typus befolgt und daß man verschiedenen Modifikationen und Graden dieser Blutveränderungen begegnet.

Trotzdem zeigt die Anaemia inf. pseudol. in ihren Symptomen und dem Blutbilde nach ein so umschriebenes Bild, daß wir die Aufrechterhaltung derselben für berechtigt und notwendig erachten müssen, wobei jedoch wiederholt betont werden muß, daß wir mit diesem Namen keine selbständige Krankheit, bloß ein Syndrom bezeichnet wissen wollen.

Über die Diagnose ist nicht viel zu sagen. Mit besonderen Schwierigkeiten hat man in Anbetracht des Dargelegten zumeist nicht zu rechnen.

2. Die perniziöse Anämie.

Die Frage der perniziösen Anämie des Kindes-, insbesondere des Säuglingsalters ist bisher ein ganz unaufgeklärtes Terrain. Betrachtet

man nämlich die bisher veröffentlichten Fälle mit kritischem Auge, so findet man keine einzige Beschreibung, welche den Anforderungen der modernen Hämatologie in jeder Beziehung entsprechen würde: die klinische Beobachtung und die systematische hämatologische Untersuchung weist deutliche Lücken auf, und an den gehörigen pathologisch-anatomischen und pathologisch-histologischen Angaben fehlt es gleichfalls. Die Zahl der publizierten Fälle — bei Berücksichtigung aller unter 14 Jahren — ist allerdings ziemlich hoch. Während Lazarus von 240 literarisch gesammelten Fällen bloß einen beschreibt, der sich auf ein jüngeres als zehn Jahre altes Kind bezieht (achtjähriges Mädchen von H. Müller) und 22 im Alter zwischen 10—20 Jahren standen, konnten Monti und Berggrün mit den von Escherich gesammelten Fällen eine Zusammenstellung über 16 Fälle vorlegen. Dazu kämen noch die Fälle Baginskys, die Publizierungen von Variot, Mott, Theodor, schließlich die Fälle Korens infolge Kohlenoxydvergiftung, sowie die von Baravallo, Cima und Villa infolge Ankylostomiasis entstandenen. Zu erwähnen wäre noch jene durch das Ankylostomum hervorgerufene Epidemie von Anaemia perniciosa, die in Padua bei 21 Kindern von Arslan beobachtet wurde. Wenn wir von dem schön beobachteten, doch vom Autor selbst als zweifelhaft bezeichneten Falle Sorochowitsch absehen, so bezogen sich bloß die Fälle von Demme und Monti-Berggrün auf Kinder unter einem Jahre (3 Monate, 6 $\frac{1}{2}$ Monate), der Fall Steffens war 1 Jahr und 4 Monate alt, die anderen durchweg älter und größtenteils zwischen 7—14 Jahren.

Die Klarlegung der Frage wäre aber gerade für die Säuglingsanämien von ausschlaggebender Wichtigkeit. Nachdem jedoch die als Anaemia perniciosa aufgefaßten Fälle des Säuglingsalters in nur geringer Anzahl vertreten sind und diese Beobachtungen aus älterer Zeit stammen, wo die modernen histologischen Blutuntersuchungsmethoden noch nicht in Verwendung gebracht werden konnten, so ist es unmöglich und auch nicht erlaubt, an der Hand dieser literarischen Angaben das Krankheitsbild der perniziösen Anämie des Säuglingsalters zu entwerfen. Man vergesse nebstdem nicht daran, mit welchen Schwierigkeiten eine objektive Kritik selbst im Besitze pünktlicher Beobachtungsergebnisse verbunden ist. Wir haben erfahren und sahen es insbesondere bei der Frage der Anaemia pseudoleucaemica, wie verschieden die Reaktion jugendlicher blutbildender Organe auf pathologische Reize von jener der Erwachsenen ist, wie leicht die Blutbildung einen Rückschlag zum embryonalen Typus aufweist und daß aus diesem Grunde die Bedeutung einzelner Elemente des morphologischen Blutbildes (z. B. der Megaloblasten) ganz anders aufzufassen ist bei Kindern unter zwei Jahren, als wie bei älteren oder Erwachsenen. Obwohl Lazarus eben mit Rücksicht auf die angedeuteten Schwierigkeiten sich dahin äußert, „daß die Diagnose der progressiven perniziösen Anämie aus dem morphologischen Verhalten des Blutes in den ersten Lebensjahren nicht gestellt werden sollte“, so glauben wir dennoch, gestützt auf die bisherigen, wenn auch mangelhaften Beobachtungen, daß eine objektive Kritik eingehender Beobachtungen, genaue hämatologische

Untersuchungen und anatomisch-histologische Angaben unsere diesbezüglichen Kenntnisse mit der Zeit ins richtige Geleise bringen werden.

Unsere Darstellung soll mit der perniziösen Anämie des Säuglingsalters beginnen, wobei wir von den kurzen Krankheitsgeschichten jener Fälle ausgehen, welche im Alter unter zwei Jahren seitens der Autoren als Fälle von perniziöser Anämie aufgefaßt wurden.

Der Fall Demmes bezieht sich — wie erwähnt — auf einen drei Monate alten Knaben. Es handelt sich um das fünfte Kind gesunder Eltern, dessen Geschwister gleichfalls gesund sind. Wurde ausschließlich an der Brust ernährt. Von der sechsten Woche an nahmen die Eltern wahr, daß das Kind von Tag zu Tag blässer wurde. Die Mutter führte diesen Zustand auf die ungenügende Nahrungsmenge zurück und verabreichte dem Kinde anfangs einmal, später zweimal täglich eine breiige Beinahrung. Nachdem das Kind jedoch hierauf mit Erbrechen und Diarrhöen reagierte, wurde der Brei fortgelassen. Am Ende des zweiten Monats bestand beim Kinde bereits keine Verdauungsstörung, es war gut genährt, bloß von wachsartig blasser Gesichtsfarbe. Im Laufe des dritten Monats fiel der Mutter die Kurzatmigkeit des Kindes auf.

Körpergewicht 5100 g. Fettpolster erhalten. Haut, desgleichen Lippen und Bindehäute wachsartig blaß. Brust- und Bauchorgane ohne pathologischen Befund. Urin eiweißfrei, Stuhl breiig gelb, Untersuchung auf Helminthiasis negativ. Temperatur 38,1°. Gelegentlich der sechs Tage später erfolgten zweiten Untersuchung frequente Atmung, abendliche Temperaturerhöhungen von 39,5°—40,8°. Retinale Blutung. Drei Tage später blutige Entleerungen. Exitus.

Zweimal vorgenommene Blutuntersuchung: 950000—800000 Erythrocyten, ca. 30% Hämoglobingehalt. Poikilocytose, in nicht geringer Anzahl Megaloblasten.

Bei der Sektion hochgradige Anaemie sämtlicher innerer Organe. Knochenmark rot gefärbt, Herzmuskelverfettung. Weder Milztumor noch Lymphdrüsengeschwülste.

Fall von Monti und Berggrün. 6 $\frac{1}{2}$ Monate alter Knabe. Anamnese auf Lues. Dreimal Abortus, entstammt der vierten Gravidität. Wurde in den ersten Lebenswochen zufolge deutlicher luetischer Erscheinungen einer spezifischen Kur unterzogen. Seit zwei Wochen häufig Fieber, Unruhe.

Körpergewicht 3020 g. Schwaches, mageres Kind. Klaffende Fontanellen und Nähte (Hydrocephalus). Hochgradige Blässe. Ödem der unteren Extremitäten. Lymphdrüsen in den Inguinalgegenden etwas geschwollen. Hochgradige Rachitis. Bedeutende Milzvergrößerung. Bei wiederholter Untersuchung zunehmende Schwäche, frequente Atmung. Exitus.

Zweimalige Blutuntersuchung: 845000—868000 Erythrocyten, 25% Hämoglobingehalt, 8400 Leukocyten. Anisocytose, Poikilocytose, viele Normo- und Megaloblasten. Mehr als zwei Drittel der weißen Blutkörperchen sind einkernig.

Die Sektion fehlt.

Fall von Steffen jun. Mädchen im Alter von einem Jahre und vier Monaten. Wurde in den ersten drei Monaten an der Brust, später künstlich ernährt. War stets von blasser Gesichtsfarbe, kann weder stehen, noch gehen. Schwere Rachitis. Katarrhalische Erscheinungen seitens des Darms. Später leichte Gedunsenheit des Gesichts. Leber, Milz und Lymphdrüsen ohne Veränderung. Bronchopneumonie. Exitus.

Die Blutuntersuchung zeigt, daß die Erythrocytenzahl bis auf ein Drittel vermindert war. Die roten Blutkörperchen färben sich auffallend blaß, eine Formveränderung ist an ihnen nicht zu erkennen. Sehr wenig Leukocyten, unbedingt weniger, als unter normalen Verhältnissen.

Bei der Sektion außer Bronchopneumonie, Pleuritis und Rachitis hochgradige Anämie. Fettige Degeneration in den verschiedenen Organen. Hypertrophische, dunkelrote Milz, dunkelrote Drüsen. Lymphoides Knochenmark.

In Betracht käme noch der Fall von Sorochowitsch. Neun Monate altes Mädchen, ist seit vier Wochen krank, auffallend blaß. Ausgebreitete Petecchien, vor fünf Tagen ging auch mit dem Stuhl Blut ab, fieberhafter Zustand. Hautdecke gelblich blaß. Fettpolster erhalten. Ödeme am Knöchel und an Unterschenkeln. Retinaler Befund wie bei Leukämie. Große Milzvergrößerung, vergrößerte Leber. Systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen. Erbsengroße Drüsen. Ödeme, Hautblutungen werden schlimmer, sodann Bronchopneumonie und in einigen Wochen Exitus.

Blutuntersuchung: 2162000—1344000 rote, 3600—10600 weiße Blutkörperchen. Färbeindex 1,1. Poikilocytose, Anisocytose. Viele Normo- und Megaloblasten. Anfangs dominieren die Lymphocyten, später die neutrophil Polynucleären, vereinzelte Myelocyten.

Bei der Sektion des sehr genau beobachteten Falles entsprach der Befund (Naegeli) einer schweren Anämie. Histologisch fand man erythro-poëtisch-myeloide Herde in der Milz und in den Lymphdrüsen.

Der Fall wird übrigens vom Autor selbst nicht als zweifellose perniziöse Anämie angesehen.

Bekanntermaßen ist bei voller Würdigung der klinischen Symptome als Kriterien der perniziösen Anämie (die langsame Entstehung, die hochgradige Blutarmut, das ziemlich erhaltene Fettpolster, Magendarmstörungen, retinale Blutungen, Urobilinurie, Herzgeräusche usw.) zur Diagnosenstellung dennoch der Blutbefund entscheidend. Für diesen Blutbefund gilt als charakteristisch: der embryonale Typus der Erythrocytenbildung (viele Megalocyten, hoher Färbeindex und Hämoglobinreichtum der roten Blutzellen) bei namhafter Verminderung der Erythrocytenzahl; ferner eine Verminderung der weißen Blutzellen, insbesondere aber der myeloiden Elemente zugunsten der Lymphocyten. Der Sektionsbefund zeigt bloß das für schwere Anämien im allgemeinen charakteristische Bild, spezifisch ist jedoch das histologische Bild: im Knochenmarke viele Megaloblasten, und unter den roten Blutzellen dominieren im allgemeinen die kleinen ungranulierten Markzellen (Myelo-

blasten), in der Regel bei Verdrängung der Myelocyten. Erythropoëtisch-myeloide Herde in der Milzpulpa, seltener in der Leber und noch seltener in den Lymphdrüsen.

Wie erwähnt, lassen die publizierten Fälle die Gesamtheit dieser Erscheinungen keinesfalls erkennen, und insbesondere die Resultate der Blut- und histologischen Untersuchungen erreichen bei weitem nicht das Maß unserer heutigen Anforderungen. Eine Ausnahme bildet bloß die schöne Beobachtung von Sorochowitsch. In allen Fällen kam die Anämie schleichend zur Entwicklung. Der Fall von Demme ist in bezug auf die Ätiologie am dunkelsten, der Säugling von Monti und Berggrün litt an angeborener Syphilis, nebst dem an Rachitis und Hydrocephalus. Es ist freilich schwer zu entscheiden, ob die Syphilis als Ursache der perniziösen Anämie aufzufassen sei. Wenn wir jedoch in Anbetracht ziehen, welche schwere Blutveränderungen beim Säugling durch die angeborene Syphilis verursacht werden können, und daß andererseits ganz sichergestellte Fälle bei Erwachsenen die ätiologische Rolle der Syphilis bei der Entstehung der perniziösen Anämie bestätigen, so ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß die Syphilis bei der Hervorrufung dieser schweren Anämie auch in diesem Falle ätiologisch in Betracht kommen konnte. Im Falle Steffens könnten die Rachitis, die langwierigen Ernährungsstörungen infolge künstlicher Ernährung mitspielen. Bei Sorochowitsch ist über die Ernährungsmethode nichts vermerkt, desgleichen fehlen Aufzeichnungen über den Zustand des Knochensystems, obwohl das Fehlen der Zähne bei dem neun Monate alten Kinde doch eher für den Bestand einer Rachitis zu sprechen scheint.

Die aufgezählten klinischen Symptome der schweren Anämie sind in allen Fällen zugegen: auffallende Blässe der Hautdecke und der sichtbaren Schleimhäute, gut erhaltenes Fettpolster (Demme, Sorochowitsch), Haut- und Schleimhautblutungen (Demme, Sorochowitsch), retinale Blutungen, Dyspnoe usw. Diese klinischen Symptome sind jedoch nicht ausschließlich für die perniziöse Anämie charakteristisch. In das klinische Bild der perniziösen Anämie paßt die Milzvergrößerung (Monti-Berggrün, Sorochowitsch) und die Anschwellung der Lymphdrüsen (Monti-Berggrün, Sorochowitsch) nicht.

Die Blutveränderung würde bei Demme der *Anaemia perniciosa* entsprechen, leider wird über die weißen Blutkörperchen nichts erwähnt; noch mangelhafter ist der Befund im Falle Steffens, wo wahrscheinlich eine Leukopenie bestand. Nicht ausgeschlossen ist auf Grund der Blutuntersuchung, daß es sich im Falle von Monti und Berggrün um eine perniziöse Anämie handelte; am ehesten könnte noch der Fall von Sorochowitsch anerkannt werden: die Verminderung der Erythrocytenzahl, des Hämoglobingehaltes, der Leukocytenzahl, der hohe Färbeindex und das histologische Blutbild sprechen dafür. Der Milztumor und die Vergrößerung der Lymphdrüsen lassen jedoch Zweifel über den Fall aufkommen.

Der Sektionsbefund — mit Ausnahme des Falles von Sorochowitsch — fehlt entweder oder läßt deutliche Mängel erkennen.

Alles in allem müssen wir uns, wenn auch dieser oder jener Fall ziemlich Wahrscheinlichkeit darbietet, um eventuell als *Anaemia perniciosa* gelten zu können, dennoch einerseits zufolge mangelhafter Übereinstimmung sämtlicher Symptome, andererseits zufolge der Lückenhaftigkeit der Aufzeichnungen und der vorgenommenen Untersuchungen auf den Standpunkt stellen, daß wir bisher keinen einzigen Fall unter zwei Jahren kennen, bei welchem der Bestand einer progressiven perniziösen Anämie unanfechtbar erwiesen wäre. Es ist wohl nicht ausgeschlossen, daß das Bild der perniziösen Anämie durch die physiologischen Verhältnisse des Säuglingsalters eventuell einigermaßen modifiziert erscheint. So zeigten uns die Experimente Reckzehs, daß bei einem und demselben Blutgifte bei älteren Tieren eine perniziöse Anämie, bei jüngeren ein der *Anaemia pseudoleucaemia infantum* entsprechendes Bild zur Entwicklung gelangt. Und so ist es nicht ausgeschlossen, daß wir zufolge der beim Säuglinge rasch und leicht entstehenden Leukocytose die in bezug auf die Diagnosenstellung der perniziösen Anämie so wichtige Leukopenie vermissen müssen, wobei die auch für das Physiologische charakteristische absolute und relative Lymphocytose eine Zurechtfindung gleichfalls erschwert. Dadurch, daß beim Säuglinge extramedulläre embryonale Blutbildungsherde in Milz, Lymphdrüsen und Leber leicht entstehen, kann eine Anschwellung dieser Organe, der Milz, der Leber und der Lymphdrüsen leicht zur Entwicklung gelangen. Ich führe diese Umstände nicht aus dem Grunde an, als ob ich es dieserhalb für ausgeschlossen erachten würde, daß es im Säuglingsalter zur Entwicklung einer typischen perniziösen Anämie kommen könnte, sondern bloß darum, daß man die Berücksichtigung dieser speziellen Verhältnisse stets in Erinnerung zu halten hat. Ich für meinen Teil halte das Vorkommen der *Anaemia perniciosa* im Säuglingsalter auch auf Grund dieser Beobachtungen für wahrscheinlich.

In bezug auf die Differentialdiagnose kommt bloß die Unterscheidung von der *Anaemia pseudoleuc. infant.* in Betracht. Die Erythrocytenbildung nach embryonalem Typus ist bei beiden Erkrankungen nachzuweisen. Als Unterscheidungsmomente sei wiederholt darauf hingewiesen, wie wichtig für die Diagnosenstellung der perniziösen Anämie das Fehlen einer größeren Leber- oder Milzgeschwulst ist, daß die Leukopenie vorherrscht, ferner, daß man bei der *Anaemia pseudoleuc. infant.* so viele Normoblasten anzutreffen pflegt, wie man sie bei der perniziösen Anämie nur bei Blutkrisen findet.

Bei älteren Kindern ist das Vorkommen der perniziösen Anämie durch unzweideutige Beobachtungen zweifellos erwiesen. Hierher gehören die Botriocephalusanämien von Schapiro, Podwissotzky (13-, 14jährige Knaben); schwere Anämien sind die Ankylostomumanämien, über die bereits gesagt wurde, daß sie nach Naegeli nur schwere Anämien, doch keine typischen Biermersche Anämien darstellen. Es sei hier auch jenes Falles von Naegeli (zwölfjähriges Mädchen) erwähnt, wo nach Abtreibung einer Tänie eine typische Biermersche Anämie entstand, wahrscheinlich zufolge von Resorption zurückgebliebener Pro-

glottiden. Doch auch von diesen kindlichen Anämien läßt sich nicht behaupten, daß sie in klinischer, hämatologischer und pathologisch-histologischer Hinsicht klargelegter dastehen würden, wie die des Säuglingsalters. Dies bezieht sich insbesondere auf die jüngeren Kinder. Ein solcher Fall ist der von Kjellberg, der wohl wahrscheinlich erscheint, doch recht mangelhafte Angaben bietet (fünfjähriger Knabe). Als *Anaemia perniciosa* wird ein Fall von Escherich beschrieben. Es handelt sich um einen Knaben im Alter von vier Jahren und zwei Monaten, die Ursache ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf Syphilis zurückzuführen. Das Krankheitsbild ist ganz typisch. Hochgradige Anämie, Ödeme, keine Leber- und Milzvergrößerung, nur bis Kirschengröße angeschwollene Lymphdrüsen. Geräusch über dem Herzen. Geringe retinale Blutung.

Blutuntersuchung. Erythrocyten: 737 500—575 000, Leukocytenzahl: 3500—7000, Hämoglobingehalt: 10—15 Proz. Geringe Poikilocytose, massenhaft Megalocyten, weniger Mikrocyten, kernhaltige rote Blutkörperchen waren nicht enthalten. Mehr als die Hälfte der weißen Blutkörperchen waren Lymphocyten. Escherich wandte Transfusionen an, doch ohne Erfolg. Sektion fehlt.

Obwohl die hohe Anzahl der Megalocyten eine megaloblastische Degeneration des Knochenmarks wahrscheinlich erscheinen läßt, so ist doch mit Rücksicht auf den völligen Mangel von kernhaltigen roten Blutzellen (was eher auf eine aplastische Anämie hindeuten könnte), sowie auf die geschwollenen Lymphdrüsen und auf das Fehlen der Sektion ein Zweifel berechtigt, ob es sich tatsächlich um eine perniziöse Anämie handelt.

Wie wir sehen, hat man auch im späteren Kindesalter Wert auf genaue Beobachtungen zu legen, um über das Vorkommen, den Symptomenkomplex, den Verlauf, die pathologisch-anatomischen und pathologisch-histologischen Veränderungen ein reines Bild zu gewinnen. Allenfalls ist die Sache in diesem Alter schon viel einfacher, als im Säuglingsalter, weil man über drei bis vier Jahren mit der *Anaemia pseudoleuc. infant.* nicht mehr zu rechnen hat und somit den embryonalen Typus der Erythrocytenbildung ein spezifisch bezeichnender Wert bekommt. Auch nimmt physiologisch die Leukocytenzahl stets etwas ab und auch die relative Lymphocytose ist ein Befund von stets höherer Bedeutung. Auch der Milztumor wird mit dem fortschreitenden Alter immer seltener, so daß die Beurteilung eines auf perniziöse Anämie verdächtigen Falles mit kaum größeren Schwierigkeiten verbunden ist, wie im Erwachsenenalter.

Prophylaxe und Therapie der kindlichen Anämien.

Wollten wir ein vollkommenes Bild der Prophylaxe und Therapie der kindlichen Anämien entwerfen, so müßten wir vor allem anderen davon ausgehen, genaue und pünktliche Vorschriften in bezug auf richtige Säuglings- und Kindesernährung, rationelle Pflege, Erziehung und

alle Details einer zweckmäßig geführten Kinderhygiene anzuführen. Die Kenntnis und Befolgung der diesbezüglichen diätetisch-hygienischen Vorschriften wird in ihrer hohen Bedeutung noch mehr gewinnen, wenn man bedenkt, daß man an der Hand dieser Maßregeln den Aufbau eines sich entwickelnden Organismus unterstützt, wodurch man nicht bloß das Säuglings- und Kindesalter in seiner Resistenz gegenüber schädlichen Einflüssen wappnet, sondern womöglich auch für das spätere Leben Schutzvorrichtungen des Körpers zielbewußt fördert. Mit Rücksicht ferner darauf, daß im Säuglings- und jugendlichen Kindesalter die sog. primäre Anämie kaum vorkommt, müßte das Kapitel über Therapie alle jene Heilungsmethoden enthalten, welche sich auf den schädigenden Einfluß jener Grundleiden beziehen, die mit sekundärer Anämie einherzugehen pflegen. Nachdem wir wissen, daß die Anämie bloß als Symptom, als Folgezustand aufzufassen ist, muß sich eine zweckmäßige Therapie in erster Reihe auf das Grundleiden richten. Die eingehende Darstellung der hier in Betracht kommenden mannigfaltigen Maßnahmen liegt außerhalb des Rahmens dieser Arbeit, es sei bloß auf die wichtigsten Momente hingewiesen.

Die führende Rolle, sowohl was die Prophylaxe als auch was die Therapie anbelangt, kommt im Säuglingsalter zweifellos der richtig durchgeführten zweckmäßigen Ernährung zu. Es ist überflüssig, darauf hinzuweisen, daß die Muttermilch das beste Prophylaktikum, schützend vor schweren anämischen Zuständen, darstellt. Desgleichen sei nur andeutungsweise erwähnt, was die Muttermilch in dieser Beziehung in Fällen von Frühgeburt, von angeborener Syphilis bedeutet. Jene schweren anämischen Zustände, welche beim künstlich ernährten Säuglinge leicht entstehen, vermißt man fast durchweg beim Brustkinde. Nachdem die Überernährung zu Erkrankungen des Magendarmtraktes, zu Ernährungsstörungen führen kann, muß man dieser durch Einhaltung großer Pausen vorbeugen. Wir erwähnten ferner, wie übereinstimmend die pädiatrischen Erfahrungen jene Behauptung von Bunge unterstützten, daß eine ausschließliche Ernährung mit der eisenarmen Milch über das erste Lebensjahr hinaus überaus leicht zur Entstehung von Blutarmut führt. Die langsame Abstillung nach dem ersten Halbjahre bis zum neunten, zehnten Monate gewinnt demnach auch in dieser Hinsicht eine besondere Bedeutung.

Bei künstlicher Ernährung ist auf Qualität und Quantität der verabreichten Nahrung, auf die individualisierende Ernährungsmethode im Laufe des ersten Lebensjahres ein noch höheres Gewicht zu legen. Wir sahen, daß die typische Entstehungszeit der schwersten anämischen Zustände, der *Anaemia pseudoleuc. infant*, zwischen dem 6. bis 24. Monate liegt, daß diese Erkrankung insbesondere in der ersten Hälfte des zweiten Jahres aufzutreten pflegt. Wenn man die Anamnese in bezug auf die Ernährungsmethode dieser Kinder mit Aufmerksamkeit betrachtet, so kommen wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu der Erfahrung, daß in dem Ernährungsvorgang solcher Kinder, wenn auch im Laufe des ersten Lebensjahres in dieser Hinsicht weniger ge-

sündigt wurde, nach der Abstillung, bzw. vom Ende des ersten Lebensjahres an, bedeutende Fehler der Quantität oder Qualität der Nahrung nach unterlaufen. Eine übermäßige ($1\frac{1}{2}$ bis 2 Liter) Milchernährung, eisenarmer Mehlbrei, Weißbrot, eventueller Übergang zur gemischten Ernährung schon am Ende des ersten Lebensjahres werden die Blutbildung, abgesehen davon, daß eine solche Mißwirtschaft leicht zu den verschiedensten Ernährungsstörungen und somit zu den konsekutiven anämischen Zuständen zu führen pflegt, schon infolge der Eisenarmut schädlich beeinflussen. Die in diesem Alter so häufig entstehenden anämischen Zustände haben ihre Ursache in erster Reihe eben in der besonderen Häufigkeit unzweckmäßiger Ernährungsmethoden im Laufe des zweiten Lebensjahres.

Es ist deshalb wichtig, daß die Tagesmenge der verabreichten Milch nicht zu hoch sei und 1 Liter nicht übersteige (Czerny), ja später im Verhältnis zur anwachsenden Quantität sonstiger Nahrungen eher geringer sei. Eine ausschließliche Ernährung mit Milch ist zu vermeiden, und ich berufe mich diesbezüglich nur auf Czerny: „Die Kinder, die ich nach langdauernder ausschließlicher Milchernährung gesehen habe, waren alle auffallend blaß, in nennenswertem Grade rachitisch, hatten schlaife Muskeln und litten an Obstipation.“ Deshalb soll schon vom Ende des ersten Lebensjahres an eine Pflanzenernährung mitgegeben werden, wie Spinat, gelbe Rüben usw., welche einen hohen Eisen- und Alkaligehalt besitzen und zufolge ihres Zellulosereichtums die Darmperistaltik günstig beeinflussen. Gemüse, Obst (Kirschen, Äpfel usw.) sind im Laufe des zweiten Jahres systematisch zu verabreichen. Auf die Kost der Erwachsenen soll vor Ende des zweiten Jahres nicht übergegangen werden.

Vom dritten Jahre angefangen vermeide man eine einseitige, eiweißreiche Ernährung (Milch, Fleisch, Eier) und lasse die Kinder in der Wirklichkeit einer gemischten Ernährung teilhaftig werden.

Die Prophylaxe der anämischen Zustände ist in dem Gesagten gegeben. Die Bedeutung der frischen Luft, des Sonnenstrahls und der hygienischen Verhältnisse im allgemeinen wurde bereits genügend gewürdigt, und die klinischen Erfahrungen gebieten uns, die Rolle dieser Umstände stets zu berücksichtigen.

Die Therapie hat sich in erster Reihe gerade auf diese Verhältnisse zu richten. Die Ernährung hat stets individualisierend in Anbetracht der anamnestischen Angaben und des gegenwärtigen Zustandes geregelt zu werden. Es versteht sich von selbst, daß man bei Überernährung den schädlichen Folgen derselben durch eine entsprechende diätetische Behandlung beizukommen suchen muß. Bei Schulkindern pflegt im Falle von Obstipation eine Veränderung der Diät, der Lebensweise, eventuell Massage zumeist gute Erfolge zu bringen. Auch bei Schulkindern hat man für genügende Nahrungsaufnahme Sorge zu tragen. Es ist darauf zu achten, daß die Kinder vor dem Schulgang ein entsprechendes Frühstück zu sich nehmen. Vier bis fünf Mahlzeiten täglich seien vorgeschrieben. Möglichste gemischte Ernährung,

innerhalb dieser mag das Kind essen, was ihm gefällt. Zur Hebung und Erhaltung des Appetits muß alles versucht werden: man gebe Caviar, Sardinen, zum Fleisch Gurken, Salat usw., Obst roh und als Kompott.

Es ist eine wichtige Frage, ob man die Ernährung solcher älterer Kinder durch künstliche Mastmittel zu beeinflussen versuchen soll. Ein Teil der Ärzte empfiehlt für solche Kinder, die eine ungenügende Menge der gewöhnlichen Nahrungsmittel zu sich nehmen, die Verabreichung von Lebertran, von Eiweißpräparaten (Somatose, Nutrose) oder Kohlehydraten (Haferkakao, Hygiama usw.). Wenn auch nicht zu leugnen ist, daß bei Besserung der Ernährung auch die Anämie günstig beeinflußt zu werden pflegt, so darf man doch keine zu rosigen Hoffnungen auf diese Präparate setzen, weil man in den meisten Fällen eher mit einer Appetitlosigkeit zu kämpfen hat, welcher durch die genötigte Vertilgung solcher mit Widerwillen und Unlust einverlebten Präparaten sicherlich kaum beizukommen ist. Eine längere Zeit hindurch ist eine solche Ernährung nicht durchzuführen, die Kinder versagen früher oder später den Gehorsam. Deshalb ist das Bestreben eher darauf zu richten, daß durch Einhaltung gehöriger Pausen die entsprechend zusammengestellte Diät möglichst zu befolgen sei, wobei man die EBlust etwa mit Amaris zu steigern versuche. Mit einer Mästung allein hilft man der Anämie übrigens nicht.

Sowohl bei Säuglingen, als auch bei älteren Kindern trage man Sorge für einen häufigeren Aufenthalt im Freien; wenn möglich, empfehle man einen Aufenthalt am Meere, event. entsprechende Sanatorien, Seehospize, auch ein Aufenthalt in nicht zu rauher Landluft mag entsprechen. Die Wärme ist für diese anämischen Kinder allenfalls von nicht zu unterschätzender Bedeutung, diese Kinder sind gegenüber Kälte zumeist empfindlich und ernähren sich nicht derartig, um die mit dem Wärmeverluste verbundenen Anforderungen zu ersetzen. Das Hauptprinzip bei der Wahl des Aufenthaltes sei in der Bezeichnung eines Ortes mit möglichst gleichmäßiger Wärme, ohne Nässe, ohne viele Regentage und ohne übermäßige Hitze und gegen Winde genügend geschützt gegeben. Ein Höhenklima ist aus den angeführten Gründen für anämische Kinder nicht zu empfehlen.

Säuglinge mögen den größten Teil des Tages liegend an warmer, geschützter Stelle verbringen, auch ältere Kinder sollen je mehr, je besser im Freien herumlungern. Solange man schwerere Klagen hört, empfehle man Bettruhe. Nur wenn das Körpergewicht sichtlich zunimmt, die Entwicklung und Kräftigung fortschreitet, soll Bewegung erlaubt und verordnet werden, daß das Kind im Freien spiele und turne. Naturgemäß ist der Schulbesuch, wenn dessen schädliche Folgen deutlich zutage treten, für kürzere oder längere Zeit zu untersagen. Man hüte sich jedoch in leichteren Fällen, insbesondere wenn man es, abgesehen von nervösen Symptomen, Ermüdungsgefühl, Appetitlosigkeit, bloß mit einer scheinbaren Anämie zu tun hat, dem Kinde durch verschiedene ärztliche Prozeduren das Krankheitsgefühl noch mehr

beizubringen. Nachdem es sich in diesen Fällen zumeist um einen Erziehungsfehler handelt, hat man diesen herauszufinden und das Entsprechende zu veranlassen. Auf die hier in Betracht kommenden Umstände weist Czerny sehr instruktiv hin (Der Arzt als Erzieher des Kindes. Leipzig und Wien 1908), und es empfiehlt sich, in dieser Hinsicht Details nachzulesen.

Die Kälte ist für Anämische von ungünstigem Einflusse, deshalb sind kalte Bäder zu vermeiden. Hingegen empfehlen sich lauwarmer Bäder mit Abreibungen, Frottierung, Massage, danach eine kürzere oder längere Bettruhe. Für ältere Kinder empfehlen einzelne die bei der Chlorose gebräuchlichen Schwitzbäder, Lichtbäder. Es mangelt darüber an Erfahrungen.

Die medikamentöse Therapie möge vor allem dem Grundleiden entsprechen. Gegen Rachitis, Syphilis ist das nötige Heilverfahren einzuleiten. Eine Untersuchung der Entleerungen auf Helmintheneier soll nicht versäumt werden. Sobald man Anhaltspunkte für Helminthiasis gewinnt, hat das entsprechende Verfahren — und sei der Zustand auch sehr schwer — sofort einzusetzen. Nach Abtreibung der Helminthen pflegt die schwere Anämie fast stets zu schwinden und die Besserung macht bis zur vollkommenen Heilung stets bedeutende Fortschritte (Demme, Schapiro usw.). Zuweilen jedoch, wie im Falle Naegelis, liegt die Sache nicht so einfach: bei einem zehnjährigen Mädchen ward der anämische Zustand nach Abtreibung der Taenie noch etwa einen Monat lang stets schwerer (wahrscheinlich zufolge Resorption zurückgebliebener Taenienteile), als plötzlich eine Besserung erfolgte und das Kind vollkommen genas.

In den meisten Fällen kommt man auf diese Weise durch Ordnung der Ernährung, Regelung der hygienischen Verhältnisse und ein kausales Heilverfahren zum Ziele, in schwereren Fällen jedoch hat man unmittelbar gegen die Anämie einzugreifen. Die übereinstimmende Erfahrung der Kliniker spricht auch beim Kinde für den günstigen Einfluß von Eisen und Arsen auf den anämischen Zustand. Bekanntermaßen ist ihre Wirkung auf experimenteller Grundlage darin zu sehen, daß sie die Erythropoëse des Knochenmarks reizen. Ob man nun Eisen oder Arsen wähle, darüber läßt sich streiten. So ist Heubner bei anämischen Zuständen des Säuglingsalters eher mit dem Eisen zufrieden, während er von der Wirksamkeit des Arsens nicht überzeugt ist. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß für die einfachen Anämien eher das Eisen in Betracht kommt, während bei schwereren Anämien mit Erythropoëse nach embryonalem Typus das Arsen am Platze ist.

Man glaubte früher, daß bloß organisches Eisen zur Resorption gelangt, das anorganische nicht. Es ist jedoch heute bereits erwiesen, daß sowohl diese als jene Präparate gut resorbiert werden. Zur Hintanhaltung der Schädigung der Zähne und zur Verhütung von Magen- und Darmstörungen gehe man mit der nötigen Vorsicht vor: man verabreiche das Medikament stets nach dem Essen und lasse das flüssige Präparat durch ein Glasrohr aufsaugen. Allenfalls befolge man sowohl

bei Säuglingen, als auch bei älteren Kindern auch nach Heubner die alte Niemeyersche Regel, stets größere Mengen eines leicht verdaulichen Präparates zu verordnen. Man hat seine Lieblingspräparate. So pflegt Heubner, Säuglingen mit Vorliebe das Ferrum pyrophosphoricum c. ammonio citrico ($1\frac{1}{2}$ —2 g auf 80,0 g Wasser, 20 g Sirup, 3×10 g pro die) zu verschreiben; man kann auch Ferrum lacticum und zwar Säuglingen 0,3—0,5, älteren Kindern 0,10—0,15 pro dosi dreimal täglich, Liquor ferri albuminati 3×8 bis 10 bis 15 Tropfen täglich verordnen, für ältere Kinder empfiehlt sich Tinctura ferri pomati, dreimal täglich 10—15 Tropfen oder dreimal 1—2 Pillen des Blandschen Präparates.

Resultate kann man so oder so erreichen, nur soll das Eisen vier bis sechs bis acht Wochen hindurch genommen werden, langsam ansteigend, sodann in gleich hohen und später in absteigenden Dosen, darauf nach vierwöchentlicher Pause eine Wiederholung der Kur.

Subcutan sind Eisenpräparate für Kinder nicht zu empfehlen. Sie sind einerseits schmerzhaft und lösen andererseits fieberhafte Temperaturerhöhungen aus (Heubner). Eisenhaltige Mineralwässer kommen höchstens bei älteren Kindern in Betracht.

Das Arsen ist bei Anämien älterer Kinder, insbesondere bei der Anaemia pseudoleuc. inf. und der Anaemia perniciosa angezeigt. Es mag auch allein zum Ziele führen, man gebe es auch zur Unterstützung des Eisens. Nach der Mahlzeit eingenommen, wird es in ansteigenden, sodann in absteigenden Dosen verordnet. Am gebräuchlichsten ist Solutio arsenic. Fowleri in Wasser, oder in Aqua amygdal. amar. bei Säuglingen von 1—5 Tropfen täglich, bei älteren Kindern bis 15 Tropfen täglich, es wird auch in Pillen oder als Roncegnoer-, Levicoer Wasser, Guberquelle verordnet und eventuell auch subcutan angewendet.

Die Arsenwirkung wurde insbesondere bei perniziöser Anämie der Erwachsenen konstatiert, wo Remissionen seit Einführung des Arsens besonders häufig beobachtet werden. Eine derartige Heilung mit einem Beginne, entsprechend einer derartigen Remission, wurde bei Arsenverabreichung auch im Falle von Anaemia pseudoleuc. infant. beobachtet (Furrer). Die bei der perniziösen Anämie früher häufiger angewandten Bluttransfusionen (wie auch im Falle Escherichs) sind heutzutage zufolge der Gefährlichkeit nicht mehr im Gebrauche.

Es sei noch erwähnt, daß Heubner und andere bei der Anaemia pseudoleuc. frisches Knochenmark, D'Orlandi frischen Milzsaft empfehlen. Die bei Anaemia pseudoleuc. von einzelnen versuchte Splenectomie ist rundweg abzuweisen.

VIII. Die Entstehung der Lebercirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten.

Von

F. Fischler-Heidelberg.

Literatur.

1. Ackermann, Über hypertrophische und atrophische Lebercirrhose. Virch. Arch. **80**. 1880.
2. — Über Lebercirrhose. Bericht über die 57. Versamml. d. Naturforscher u. Ärzte zu Magdeburg 1884.
3. — Die Histogenese und Histologie der Lebercirrhose. Virch. Arch. **115**. 1889.
4. — Die chronische Leberentzündung. Ref. auf d. 9. Kongr. f. inn. Med. zu Leipzig. 1892.
5. Adler, Über helle Zellen in der menschlichen Leber. Ziegl. Beitr. **35**. S. 127. 1904.
6. W. A. Affanassiew, Zur Pathologie des akuten und chronischen Alkoholismus. Ziegl. Beitr. **8**. 1890.
7. Luigi D'Amato, Über experimentelle vom Magendarmkanal aus hervorgerufene Veränderungen der Leber und über die dabei gefundenen Veränderungen der übrigen Bauchorgane. Virch. Arch. **187**. 1907. S. 435.
8. Andral s. Eisenmenger.
9. Annino, Avennelamento cronico, da Piombo. Arch. ital. di clin. med. 1893. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1894. Nr. 26.
10. Arnold, Über rückläufigen Transport. Virch. Arch. **124**. S. 385.
11. Arthaud u. Butte, Action de la ligature de l'artère hépatique etc. Arch. de Physiol. 1890. S. 169.
12. Aufrecht, Die diffuse Leberentzündung nach Phosphor. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **33**. 1879.
13. — Leberatrophie und Lebercirrhose. Eulenburgs Realenzyclop. 1897.
14. — Experimentelle Lebercirrhose nach Phosphor. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **58**. 1898. S. 302.
15. Baader und Winiwarter, Ein Fall von akuter gelber Leberatrophie. Wiener med. Wochenschr. 1870.
16. Bandler, Über den Einfluß der Chloroform- und Äthernarkose auf die Leber. Mitteil. d. Grenzgebiete Med. u. Chir. **1**. 1896. S. 303.
17. Banti, Splenomalie mit Lebercirrhose. Ziegl. Beitr. **24**. 1898. S. 21.
18. Barbacci, Über den Ausgang der akuten Leberatrophie in multiple knotige Hyperplasie. Ziegl. Beitr. **30**. 1901. S. 49.
19. Bauer, Über Veränderung der Leber nach Unterbindung des Ductus choledochus D. J. Rostock. 1882.
20. v. Baumgarten, Diskussion im Anschluß an Kretz' Ref. über Lebercirrhose. 7. Tagg. d. Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. 1904. Berlin 1905.

21. Beloussow, Über die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14. 1881. S. 200.
22. Bermant, Über Pfortaderverschluß und Leberschwund. D. I. Königsberg. 1897.
23. Bertog, Chronische Leberatrophy durch Zirkulationsstörungen in der Pfortader bedingt. Greifswalder Beitr. 1. 1863. S. 81. Zitiert bei Bermant.
24. Betz, Über den Blutstrom in der Leber, namentlich den in der Leberarterie. Zeitschr. f. rat. Med. 18. 1863. S. 44.
25. Bésançon et Griffon, Bull. et memoires de la société méd. des hôpitaux de Paris 1903. Cirrhose expérimentale tuberculeuse hépatique. S. 588.
26. Bleichröder, Über Lebercirrhose und Blutkrankheiten. Virch. Arch. 177. 1904.
27. E. Boix, Le foie des dyspeptiques et la cirrhose par autointoxication. Thèse de Paris. 1894.
28. — Maladies du foie. Arch. gén. de Méd. 1899. S. 185.
29. Borrmann, Beiträge zur Thrombose des Pfortaderstammes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 59. 1897. S. 283.
30. Botkin, Krankheitsgeschichte eines Falles von Pfortaderthrombose. Virch. Arch. 30. 1864.
31. Brauer, Untersuchungen über die Leber. Zeitschr. f. physiol. Chem. 40. 1903. S. 182.
32. Brieger, Beiträge zur Lehre von der fibrösen Hepatitis. Virch. Arch. 75. 1879.
33. Buday, Über die Sklerose der Pfortader. Zentralbl. f. path. Anat. 14. S. 161.
34. Budd, Krankheiten der Leber. Übers. v. Hensch. Berlin 1846.
35. F. Burzio, Contributo sperimentale allo studio delle alterazioni istologiche del fegato nelle intossicazioni. La Riforma medica 1897. Ref. Zentralbl. f. allg. Path. 9. 1898.
36. M'Callum, Regenerative changes in cirrhosis of the liver. Journ. of the amer. med. association. Sept. 1904.
37. Canalis, De contribution à la pathologie expérimentale du tissu hépatique. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Hist. 3. 1886.
38. O. Carlau, Ein Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen durch Gifte. D. I. Rostock 1903.
39. Carson, Ein Fall von Pyelothrombosis. Philadelphia med. and surg. Reports. 28. 1873. Zitiert bei Bermant.
40. Cestan et Azéma, De la cirrhose éberthienne. Gaz. des hôpitaux. 47. 1908.
41. Chambard, Contribution à l'étude de lésions histol. du foie consécutives à la ligature du canal choledoc. Arch. de physiol. 1877. S. 718.
42. Charcot, Leçons sur les maladies du foie etc. Paris. 1877. P. 35.
43. Charcot et Gombault, De cirrhose épithéliale en général. Notes sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal choled. Arch. de physiol. 1876.
44. Chiari, Erfahrungen über Infarktbildungen in der Leber des Menschen. Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. Düsseldorf 1898.
45. — Erfahrungen über Infarktbildungen in der Leber des Menschen. Zeitschr. f. Heilk. 19. 1898. S. 475.
46. — Diskussion im Anschluß an Kretz' Referat über Lebercirrhose. Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. 7. Tagg. 1904. Berlin 1905.
47. Cholmogorow zitiert bei Janowski.
48. Civray, Über die durch das hepatolytische Serum bewirkten pathologisch-anatomischen Veränderungen parenchymatöser Organe. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1904. Nr. 21.
49. E. Coen et d'Ajutolo, Sulle alterazioni istologiche nel avvelenamento cronico da piombo. Ziegl. Beitr. 3. 1888. S. 482.
50. Cohnheim und Litten, Über Zirkulationsstörungen in der Leber. Virch. Arch. 67. S. 153. 1876.

51. G. Cruz, Arch. de méd. exp. 1899. S. 238. L'emboisement par la ricine.
52. Cullingworth, Case of acute atrophie of the liver. Med. Times and Gazette. 1881. S. 291.
53. O. Czezwowiczka, Zur Kenntniss der durch Cytotoxine im Tierkörper erzeugten Veränderungen. Zeitschr. f. Heilk. Nr. 24. S. 212. 1903, path. Abt.
54. Dahlström, Alcoholismus chronicus. Leipzig 1852.
55. Wera Dantschakow-Grigorewski, Zentralbl. f. d. allg. Path. 1904.
56. Delezenne, Serum antihépatique. Compt. rend. le l'acad. des Sciences de Paris. 1900. 13. Aug. S. 427.
57. Deutsch, Serum antihépatique. Compt. rend. du 14. Congr. internat. de méd. de Paris. 1900.
58. Dinkler, Über die Bindegewebs- und Gallengangsneubildungen in der Leber bei chronischer Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Halle 1887.
59. Dittmann, Zur Frage über die Wirkung der Unterbindung des Ductus choledochus auf die Gallenabsonderung bei Meerschweinchen. Arch. de Science biol. St. Petersburg 1898.
60. de Dominici, Observations expérimentales sur la ligature de l'artère hépatique. Arch. ital. d. biol. 16. 1891. S. 28.
61. W. U. Drummond, The histolog. changes produced by the injection of Adrenalin-chloride. Journ. of Physiol. 31. 1904. S. 89.
62. Duchek, Alkohol im tierischen Organismus. Prager Viertelsjahrschr. 1853.
63. Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérimentales sur l'alcohol. chronique. Bull. de l'Acad. de méd. 84. S. 471.
64. Dujarier et Castaigne, Altérations conscutives à la ligature de l'artère hépatique. Bull. de la société anat. de Paris. 24. 1899. S. 329.
65. Eisenmenger, Über Stauungscirrhose der Leber. Zeitschr. f. Heilk. 23. 1902. S. 171. Path. Abt.
66. Ehrhardt, Über die Folgen der Unterbindung großer Gefäßstämme in der Leber. Arch. f. klin. Chir. 62. 1902. S. 460.
67. Eppinger, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Gallencapillaren mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese des Ikterus. Ziegl. Beitr. 31. 1902.
68. — Weitere Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Ziegl. Beitr. 33. 1903.
69. Fick, Zwei Fälle von akuter gelber Leberatrophie. D. I. Würzburg 1876.
70. Fischler, Das Urobilin und seine klinische Bedeutung. Hab.-Schr. Heidelberg 1906.
71. — Über experimentell erzeugte Lebercirrhose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 93. S. 427.
72. Flexner, The pathol. changes etc. Med. News. Philadelphia 1894. S. 116.
73. — The Pathology of Toxalbumin Intoxication. J. Hopkins Hospital Reports. 6. 1897.
74. Fraenkel, Über Chloroformnachwirkung beim Menschen. Virch. Arch. 129. 1892. S. 254.
75. — Über anatomische Veränderungen durch Chloroformnachwirkung beim Menschen. Virch. Arch. 127. 1892. S. 381.
76. Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. 1861.
77. Foa und Salvioli, Recherche anat. et sperimentale sulla patologia del fegato. Arch. per le Scienze med. 2. 1878.
78. Fukuhara, Zur Kenntniss der Wirkung der hämolytischen Gifte im Organismus. Ziegl. Beitr. 35. 1904. S. 434.
79. Gerhardt, Über Leberveränderungen nach Gallengangsunterbindungen. Arch. exp. Path. 30. 1893. S. 1.
80. Gintrac, Journal de médecine de Bordeaux. 1856 u. Journal de l'anatomie et de phys. 1864. 1. S. 562. Zitiert nach Quinke, s. dort.
81. Gouget, Injections hépatiques expérim. par le proteus vulgaris. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 97. Nr. 4.

82. v. Gourevitch, Über herdweise Läsionen des Leberparenchyms. Zeitschr. f. Heilk. 27. 1906. S. 304.
83. Haberer, Untersuchungen über die Leberart. Arch. f. klin. Chir. 78. S. 557.
84. Hainski, Ein Fall von Lebervenenobliteration. Inaug.-Diss. Göttingen 1884.
85. Hanot et Gilbert, La cirrhose tuberc. Compt. rend. de la Soc. de biol. 23. I. 1892.
86. Hanot, Considérations générales sur la cirrhose alcoolique. Semaine médical. 1893. S. 209.
87. v. Hansemann, Diskussion im Anschluß an Kretz' Referat über Lebercirrhose. Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. 7. Tagg. 1904. Berlin 1905.
88. Haren Nomann, Ein Fall von akuter Leberatrophie. Virch. Arch. 91. 1883. S. 334.
89. C. Hart, Untersuchungen über die chronische Stauungsleber. Ziegl. Beitr. 35. 1904. S. 303.
90. Hartung, Über das histologische Verhalten der Leberzellen bei der alkoholischen Cirrhose. Inaug.-Diss. Halle 1889.
91. Hedenius, Till läron om den acuta leferatrofien. Virchow-Hirsch. 2. 1884. S. 203.
92. Heile, Über einen traumatischen, anämisch-nekrotischen Leberinfarkt. Ziegl. Beitr. z. path. Anat. 28. 1900. S. 443.
93. L. Hektoen, Experimental bacillar cirrhosis of the liver. Journ. of Path. and Bacteriol. 7. 1901.
94. Heller, Zur Lehre von den metastatischen Prozessen der Leber. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 7. 1870. S. 127.
95. H. Hensen, Über experimentelle Parenchymveränderungen der Leber. Arch. f. exp. Path. 42. 1898. S. 49.
96. Hilton Fagge, Acut yellow atrophie of the liver. Transact. Path. Soc. London. 20. 1869. Zitiert bei Meder.
97. Hlava, Ein Fall von chronischer gelber Leberatrophie. Prager med. Wochenschr. 1882. Nr. 31 u. 32.
98. v. Jagic, Normale und pathologische Histologie der Gallencapillaren usw. Ziegl. Beitr. 33. 1903.
99. Janson, Leberveränderungen nach Unterbindung der Arteria hepatica. Ziegl. Beitr. 17. 1895. S. 505.
100. Janowski, Beitrag zur pathologischen Anatomie der biliären Lebercirrhose. Ziegl. Beitr. 11. 1892. S. 344.
101. Ibrahim Ali Bey, Zur Kenntnis der akuten gelben Leberatrophie etc. Münchner med. Wochenschr. 1901. S. 780.
102. Inghillieri, Delle alterazioni del fegato nei processi di autointos. speriment. Zentralbl. f. allg. Path. 9. 1898. S. 373. (Ref.)
103. Joanowics, Über Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit karbaminsaurem und kohlen-saurem Ammoniak. Arch. de Pharmakodynamie, 12. 1903.
104. — Experimentelle Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. Heilk. 25. 1904.
105. — Über experimentelle Lebercirrhose. Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 757.
106. de Josselin de Jong, Cirrhosis hepatis. Inaug.-Diss. Leyden. 1895.
107. Isaak, Tub. und Lebercirrhose. Frankfurter Beiträge. 1.
108. Junckers, Inaug.-Diss. Bonn 1883.
109. Iwanoff Wera, Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Wirkung des Antipyrins. Arch. f. Anat., Physiol. 1887. Suppl.-Bd. S. 48.
110. v. Kahliden, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Niere. Ziegl. Beitr. 9. 1891.
111. — Über akute gelbe Leberatrophie und Lebercirrhose. Münchner med. Wochenschr. 1897.
112. Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin 1904.
113. Kempf, Die Bedeutung der Leberveränderungen infolge von Cumarinvergiftung. Zentralbl. f. allg. Path. 12. 1901. S. 819.

114. Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie. 1. 1869. S. 414.
115. Klippel und Lefas, Le pancréas dans les cirrhoses veineuses du foie. Rev. de Méd. 23. 1903.
116. Klob, Zur pathologischen Anatomie der Leber. Wiener med. Wochenschr. 1865.
117. — Mitteilungen aus Rokitanskis pathologisch-anatomischem Institut 1858. Virchow-Hirsch 1858. 3. S. 352.
118. Klopstock, Alkoholismus und Lebercirrhose. Virch. Arch. 189. 1906. Heft 2.
119. Köhler, Über die Veränderungen der Leber infolge Verschlusses der Pfortader. Arb. aus d. path. Institut in Göttingen 1893 u. Inaug.-Diss. Göttingen 1891.
120. Kraus, Über Wirkungen der Hämolyse im Organismus. Verhandl. d. deutsch. path. Ges. 1902. 5. Tagg.
121. Krawkow, De la dégénérescence amyloïde et les altérations cirrhotiques provoquées. exp. chez les animaux. Arch. de méd. exp. 1896. S. 244.
122. Kremiansky, Über Pachymengitis hamorrh. int. Virch. Arch. 42. 1868. S. 128.
123. R. Kretz, Über Hypertrophie und Regeneration des Lebergewebes. Wiener klin. Wochenschr. 1894. Nr. 20.
124. — Über Lebercirrhose. Ebendasselbst. 1900. Nr. 12.
125. — Pathologie der Leber. Ergebn. d. path. Anat. etc. 1904. Jahrg. 8. Abt. 2.
126. — Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. 1904. Berlin 1905. S. 54.
127. G. Krönig, Die Genese der chronischen interstitiellen Phosphorhepatitis. Virch. Arch. 110. 1887. S. 545.
128. Lafitte, L'intoxication alcoolique, exp. et la cirrhose de Laenec. Thèse de Paris. 1892.
129. Lahouse, Recherches expérimentales sur l'influence exercée sur la structure du foie par la ligature du canal cholédoque. Arch. de biol. 7. 1887.
130. Lando, Die Veränderung des Pankreas bei Lebercirrhose. Zeitschr. f. Heilk. 1906. S. 1.
131. Lange, Ein Fall von Lebervenenobliteration. Inaug.-Diss. Kiel 1886.
132. Lédien, Journal de Bordeaux 1856. Schmidts Jahrb. S. 56. 1893.
133. Levaditi, Experimentelle Untersuchungen über Cumarinvergiftung. Zentralbl. f. allg. Path. 12. 1901. S. 241.
134. Lewitzky und Brodowsky, Ein Fall von sog. akuter gelber Leberatrophie. Virch. Arch. 70. 1877. S. 421.
135. Leyden, Fälle von Pfortaderthrombose. Berliner klin. Wochenschr. 1866.
136. — Beiträge zur Pathologie des Ikterus. 1866.
137. Liebermeister, Beiträge zur pathologischen Anatomie und Klinik der Leberkrankheiten. Tübingen 1864.
138. Lindemann, Über die Wirkung des Oleum pulegii. Arch. f. exp. Path. 42. 1899.
139. Litten, Klinische Beobachtungen über die biliäre Form der Lebercirrhose. Charité-Ann. 1878.
140. Magnan, De l'action prolongée de l'alcool chez le chien. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1869.
141. — Recherches de physiologie path. avec l'alcool et l'essence de l'absinthe. Arch. de physiol. 53. S. 115.
142. Mairet et Combemale, Recherches expérim. sur l'intoxication chron. par l'alcool. Bull. de l'Acad. de Sciences. 1888. S. 757 u. 871.
143. Malpighi und Glisson, zitiert nach Janson.
144. Mannkopf, Beitrag zu der Lehre der Phosphorvergiftung. Wiener med. Wochenschr. 1863. Nr. 26—32.
145. Marchand, Über kongenitale Lebercirrhose bei Syphilis. Zentralbl. f. allg. Path. 7. 1896. S. 273.
146. — Über Ausgang der akuten Leberatrophie in multiple knotige Hyperplasie. Ziegl. Beitr. 17. S. 206.

147. Marchand, Anhang zu Meder: Über akute Leberatrophie. Ziegl. Beitr. 17. S. 199.
148. Marckwald, Zur Ätiologie und experimentellen Erzeugung der Lebercirrhose. Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 13.
149. E. Meyer und Heinecke, Über Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 88. S. 435.
150. H. Mayer, Über Veränderungen des Leberparenchyms bei dauerndem Chole-
dochusverschluß. Med. Jahrb. Wien. 1872.
151. Meder, Über akute Leberatrophie. Ziegl. Beitr. 17. 1895. S. 143.
152. v. Meister, Rekreation des Lebergewebes nach Abtragung ganzer Lappen.
Ziegl. Beitr. 15. S. 1.
153. Mertens, Lésions anatom. du foie du lapin au cours de l'intoxikation par
le chloroforme et par l'alcool. Arch. de Pharmacodynamie. 2. 1896. S. 155.
154. Moos, zit. nach Borrmann. S. 307.
155. Moxon, Subacute yellow and red atrophie of the liver. Transact. of the path.
soc. of London. 23. 1872. S. 138. Zitiert bei Meder.
156. Naunyn, Lebercirrhose. Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. 7. Tagg. 1904.
Berlin 1905.
157. Obermüller, Die hyaline Thrombenbildung. Inaug.-Diss. Straßburg 1886.
158. Ogle, Infarcts in the liver. Transact. of the path. Soc. of London. 46.
S. 73. 1895.
159. Oré, Influence de l'oblitération de la veine porte sur la sécrétion de la bile.
1856. Siehe Bermant.
160. Osler, Hepatic Complication of Typhoid Fever. J. Hopkins Hospital Rep.
8. 1900.
161. — Notes on hæmorrhagic infarction. Transact. of the Association of the
American. physis. 1887.
162. Paltauf, Die Veränderungen der Leber bei Phosphorvergiftung und genuiner
Atrophie. Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. 5. Tagg. Berlin 1902.
163. Parmentier, Le foie cardiaque. Gaz. des hôpitaux. 1891. S. 229.
164. — Etudes cliniques et anatomo-pathologiques sur le foie cardiaque. Paris 1890.
165. Pearce, The experim. production of liver necrosis by the intraven. injec-
tion of hämaglutinin. Journ. of med. Research. Okt. 1904. 12. S. 329.
166. — Experimental cirrhosis of the liver. Proc. of the Soc. for exp. Biol. and
Med. Mai 1905.
167. — und Jackson, Experimental liver necrosis. Journ. of exp. Med. 9.
S. 537. 1907.
168. — Experimental liver necrosis. Journ. of the exp. Med. 9. 1907. I.—IV.
Mitteilung.
169. Pels-Leusden, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Puerperal-Eklamp-
sie. Virch. Arch. 142. 1895.
170. Perls, Sektion und histologischer Nachtrag zu Rehn: Akute gelbe Leber-
atrophie bei einem Kinde. Berliner klin. Wochenschr. 1875. S. 649.
171. Mc. Phedran and Mc. Callum, Acute yellow atrophie of the liver. Brit.
Med. Journ. 1894. 1. S. 293.
172. Pick, Zur Kenntnis der Leberveränderungen nach Unterbindung des Duc-
tus choledochus. Zeitschr. f. Heilk. 11. 1890. S. 117.
173. — Über perikarditische Pseudolebercirrhose. Zeitschr. f. klin. Med. 39. S. 556.
174. Piery, Pathogénie de la cirrhose cardiaque. Arch. gén. de Méd. 1900. II. S. 582.
175. Pilliet, Etude sur la tuberculose expérim. et spontanée du foie. Thèse de
Paris 1891.
176. — Destruction expérimentale des cellules hépatiques. Compt. rend. de la
Soc. biol. Séance 13. Mai 1893.
177. Pilzecker, Über Gallenuntersuchungen nach Phosphor- und Arsenikver-
giftungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 40.
178. W. Podwyssotzki, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration
der Drüsengewebe. Ziegl. Beitr. 1. 1886.

179. W. Podwyssotzki, Über einige noch nicht beschriebene Veränderungen in der Leber bei akuter Phosphor- und Arsenikvergiftung. St. Petersburger med. Wochenschr. **13**. 1888. Nr. 24.
180. Potain, De l'atrophie du foie dans l'intoxication saturnine. Semaine Méd. 1888. S. 230.
181. Prevost et Binet, Recherches expérim. sur l'intoxication saturnine. Rev. méd. de la Suisse rom. 1889. Nr. 10—11.
182. Pugliese et Luzatti, Contribution à la physiologie de la rate. Arch. ital. de Biol. **33**. S. 349.
183. Pupier Zenon, Action des boissons dites spiritueuses sur le foie. Arch. de Phys. 1888.
184. Quincke, Die Krankheiten der Leber. 1899. Nothnagels Handbuch. 8.
185. Rattone, Sugli infarcti emorragici del fegato. Arch. per le Scienze Med. **12**. 1888.
186. Rattone et Mondino, Sulla circolazione del fegato. Comunicazione fatto al congresso med. di Pavia 1887. Zitiert bei Bermant und Chiari.
187. de Rechter, Sur la cirrhose alcoolique du foie. Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique. **6**. 1892. S. 425.
188. Ribbert, Über rückläufigen Transport im Venensystem, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1897. S. 433.
189. Robin, Pathologische Anatomie der Leber bei Icterus gravis. Gaz. Méd. de Paris. 1857. Zitiert bei Meder.
190. Roger, Mitteilungen aus dem 11. internationalen medizinischen Kongreß in Rom. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie. **15**. 1894. S. 651.
191. Rokitansky, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1861.
192. Rosenfeld, Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus. Bergmann, Wiesbaden 1901.
193. Rosenhain, Akute gelbe Leberatrophie beim Kind. Zeitschr. f. klin. Med. **15**. 1889. S. 441.
194. Rovighi, Contribuzione allo studio della hepatitis da intossicazione intestinale. Morgagni 1897. Nr. 10.
195. — et Portioli, L'azione del acido carbaminico sull organismo. Morgagni 1899. Nr. 7.
196. Ruge, Wirkungen des Alkohols auf den tierischen Organismus. Virch. Arch. **49**. 1870.
197. Ruppert, Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Leber bei Cirrhosis vulgaris. Zentralbl. f. allg. Path. **94**. S. 275.
198. Saltikow, Über Stauungsleber. Verhandl. d. path. Ges. 5. Tagg. 1902.
199. Sato, Ein Fall von akuter gelber Leberatrophie. Inaug.-Diss. Würzburg 1884.
200. Sauerhering, Multiple Nekrosen bei Stauungsikterus. Virch. Arch. **137**. 1894.
201. Saxer, Beiträge zur Pathologie des Pfortaderkreislaufs. Zentralbl. f. path. Anat. **13**. S. 485.
202. Scagliosi, Die Rolle des Alkohols und der akuten Infektionskrankheiten in der Entstehung der interstitiellen Hepatitis. Virch. Arch. **144**. 1896. S. 546.
203. Schenk, Zur tödlichen Nachwirkung des Chloroforms. Zeitschr. f. Heilk. **19**. Path. Abt. S. 93.
204. M. B. Schmidt, Über Blutbildung in der Leber und Milz. Ziegl. Beitr. **11**. 1892. S. 199ff.
205. Schmorl, Zur pathologischen Anatomie der Eklampsie. Arch. f. Gyn. **55**. 1902.
206. — Diskussion im Anschluß an Kretz' Referat auf d. Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. 7. Tagg. 1904. Jena 1905.
207. — Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie. Leipzig 1893.

208. Schulz und Müller, Klinische pathol.-anatomische und physiologische Untersuchungen an einem Fall von hochgradigem Ascites bei Pfortaderthrombose. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **76.** 1903. S. 554.
209. Schüppel, Krankheiten der Pfortader. *Ziemssens Handb.* **8.** 1880.
210. Siegenbeck van Heukelom, Die experimentelle Cirrhosis hepatis. *Ziegl. Beitr.* **20.** 1896.
211. Slowtsoff, Über die Bindung des Kupfers durch die Leber. *Hofm. Beitr.* **2.** S. 307.
212. — Über die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber. *Hofm. Beitr.* **1.** S. 281.
213. Solowiew, Veränderungen der Leber unter dem Einfluß künstlicher Verstopfung der Pfortader. *Virch. Arch.* **62.** 1875. S. 195.
214. Stadelmann, *Der Ikterus.* Stuttgart 1891.
215. Steinhaus, Folgen des Verschlusses des Ductus choledochus. *Arch. f. exp. Path.* **28.** 1891.
216. Stolnikow, Vorgänge in den Leberzellen insbesondere bei Phosphorvergiftung. *Arch. f. Anat. u. Physiol. Supplem.-Bd.* 1887. S. 1.
217. Stoerk, Über experimentelle Lebereirrhose auf tuberkulöser Grundlage. *Wiener klin. Wochenschr.* 1907.
218. Straßmann, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre vom chronischen Alkoholismus. *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.* **49.** 1888.
219. Strauß et Blocq, Etude expériment. sur la cirrhose alcool. *Arch. de physiol.* **10.** 1887.
220. Ströbe, Zur Kenntnis der sog. akuten Leberatrophie und ihrer Genese mit besonderer Berücksichtigung der Spätstadien. *Ziegl. Beitr.* **97.** S. 379.
221. Thiemich, Leberdegeneration bei Gastroenteritis. *Ziegl. Beitr.* **20.** 1896.
222. Thierfelder, Die Krankheiten der Leber. *Ziemssens Handb.* **8.** 1880.
223. Thran, Über einen Fall von Leberventhrombose. *Inaug.-Diss.* Kiel 1899.
224. Tinozzi, L'abus d'épices comme cause de cirrhoses hépatiques. *Giorn. internaz. delle science med.* 1900. *Ref. Semaine Med.* 1900. S. 446.
225. R. Tischner, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Leber. *Virch. Arch.* **175.** 1904. S. 90.
226. Tomkins und Dreschfeld, A case of acute atrophie of the liver. *Lancet* 1884. S. 606.
227. Tribulet, *Ref. Semaine Méd.* 1903. Nr. 17.
228. Umbreit, Über einen Fall von Lebervenen- und Pfortaderthrombose. *Virch. Arch.* **183.** 1906. S. 102.
229. Ungar, *Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin.* 1887.
230. Waldenström, Fälle von Thrombose der Pfortader. *Deutsche Klin.* **26.** u. **27.** 1873.
231. Waldeyer, Bakterienkolonien mit Pseudomelanose in der Leber. *Virch. Arch.* **43.** 1868. S. 533.
232. G. H. Weaver, Cirrhosis of the liver in the Guinea Pig produced by a bacillus and its Products. *Transactions of Chicago Path. Soc.* **3.** 1900. S. 228.
233. Wegner, Der Einfluß des Phosphors auf den Organismus. *Virch. Arch.* **55.** 1872.
234. Wells, Experimental cirrhosis of the liver in Chronic Albumose Intoxication. *Transact. of the Chicago. Path. Soc.* **5.** 1903. Nr. 12.
235. Winiwarter, Zur pathologischen Anatomie der Leber. *Wiener med. Jahrb. (Stricker).* 1872. S. 256.
236. M. Wolff, Über entzündliche Veränderungen innerer Organe nach experimentell erzeugten subcutanen Käseherden. *Virch. Arch.* **67.** 1876. S. 234.
237. Wolkow, Über das Verhalten der degenerativen und progressiven Vorgänge in der Leber bei Arsenikvergiftungen. *Virch. Arch.* **127.** 1893. S. 477.
238. Zahn, Über die Folgen des Verschlusses der Lungenarterien und Pfortader-äste durch Embolie. *Verhandl. deutsch. Naturf. u. Ärzte.* Braunschweig 1897. S. 9.

239. Zenker, Zur pathologischen Anatomie der akuten gelben Leberatrophie
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 10. 1872. S. 107.
240. Ziegler und Obolonski, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arsens und Phosphors auf die Leber und die Nieren. Ziegl. Beitr. 2. 1888. S. 324.
241. Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie. 1904.
342. Zwaardemaker, Cirrhosis parasitaria. Virch. Arch. 120. 1890.

Wenige Fragen der experimentellen Pathologie und klinischen Beobachtung haben eine so eingehende und so vielseitige Bearbeitung erfahren, wie die nach der Genese der cirrhotischen Leberprozesse; hoffte man doch damit nicht allein in die höchst interessanten Gebiete der speziellen Leberpathologie Einblicke zu erhalten, sondern der auch heute noch immer zum größten Teil ungeklärten Leberphysiologie näher zu kommen und endlich Fragen der allgemeinen Pathologie zu fördern, von deren genauer Erkenntnis ein vielfacher Aufschluß auch für eine Reihe anderer Gebiete zu erwarten war.

So kommt es, daß die ätiologische, pathologisch-anatomische und klinische Auffassung, die wir heute von der Lebercirrhose haben, gegen früher in wesentlichen Punkten abweicht, im ganzen namentlich viel umfassender ist und auch die Beziehungen zu anderen Organen mit berücksichtigt.

Eine kritische Sichtung der Grundlagen dieser Vorstellungen dürfte aber bei dem vorliegenden umfänglichen Material um so wichtiger sein, als noch eine Reihe von Fragen sehr kontrovers ist, und erst durch einen Vergleich der Ergebnisse der methodisch und inhaltlich zusammengehörenden Arbeiten zu sehen ist, was als wissenschaftlich gesichertes Gut angesehen werden darf, und nach welcher Richtung etwa ein Weiterbauen nötig und lohnend erscheint.

Bei der Verschiedenheit der in den Arbeiten angestrebten Ziele, unter denen keineswegs immer gerade die Entstehung cirrhotischer Prozesse verfolgt wurde, kann ich mich nicht von den Gesichtspunkten leiten lassen, die für die Autoren dabei maßgebend waren.

Für die experimentelle Seite der Bearbeitungen erscheint es mir weitaus am zweckmäßigsten, die Versuche nach ihren Hauptangriffspunkten am strukturellen Aufbau der Leber zusammenzufassen, womit der Schwerpunkt der Betrachtungen mit der für die Cirrhose natürlich einzig maßgebenden pathologisch-anatomischen Beurteilung zusammenfällt. Es wäre nun außerordentlich verlockend, eine Bearbeitung des Gebietes nach funktionellen Störungen zu unternehmen und ich habe für mich auch einen derartigen Versuch gemacht. Er läßt sich aber bei unseren lückenhaften Kenntnissen leider nicht durchführen, und so wurden die eben skizzierten Gesichtspunkte maßgebend. Um aber gerade menschlichen Verhältnissen möglichst gerecht zu werden, erscheint mir die Heranziehung klinischen Materials unumgänglich. Die Tierexperimente erlauben nur in den seltensten Fällen eine Übertragung auf die menschliche Pathologie ohne weiteres, erfahren aber häufiger

durch die so mannigfaltigen pathologisch klinischen Beobachtungen die für ihre Beweiskraft nötige Ergänzung.

Freilich ist hier eine Beschränkung nötig, da sonst so ziemlich das Gesamtgebiet der Leberpathologie aufgerollt würde. Doch werden akute oder chronische Veränderung der Zirkulation, isolierte auf das arterielle, portale oder hepatische Gebiet beschränkte Zirkulationsstörungen oder deren Kombination, ferner die Folgen des Parenchymabbaues, sei er toxischer oder anderer Natur, die Parenchymregeneration, die fortgeleiteten bindegewebigen Proliferationen, weiterhin sekretorische Anomalien, endlich die Einwirkung der Erkrankung anderer Organe eingehende Berücksichtigung erfahren. Erst dann wird es möglich sein, gewisse Allgemeinsätze auf der Basis der Gesamterfahrung zu formulieren und einen eingehenderen Einblick in dieses Gebiet der Leberpathologie zu gewinnen.

A. Veränderungen der Leberstruktur nach Zirkulationsstörungen.

1. Unterbrechung der Zirkulation der Arteria hepatica oder ihrer Äste.

Um mit den Störungen der Zirkulation zu beginnen, sei darauf hingewiesen, daß auch heute die endlichen Verbreitungsgebiete der Arteria hepatica noch nicht sicher bekannt sind. Sicher ist nur ihre nutritive Funktion für den Glissonschen Bereich und damit auch für die intrahepatischen Gallengänge. Die Störungen, welche von der Unterbrechung dieses Zirkulationsgebietes abhängen, sind trotz der Kleinheit der Arterie sehr mannigfach und haben vielfache experimentelle Bearbeitungen erfahren.

Schon Malpighi und Glisson sollen zum Zweck des Studiums der Gallenbildung die Leberarterie unterbunden haben. Sie teilen aber keine nennenswerten Tatsachen über Nebenbeobachtungen mit. Betz verdanken wir frühzeitige Mitteilungen. Er operierte an Hunden; unterband er vor Abgang der Arteria pancreatico-duodenalis, so trat in der Leber keine Veränderung ein, unterband er aber nach Abgang der Arterie, so kam es nach 24 Stunden zu Blutungen in die Lebersubstanz und im weiteren Verlauf zu Fettdegeneration, welche in ihrer Intensität wechselnden Charakter zeigte.

Cohnheim und Litten gaben nun an, daß Kaninchen 20 Stunden nach Unterbindung der Leberarterie sterben. Dabei verfällt die Leber der Nekrose. Deutlicher wird sie, wenn man nur einen Ast der Leberarterie abbindet. Der davon versorgte Teil der Leber wird weich und matsch und total nekrotisch, die anderen Teile bleiben vollkommen intakt. Wucherung des Bindegewebes sahen die Autoren nie. Der Tod der Tiere ist wohl in den meisten Fällen, die Cohnheim und Litten operierten, auf Infektion zurückzuführen, wodurch ihre Experimente vielfach vorzeitig beendet wurden, was für ihre Beurteilung nicht unwesentlich ist.

Pick sah 24 Stunden nach Unterbindung der Arteria hepatica an Kaninchen nur Blutungen in der Leber.

Arthaud und Butte geben über den mikroskopischen Befund der Leber nach Unterbindung der Arteria hepatica nichts Näheres an, bemerken aber doch besonders, daß die Leber darnach etwas hart (un peu dur) gewesen sei.

Aus de Dominicis Mitteilungen geht hervor, daß die Hundeleber durch Anastomosen genügend mit Blut versehen wird, um keine zu großen Schädigungen durch die Arterienunterbindung zu erfahren. Infolgedessen eignet sich der Hund zu diesen Experimenten relativ wenig.

Klarheit in das bis dahin recht verwirrte Gebiet brachten aber erst die sehr schönen Untersuchungen von Janson, der an 18 Kaninchen seine Versuche ausführte. Nach ihm müssen Kaninchen verwendet werden, weil nur bei ihnen die Arteria hepatica so wenig Anastomosen hat, daß der von ihr versorgte Bezirk nach ihrem Verschuß wirklich völlig ungenügend ernährt wird. Bei Hunden ist dies wegen genügender Anastomosen nicht der Fall. Seine Angaben stimmen damit mit denen von de Dominicis überein. Nach Abbindung des Stammes oder einzelner Zweige der Arteria hepatica beobachtete er partielle mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen des Leberparenchyms, die sich cystisch umwandelten, wenn sie groß waren, wenn sie aber nur klein waren, einfach bindegewebig ersetzt wurden. Weiterhin beobachtete er aber eine Progression der bindegewebigen Prozesse an den Grenzgebieten der Nekroseherde. Eine Erklärung dafür sucht er in der durch die bindegewebige Wucherung verursachten Abschnürung kleinster Gallencapillaren, wodurch es zu lokalen Gallenstauungen und zum Austritt von Galle in die Umgebung komme, die hiermit aufs neue nekrotisch werde. Janson belegt alles mit guten Abbildungen, woran man seine Angaben leicht selbst nachprüfen kann. Er beobachtete aber nicht allein degenerative Erscheinungen, sondern auch Regeneration, Neubildung von Gallengängen, Mitosen der Gallengangsepithelien, ferner auch direkt von den Leberzellen ausgehende Regenerationserscheinungen, die sich durch Mitosenbildung des Leberparenchyms deutlich machten. Es ist kein Zweifel, daß in den geschilderten Fällen eine bindegewebige Durchwachsung der Leber aufgetreten ist. Sie unterscheidet sich aber von der perilobulären Sklerose, d. h. der menschlichen Lebercirrhose dadurch, daß sie den perilobulären Charakter nicht besitzt. Immerhin ist ihre Ähnlichkeit mit den Hauptzügen der Cirrhose unverkennbar. Neuerdings hat Tischner die Versuche wieder aufgenommen, doch erhielt er offenbar nicht so eindeutige Bilder wie Janson. Gallengangsvermehrung beobachtete er gar nicht, auch nicht eine so starke Durchwachsung der Leber mit Bindegewebe. Immerhin konnte auch er eine Zunahme des periportal Bindegewebes feststellen und seine Angaben dürften die höchst interessantesten positiven Befunde Jansons kaum alterieren. Tischner scheint eben bei seiner Experimentation nicht so glücklich gewesen zu sein als Janson und hat nur Anfangstadien

von dem gesehen, was Janson ausführlich beschreiben konnte. Ob man, wie Janson, die Nekrosebezirke auf Gallenstauung zurückführen kann, bezweifelt Tischner, wie mir scheint, nicht ganz mit Unrecht. Denn es gibt vielleicht andere Erklärungsversuche dafür, namentlich die von ihm herangezogene Thrombose, der kleinsten Portalgefäße, die sekundär sich an die Nekrose anschließen kann. Janson erwähnte nun von Thrombose gar nichts und meint, daß die weitere bindegewebige Ausbreitung ein primär bindegewebiger Prozeß sei. Dem wäre doch insofern zu widersprechen, als die Nekrose doch Vorbedingung der bindegewebigen Wucherung ist, wie er selbst ja zu Anfang angegeben hat.

Ehrhardt sah bei der Katze in fünf Fällen nach Unterbindung des Leberarterienstammes totale Nekrose; nach Unterbindung der Äste lokale Lappennekrose. Er bestätigt hiermit die Befunde Cohnheims und Littens. Über das Verhalten des Bindegewebes ist dabei nichts Sicheres angegeben. Am Menschen glaubt er ähnliche Verhältnisse annehmen zu sollen, wie die bei der Katze gefundenen und warnt vor der Unterbindung der Leberarterie, womit auch andere klinische Erfahrungen, wozu wir nun übergehen wollen, übereinzustimmen. Es sei nur noch erwähnt, daß Dujarier und Castaigne ebenfalls über Unterbindungen der Arteria hepatica berichten, aber zu den bekannten Erfahrungen nichts Neues hinzufügen.

Nach diesen Feststellungen, die keineswegs eine völlige Klarlegung der Sachlage ergeben, müssen wir auf die menschliche Pathologie zurückgreifen. Beobachtungen über Störungen der arteriellen Zirkulation der Leber beim Menschen sind aber offenbar sehr selten.

Chiari verdanken wir die Mitteilung von zwei Fällen von Leberarterienembolie in ihrem Stamme. Auf beide folgte die totale Lebernekrose. Die Mitteilung von Ledien, wo der Verschuß durch Thrombose eines Aneurysmas der Leberarterie zustande kam, ist nach Quincke nicht bindend, da hier Zeit zur Anastomosenbildung vorhanden war. Die Mitteilungen Chiaris scheinen mir von Wichtigkeit, da sie dartun, daß erhebliche Anastomosen im Leberarteriengebiet für den Menschen nicht existieren und der Verschuß also schwerwiegende Folgen haben muß, wie ja auch Ehrhardt betont. Haberer kommt zu gleichen Ergebnissen. So berichtet Obermüller von einer 60jährigen Frau mit multiplen Aneurysmen an den kleinsten Verzweigungen der Arteria hepatica, die obliterierten und von multiplen anämischen Infarkten gefolgt waren. Über die Bindegewebsverhältnisse ist hierbei nichts Genaueres gesagt, dagegen teilt Ogle mit, daß bei Embolie der Leberarterie in einem Fall von Septikämie multiple anämische Infarkte gebildet wurden, deren Rand deutlichste Bindegewebswucherung zeigt. Wichtiger für unser Gebiet ist die Mitteilung Kaufmanns, der im Anschluß an ein Aneurysma traumaticum eines größeren Astes der Leberarterie narbig-fibröse Umwandlungen des betreffenden Leberabschnittes sah. Damit sind die Erfahrungen der menschlichen Pathologie erschöpft. Sie sind aber insofern sehr wichtig, als mit ihrer

Kenntnis die experimentellen Erfahrungen Jansons natürlich eine wesentliche Stütze erfahren.*)

2. Unterbrechung der Zirkulation in der Vena portarum oder deren Äste.

Im Gegensatz zu den so erheblichen Veränderungen der Leberstruktur, welche die Unterbindung der Leberarterie hervorbringen kann, scheinen die Veränderungen nach Unwegsamkeit der Vena portarum oder ihrer Äste gering zu sein. Allerdings gehen auch hier die Meinungen noch weit auseinander. Glücklicherweise liegt aber ein sehr wertvolles klinisches Material vor, welches die experimentellen Daten wesentlich erweitert, und für menschliche Verhältnisse in vieler Hinsicht sogar fest umgrenzt. Um mich der experimentellen Seite zuzuwenden, so liegen die frühzeitigsten Angaben von Oré vor, der 1856 den Einfluß der Pfortaderunterbindung auf die Gallensekretion studierte. Die Leber verkleinert sich darnach und wird hart. Das Gleiche berichtet Moos von Kaninchen und Fröschen. 15 Tage nach der Unterbindung der Vena portarum, resp. deren Ästen nach noch längerer Zeit (90 Tagen) war nach ihm die Leber dieser Tiere auffallend blaß und zäh und zeigte eine deutliche Bindegewebsvermehrung.

Solowieff erzielte die Thrombosierung der Pfortader durch fortgesetzte Thrombose von der unterbundenen Vena lienalis oder einer Vena mesenterica aus. Komplikationen mit septischen Prozessen erschwert aber sehr die Beurteilung seiner Versuche; immerhin gibt er Anämie und Verkleinerung der Leber an, die zu seinen konstanten Befunden gehörte. Von fleckweiser Nekrose mit Kernschwund und Entwicklung von Bindegewebe in der Nähe von Pfortadergefäßen und der Leberarterie wird bei länger am Leben gebliebenen Tieren berichtet. Im Gegensatz zu diesen Angaben kommen Cohnheim und Litten, welche einige Portaläste durch Injektion von Wachskügelchen embolisierten und damit total absperren zu der Überzeugung, daß hierdurch das Leberparenchym nicht geschädigt werde, da die offene Leberarterie zur Versorgung der Drüsen genüge. Nekrose trat nie ein, nur Hyperämie einzelner Abschnitte. Neuere Versuche von Zahn, der Hunden sterilisiertes Quecksilber in eine Mesenterialvene injizierte und nach 8—35 Tagen die Untersuchung dieser Lebern vornahm, fand keilförmige Herde in der Leber, die er wie rote Infarkte beschreibt. Die mikroskopische Untersuchung erwies aber, daß es sich nicht um Infarkte handelte, da Kernschwund nicht eingetreten war, sondern daß einfach

*) Anmerkung bei der Korrektur: Soeben beschreibt Kehr (Münchner med. Wochenschr. 1909, S. 237) einen Fall von Unterbindung der Arteria hepatica propria wegen Blutung aus der Arteria cystica. Sie verlief günstig, weil vermutlich die Entwicklung von Collateralen Zeit gehabt hat, was Kehr aus ausgedehnten Verwachsungen im rechten und linken Hypochondrium schließen zu dürfen glaubt. Trotzdem sind Leberstücke nekrotisch geworden, die am neunten Tag zutage kamen und vier Monate später vermutlich die Ursache eines jauchigen Abszesses bildeten.

atrophische Herde mit Capillarerweiterung vorlagen. Zahn faßt dieses Ergebnis so auf, daß eine Inaktivitätsatrophie infolge Abschlusses der Pfortader vorlag, kompliziert mit Druckatrophie durch Stase infolge des rückläufigen Blutstroms seitens der Lebervenen. Er schlägt als Bezeichnung dieser Veränderung atrophische rote Leberinfarkte vor. Von Bindegewebswucherung ist nichts erwähnt.

Weiter gehören hierher die Versuche von Ehrhardt. Er operierte an Katzen und unterband oft in großer Ausdehnung Äste der Pfortader. Nach ihm folgen größere Veränderungen der Zellen jener aus der Zirkulation ausgeschalteten Gebiete; der Fettgehalt jener Zellen wurde geringer, die Zellen atrophierten. Eine Stauung blieb aus. In einem Falle konnte er auch eine Bindegewebsproliferation nachweisen, die die größte Ähnlichkeit mit beginnenden cirrhotischen Prozessen hatte.

Die experimentellen Arbeiten schließen damit ab, und wir konstatieren wiederum, daß eine Übereinstimmung der Autoren hier ebenfalls nicht vorliegt. Um so wichtiger sind die klinischen Berichte über Thrombose und Embolie im Pfortadergebiet. Es würde aber zu weit führen, wollte ich hier Einzelbeobachtungen anführen, ich folge daher einigen Autoren, welche schon größere Zusammenstellungen gemacht haben und erwähne spezieller nur einige besonders instruktive Fälle.

Gintrac teilt sechs Beobachtungen mit, in denen nach Pfortaderverschluß Atrophie und Cirrhose eintrat. Es geht aus seinen Mitteilungen nicht sicher hervor, ob diese Cirrhose tatsächlich die Folge der Thrombose war, und daran kranken die Mehrzahl der klinischen Beobachtungen. Es besteht nämlich die Möglichkeit, daß sich Thrombosen sekundär zu cirrhotischen Prozessen gesellt haben. Um so wichtiger sind Fälle, wie sie Bertog mitteilt. Diese wurden genau klinisch verfolgt und es scheint tatsächlich, als ob hier infolge der Zirkulationsstörung, die durch narbige Abklemmung einzelner Pfortaderäste erfolgte, eine Cirrhose der Leber sich angeschlossen habe.

Botkin teilt einen sehr genau beobachteten klinischen Fall mit, der fast die Dignität eines Experimentes besitzt. Eine Erklärung des Falles dürfte folgendermaßen möglich sein: Im Anschluß an eine Thrombose der Vena portarum traten sehr heftige Blutungen in den Magen und den Darm auf, und der Patient wurde sehr anämisch. Die Leber war bei Beginn der Erkrankung nicht vergrößert, wohl aber die Milz, so daß Stauung im Pfortadersystem anzunehmen war. Als weitere Folge dieser Stauung trat alsbald Ascites auf. Wenige Zeit danach trat eine erhebliche Besserung ein, offenbar wegen Kanalisierung des des Fibrinpfropfes. Dann aber verschlechterte sich das Befinden des Patienten wieder, zugleich unter Verkleinerung der Leber.

Wenig über zwei Monate später erfolgte der Tod. Die Obduktion ergab eine bedeutend verkleinerte und deutlich granuliert Leber. Die Pfortader war durch einen alten, völlig farblosen Fibrinpfropf fast ganz verstopft. Dahinter waren frische Thrombusmassen. Das Bindegewebe in der Leber war vermehrt, namentlich entlang den Gefäßen. Grade hierin dürfte die Bestätigung der Ansicht Botkins gegen den nahe-

liegenden Einwurf liegen, daß die Leber schon vorher cirrhotisch erkrankt gewesen sein. Es liegt eben keine eigentliche perilobuläre Ausbreitung des Bindegewebes vor, sondern die Entwicklung desselben erfolgt entlang den Gefäßen. Ein weniger ausgeprägtes Bild beschrieb Leyden, dessen Patient infolge Pfortaderthrombose keine bindegewebigen Veränderungen des Lebergewebes aufwies, am Parenchym aber doch Zeichen der Degeneration, Verfettung und Verkleinerung der zentralsitzenden Zellen erkennen ließ.

Dagegen berichten Waldenström und Carson von Fällen mit Thrombose der Pfortader, die mit hochgradiger Verkleinerung der Leber und ausgeprägtester Lebercirrhose einhergingen. Die Fälle von Rattone übergehe ich, wegen Komplikation mit Herzfehlern oder mit Arteriosklerose, desgleichen die drei Fälle Köhlers mit Geschwulstzellenembolie in zwei Fällen und eitriger Peritonitis im dritten Fall. Diese Fälle werden damit sekundär zu unübersichtlich.

Dagegen ist ausführlich der Fall von Bermant anzuführen, bei dem der rechte Ast der Pfortader durch ein knorpelhartes Carcinom völlig verödet wurde. Der ganze rechte Leberlappen fehlt, das Parenchym ist vollkommen atrophisch und durch derbes Bindegewebe mit Gallengangswucherung ersetzt und erreicht den „höchsten denkbaren Grad atrophischer Lebercirrhose“. Die übrigen Leberteile zeigten geringe Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Dieser Fall ist im höchsten Grade interessant und insofern für den Zusammenhang zwischen Entstehung der Cirrhose und Verschuß der Pfortader beweisend, als der linke Leberlappen ja höchstens Spuren einer beginnenden Cirrhose aufwies, der rechte aber in diesem ganz exquisiten Maße. Damit erhebt sich die Mitteilung von Bermant über die meisten anderen, die wir bisher kennen gelernt haben, zumal da, was besonders hervorgehoben sei, in diesem Falle konstatiert wurde, daß die Leberarterie vollkommen frei, allerdings etwas verengt gewesen sei. Diesen Befunden stehen nun 17 Fälle von Chiari entgegen, der bei allen nur herdweise Stauung und zentrale Leberzellenatrophie finden konnte. In keinem der Fälle konnte er eine bindegewebige Wucherung feststellen, er erhob also den Befund Zahns, der diese Veränderung als roten atrophischen Leberinfarkt zuerst genau festgelegt hat. Besonders hebt Chiari hervor, daß die kleinsten Äste der Vena portae in den Herden ein freies Lumen hatten. Chiari glaubt aber, daß zur Entstehung der von ihm erhobenen Befunde eine Herabsetzung der Triebkraft des linken Ventrikels eine nicht zu unterschätzende Rolle spiele, wodurch die Stauung im venösen System ja natürlich ebenfalls eine bedeutendere wird. Ferner meint er, daß in seinen Fällen die entwickelten Herde nur kürzere Zeit bestanden hatten, von einigen steht die Zeit sogar fest; im ausgeprägtesten Fall bestand die Embolie nur einen Tag. Es scheint mir daraus hervorzugehen, daß man bei der Beurteilung der Erfahrungen Chiaris doch vorsichtig sein muß, da es nicht auszuschließen ist, daß eine länger bestehende Hyperämie zu einer leichten interstitiellen Bindegewebswucherung führt, eine Möglichkeit, die Chiari ausdrücklich auch

zugibt. Er glaubt, daß schwierig-narbige Veränderungen aber ausgeschlossen sind. Nun hat Borrmann die in der Literatur bis 1897 bekannt gewordenen Fälle von Pfortaderthrombose zusammengestellt. Unter diesen sind die Fälle von Gintrac, Botkin und Leyden erwähnt, elf von den Fällen, die er mitteilt, zeigen reine Pfortaderthrombosen ohne Komplikation. Bei vier Fällen soll Lues vorausgegangen sein. In der Leber fand sich nun stets außer Atrophie eine mehr oder weniger erhebliche Bindegewebsvermehrung, die aber nicht im Sinne einer periportalen Sklerose angeordnet war. Wie weit diese Bindegewebsentwicklung etwa mit der Lues zusammenhängt, oder aber Folge der Thrombose ist, wagt Borrmann nicht sicher zu entscheiden. Jedenfalls aber spielt die Syphilis nicht in allen Fällen die Hauptrolle bei der Entstehung dieses Krankheitsbildes. Das anatomische Bild stellt sich nicht im Sinne einer eigentlichen periportalen Sklerose dar, sondern es treten bindegewebige Septen in der Leber auf, und es kommt damit zur teilweisen Abschnürung einzelner Lappen und Läppchen, womit eine äußerliche Ähnlichkeit mit der Cirrhose hervorgerufen wird. Weitaus am genauesten und ausführlichsten haben Schulz und L. R. Müller in der jüngsten Zeit einen hierher gehörigen Fall beobachtet. Eine Pfortaderthrombose unbekannter Ätiologie, Anhaltspunkte für Syphilis waren nicht vorhanden, verursachte makroskopisch eine grobkörnige und verkleinerte Leber. Das Leberparenchym ist nicht erkrankt. Auf dem Durchschnitte lassen sich aber verdickte Septa erkennen, welche das Gewebe in kleine polygonal begrenzte Läppchen abteilen. Die Bindegewebssepten verzweigen sich so wenig zwischen den einzelnen Leberläppchen, daß das Bild nicht dem der Laenneeschen Cirrhose entspricht oder höchstens eine solche in den ersten Anfangsstadien darstellen kann. Das Bindegewebe der Septen ist sehr zellreich und enthält außer vielen Gefäßen zahlreiche Gallengangscapillaren, die zweifellos als neugebildet angesehen werden müssen. Hiermit ist auch alles gesagt, was offenbar den genannten Prozessen folgen kann. Das Vorkommen von Gallengangneubildungen ist ja wohl als sicherstes Kriterium für proliferierende Prozesse des Bindegewebes in der Leber anzusehen, die mit Zerstörung des Parenchyms einhergegangen sind. Zweifellos ist aber auch die Größe der Herde und der Allgemeinzustand des Patienten nicht gleichgültig, kleine Herde werden offenbar kollateral versorgt, größere aber neigen zur Nekrose und damit zu sekundären narbigen Umwandlungen. Weiter wären hier noch anzuführen die Beobachtungen von Buday und von Saxer. Diese konnten keine Veränderung des bindegewebigen Gerüsts konstatieren, dagegen fand Buday entsprechend der Atrophie eine bindegewebige Ersetzung. Dies hat auch Kretz in zwei von drei Fällen gesehen.*)

*) Anmerkung bei der Korrektur: Lissauer hat ganz kürzlich eine Zusammenstellung der Thrombosenfälle der Ven. port. gemacht, legt aber auf die ätiologische Seite den Hauptnachdruck. Virch. Arch. 192. S. 279. Beitrag zur Entstehung der Pfortaderthrombose.

3. Zirkulationsstörungen im Gebiete der Lebervenen.

Um zunächst die experimentellen Versuche, welche sich mit Störungen der Leberzirkulation beschäftigten, vorwegzunehmen, so sei der Arbeiten von Heller, Arnold und Ribbert gedacht. Heller erwähnt eine Methodik, mittelst der es gelingt, auf retrogradem Wege eine Embolie in den Lebervenen zu veranlassen. Er hat aber dabei genauere mikroskopische Angaben über das Verhalten der Leber nicht gemacht.

Arnold nahm diese Versuche im weitesten Umfang wieder auf. Um die Gefäße der mit Weizengrieß retrograd embolisierten Lebervenen trat eine perivaskuläre Sklerose auf, die größeren Umfang aber nicht annahm.

Ribbert beschäftigt sich bei den Studien über retrograde Embolie über die Wirkung derselben auf das Lebergewebe nicht, sondern erörtert nur die Frage des Mechanismus der rückläufigen Transporte und verneint die Möglichkeit von Stauung.

Wichtig sind nun die klinischen Beobachtungen. Arnold sah bei multipler retrograder Embolie der Lebervenen rote Flecken der Leber, die mikroskopisch aber nur etwas stärkere Füllung der Capillaren, sonst keine Leberzellenveränderungen darboten, also ungefähr rote Infarkte im Sinne Zahns. Auch Budd erwähnt einen Fall von Lebervenen-erkrankung, bei dem an der Leber selbst sehr wenige Veränderungen zu finden waren. Eine weitere Mitteilung verdanken wir Schüppel, der bei der Autopsie eines 16jährigen Menschen eine fast vollkommene Thrombose der Lebervenen an ihrer Ausmündung sah. In diesem Falle war die Serosa der Leber normal, auch das Lebergewebe zeigte nur leichte Veränderungen im Bereich der verschlossenen Venen, so daß auch hier eine stärkere Veränderung nicht zu konstatieren war. Einen weiteren wichtigen Fall beschreibt Hainski, der bei einem 22 Jahre alten Dienstmädchen eine vollkommene Obliteration der Lebervenen konstatieren konnte. In der ganzen Leber waren stecknadelkopf- bis erbsengroßer Herde knotiger Hyperplasie, bei einem ziemlich verringerten Volumen der Leber nachweisbar, die einzelnen Knoten waren durch starke interstitielle Bindegewebswucherungen getrennt. Auch Lange teilt einen Fall mit, wo eine 39 jährige Frau 9 Monate nach der Geburt eines gesunden Kindes mit Anschwellung des Leibes erkrankte. Nach ungefähr achtwöchiger Behandlung verstarb die Frau. Bei der Sektion fand man die Leber fast normal groß. An der vorderen Fläche des rechten Lappens waren deutliche sehnige Kapselverdickungen nachweisbar. Die Oberfläche war deutlich höckerig, der vordere Rand verdickt und abgerundet. Auf der Schnittfläche sah man eine eigentümliche buntfleckige Zeichnung, ein grobgranuliertes Aussehen, das hauptsächlich dadurch bedingt war, daß sich einige Gewebszüge eigentümlich gefäßartig in der Lebersubstanz verzweigten. Schon makroskopisch konnte man erkennen, daß diese Züge den Lebervenen entsprachen. Von der bindegewebigen Umwandlung entlang den Lebervenen erwähnt Lange nur ganz beiläufig.

Weiterhin kommt Thran zu einer interessanten Mitteilung.

Es fanden sich fast in allen Lebervenen Thromben, die noch nicht sehr alt sein konnten, da nirgends wirkliche Organisation bestand. Von der Capsula glissoni strahlten bindegewebige Züge in die Leber, ohne daß das Bild der interstitiellen Hepatitis erzeugt wurde. Im Bereiche der Wucherung sind die Leberzellen zugrunde gegangen. Eine Gallengangsvermehrung wurde ebenfalls gefunden. Leberarterie und Pfortader sind frei.

Eisenmenger beschreibt zwei Fälle von totaler Obliteration der Lebervenen. Er fand nur hochgradigste Athrophie der Leberläppchen zentral und nirgends Bindegewebswucherung in der Peripherie, obwohl er darauf ganz besonders fahndete.

Umbreit berichtet über einen höchst interessanten Fall von Leberventhrombose, die lange bestand und sich schließlich mit einer Pfortaderthrombose vergesellschaftete. In den atrophischen Randpartien, die den obliterierten Lebervenen entsprechen, besteht mikroskopisch eine hochgradige zentrale Atrophie der Leberparenchymzellen. An ihrer Stelle ist Bindegewebe aufgetreten und dieses strahlt nach der Peripherie breite Züge aus, die wieder in andere, das ganze Läppchen umziehende Züge übergehen. Die übrigen Leberpartien sind hypertrophisch und zeigen nur eine zentrale Atrophie. Gerade dieses Nebeneinander in derselben Leber erscheint mir bemerkenswert für die Vorstellung, daß ein Kausalnexus zwischen Thrombose und der gefundenen Veränderung besteht.

Eine ganze Reihe von Autoren sind aber der Meinung, daß zum wirklichen Infarkt und seinen Folgezuständen ein gleichzeitiger Verschuß von Arterie und Vene gehöre.

4. Zirkulationsstörungen in der Arteria hepatica, Vena portarum oder V. hepatica in ihrer Kombination.

Hierher gehören die Mitteilungen von Rattone und Mondino, ferner Osler, sowie Pels-Leusden, endlich von Heile. Von diesen Arbeiten waren mir die von Rattone und Mondino nicht im Original zugänglich, ich folge über sie den Angaben Chiaris. Rattone und Mondino beschreiben zwei Fälle von hämorrhagischem Infarkt der Leber von ca. einer Größe eines 5 Centesimistückes mit Blutung und Nekrose, ferner zwei keilförmige, schwielige Herde im rechten Leberlappen eines Mannes, bei dem es gelang, anatomisch den Verschuß von Vena portarum und Art. hepatica in korrespondierenden Ästen nachzuweisen. Auch Osler beschreibt einen Fall mit Infarkt, allerdings bei einer an und für sich cirrhotischen Leber. Auch hier bestand Thrombose in Pfortader- und Leberarterienästen. Pels-Leusden fand bei der Obduktion von an Eklampsie verstorbenen Frauen gleichzeitige Embolie der Arteria hepatica und Vena portarum in einigen Nekrosebezirken. Von einer bindegewebigen Veränderung der Umgebung konnte nichts festgestellt werden, wohl aber wurde etwas leukocytäre Infiltra-

tion gesehen. Pels-Leusden glaubt, daß zur Nekrotisierung ein gleichzeitiger Verschuß von Leberarterien und Vena portarum gehört.

Heile berichtet über eine traumatisch entstandene Pfortader- und Arteria hepatica-Thrombose. Es entstand ein Infarkt, an dessen Rändern eine bindegewebige Wucherung deutlich ist, die sich weiter ins Innere erstreckt und zahlreiche Kernteilungsfiguren aufweist. Auch von den Leberzellen, namentlich aber von den Gallengängen gehen deutliche Regenerationserscheinungen aus, die sich in Mitosenbildung zeigen, die er sehr gut illustriert. Auch in einem zweiten Falle gelang ihm der Nachweis der Mitosen im Lebergewebe.

Auf die Beurteilung dieser Ansichten will ich erst später zurückkommen, jetzt aber die Frage der Einwirkung chronischer Blutstauung auf die Leberstruktur anschneiden, da sie wohl wichtig zum Verständnis des Vorhergegangenen ist.

5. Chronische Zirkulationsstörungen der Leber in ihren Einwirkungen auf das Bindegewebe.

Die Literatur über die sog. kardiale Cirrhose ist eine außerordentlich große, und es sind geradezu Kämpfe um diese Krankheitsentität geführt worden. Die foie cardiaque ging von den Franzosen aus. Andral war es, der diese Nomenklatur aufstellte. Die Blutstauung wurde von einer Reihe sehr bedeutender Autoren als eine sehr häufige Ursache der Cirrhose bezeichnet. Zu nennen sind hier Oppolzer, Hanot, Parmentier, Rokitansky, Virchow und viele andere. Erst in neuerer Zeit haben namentlich Eisenmenger und Piery energisch und mit sehr guten Gründen gegen die Vorstellung der kardialen Cirrhose Beweise erhoben, nachdem sie allerdings schon ältere Vorkämpfer ihrer Meinung gefunden hatten, ich nenne z. B. Liebermeister. In der Tat läßt sich eine durch reine Stauung hervorgebrachte Cirrhose weder durch klinische, noch anatomische Beweise stützen. Es ist die Cirrhose cardiaque meist unabhängig von der eigentlichen Stauung, und die Leute, die daran leiden, gehen dabei mehr an ihrer Cirrhose zugrunde, bei häufig relativ ausgezeichnetem Herzen und dem Mangel allgemeiner Ödeme. Ich habe selbst zwei derartige Fälle (nicht publiziert) auch aus anderen Gründen genauestens mikroskopisch untersucht, wo die klinische Diagnose einer Cirrhose cardiaque außerordentlich sicher erschien. Einer der Kranken starb an Erschöpfung durch wiederholte Punktionen, der andere an Miliartuberkulose. Beide Lebern boten den Anblick höchst unregelmäßiger Cirrhosen, jedoch zeigten sie keine eigentliche Stauung. Piery hat anatomisch nachweisen können, daß auch nach hochgradiger Stauung bindegewebige Wucherungen in der Leber fehlten, und Parmentier, der bei Hunden experimentell durch Verursachung einer Trikuspidalinsuffizienz hochgradige Stauungen hervorrief, konnte ebenfalls die Entwicklung cirrhotischer Prozesse nicht beobachten. Schon Liebermeister machte auf die logische Inkonsequenz aufmerksam, die darin liegt, daß bei der atrophischen Stauungsleber die Stauung als Ursache der Atrophie angeschuldigt

werde. Er verstand nicht, daß bei dem Vorhandensein einer Stauung eine Verkleinerung des Organes eintreten könne, da die Volumsabnahme der von den erweiterten Capillaren zerdrückten Leberzellen durch die Blutfüllung ausgeglichen werden müsse, eine Verkleinerung des Organs infolgedessen nicht eintreten könne. In der Tat kann im Zentrum keine stärkere Stauung bestehen, als in der Peripherie. Im Gegenteil, es muß im Zentrum der Blutdruck geringer sein als in der Peripherie, da sonst die Zirkulation ja vollkommen aufhört. Die zentrale Atrophie des Acinus hat also andere Ursachen zu ihrer Voraussetzung als den Druck. Eisenmenger denkt an nutritive Störungen. Im Gefolge derselben, sowie des erschwerten Ausflusses des Blutes aus der Leber tritt eine Sklerosierung der Zentralvene und der anstoßenden Capillaren auf, eine Vermehrung des bindegewebigen Stützgewebes aber hat Eisenmenger nie beobachten können.

Diese Behauptung dürfte in dieser schroffen Form nicht ganz richtig sein, eine bindegewebige Vermehrung der Stützsubstanzen wurde von anderen Autoren so oft und mit solcher Sicherheit gesehen, daß die Angaben Eisenmengers mit Vorsicht aufgenommen werden müssen. Es wäre hier allerdings noch der Befunde von Hart zu gedenken, der bei der sog. atrophischen Stauungsleber im Gebiete der degenerierten Zellen extravaskuläre Fibringerinnsel in ausgedehntem Maße angetroffen hat, und der ebenfalls von einer bindegewebigen Vermehrung dieser Partien nichts erwähnt. Offenbar spielen hier zeitliche Verhältnisse eine wesentlich größere Rolle, als einige Autoren hierbei annehmen, so daß doch als Endresultat dieser zentralen, durch erschwerten Blutausfluß bedingten, Atrophien eine Vermehrung des bindegewebigen Apparates hervorgeht. Allerdings ist eine derartige Bindegewebsproliferation insofern von der Cirrhose wesentlich verschieden, als sie nicht in dem Sinne progressiv ist, wie wir das bei der Cirrhose sehen, es kommt zu einem Stillstand. Warum mit einer gewissen Atrophie der zentralen Partien die Schwierigkeit der anfänglichen Kreislaufstörung gehoben ist, das wissen wir aber noch nicht. Man muß annehmen, daß in gewissen Fällen bei dem Auftreten fortschreitender cirrhotischer Prozesse bei Herzfehlern oder schweren Lungenstauungen sekundäre Momente die Entstehung und Weiterwucherung der Cirrhose befördern. Man sollte also das Bild der Muskatnußleber infolge von Zirkulationsstörung wie Eisenmenger vorschlägt, als Stauungsinduration bezeichnen, und nicht als Cirrhose. Wenn es nach den Ergebnissen der Forschungen der genannten Autoren als sicher gelten kann, daß eine Stauung an sich eine bindegewebige Proliferation nicht hervorruft, so pflegt doch nach einiger Zeit die Parenchymdegeneration infolge erschwelter Zirkulationsverhältnisse in der Leber mit einer sekundären vikariierenden Bindegewebsentwicklung einherzugehen.

Zusammenfassung.

Blicken wir nun auf das ganze Gebiet der Zirkulationsstörung in der Leber zurück, so müssen wir sagen, daß das Organ dagegen relativ un-

empfindlich ist. Die erheblichsten Störungen sahen wir auftreten, wenn die Arteria hepatica verschlossen wird. Danach folgt, wenn nicht ausgiebige Anastomosen das Leben des bindegewebigen Gerüsts garantieren, mit dem Zugrundegehen desselben, auch eine ausgedehnte Nekrose des Leberparenchyms. Ich verweise hierbei auf die Experimente Cohnheims und Littens, Ehrhardts und die menschlichen Fälle von Chiari und Heile, endlich die experimentellen Studien von Janson. Circumscribte Nekrosenherde werden bindegewebig ersetzt und bedingen, wie es scheint, gelegentlich eine Progression der bindegewebigen Umwandlung, die in ihren eigentlichen Ursachen aber noch als unklar zu bezeichnen ist. Isolierte Thrombose in der Pfortader oder der Lebervene bedingen, wenn sie nicht zu umfangreich sind, wohl keine wesentliche Störung. Man vergleiche hierzu Zahns Studien über den roten Infarkt in der Leber und die Versuche von Cohnheim und Litten, ferner die klinischen Mitteilungen Chiaris. Während nun die experimentellen Daten mit Ausnahme der Ehrhardtschen Mitteilung darüber einig sind, daß wesentliche Störungen im Gefolge der Pfortaderthrombose auszubleiben pflegen, so zeigt die klinische Kasuistik oft überraschend, daß stärkere Alterationen des Pfortaderkreislaufs von nekrotischen und bindegewebigen Umwandlungen gefolgt sind. Daß man hieraus Widersprüche folgere, erscheint mir nicht begründet. Man darf wohl ruhig annehmen, daß eine isolierte Schädigung in den Fällen, die mehr als den roten Infarkt Zahns zeigen, nicht vorgelegen hat, sondern daß sekundäre Veränderungen, Thrombosen der kleinsten Pfortaderäste usw. hier mitgewirkt haben, die an Leichenmaterial nur sehr schwer nachweisbar sind, und ich schließe mich den Auffassungen, die Mondino und Rattone, Osler, Chiari und Kretz hierüber haben, nur vollkommen an. Mit den stärkeren Störungen, vor allem mit der Degeneration von Leberparenchym, treten aber auch die bindegewebigen Veränderungen auf, und ich kann als Ergebnis aus den Versuchen nur das lesen, daß nach stärkerem Parenchymzerfall das angrenzende Bindegewebe in Wucherung gerät. Dieses Ergebnis dürfte mit großer Sicherheit resultieren und ist für die Auffassung der relativen Bedeutungslosigkeit der Zirkulationsveränderungen, solange sie eben nicht mit Nekrose einhergehen, sehr wesentlich. Die gleichzeitigen regenerativen Bestrebungen des Parenchyms, Neubildung von Gallengängen, Mitosen der Leberzellen (Janson, Heile), scheint mir nur die Meinung, daß die Parenchymstörungen hier absolut maßgebend sind, wesentlich zu bekräftigen.

Als wesentliches Resultat dieser Betrachtung ergibt sich also für die Leberstruktur ihre relativ große Unabhängigkeit gegenüber der Versorgung mit Blut. Eine Änderung der Struktur scheint Parenchymdestruktionen zur Voraussetzung zu haben. Nekrotisiert das bindegewebige Gerüste, so folgt auch in diesem Bezirk eine Nekrose der Leberzellen. Die Regeneration erfolgt vom umgebenden Bindegewebe in Narbenform und es ist in seinem Auftreten an die Stellen des zugrunde gegangenen Parenchyms gebunden, wird aber durch Regenerationen, die vom Parenchym der Leber oder den Gallengangsepithelien aus-

gehen, gelegentlich in seiner Anordnung etwas gestört. Es folgt also auf Zirkulationsstörungen eine Wucherung des Bindegewebes im Sinne einer Cirrhose nicht, und die beobachteten der Cirrhose ähnlichen Strukturverhältnisse des Bindegewebengerüsts in der Leber sind abhängig von der parenchymatösen Degeneration.

B. Veränderungen der Leberstruktur nach Degeneration des Leberparenchyms.

Eine weit größere Bedeutung in bezug auf die Entscheidung der uns beschäftigenden Fragen haben nun die Erkrankungen der Leber, die hauptsächlich ihr Parenchym betreffen.

Die Zahl derjenigen Stoffe, welche auf das Leberparenchym toxisch wirken, ist eine sehr große, und die Untersuchungen sind dementsprechend zahlreich. Von Wert können natürlich nur solche sein, die in ihrer Wirkung eine gewisse Konstanz zeigen, da man dann auch für die Folgezustände einigermaßen gleiche Veränderungen erhoffen darf. Die Wirkung der toxischen Substanzen ist eine vorwiegend die Gesamtheit des Organs angreifende, doch fehlt es nicht an Beispielen, wo sie fleckweise einsetzt in mehr oder minder großen, aber begrenzten Bezirken. Als einigermaßen typisch wirkende Leberparenchymgifte sind der Phosphor und das Arsen anzusehen, weiterhin das Blei, vor allem aber das noch unbekannte Gift der akuten gelben Leberatrophie. In neuester Zeit hat mit der Erforschung der Toxine die Wirkung organisch-spezifischer toxischer Substanzen das größte Interesse erregt, und auch für die Leber ist es gelungen, ein solches Toxin darzustellen. Doch greifen nicht allein speziell toxische Substanzen an, sondern auch hämolytisch wirkende, endlich aber auch bakterielle Toxine, die eine fast regelmäßige Einwirkung auf das Leberparenchym zeigen. Es ist nicht unmöglich, daß auch das Gift der Eklampsie in diese Reihe zu rechnen ist. Wenn wir mit diesen Giften unbekannte und schwer definierbare Substanzen ihre Wirkung auf die Leber ausüben sehen, so gibt es doch andererseits noch eine große Reihe anderer chemisch wohldefinierter Körper, die nicht minder heftig eine mehr oder weniger ausgesprochene spezifische Wirkung entfalten. Es gehört hierher die Alkoholreihe, vorweg Amyl- und Äthylalkohol, sowie das Chloroform, weiter Produkte der Essigsäurereihe, die um so wichtiger sind, als diese Körper bei der Verdauung, speziell der abnormen Verdauung, in größeren Mengen entstehen; endlich wäre hier der Phenol- und Indolkörper zu gedenken, deren toxische Wirkung sowohl, als ihre Entgiftung in der Leber ja bekannt genug ist. Weniger geprüft sind die Alkaloide und von anorganischen Substanzen die Metallgifte, die gewiß bei ihrer reichlichen Ablagerung in der Leber typische Läsionen machen. Es ist dies um so wichtiger, als die Metalle verschieden gebunden werden, Quecksilber z. B. durch das Globulin der Leberzelle, Arsen und Kupfer aber durch Nucleine, wodurch sie in sehr viel festerer Weise in der Leber verankert sind. Man vergleiche hierzu die Mitteilungen von Slowtzoff.

Um mich den Wirkungen des Phosphors zuzuwenden, so ist hier eine Reihe von Experimentatoren zu verzeichnen, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigt haben und in den Veränderungen der Leberzelle durch den Phosphor im ganzen alle einig sind, in den dadurch bedingten Folgezuständen aber verschiedene Mitteilungen machen, die nicht unerheblich differieren. Um das Übereinstimmende vorweg zu nehmen, so darf als feststehend angesehen werden, daß der Phosphor unter Auftreten von Verfettung auf die Leberzelle degenerierend wirkt, und daß sie zu den frühesten pathologisch greifbaren Veränderungen gehört. Gerade die Betonung dieses Punktes dürfte wesentlich sein, da schon hierin der Hinweis liegt, daß die primären Veränderungen bei den Phosphorvergiftungen sich im Leberparenchym abspielen, also auch die sekundären Zustände von diesem Punkte aus beurteilt werden sollten.

Wichtig ist ferner, sich klar zu machen, daß die Lokalisation der primären Einwirkung eine offenbar konstante ist, jedenfalls den Acinusrand stets zuerst betrifft und dann erst nach dem Zentrum fortschreitet. Die stärksten Verfettungen und Degenerationen sitzen stets an der Peripherie des Acinus, dabei ist die Art der Degeneration eine ebenfalls konstante, zuerst im Zellprotoplasma angreifend, das unter Aufnahme von Fett Degenerationserscheinungen zeigt, erst dann wird der Kern angegriffen und entweder vakuolär oder unter pyknotischen Erscheinungen zum Zerfall gebracht. Benachbarte Gallengänge bleiben verschont, desgleichen Blutgefäße und sonstige Bindegewebsbestandteile. Nur Podwyssotzki teilt mit, daß Phosphor auch in Form kleiner Nekrosenherde in der Leber angreifen kann, deren Sitz ebenfalls die Acinusperipherie ist, entlang portalen Venenverzweigungen. Eine Verfettung zeigen diese Partien aber nicht, werden aber bindegewebig ersetzt. Auch Ziegler und Obolonski haben derartige Befunde mitgeteilt. Bis hierher besteht eine leidliche Übereinstimmung der Autoren, nun aber folgen gänzlich differierende Angaben. Speziell was die Wirkung auf das Bindegewebe anlangt, so finden einige Autoren überhaupt keine Veränderungen, die Mehrzahl allerdings erhielt doch wenigstens eine leukocytaire oder lymphocytaire Infiltration im periacinösen Gewebe. Wenige sahen allerdings auch ausgesprochene Cirrhosen. Dabei spielt offenbar eine wesentliche Rolle die Dosierung des Giftes, vielleicht auch die Art und die Zeit der Zufuhr.

Die ausgesprochensten Veränderungen im Sinne einer Cirrhose sah Wegner, der bei Anwendung von Vergiftung per os in kleinsten Quantitäten 1—2 mg bei Kaninchen nach vielen Monaten eine ausgesprochene interstitielle Bindegewebsinduration mit Höckerbildung der Leber erhielt. Er gibt eine Abbildung seiner Befunde, wonach makroskopisch an dem Bestande einer Cirrhose absolut kein Zweifel bestehen kann.

In einem Falle erhielt auch Aufrecht bei subcutaner Einverleibung des Phosphors bei einem Kaninchen deutlich Cirrhose. In dieselbe Reihe von Experimenten gehören die Mitteilungen Ackermans und Dinklers, die beide mit sehr vorsichtiger und lange dauernder Intoxikation voringen. Dinkler sah eine Vermehrung und Verzweigung von Gallen-

gängen, die in derbes Bindegewebe eingelagert waren, welche an Stelle von untergegangenem Parenchym getreten war. Weiter gelang es Dinkler, festzustellen, daß die Leberzellen sich mitotisch unter der Einwirkung des Phosphors teilten, also einen Proliferationsvorgang zu sehen, der wohl nur im Sinne eines Ausgleichs für Leberzellverluste gedeutet werden kann. Die Vermehrung von Gallengängen weist ebenfalls in dieser Richtung.

Besondere Erwähnung verdienen die Untersuchungen von Krönig, der, um möglichst alle Zufälligkeiten auszuschalten, an Tieren von gleichem Wurf seine Versuche anstellte. Auch er gab minimale Dosen von Phosphor per os und wartete so lange, bis allenfallsige Intoxikationserscheinungen, die sich durch Ikterus und Unmunterkeit, schlechte Freßlust der Tiere äußerten, vorübergegangen war, um dann erneut kleine Dosen des Phosphors zu applizieren. Nur in dem am längsten überlebenden Tiere fand er beginnende interstitielle Wucherungen neben ausgesprochenen Schädigungen des Parenchyms, ferner auch Neubildung von Gallengängen. Auch ihm gelang es, Mitosen von Leberzellen selbst, wenn auch nur in sehr beschränkter Anzahl zu beobachten. Die anderen früher verstorbenen Tiere zeigten nur geringe fettige Entartung, sonst keine Veränderung des Parenchyms. De Josselin de Jong bemerkte ebenfalls nach subcutaner Injektion von Phosphoröl in sehr geringen Dosen bei einem Kaninchen, das 129 Tage die Intoxikation ausgehalten hatte, im periportalen Gewebe eine Injektion und leichte Vermehrung der interstitiellen festen Bindegewebsanteile.

Stolnikow verdanken wir eine Reihe wichtiger Beobachtungen. Vor allem sind die beginnenden feineren und gröberen histologischen Protoplasmaveränderungen an den Leberzellen von ihm festgelegt und mittels feinerer Färbungsmethoden untersucht worden. Dann gelang ihm der Nachweis, daß Generationen von Leberzellen unter der Wirkung des Giftes zugrunde gingen und wieder ersetzt wurden. Über das Bindegewebe ist nichts berichtet. Tischner hat nur über geringe interstitielle Wucherungen bei längerdauernden Phosphorintoxikationen berichten können. Hierher gehörten nun auch die Versuche von Fischler, auf die aber in einem späteren Zusammenhange eingegangen werden soll.

Natürlich haben alle diese Autoren sich über die Entstehung der bindegewebigen Wucherungen Vorstellungen zu bilden versucht, die nicht unerwähnt bleiben dürfen. Wegner glaubte einen Unterschied in der Wirkung chronischer und akuter Phosphorintoxikationen annehmen zu sollen, die akute Wirkung nur auf das Parenchym, die chronische aber auch auf das Bindegewebe. Krönig widersprach dieser Ansicht unter der Begründung, daß für eine so differente Wirkung desselben Giftes keine Analogien bekannt seien, er sucht vielmehr die Entstehung des Bindegewebes mehr als Ausfüllmasse für zugrunde gegangenes Parenchym hinzustellen. Die Wirkung des Phosphors selbst ist die eines reinen Protoplasmagiftes, da die Zirkulation vollkommen ungehindert sei, wie er aus Injektionsversuchen nachzuweisen suchte. Jedenfalls war nirgends Thrombenbildung zu finden. Aufrecht nun glaubt die Wucherungen

des Bindegewebes dadurch erklären zu können, daß der Phosphor gleichzeitig auf das Parenchym und das Bindegewebe irritierend wirke. Ackermann meint, daß der Prozeß als eine demarkierende Entzündung aufzufassen sei und bringt so zugleich einen Erklärungsversuch für die primär periphere Lokalisation der Veränderungen, worin er als einziger einen Erklärungsversuch macht. Das Parenchym sei zweifellos zuerst verändert, und die Bindegewebswucherung eine sekundäre und nur durch den Parenchymuntergang bedingt. Dinkler schließt sich ihm vollkommen an. In neuerer Zeit hat ja diese Ansicht in Kretz ihren energischsten und erfolgreichsten Vorfechter gefunden. Die Vorstellungen Tischners beruhen auf der Annahme, daß durch die Phosphorvergiftung verschiedene Veränderungen in der Stromgeschwindigkeit des Blutes und der Leber durch Splanchnicusreizung bewirkt werde! (?) Er stützt diese Ansichten auf das pathologisch-anatomische Bild, sonstige Beweise kann er dafür nicht anführen. Daß diese Annahme, auf solche Gründe gestützt, natürlich nie eine beweisende sein kann, ist selbstverständlich, und daß ein derartiges Abhängigkeitsverhältnis in dem Umfang nicht bestehen kann, bedarf eigentlich keiner weiteren Erörterung. Ich möchte nur noch einmal darauf verweisen, daß im ersten Abschnitt die Zirkulationsstörungen der Leber in größtem Umfange abgehandelt worden sind und in ihren Folgen auf das Bindegewebe ja genauestens diskutiert wurden. Auch danach würde sich ergeben, daß Tischners Annahmen wohl unzutreffend sind.

Um auf chronische Arsenikintoxikation überzugehen, so verdanken wir Ziegler und Obolonski darüber Mitteilungen. Sie haben mit minimalen Dosen Arsen Hunde und Kaninchen chronisch vergiftet, nur bei Kaninchen trat eine sehr ungleiche und geringe Bindegewebswucherung in der Leber auf, beim Hund wurde gar nichts davon bemerkt; das Leberparenchym zeigte bei beiden Tierarten geringe Grade von Verfettung. De Josselin de Jong hatte diese Versuche nachgeprüft und vermißte bei Kaninchen die Bindegewebswucherung vollkommen. Dagegen konnte Podwyssotzki nekrotische Herde im Anschluß an akute und chronische Arsenvergiftung wiederholt beobachten. Er konnte weiterhin feststellen, daß die Herde atrophierten und daß sich Sprossung der Gallengänge und Neubildung derselben daran anschloß, Mitosen im Bindegewebe und in den Gallengängen auftraten, und daß das Bindegewebe danach hypertrophierte. Wolkow berichtet besonders über die Veränderungen der Leber bei Arsenintoxikation. Er konnte starke Proliferationsvorgänge durch den Nachweis zahlreicher Leberzellmitosen deutlich machen neben nekrotisierenden Prozessen des Parenchyms, ferner sah er leukocytäre Anhäufungen sowohl in der Peripherie als auch im Acinus selbst, von einer sklerosierenden Wirkung aber wird nichts berichtet.

Nun wäre zu sehen, wie stärkere Parenchymdefekte wirken, als wir sie bisher kennen gelernt haben, und ich muß hier die Erfahrungen, welche bei gewissen Formen von akuter gelber Leberatrophie mit oder ohne günstigen Ausgang gemacht wurden, heranziehen. Bei dem weit

überwiegenden ungünstigen Ausgang dieser schweren Erkrankung sind Fälle derart natürlich sehr selten, und da wir menschliches Material hier hauptsächlich beachten müssen, so sei mir gestattet, noch die Veränderungen, über die Paltauf auf der 5. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft bei Vergiftungen mit Phosphor, der ja ausgedehnte Parenchymdefekte auch beim Menschen hervorruft, kurz anzuführen. Er konnte 18 Fälle von Phosphorvergiftung untersuchen, davon waren 9 zwischen dem 7. bis 14. Tag gestorben. Es bestand makroskopisch eine allseitige Verkleinerung und Erschlaffung des Organes neben gelber und rötlicher Färbung. Der Gewichtsverlust war oft bedeutend. Mikroskopisch betraf die Verfettung und Degeneration hauptsächlich die Peripherie der Acini. Dasselbst war ausgeprägte Wucherung der Gallenkanälchen vorhanden, deren Zellen im weiteren Verlauf „viel Ähnlichkeit mit Leberzellen besitzen“. Das interacinöse Gewebe wird zu einem Granulationsgewebe, und er faßt seine Beobachtungen dahin zusammen, daß er sagt: „Es resultiert daraus ein ganz charakteristisches Bild, welches als akute Cirrhose bezeichnet werden kann.“ Nun wäre es sehr wichtig, auch noch weitere Erfahrung in dieser Richtung anzuführen. Ich sehe aber davon ab, da die Mitteilungen Paltauf's als quasi typisch für die Ausgänge der Phosphorvergiftung angesehen werden können und wesentlich anderes nicht zu berichten ist. Um mich nun der akuten gelben Leberatrophie zuzuwenden, so sei vor allen Dingen auch der regeneratorschen Vorgänge gedacht. Daß sie eine Rolle spielen, ist ja eine alte Erfahrung. So berichtet Meder, daß Robin, Klob, Mannkopf, Virchow, Hilton Fagge, Baader und Winniwarter deutliche beginnende interstitielle Bindegewebswucherungen gesehen haben, speziell Winniwarter gibt ganz präzise Angaben über diesen Prozeß und glaubt, daß die akute gelbe Leberatrophie eine „akute Entzündung des interlobären Bindegewebes mit Ausgang in Hypertrophie“ sei. Der Leberzellenzerfall sei ein sekundärer. Er schildert einen Kasus, in dem die Leberzellen, welche in den besterhaltenen Partien der Drüse lagen, fast unverändert waren, an anderen Stellen hatte sich aber das Bindegewebe ganz zwischen die Zellen eingesprengt und nahm feinfaserige spindelförmige Struktur an. Moxon, Fick, Tomkins und Dreschfeld sahen ebenfalls neugebildetes Bindegewebe an Stelle der zerfallenen Leberzellen. Sato sah nur Rundzelleninfiltration, desgleichen Rosenhain. Die Möglichkeit eines Hinzutretens der akuten gelben Leberatrophie zu einer vorher schon bestandenen Lebercirrhose erörtert Richter und Obrzut (nach Meder). Sie schwanken in der Erklärung der von ihnen beobachteten Bindegewebswucherungen zwischen der Möglichkeit einer infolge der Atrophie entstandenen Wucherung, oder einer schon vorher vorhanden gewesenen bindegewebigen Veränderung der Leber. Daß sich das Bindegewebe nicht allein an regeneratorschen Bestrebungen beteiligt, zeigen die Mitteilungen von Waldeyer, Klebs, Zenker. Namentlich letzterer beschreibt sehr ausführlich die Neubildungen interlobulär angeordneter Zellschläuche, die er mit Sicherheit mit Gallengängen identifiziert, ja

ihm gelingt der Nachweis, daß von diesen sogar Neubildungen von Lebergewebe ausgehen. Es ist ganz erstaunlich, wenn man den Stand der damaligen technischen Hilfsmittel bedenkt, wie Zenker zu seinen mit dem größten Aufwand von Scharfsinn und Fleiß gemachten Beobachtungen kommen konnte. Thierfelder erkennt die Zellschläuche ebenfalls auf das bestimmteste als Gallengänge an.

Es fehlt allerdings auch nicht an Mitteilungen, die von einer Bindegewebsproliferation nichts berichten können, so die Mitteilung Perls. Recht kritisch in seinen Beobachtungen ist Hlava; obwohl er massenhaft Gallengänge sah, glaubt er doch nicht an eine Neubildung derselben, sondern meint, sie seien durch Kollaps des anderen Gewebes zusammengerückt und schienen dadurch in vermehrter Menge vorhanden zu sein. Im Gegensatz dazu traten Lewitsky und Brodowsky sehr für die Neubildung der Zellschläuche ein. Haren-Noman teilte einen Fall mit, der mit starker Verbreiterung und Vermehrung des Bindegewebes einhergeht, zugleich aber auch eine leukocytäre Infiltration des Bindegewebes zeigt, ferner Vermehrung der Gallengänge. Diese nimmt er als gewuchert an. Er konnte weiterhin kolbenförmige Endanschwellungen der Gallengänge beobachten, die er als Zellproliferation auffaßt. Der Nachweis von Mitosen gelang ihm allerdings nicht dabei. Also auch hier Regenerationserscheinungen von seiten des Bindegewebes und des Parenchyms. Cullingworth publizierte einen Fall von Dreschfeld, wo dieser Vermehrung des Bindegewebes sowie der Gallengänge neben ausgedehntem Schwund und Untergang des Parenchyms gefunden hat. Auch französische Autoren haben Wucherungsvorgänge an den Gallengängen, sowie im interstitiellen Gewebe beschrieben, so Charkot. Hedenius beschreibt Bindegewebswucherung und Gallengangvermehrung bei akuter gelber Leberatrophie.

Ackermann beschreibt ausführlich die bindegewebige Wucherung. Dinkler fand in seinem Falle eine mehr oder minder ausgeprägte starke Hyperplasie des Bindegewebes und auch der Gallengänge. Eine sehr ausführliche Beschreibung gaben Mc Phedran und Mc Callum. Sie geben Abbildungen und konnten als erste bei Fällen von akuter gelber Leberatrophie im Leberparenchym selbst Mitosen nachweisen, nicht aber in den Gallengangsendothelien. Auch sie berichten von bindegewebiger Wucherung. Meder verdanken wir eine ausgezeichnete Publikation über diesen Gegenstand. Er fand neben akuter Atrophie in dem restierenden Leberparenchymgewebe ausgesprochene Kernteilungsfiguren. Weit- aus wichtiger aber erscheint ihm die Regeneration des Lebergewebes von restierendem Gallengangsgewebe. Dabei gelang es ihm auch, dort eine Mitose festzustellen. Seine Abbildungen zeigen aufs deutlichste, wie an den Stellen, an denen die Atrophie am weitesten fortgeschritten ist, derbfaseriges Bindegewebe sich entwickelt hat und wie an Stellen mit erhaltenem Parenchym davon wenig oder nichts zu sehen ist. In dieselbe Kategorie gehört eine Mitteilung Marchands, der den Ausgang einer akuten gelben Leberatrophie in knotische Hyperplasie beschreiben konnte und ebenfalls mit ausgezeichneten Abbildungen versieht. Die

Leberparenchyminseln sind durch breiteste Bindegewebsproliferationen getrennt, in denen sich Leukocyten, endotheliale Zellen, spindelförmige Bindegewebszellen und Granulationszellen, sowie polyedrische Zellen von epitheliale Aussehen sicher auffinden lassen. Zu derselben Richtung liefert nun Stroebe einen höchst wichtigen Beitrag. Wenn er auch das vorwiegende Interesse bei seinen Mitteilungen auf die regenerato-rischen Bestrebungen konzentriert hat, so erwähnt er doch ausdrücklich die Wucherung des Bindegewebes und gibt schöne Abbildungen dafür, die insofern sehr lehrreich sind (hauptsächlich Abb. 5), als sie sich an Stellen befinden, die früher von Parenchym eingenommen waren, da sie noch die Acinusstruktur nachahmen, wie aus dem Kranz peripher gelegener Gallengänge sichtbar ist, die deutlich als Grenze der Acini imponierten. Auch für den Umbau im Parenchym sehen wir andere Partien seiner Abbildungen verwertbar, womit sich die Regenerationsbestrebungen des Leberparenchyms ja am allerdeutlichsten markieren. Kretz beschreibt einen ganz ähnlichen Fall, und weiterhin gehören hierher die Mitteilungen von Barbacci, Ali Bey Ibrahim und Adler. Barbacci gibt sehr gute Abbildungen mit, namentlich zeigt seine Fig. 3 die deutlichste Bindegewebsentwicklung neben Parenchym-schwund, und auch Adler illustriert seine Beobachtung ganz ausgezeichnet. Er zeigt, daß bei Prozessen, die mit Bindegewebswucherung einhergehen, im Parenchym regelmäßig Zellen auftreten, die als junge sog. helle Zellen angesehen werden müssen und beweist damit, daß Regenerationserscheinungen des Parenchyms ständige Begleiter sind, für uns ein umgekehrter Beweis des Zusammenhangs von Bindegewebswucherung und Parenchymdefekt.

Aus dieser Zusammenstellung geht klar hervor, daß der Untergang vom Leberparenchym von bindegewebiger Wucherung gefolgt ist, die sich aber nur dann wirklich gut ausbilden kann, wenn der Prozeß nicht allzu rapide verläuft, also eine Art Ausheilung angestrebt wird. Die Autoren betonen nun meist, daß diese bindegewebige Wucherung in ihrer ganzen Anordnung von der eigentlichen Cirrhose recht verschieden sei. Dies ist, was die Lokalisation anbetrifft, wohl zutreffend. Ich glaube aber eine Erklärung dafür in dem Sinne anführen zu können, daß bei dem immerhin oft den ganzen Acinus betreffenden Degenerationszustand das Bindegewebe im ganzen eine andere Anordnung bekommen muß, als bei der eigentlichen Laennecschen Cirrhose, wo die Degeneration streng acinusperipher angeordnet ist. Mir scheint die verschiedenartige Anordnung des Bindegewebes nur die Folge der verschiedenartigen Lokalisation des Degenerationsprozesses zu sein.

Es ist hier der Platz, auf Versuche einzugehen, die diese Ansicht wesentlich zu stützen vermögen. Ich komme hiermit zu den Mitteilungen, die sich auf die Wirkung organ-spezifischer Toxine beziehen. Delezenne ist es wohl zuerst gelungen, ein hepatotoxisches Serum durch Injektion von Hundeleber in Kaninchen zu gewinnen. Bei Vergiftungen von Hunden mit dem Serum dieser Kaninchen erzielte er ein dem Bilde der akuten gelben Leberatrophie vollkommen gleiches

Aussehen. Dabei berichtet er, daß das intralobuläre Bindegewebe häufig einen leichten Grad von Entzündung zeigte, die fixen Zellen vermehrt waren und die leukocytaire Infiltration sehr ausgesprochen war. Wesentlich deutlichere Bilder hatte Deutsch bekommen. Durch Behandlung von Kaninchen mit Lebersubstanzinjektionen von Meerschweinchen erhielt er ein für diese heptatoxisches Serum. Injizierte er dieses in geringer Menge 1—2 ccm intraperitoneal, so trat eine Nekrose der Leberzellen ein, die von der Oberfläche zur Tiefe fortschritt, und die Tiere starben akut. Nach kleineren Dosen aber soll das ausgeprägteste Bild der Lebercirrhose hervorgebracht worden sein. Neuerdings berichtet Civray über die pathologisch-anatomischen Veränderungen durch hepatolytisches Serum. Er fand eine vollkommene Cytolyse gewisser Leberbezirke, die herdförmig angeordnet war. Dabei scheinen stärkere interstitielle Prozesse aber nicht zum Vorschein zu kommen. Auch Czeczowiczka erhielt trotz ausgedehnter Zellveränderung nach Injektion eines allerdings nicht organ-spezifischen Toxins, sondern eines hämolytischen Immunserums und Heterolysins, nichts von interstitiellen Prozessen, wohl aber kleine herdweise Nekrosen. Fuckuhara, der ebenfalls mit hämolytischem Serum arbeitete, berichtet von kleinen Herdnekrosen der Leber. Entgegen diesen für die Lebercirrhose wenig aufklärenden Publikationen teilt Flexner mit, daß im Anschluß an intravenöse Hundeseruminjektionen bei Kaninchen Nekrosen in der Leber auftraten, die bindegewebig ersetzt wurden und von einer typischen bindegewebigen periportalen Wucherung begleitet wurden, die das Bild typischer Cirrhose geboten haben sollen. Nebenbei mag erwähnt sein, daß er nach chronischer Ricinvergiftung eine bedeutende Zunahme gewisser Leberzellbezirke neben Nekrosen und bindegewebiger Wucherung gesehen haben will. Neuerdings teilt Joanowics noch mit, daß nach Injektion von Immunserum Neubildung von Bindegewebe und Gallengängen in der Leber von ihm beobachtet worden sind. Weit aus die interessantesten Ergebnisse kommen aber in der letzten Zeit von Amerika in Mitteilungen von Pearce. Er erhielt durch Injektion von hämagglutinierenden Stoffen in der Leber größere oder kleinere primäre Parenchymnekrosen, bei deren Resorption eine Neubildung von Bindegewebe stattfindet. Je nach Zahl, Sitz und Ausdehnung der Nekrosen erhält er schließlich in einigen wenigen Fällen ein Bild, das dem der Laennecschen Cirrhose in ganz exquisitem Maße gleichen soll. Seine Versuche sind außerordentlich umfangreich, nach vielen Seiten variiert, so daß wir diesen Mitteilungen unser größtes Interesse schenken können.

Es wäre nun noch recht interessant, zu konstatieren, daß nach einer Erkrankung, die regelmäßig mit mehr oder weniger ausgedehnten Nekroseherden in der Leber einhergeht, nämlich der Eklampsie, cirrhotische Wucherungen auftreten. Schmorl, dem wir ja die ausgedehntesten pathologisch-anatomischen Mitteilungen über Eklampsie verdanken, erwähnt davon aber nichts, und auch neuere Untersucher teilen nur über Nekrose und nichts über bindegewebige Wucherungen mit. Da aber die Eklampsie nur kurze Zeit dauert, so ist dies auch

nicht zu erwarten, wichtig wäre aber, die Anamnese von cirrhosekranken Frauen auf überstandene Eklampsie zu prüfen.

Blickt man kurz auf dieses Kapitel zurück, so wird in sicherer Weise bestätigt, daß primäre Nekrosen des Leberparenchyms mit sekundärer Wucherung des Bindegewebes einhergehen. Wir haben gerade in diesen Versuchen den Beweis dafür, daß organisch-spezifische Wirkung vorliegt, und daß dieser organ-spezifischen Nekrose, wenn der Ausdruck erlaubt ist, eine sekundäre Veränderung der Gesamtstruktur des Organes folgen kann. Es ist nun eigentümlich, daß die einen Autoren so sehr wenig Veränderungen erhielten, andere sehr erhebliche. Eine Erklärung für diese Differenzen wäre sehr erstrebenswert und soll später versucht werden; jedenfalls gewinnt nach diesen Mitteilungen die Ansicht, daß Parenchymdefekte die Ursache bindegewebiger Wucherung sind, sehr erheblich an Sicherheit.

Es ist hier der Ort, auf Versuche von Fischler einzugehen, der sich bemüht hat, diese Ansicht auf eine festere Basis zu stellen. Es kam ihm darauf an, eine möglichst starke Schädigung des Leberparenchyms zu erzielen, und er erwählte dazu die kombinierte Vergiftung der Versuchstiere (Hunde) mit Phosphor und einem Gemisch von Amyl- und Äthylalkohol. Nach vorausgegangener Schädigung der Leber dieser Tiere durch eine starke Phosphorintoxikation wurde sie durch Alkoholgemischgaben weiter irritiert und geschädigt. Den Tieren wurde zur Untersuchung der Galle vorher eine komplette Gallenfistel angelegt, mit Unterbindung des Ductus choledochus. Sie konnten ihre Galle nicht auflecken, da sie einen Schutzverband und Maulkorb während der Versuche dauernd trugen. Nach mehr oder minder intensiver Schädigung der Leber produzierte sie nun neben Bilirubin auch Urobilin, zeigte also eine sehr deutliche Änderung ihres Stoffwechsels, eine funktionelle Störung der Leber an, die aber erst nach erheblicher Schädigung der Tiere eintrat. Bei einigen Tieren gelang es nicht, eine funktionelle Störung durch die Vergiftung zu veranlassen. Die Untersuchung der Lebern dieser letzteren Tiere zeigte keine oder nur sehr geringe Degeneration, diejenigen mit funktionellen Störungen aber eine mehr oder minder deutliche Cirrhose. Trat aber dauernde Urobilinproduktion in der Galle auf, war also eine dauernde Funktionsstörung vorhanden, so zeigten diese Lebern Cirrhosen oft in dem ausgeprägtesten Maße. Die Acini waren in der Peripherie sehr häufig außerordentlich stark degeneriert, namentlich so lange die Vergiftung fortgesetzt wurde. Die Bindegewebsbrücken, welche die Acini trennten und oft sehr große Breite hatten, zeigten neben der Vermehrung der Fibrillen auch Infiltration mit leukocytären und epithelioiden Zellen. Wurde die Vergiftung aber ausgesetzt und die Tiere sich möglichst lange unter guter Pflege selbst überlassen, so trat eine Art Heilung des Prozesses ein. Das Leberparenchym zeigte dann keine Degenerationserscheinungen mehr und das Zwischengewebe nahm eine deutlich narbige Veränderung an. Die entzündlichen Erscheinungen, ebenso wie die Degenerationserscheinungen verschwanden also vollkommen. (Man vgl. die Abbildungen.)

Es ist damit wohl mit Sicherheit die Abhängigkeit der bindegewebigen Wucherung von der Degeneration des Parenchyms dokumentiert. Hört die Giftwirkung auf und damit auch die Degeneration des Parenchyms, so steht auch die bindegewebige Wucherung still. Sie setzt aber ein, sowie eine Funktionsstörung des Parenchyms einsetzt, die sich an der Produktion der abnormen Farbstoffe des Urobilins und Urobilinogens in der Galle deutlich dokumentiert. Offenbar muß aber — und das ist die Erklärung, warum eine Anzahl von Experimentatoren keine Bindegewebswucherung erhielt — diese Schädigung einen gewissen und nicht unerheblichen Grad erreicht haben, ehe es zur bindegewebigen Wucherung kommt, es muß das Leberparenchym gewissen Funktionen nicht mehr genügen können.

Halten wir diese Erfahrung mit den Ergebnissen der soeben besprochenen Literatur zusammen, so dürfte kein Zweifel mehr bestehen, daß die Parenchymschädigungen die Bindegewebswucherungen veranlassen. Wenn dies richtig ist, so muß sich diese Erfahrung auch noch für die weiteren hier folgenden Untersuchungen bestätigen lassen.

Mehr oder weniger ausgedehnte Parenchymnekrosen verursacht ja auch das Chloroform, namentlich dann, wenn es auf geschädigte Lebern einwirkt. Wir haben eine Reihe von experimentellen Mitteilungen darüber. Nothnagel veröffentlichte als erster über schwere Schädigungen der Leber nach subcutaner oder per os-Einverleibung des Chloroforms entsprechende Mitteilungen. Es folgen die bestätigenden Versuche von Toth, Ungar, Junckers, von denen diese Wirkung auch bei Inhalationsintoxikation festgestellt wurde. Sie brachten Mitteilungen namentlich über ausgedehnte Verfettungen des Gesamtparenchyms, wobei die Ähnlichkeit mit Phosphorvergiftung hervorgehoben wird. Weiterhin bestätigen Stommel, Straßmann, sowie Ostertag diese Beobachtung. Dabei wird bemerkt, daß die Leber in ihrem Parenchym die ausgeprägtesten Veränderungen darbot, von Bindegewebswucherungen wird aber nichts berichtet. Und auch Bandler fand bei seinen diesbezüglichen Experimenten nur die parenchymatösen Veränderungen.

Endlich kamen die höchst interessanten Mitteilungen von Mertens und von Joanowicz. Sie unterscheiden sich aber insofern von den vorausgegangenen, als sie bei ihrer Vergiftung in möglichst chronischer Weise vorgingen, während die vorhergenannten Autoren nur mehr oder minder akute Intoxikationen berücksichtigt hatten. Mertens löste Chloroform in Paraffinöl und injizierte größere Dosen davon den Tieren. Auf diese gingen sie in kürzester Zeit unter akuter Parenchymdegeneration zugrunde. Sehr kleine Dosen aber bewirkten den Tod der Tiere erst nach längerer Zeit, nach Wochen bis Monaten. Infolge dieser Injektionen traten bei den Tieren herdförmige kleine, nekrotische Bezirke auf, die entlang den Portalverzweigungen gelegen waren. Sie wurden nun bindegewebig ersetzt und es resultierte infolge der häufigen Wiederholungen desselben Vorgangs schließlich eine bindegewebige Durchwachsung der Leber, die namentlich in der Peripherie der Acini saß und so das Bild der Cirrhose in deutlicher Weise nachahmte.

Joanowics, der in gleicher Weise wie Mertens vorging, konstatierte ebenfalls eine perilobuläre Bindegewebswucherung. Seine Befunde haben offenbar mit der gewöhnlichen Cirrhose eine große Ähnlichkeit, insofern er sogar einen Umbau der Leberstruktur im Sinne von Kretz nachwies. Wenn ich nun auf die menschlichen Fälle von Chloroformwirkung auf die Leber eingehe, so sind hier eine große Reihe derartiger Beobachtungen mitgeteilt. Man findet die Zusammenstellungen bei Bandler, der selbst einen typischen Fall beschrieb, der wie akute gelbe Leberatrophie klinisch verlief. Auch Eugen Fränkel teilt in seinen Beobachtungen über die Veränderungen der Organe nach Chloroformintoxikation mit, daß die Leber zu den regelmäßig betroffenen Organen gehört. Ich will mich mit diesen Mitteilungen begnügen, da vor allem chronische Chloroformintoxikation beim Menschen in bezug auf Veränderungen der Leber nicht mitgeteilt sind und sie natürlich das größte Interesse für uns hätten. Diesen interessanten Mitteilungen möchte ich kurz die Publikation Lindemanns anreihen. Er sah nach Vergiftungen von Versuchstieren mit Pulegon wohl eine der schönsten, durchaus der schwersten Cirrhose gleichende Veränderung, wenn man seine Abbildungen ansieht. Merkwürdigerweise hat er darauf keinen besonderen Wert gelegt, er betont nur, daß die Verfettung und die Degeneration der Leber nach Pulegonvergiftung rein peripher im Acinus beginnen und erst später die Gesamtstruktur ergreifen.

Weiter gehört hierher das, was über Antipyrinvergiftung berichtet wird.

Wera Iwanoff findet, daß zur physiologischen Wirkung des Antipyrins Verfettung der Leberzellen gehört, die von allmählicher Degeneration gefolgt wird. Bindegewebige Wucherung sah sie nicht im Anschluß daran. Diese Lücke füllte Marcwald mit einer sehr ansprechenden Publikation aus. Durch subcutane Injektionen von Antipyrin bei Fröschen und Kaninchen konnte er erzielen, daß je nach der Dosis größere oder kleinere Nekrosen in der Leber auftraten. Die Nekroseherde wurden nun bindegewebig ersetzt, und da auch sie meist acinusperipher angeordnet waren, so trat das Bild der perilobulären Sklerose, also der echten Cirrhose oft in exquisitem Maße auf. Es kommt aber nicht allein zu einer einfachen bindegewebigen Ersetzung des zugrunde gegangenen Parenchyms, sondern auch zu einer Vermehrung der Gallengänge, deren Vorhandensein ja wohl ständige Begleiter cirrhotischer Prozesse sind.

Es wäre hier noch eine Reihe von Substanzen anzuführen, nach deren Applikation nekrotische und bindegewebige Veränderungen eintreten. So nach Cumarinvergiftung (Levaditi, Kempf), Adrenalin (Drummond), nach Kieselfluornatrium (Carlau), Kampheröl (Burzio).

Besonders möchte ich aber noch der Erfahrungen mit Bleivergiftung der verschiedensten Art gedenken. So berichtet Litten über herdwweise angeordnete Nekrosen, nachdem er in eine *V. mesenterica* Plumbum chromicum eingespritzt hatte. Coen und d'Ajutolo beschrieben nach chronischer Vergiftung von Kaninchen mit essigsauerm Blei „inter-

stitielle Hepatitis in frühen Stadien“. Zuerst entwickelten sich auch hier Nekrosen, also primäre Degenerationszustände der Leberzellen. Interessant ist nun das Verhalten der Gallengänge, um die sich eine fibrös hyperplastische Periangiocholitis entwickelte, die zur Ausbildung von Bindegewebssträngen führte. Auch um die Gefäße waren bindegewebige chronisch-entzündliche Prozesse bemerkbar, die dann zu der Sklerosierung führten. Annino, Prévost und Binet aber sahen nur Herdnekrosen in der Leber nach chronischer Bleivergiftung, nichts von interstitiellen Prozessen, desgleichen Potain.

Einer Substanz ist aber noch ein besonders großes Interesse bei der Frage der Entstehung der Lebercirrhose geschenkt worden, das ist der Alkohol. Immer wieder verwies die klinische Erfahrung auf die Möglichkeit ihrer Entstehung durch den Alkohol. So hat es denn nicht an Experimentatoren gefehlt, die versuchten, durch chronische Intoxikationen mit Alkohol experimentell Läsionen der Leber zu erzeugen, in der Hoffnung, daß eine Cirrhose daraus entstehe. Mitteilungen darüber sind schon recht frühzeitig gemacht, so von Dahlström, Duchek, Kremiansky, Magnan, Ruge, von den 50er Jahren bis anfangs der 70er des letzten Jahrhunderts. Die Autoren berichten hierbei übereinstimmend von nur unbedeutenden Veränderungen der Leber, so von fettiger Entartung. Keiner konnte bindegewebige Proliferation nachweisen. Alle diese Autoren wendeten Äthylalkohol in mehr oder minder starker Verdünnung an, event. auch unverdünnt, oft in beträchtlichen Dosen, z. B. Magnan 25—40 ccm zu gewöhnlichem Futter, Ruge 12—80 ccm, 90 proz. Alkohol, der täglich mehrere Wochen bis drei Monaten seinen Versuchstieren eingeführt wurde.

Straßmann fand ähnliche Veränderungen und auch Mairat und Combemale fügen nichts Neues hinzu.

Wichtig ist es aber, auf die Versuche von Strauß und Blocq einzugehen. Sie wandten neben Äthylalkohol noch den Amylalkohol an, der ja in den schlechten Spriten vorhanden zu sein pflegt. Im ganzen umfaßten ihre Studien 24 Kaninchen, die täglich mit der Magensonde sehr erhebliche Dosen von Alkohol eingeführt bekamen. Die meisten Tiere starben nach 3—4 Monaten. In den Lebern derselben wurden aber keine besonderen Veränderungen gefunden. Eines lebte $7\frac{1}{2}$ Monate, ein anderes 12. Bei beiden Tieren fand sich eine lymphocytäre Infiltration der Acinusperipherie. Gelegentlich sah man auch im Acinus eine Lymphocytenanhäufung. Einige Leberzellen am Rande zeigten Verkleinerung und Degenerationserscheinungen, und die Acinusperipherie schien durch die Infiltration in ihrer normalen Struktur gestört und angegriffen. Auch die Zahl der bindegewebigen Fibrillen, d. h. der fixen Bestandteile, schien den Autoren vielleicht besonders auffällig. Es scheint nicht zweifelhaft, daß hierunter Anfangsstadien cirrhotischer Prozesse zu verstehen sind.

Durch die Anwendung von alkoholischen Genußmitteln sind die langwierigen und sehr fleißigen Untersuchungen von Zenon-Pupier bemerkenswert. Er führte Kaninchen und Hühnern Rotwein und Weiß-

wein in größeren Dosen ein und verursachte damit Infiltration des interstitiellen Leber-Bindegewebes. Nahm er aber Absynth zu seinen Versuchen, so trat bei Hühnern und Kaninchen eine deutliche Wucherung des periportal Bindegewebes ein. Die Degeneration der Leberzellen war durch Kern- und Protoplasmazerfall, sowie Pigmentanhäufung deutlich gekennzeichnet.

Affanasiew verursachte durch Injektion von Alkohol direkt in die Pfortader oder ihre Äste herdweise Nekrosen, die bindegewebig ersetzt wurden und ebenfalls ein cirrhoseähnliches Bild hervorriefen.

Die nächste große Experimentaluntersuchung über diesen Gegenstand verdanken wir v. Kahliden. Er experimentierte mit Mischungen von Methyl- und Äthylalkohol an Hunden, Kaninchen, Enten, Hühnern und Tauben. v. Kahliden faßt seine Schlußfolgerungen dahin zusammen, daß eine Wirkung auf das interstitielle Gewebe in der Leber, trotzdem er seine Versuche oft über viele Monate ausgedehnt hatte und mit sehr großen Dosen vorgegangen war, überhaupt nicht nachweisbar seien. Er erkennt nur Degenerationsprozesse im Sinne geringer fettiger Infiltration an und in Veränderungen der Blutgefäße, Erweiterung der Capillaren. Beim genaueren Nachlesen der einzelnen Protokolle habe ich immer den Eindruck, daß v. Kahliden seine Befunde zu gering anschlug. Die Berichte von Lafitte lauten ganz ähnlich.

Hingegen ist von de Rechter wieder mit Mischung von Amyl- und Äthylalkohol bei dem längst überlebenden Kaninchen, das $5\frac{1}{2}$ Monate den Intoxikationen ausgesetzt war, neben Ascites eine deutliche Hypertrophie des Leberbindegewebes und makroskopisch das Bild der granulierten Leber gesehen worden. Auch an einem Hunde ist es ihm gelungen, Neubildung von Bindegewebe, entlang den kleinen Ästen der Pfortader zu konstatieren. Das Tier stand 4 Monate im Versuch. In beiden Fällen war die Atrophie und Degeneration der Leberzellen ausgeprägt.

Nun wäre der besonders interessanten Versuche von Mertens zu gedenken, dem es gelungen ist, Kaninchen längere Zeit in einer mit Alkohol gesättigten Atmosphäre am Leben zu erhalten. Ein Teil der Tiere ging allerdings bald darauf ein. Die längere Zeit überlebenden Tiere aber zeigten neben ausgesprochenen Degenerationen der Parenchymzellen der Leber eine deutliche interstitielle Bindegewebswucherung, die sich von Cirrhose in keiner Weise unterscheiden ließ. Auch Ingillheri sowie Burzio scheinen nach Alkoholintoxikation neben ausgesprochenen Leberzellläsionen interstitielle Bindegewebswucherungen erhalten zu haben. Rosenfeld führte seinen Tieren, die längere Zeit gehungert hatten, per os größere Dosen (3 bis 4 ccm absoluten Alkohol pro kg Tier) ein und fand regelmäßig darnach eine starke Verfettung der Leberzellen.

Aus allen diesen Versuchen scheint mir mit einem großen Grade von Wahrscheinlichkeit die deletäre Wirkung des Alkohols auf die Leber illustriert zu sein, und ich halte es nicht gerade für eine glückliche Bestrebung neuerer Autoren, die Alkoholtheorie der Lebercirrhose a limine abzuweisen, wie z. B. Klopstock dies tut.

Es wäre ja sehr wichtig, auf diese Fragen näher einzugehen, doch

führt dies hier zu weit und ich verweise auf die Mitteilungen, die Kretz auf der Naturforscherversammlung in Breslau 1904 gemacht hat, sowie das anschließende Referat Naunyns, endlich die Diskussion v. Hansemanns dazu, sowie die späteren Mitteilungen Klopstocks. Entgegen den Ansichten gerade der letzten beiden Autoren vergleiche man die ausgezeichnete Studie von v. Gourewitch, der S. 342 ff. diese Fragen genau abhandelt. Er kommt zu einer vollkommenen Bejahung der cirrhoseerzeugenden Wirkung des Alkohols. Ich komme darauf in späterem Zusammenhange zurück, muß mich jetzt aber einer Auffassung der Entstehung der Cirrhose zuwenden, die sie in Autointoxikation sucht. Sie geht auf Untersuchungen von Boix zurück. Ihm gelang es, bei Kaninchen durch Fütterung mit den niederen Produkten der Essigsäurereihe, der Essigsäure selber, der Buttersäure und der Valeriansäure sehr erhebliche Grade von Cirrhose zu erzeugen. Nach längerer Intoxikation der Tiere mit diesen Stoffen, die mit dem Futter verabfolgt wurden, resultierte nicht allein eine Bindegewebswucherung entlang den Verzweigungen der Portalvenen, auch eine Vermehrung der Gallengänge konnte beobachtet werden. Dagegen berichtet er von einer Strukturänderung, die im Sinne eines Umbaus der Leber gedeutet werden könnte, nichts. Außerdem aber bestand eine sehr ausgesprochene Degeneration gewisser Leberzellen mit fettiger und nekrotischer Veränderung des Zellparenchyms.

Boix weist somit abnormen Zuständen im Verdauungskanal eine sehr erhebliche Rolle bei der Möglichkeit der Entstehung einer Cirrhose zu und es ist nicht undenkbar, daß alkoholische Magen- und Darmwirkungen mit ihren sekundären Veränderungen der Schleimhaut dieser Organe und des folgenden Katarrhs tatsächlich in dieser Richtung einen Einfluß ausüben. Klinisch läßt sich allerdings die Auffassung von Boix wenig stützen, da im Anschluß an Veränderungen der Magendarmverdauung Lebercirrhose nicht mit größerer Häufigkeit beobachtet wird, als bei einer Reihe von anderen Krankheiten. Immerhin ist die von ihm gefundene Tatsache interessant genug und verdient unsere volle Weiterbeachtung. De Josselin de Jong konnte seine Versuche allerdings in wesentlich geringerem Umfange, aber doch durchaus bestätigen.

Daß auch bei abnormen Spaltungsprodukten des Eiweißes derartige Wirkungen entfaltet werden können, beweisen die Experimente von Krawkow. Er mischte Hühnern ein Infus von faulem Pferdefleisch in ihr Futter und fand nach 14 bis 35 Tagen ausgesprochen cirrhotische Veränderungen der Leber.

Auch durch Peptoninjektionen ist es gelungen, cirrhoseähnliche Veränderungen zu erzielen, eine Mitteilung, die wir Wells verdanken. Ingillheri berichtet von denselben Erfolgen, nachdem er Tieren mit dem Mageninhalt von Cirrhotikern gefüttert hatte.

Hierher gehört auch die Mitteilung von Rovighi, der nach Phenol, Scatol und Indoleinführung neben Degeneration der Leberzellen geringgradige interstitielle Bindegewebsneubildung auftreten sah. Vielleicht darf man in diesem Zusammenhange auch die Versuche von Joanowics,

ferner von Rovighi und Portioli hier anfügen, die nach der Fütterung von carbaminsaurem Ammoniak, resp. kohlsaurem Ammoniak, eine namentlich acinusperiphere Degeneration in der Leber feststellen konnten, die von leukocytärer Infiltration gefolgt war. In ähnlicher Weise wirkt nach Boix, sowie Tinozzi, Pfeffer. Sie konnten neben Nekrosewirkungen eine deutliche Wucherung des interstitiellen Bindegewebes sowie auch der Gallengänge feststellen, womit das Bild der Cirrhose ja gesichert ist.

Carlau sah aber nur Degenerationszustände der Leber bei Pfefferintoxikation. Nach Intoxikation mit Allylsenföhl aber fand er nekrotische Herde.

Zusammenfassung.

Nach diesen in so großer Zahl vorliegenden Mitteilungen ist es richtig, sich über ihre Bedeutung klar zu werden. Hierbei scheint mir vor allem nicht unwesentlich zunächst gerade die große Anzahl der vorliegenden Mitteilungen zu beachten. Im allgemeinen hat man wohl die Vorstellung, daß die experimentelle Hervorbringung der Cirrhose bis jetzt doch recht selten gelungen ist. Bei genauerer Prüfung stellt sich aber das Gegenteil heraus. Nach vorliegenden Abbildungen und Mitteilungen ist es nicht im mindesten zweifelhaft, daß ein großer Teil der erhaltenen Veränderungen wirklich menschlichen Cirrhosen gleicht. Ebenso wichtig ist, daß eine so große Anzahl von Substanzen Cirrhose hervorbringen kann, und darunter von solchen, deren Fähigkeit zellspezifische Läsionen hervorzubringen, mit denkbarer Sicherheit feststeht, ich meine die hepatotoxischen Sera und erinnere an die Versuche von Deutsch und Delezenne. In all den angeführten Mitteilungen ist es ganz besonders betont, daß die ersten nachweisbaren Läsionen sicher nur das Parenchym betreffen, das Bindegewebe wird stets später und im ganzen immer weniger ausgiebig in Mitleidenschaft gezogen. Ferner tritt gerade da die bindegewebige Wucherung auf, wo das Parenchym zugrunde geht. Dabei muß auffallen, daß möglichst langsame und langeinwirkende Schädigungen offenbar die besten Chancen zur Erzeugung der Cirrhose haben.

Diese Erfahrungen von zeitlichen und lokalen Beziehungen summieren sich zu der Vorstellung, daß man den parenchymatösen Degenerationsprozessen für die bindegewebigen Wucherungen die Verantwortung zuerkennen muß. Nachdem Ackermann schon in den 80er Jahren dafür plädiert hatte, daß das Primäre bei der Entstehung der Cirrhose durchaus im Parenchym zu suchen sei, hat neuerdings Kretz sich am entschiedensten dieser Meinung zugewandt. Der experimentelle Beweis für diese Ansicht ist einwandfrei aber erst Fischler geglückt, der allerdings seine Beweisführung nur für die toxischen Hepatitiden für streng gültig hält.

Es ist nun interessant zu hören, ob keine Einwände gegen diese Theorie existieren. In der Tat machte v. Baumgarten in der Diskussion zu dem Kretzschen Referat darauf aufmerksam, daß der bindegewebige Prozeß als solcher für sich allein bestehen könnte und nicht die not-

wendige Folge der Degenerationszustände des Parenchyms sein müsse. Das ist logisch vollkommen als berechtigt zuzugeben. Man müßte dann aber auch die Forderung aufstellen, daß sich diese Bindegewebsentzündung ganz isoliert ebenso sicher einmal nachweisen lassen müßte, was bis jetzt noch nie gelang, als das Umgekehrte, das doch offenbar häufig genug gelungen ist.

Während nun im Vorhergehenden mit Absicht nur solche Stoffe berücksichtigt wurden, deren Wirkung auf das Leberparenchym als eine mehr oder minder spezifische angesehen werden kann, soll im folgenden Abschnitt, der die Wirkungen von Infektionen in ihrem Zusammenhang mit cirrhotischen Prozessen behandelt, auf Stoffe eingegangen werden, bei denen die spezifische Wirkung auf das Parenchym nicht mit der Sicherheit feststeht.

Eine schon lange zurückliegende, aber nicht minder interessante Studie verdanken wir M. Wolf. Er verfolgte die Veränderungen innerer Organe nach subcutan erzeugten Abscessen und injizierte Fäulnisbakterien unter die Haut. Nach monatelanger Durchführung solcher Injektionen fand er die Leber von kleinzelligen Infiltraten und Bindegewebswucherungen durchsetzt, so daß das Bild der Lebercirrhose hervorgebracht wurde.

Durch intramusculäre Injektion von *Pyocyaneuskultur* in den *Musculus pect.* der Taube, ferner von Fäulnisbakterien und Cholera-vibrionen erhielt Krawkow ausgedehnte parenchymatöse Degenerationen in den Leberzellen zugleich mit interstitieller Bindegewebswucherung und gelegentlicher Gallengangsvermehrung.

Ebenso gelang es Roger, eine deutliche Cirrhose mit Injektion von lebenden Kulturen des *Bac. septicus* oder seiner filtrierten und sterilisierten Kultur zu erzielen.

Scagliosi verimpfte Meerschweinchen und Kaninchen Milzbrand subcutan und erhielt eine Randdegeneration resp. Nekrose der Acini mit bindegewebiger Wucherung. Sehr wichtig ist seine Mitteilung, daß nach Aussetzen der Impfung sich die Leberveränderungen ganz zurückbilden, so daß wieder normale Verhältnisse mikroskopisch konstatiert werden konnten.

Recht wichtig scheinen mir auch die Versuche von Weaver. Er impfte Meerschweinchen subcutan intrapleural und intrapectoral mit einer Koliart; je nach der Stärke der Infektion wurden ausgedehnte Nekrosen acinusperipher gesehen, und herdweise Nekrosen auch im Acinus selbst. War die Infektion nicht so stark, daß die Tiere mehrere Tage erlebten, so trat eine Wucherung des interstitiellen Gewebes ein, sowie auch der Gallengänge.

Hectoen muß anscheinend noch viel schönere Bilder von Cirrhose erhalten haben nach Impfung von Meerschweinchen mit Pseudodiphtheriebazillen, und das vollkommene Bild der Cirrhose beschreibt Wera Dantschakoff-Grigorewski, die 7—15 Wochen nach andauernden Injektionen von Staphylokokken subcutan bei Kaninchen die verschiedensten Stadien mehr oder minder ausgesprochener Lebercirrhose erzeugen konnte.

Weitaus die sichersten Resultate in der experimentellen Erzeugung von Cirrhose scheint aber die Impfung mit Tuberkelbazillen darzustellen.

Besançon und Griffon haben zwei Fälle von experimenteller Cirrhose bei zwei Meerschweinchen in der Société médicale demonstriert. Diese Tiere waren mit kaltem Absceßleiter geimpft worden. Schon früher hatten Hanot und Gilbert, ferner Widal und Besançon das gleiche berichtet. Auch von L. Brieger stammt eine derartige Mitteilung aus früherer Zeit. Er spricht direkt aus, daß die Einimpfung der Tuberkel bei Kaninchen und Meerschweinchen öfter Cirrhose hervorruft. Joanowics beschreibt nach intraperitonealer Injektion von tuberkulösem Harn zu diagnostischen Zwecken nachfolgende Cirrhose der Meerschweinchen. Ferner gehört hierher die Erfahrung von v. Hansemann, daß beim Meerschweinchen auch eine Spontan tuberkulose vorkommt, die ganz regelmäßig von Lebercirrhose mit echten Anfällen von Ikterus begleitet ist.

Klinische Erfahrungen sollten auch dafür sprechen, daß Tuberkulose auch beim Menschen Cirrhose erzeugen könne. So stellten Hanot und Gilbert eine Hepatitis tub. auf, Bäuml er machte bei seinem Vortrag über hypertrophische Lebercirrhose auf die häufige Verknüpfung derselben mit Miliartuberkulose aufmerksam. Tribulet, ferner Gousset berichten über Beziehungen zwischen Cirrhose und Tuberkulose, ganz neuerdings auch Isaak.

In hervorragend ausgedehntem Maße nahm neuerdings Stoerk die Frage wieder in Angriff. Er impfte Meerschweinchen teils mit voll virulenten, teils mit abgeschwächten Bakterien am Abdomen subcutan und auch intraperitoneal. Das Material umfaßte ca. 130 Meerschweinchen. Er sagt, „daß sich cirrhotische Leberveränderungen fast ausnahmslos bei jedem mit Tuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen eingestellt haben“. Seine Abhandlung ist ein sehr wichtiger Beitrag zur Genese der Lebercirrhose überhaupt, und ist mit sehr präzisen Abbildungen versehen, die Zweifel an der Deutung seiner Versuche nicht aufkommen lassen. Dabei wird den Gefäßveränderungen, namentlich ihrem Verschuß durch die Tuberkulisation des Wandrohres, eine bedeutende Rolle zugewiesen. Da aber schon früher kleine Nekroseherde des Parenchyms in der Leber sind, so können diese Verschlüsse keine wesentliche Rolle bei der eigentlichen Bindegewebswucherung spielen. Dagegen sind sie wichtig für die fleckweise auftretende Stauung. Weiterhin tritt Stoerk für die primäre Wucherung des Bindegewebes und die sekundäre Parenchymveränderung ein und wendet sich also gegen die Ackermann-Kretzschke Theorie. Die Abweichungen vom Bilde der menschlichen Cirrhose, d. h. der perilobulär angeordneten Sklerose, sieht Stoerk nicht als einen prinzipiellen Unterschied an, sondern nur als einen Gattungsunterschied, eine Ansicht, der ich mich nur vollkommen anschließen kann. Die Wucherung der Gallengänge glaubt Stoerk auf den Proliferationsprozeß des Zwischenbindegewebes beziehen zu sollen; durch narbige Umwandlung kommt es dann später zu ausgedehnteren Degenerationen in der Leber, die damit sekundär sind. Diese höchst interessante Arbeit weist also darauf hin, daß unter Umständen Prolifera-

tionsvorgänge im Bindegewebe sekundär zu Parenchymdefekten und weiterhin zur Ausbildung einer Cirrhose führen können.

Es scheint mir nicht unmöglich, daß für die Leberlues, namentlich die hereditäre Leberlues, ganz ähnliche Beobachtungen gemacht werden könnten, und wir verdanken ja Marchand darüber vor kurzem eine Mitteilung. In diesem Sinne spricht sich auch v. Gourewitsch aus; er läßt allerdings auch die Möglichkeit primärer Parenchymnekrosen offen.

Ein kurzer Rückblick auf dieses Kapitel lehrt wiederum mit eindringlicher Deutlichkeit die Abhängigkeit cirrhotischer Prozesse vom Parenchymschwund, andererseits die Möglichkeit einer rein bindegewebigen Proliferation speziell für die Tuberkulose. Bedenken wir dabei, daß Tuberkelbazillen tatsächlich nur im Bindegewebe sich ansiedeln können, so ist dies auch nicht weiter verwunderlich. Wir wissen von der Entwicklung des Tuberkels so genau Bescheid, daß wir seinen Proliferationsreiz auf Bindegewebe in allen Organen kennen. Warum sollte daher nicht auch in der Leber eine derartige Proliferation möglich sein, die mit folgender Strukturveränderung nicht ohne Einfluß auf die weitere Umgestaltung des Leberbaues sein dürfte.

Jetzt wollen wir, bevor wir diesen Abschnitt verlassen, nur noch einen Blick auf die lokale bindegewebige Proliferation werfen.

An erster Stelle stehen hier perihepatitische Einwirkungen. Wir müssen der Pickschen Pseudolebercirrhose gedenken. Zweifellos spielt aber bei ihr der gemeinsame Vorgang der Stauung plus der Hepatitis eine Rolle, so daß es nicht möglich ist, hier eine genaue Entscheidung über die Einwirkung zu treffen.

Auch gummöse Schwielen sind wegen der Möglichkeit einer primären Einwirkung des Lues-virus auf das Parenchym nicht rein genug, um klarer sehen zu können. Das gleiche gilt für Einspritzungen von differenten Substanzen in das Leberzellgewebe, wie dies Pilliet (Silbernitrat), de Josselin de Jong (Karboll) versuchten. Diese Substanzen reizen an und für sich und es kommt zur lokaler Nekrose, die bindegewebig ersetzt wird. Ein weiteres Fortschreiten der Wucherung wurde dabei aber nicht bemerkt. In der Umgebung einfacher perihepatitischer Adhäsionen findet man, wie alltägliche Erfahrungen auf dem Sektionsische lehren, Parenchymschwund. Eine Tendenz zur Ausbreitung des Prozesses ist aber auch hier nicht zu sehen; es entsteht nur eine lokale bindegewebige Narbe. Auch der Versuch mittels einer Zinnfolie, die zwischen Zwerchfell und Leber von de Josselin de Jong eingeführt wurde, Perihepatitis mit nachfolgender Bindegewebswucherung zu erzielen, führte ebenfalls nur zu ganz lokalen Veränderungen.

Alles in allem hat dieses Kapitel die schönsten Aufschlüsse über die Genese bindegewebiger Proliferationen gebracht, und es bleibt nur noch die Betrachtung der Einwirkung der Sekretionsveränderungen auf die Leberstruktur übrig.

C. Veränderungen der Leberstruktur nach Störung der Gallensekretion.

Um zunächst auf die Folgen eines vollkommenen Verschlusses der großen Gallenwege einzugehen, so liegen auch hierüber schon recht frühzeitige Mitteilungen vor. Leyden hat 1866 nach dieser Operation nur ein Auftreten von Degenerationsprozessen in der Leber feststellen können. Nach ihm nahm Hans Meyer die Versuche wieder auf, und zwar an Katzen, die er zwölf Tage am Leben erhalten konnte. In den Lebern dieser Tiere fand er eine erhebliche Vermehrung des Bindegewebes, das extra- und intralobulär stark gewuchert war. Ferner bestand Stauungsikterus und lokale Degeneration der Parenchymzellen der Leber.

Nun erschienen die Mitteilungen von Charcot und Gombault, die an Meerschweinchen Unterbindung des Ductus choledochus ausführten. Merkwürdigerweise wurde dabei die Entstehung von Ikterus vermißt. In den Lebern fanden sich nun regelmäßige Nekrosen, die herdweise als durchscheinende Fleckchen im Parenchym angeordnet waren. Ferner bestand eine erhebliche Vermehrung des perilobulären Bindegewebes, sowie der Gallengänge neben starken Infiltrationserscheinungen. Die Tiere blieben bis 23 Tage am Leben. Mit der Zunahme der Dauer des Überstehens der Operation wurden die Veränderungen, namentlich die bindegewebigen Proliferationen deutlicher. Bei der damaligen Unmöglichkeit einer aseptischen Operation verursachten die beiden Forscher allerdings regelmäßig zugleich Peritonitis, was für die Beurteilung ihrer Resultate von Späteren als ein gewisser Vorwurf betont wurde.

Chambard fand bei der Wiederholung der Experimente ebenfalls die durchscheinenden Nekroseflecken, sowie in der Peripherie der Acini neu gebildetes Bindegewebe. Seine Illustrationen veranschaulichen sehr klar seine mitgeteilten Befunde. Nun wiederholten Foa und Salvioli diese interessanten Untersuchungen auch an Hunden, Katzen, Lämmern, Hühnern, Kaninchen und Meerschweinchen. Beim Kaninchen und Meerschweinchen tritt zuerst Degeneration der Zellen auf. Die nekrotischen Herde werden bindegewebig ersetzt. Beim Huhn entwickelt sich eine besonders starke interstitielle bindegewebige Proliferation. Cholmogorow und Obrzut, sowie Ruppert sahen nach Janowski ganz die nämlichen Veränderungen. Wichtig sind die Mitteilungen von Beloussow, der seine Versuche mit sehr deutlichen Abbildungen belegt. Er experimentierte an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden. 18 Tage war das Maximum, das die Tiere nach der Operation erlebten; im ganzen wurden ca. 80 Tiere operiert. Die Lebern waren meist mäßig vergrößert, stets stark ikterisch und enthielten die bekannten Nekrosebezirke, die graugelb gefärbt waren. Sie sind sonderbar retikuliert, hier und da ganz regelmäßig, und zeigen so das bindegewebige Gerüste der Acini, oder unregelmäßig durch Gefäßveränderung. Die Zellen darin sind nekrotisch und stark gallig imbibiert. Wurde nun nur ein Ast des Ductus hepaticus unterbunden, so traten die Herde nur in den zugehörigen Leberlappen auf. Wurde nach Unterbindung des Ductus choledochus eine Gallenistel angelegt, so blieb die Nekrosenbildung aus.

Um die einzelnen Nekrosenherde entwickelt sich schon 24 Stunden später eine reaktive Bindegewebszone, nach vier Tagen sind viele junge Granulationszellen darin zu sehen, ferner Neubildungen von Gallengängen. In den übrigen Leberteilen war keine Veränderung mehr nachweisbar. Weiterhin kommt es zu stärkerer bindegewebiger Proliferation auch im Acinus, wodurch mehrere Längsreihen von Zellen abgespalten werden, die dann sehr den Gallengängen gleichen. Inmitten von neugebildetem Bindegewebe lassen sich Reste von degenerierten Leberzellen nachweisen. Beloussow glaubt, die Nekrosen auf Berstung feinsten Gallengänge zurückführen zu sollen, namentlich da es ihm gelungen ist, durch Injektion von Flüssigkeit zentralwärts in den Ductus choledochus ganz die gleichen Veränderungen experimentell zu erzeugen. Litten glaubte die bindegewebige Wucherung nach Gallengangsabschluß auf entzündliche Vorgänge von der Operationsstelle aus zurückführen zu sollen.

Bindegewebswucherungen sahen Canalis, sowie Steinhaus nach der gleichen Versuchsanordnung nicht. Namentlich letzterer war sehr bemüht, eine Infektion zu vermeiden, und glaubt daher, daß frühere Experimentatoren zu wenig mit der Möglichkeit entzündlicher Proliferationen gerechnet haben. Lahousse vermißte sogar auch die nekrotischen Herde nach Unterbindung des Ductus choledochus. Nun teilte Gehrhardt in seiner ausführlichen Publikation über den gleichen Gegenstand mit, daß er sowohl die nekrotischen Herde wie auch die bindegewebige Ersetzung derselben nie vermißt habe. Auch von Nasse, de Josselin de Jong, Dittmann und Joanowicz sind die gleichen Resultate erhalten worden, sowohl die Nekrosen wie die Bindegewebswucherungen, die absolut konstant auftraten. Sehr wichtig für unseren Gegenstand wurden die Untersuchungen von Eppinger, der mit seiner Färbemethode nachweisen konnte, daß die feinsten Gallengänge schon frühzeitig nach Unterbindung des Ductus choledochus sehr ausgedehnt werden und platzen. Jagic hat in jüngerer Zeit die Untersuchungen auch auf menschliches Material im Sinne Eppingers ausgedehnt und berichtet von den gleichen Befunden. In jüngster Zeit trat Tischner diesen Experimenten wieder näher und hat sowohl Nekrosen wie ausgedehnte bindegewebige Wucherungen erzielt, die er durch deutliche Abbildung illustriert. Er wiederholt damit nur die Befunde, wie wir sie ausführlich bei Beloussow besprochen haben. Die Mitteilung Bauers über den Gegenstand war mir nicht zugänglich. Klinisch ist uamentlich von Janowski auf den Zusammenhang von Nekrose, Bindegewebsvermehrung und Gallenstauung in zehn genau untersuchten menschlichen Fällen hingewiesen worden, und Sauerhering beschrieb genau die gleichen Veränderungen nach Stauungsikterus durch Neubildung oder Steine. Bei der biliären Cirrhose bestehen nun sicher ganz ähnliche Verhältnisse, doch ist dies Gebiet noch zuwenig geklärt, als daß man daraus wirkliche Beweise ableiten könnte.

Es erhebt sich nun die Frage, wie eine Deutung der so konstant eintretenden Veränderungen des Parenchyms in der Leberstruktur zu versuchen ist. Setzt sich die Galle etwa durch die Stauungen in anderer

Weise zusammen? Oder ist die Wirkung eine rein mechanische entweder im Sinne des Platzens von Gallencapillaren und Überflutung dieser Bezirke mit dem Sekretionsprodukt, oder spielen etwa zirkulatorische Verhältnisse eine Rolle? Es wäre hier der Fälle von Angiocholitis der Gallengänge zu gedenken, wo durch bakterielle Infektion sicher Veränderung des Sekretes zu erwarten ist. Boix hat experimentell Angiocholitis erzeugt und tatsächlich Bindegewebswucherungen gefunden. Auch die klinischen Erfahrungen bei Cholangitis sprechen dafür, da auch hierbei gelegentlich Wucherungen der Gallengänge beobachtet wurden, so neuerdings bei Typhus von Cestan und Azéma. Aber schon die Tatsache, daß das Eintreten derselben nicht regelmäßig erfolgt, weist darauf hin, daß noch andere Umstände hierfür verantwortlich zu machen sind. Das Vorhandensein einer Drucksteigerung im Gallengangsystem nach Abbindung oder sonstigem Verschuß des Ductus choledochus ist ja selbstverständlich. Daß er aber so hoch werden kann, um die Zirkulation in der Leber zu unterbrechen, vor allem die arterielle, das ist doch nicht ernstlich diskutabel, obwohl Tischner sehr dafür eintritt. Da die arterielle Zirkulation genügt, um das Lebergewebe zu ernähren, so muß man die Möglichkeit der Nekrosebildung durch Gefäßabsperrung hierbei verneinen. Bei den Befunden Eppingers und bei dem sofortigen Auftreten der Gallenstauung ist es sehr wahrscheinlich, daß der Gallenaustritt, der dabei ja in vermehrter Weise erfolgen kann, selbst die Ursache der Nekrose ist. Mit dieser Schädigung des Lebergewebes tritt nun eine reaktive bindegewebige Wucherung ein, so daß wir auch hier endlich die Parenchymnekrose für die interstitiellen Wucherungen verantwortlich machen müssen.

D. Veränderungen der Leberstruktur nach Erkrankung anderer Organe.

Um mich nun dem letzten Kapitel zuzuwenden, so gilt es hier, die Frage zu erörtern, ob Veränderungen anderer Organe etwa eine ursächliche Beziehung zur Entwicklung der Cirrhose gewinnen können. Diese Fragen haben wir schon gestreift bei den Versuchen von Boix, Thiemisch, die ja die Veränderung des Magens für die Entstehung der Cirrhose verantwortlich zu machen suchen. Neuerdings hat d'Amato versucht, mit faulem Pferdefleisch, das Kaninchen unter ihr Futter gemischt wurde, eine Bindegewebsinduration der Leber hervorzurufen, und hat dies bei Kaninchen auch tatsächlich erreicht.

Die Klinik weist schon lange darauf hin, daß möglicherweise die Milz die Ursache bindegewebiger Veränderungen der Leber werden könnte. Ich erinnere nur an das allerdings umstrittene und sicher noch nicht klar genug festgestellte Bild der Bantischen Krankheit. Die Rolle der Milz ist ja absolut ungeklärt, sowohl physiologisch wie pathologisch. Ich will aber nur daran erinnern, daß ein Milztumor zu den häufigsten Begleiterscheinungen der Cirrhose gehört. Wichtig ist, daß bei Ausschaltung der Milz entweder durch Exstirpation, oder durch Ab-

leitung ihres Venenblutes in die Vena cava, wie dies Joannowics ausführte, die Tiere gegen Toluilendiaminvergiftungen sehr viel resistenter werden. Puglicse und Luzatti hatten das gleiche für Pyrocin nach Entmilzung konstatiert.

Es muß ferner betont werden, daß bei Lebercirrhose auch das Pankreas häufig verändert gefunden wird, und zwar ebenfalls im Sinne einer Sklerosierung des Pankreas.

d'Amato, der speziell seine Untersuchungen auf die übrigen Organe bei der Lebercirrhose richtete, berichtet ebenfalls über erhebliche Veränderungen des Pankreas, und ich selbst konnte bei wiederholten schweren Vergiftungen mit Phosphor und Alkohol bei Hunden, die eine ausgesprochene Cirrhose darboten, eine eigentümliche Pigmentierung des Pankreas allerdings auch des Duodenums und Dünndarms nachweisen, eine Pigmentierung, wie sie auch beim Menschen bekannt ist.

Ich erinnere weiter an die Mitteilung von Klippel und Lefas, d'Amato, Steinhaus, Lando.

Ferner muß hier der Nierenveränderung bei Lebercirrhose gedacht werden. Man hat in einem großen Teil der Fälle neben den interstitiellen Prozessen der Leber auch solche der Niere gefunden und bezieht dies allerdings wohl richtiger auf die Einwirkung desselben schädlichen Agens auf beide Organe. Wenig Berücksichtigung hat aber bis jetzt erfahren, daß bei hochgradigen Fällen von Lebercirrhose die Urinsekretion eine so minimale ist, was außerordentlich auffallen muß. Mit rein mechanischen Verhältnissen kann dies nicht allein zusammenhängen, da auch zu Zeiten geringerer Stauung keine Vermehrung des Urins eintritt.

Gegen Blutveränderungen, glaube ich, ist eine recht große Resistenz der Leber zu erwähnen, ich erinnere an die Leukämie und perniziöse Anämie. Cirrhosen entwickeln sich hierbei in der Regel nicht, trotzdem bei letzterer der Leber, wie die Eisenablagerung deutlich beweist, eine enorme Arbeitslast zugemutet wird. Ich kann Bleichröder nicht folgen, der die Cirrhose unter die Erkrankungen der hämatopoetischen Organe rechnen will, unbeschadet der ja sicher feststehenden hämatopoetischen Funktion der Leber gerade bei Leukämie, wie die Mitteilungen Schmidts, Meyers und Heinekes zeigen.

Am wichtigsten und am meisten der Aufklärung bedürftig erscheinen mir die Milz-Leberbeziehungen.

Resultate der Betrachtungen.

Damit verlasse ich die Betrachtungen, welche mir geeignet erschienen, einiges Licht auf die Genese der cirrhotischen Leberprozesse zu werfen, und es gilt, das Fazit aus ihnen zu ziehen.

Eines erscheint vornehmlich deutlich, das ist die Abhängigkeit der Bindegewebsentstehung infolge Nekrose oder sonstigen Unterganges von Parenchym. In allen Hauptabschnitten, die wir rückblickend kurz zusammenfaßten, konnten wir deutlich dieses Abhängigkeitsverhältnis feststellen. Heute hat sich ja auch allgemein die Ansicht durchgerungen, daß die Lebercirrhose ein primär parenchymatöser Prozeß ist. Es fragt

sich nur, in welchem Sinne der Untergang des Parenchyms für die Entwicklung bindegewebiger Strukturen notwendig ist, und ob auch nicht ohne sie eine solche auftreten kann. Man hat sich über den ersten Punkt vielfach Ansichten gebildet. Vor allem dürfte eine entzündliche Auffassung des Prozesses einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit für sich haben. Ackermann ging am weitesten in dieser Annahme und glaubte die Bindegewebswucherung als demarkierende Entzündung ansehen zu sollen. Wenn es sich wirklich um infarktähnliche Bildungen handelt, wie wir sie nach Unterbindung der Art. hepatica zum Teil auftreten sahen, so mag diese Ansicht ein gutes Teil Berechtigung haben und läßt sich ja durch die Ausbildung eines infiltrativen Leucocytenwalls in der Nähe dieser Nekrosebezirke gut stützen. Wenn der bindegewebige Prozeß dann einmal einen gewissen Grad von Selbständigkeit erlangt hat, so ist klar, daß er auch fortschreiten kann, und zwar sekundär durch Gefäßverschluß, der zu neuen Degenerationen Anlaß gibt. Wir haben dies ausführlich bei der Mitteilung von Janson erwähnt. Es mag dabei tatsächlich auch die Abschnürung von kleinsten Gallengängen und ihre Ruptur eine Rolle spielen, wie die Erfahrung der Cirrhosebildung nach Gallenstauung ebenfalls deutlich genug zeigt, die Eppinger ja sicher nachgewiesen hat. Nun pflegt besonders bei der menschlichen Cirrhose dieses Moment nicht gerade sehr ausgesprochen zu sein. Es fragt sich aber, ob wir die Erfahrungen an den infarktähnlichen Bildungen der Leber so ohne weiteres auf die anderen Degenerationen z. B. die toxischen des Parenchyms übertragen dürfen.

Es läßt sich nicht leugnen, daß bei den etwas akuter verlaufenden Degenerationen entzündliche Reizerscheinungen in vermehrtem Vorkommen von Leukocyten und Hyperämie jener Stellen wohl gefunden werden können. Dafür sprechen namentlich die Mitteilungen jener Autoren, die nach Aussetzen der parenchymschädigenden Wirkung von Intoxikationen eine Sklerosierung des Bindegewebes sahen, und quasi einen Stillstand des Prozesses (Fischler, Scagliosi). Freilich darf man diese Ergebnisse der Experimente ebensogut für die Auffassung verwerten, daß eine einfache Degeneration des Parenchyms an sich die bindegewebige Wucherung hervorruft und mit dem Aussetzen derselben die Wucherung sistiert.

Hier genauer einzudringen erscheint mir bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse gekünstelt. Es dürfte ein gewisser entzündlicher Reizzustand des umgebenden Gewebes bei der Annahme von abnormem Zerfall von Zellen, wie wir ihn ja sicher, z. B. bei Phosphorintoxikationen und akuter gelber Leberatrophie am Vorkommen der Amidosäuren im Harn nachweisen können, ganz selbstverständlich sein, eine eigentliche Entzündung aber fehlen. Ich glaube, daß wir nur berechtigt sind, die Tatsache des Parenchymzerfalls und der bindegewebigen Wucherung in ihrem Zusammenhang und Abhängigkeitsverhältnis zu registrieren. Ich glaube ferner, daß wir nicht berechtigt sind, Zirkulationsstörungen, die keine Degenerationserscheinungen veranlassen, als Ursache der periportalen Sklerose annehmen zu dürfen. Die sehr große

Unabhängigkeit des Organs gegen Veränderungen der Zirkulation habe ich ja ausführlich im ersten Abschnitt begründet. Auch eine Wucherung *ex vacuo* läßt sich nicht halten.

Was nun die Vorstellung eines besonderen Reizes gewisser Gifte auf das Leberbindegewebe angeht, so fragt man unwillkürlich, warum diese Substanzen wie z. B. der Phosphor, wie z. B. das Gift der akuten gelben Leberatrophie, wenn sie eine Wirkung auch auf das Bindegewebe haben, warum da nur das Leberbindegewebe angegriffen wird. Ein Unterschied des Stützgewebes in Organen kennen wir bislang noch nicht. Und namentlich dürfte hier die Überlegung, daß z. B. bei der Phosphorvergiftung auch andere Organe, so die Nieren, häufig degeneriert sind, und dort das Bindegewebe nicht gewuchert ist, dafür sprechen, daß nicht etwa das vermehrte Vorhandensein des Giftes in der Leber den bindegewebigen Reiz veranlaßt. Am Darm ist ja ferner auch Bindegewebe und doch finden wir dort keine Sklerosierungsprozesse des Bindegewebes unter der Wirkung der Intoxikation. Weiter liegt in dem ganz spezifischen Angriffspunkt der hepatotoxischen Sera mit ebenfalls nachfolgender Bindegewebswucherung ein Beweis besonderer Schärfe für die durch die Parenchymdegeneration ausgelöste Proliferation des bindegewebigen Stützgewebes. Endlich ist in dem Auftreten der Wucherung nur bei einem hohen Grad der funktionellen Parenchymstörung durch Fischler ein neuer Beweis in die Kette der Vorstellungen des Zusammenhangs zwischen Parenchymstörung und Bindegewebsproliferation gebracht worden. Was endlich das Auftreten des Bindegewebes im Anschluß an Gallenstauung anlangt, so ist klar genug ausgeführt worden, daß Nekrosen des Parenchyms auch hier die Vorläufer der bindegewebigen Wucherung sind. Für den Beweis eines Zusammenhangs der bindegewebigen Wucherung mit der Parenchymdegeneration erscheint mir ferner das zeitliche Verhältnis bei dem Entstehen der fibrösen Sklerose wichtig zu sein. Bei einem akuten Nekrotisierungsprozeß, der womöglich bald mit dem Tode endet, sahen wir niemals eine bindegewebige Reaktion auftreten, dagegen bei all denjenigen Prozessen, die subakut oder chronisch verliefen. Hierbei trat eine sehr erhebliche bindegewebige Proliferation ein, die um so ausgesprochener wurde, je mehr Parenchym zugrunde gegangen war. Wir sahen bei den Fällen von akuter gelber Leberatrophie, welche in Ausheilung übergingen, eine außerordentlich starke fibröse Sklerosierung, quasi Narben an Stelle der früheren Acini, was aus einigen Abbildungen nachweisbar war, die Gallengänge in der Peripherie des früheren Acinus noch in kranzförmiger Anordnung zeigten und so die Form des früheren Acinus deutlich machten. Daß hierbei die Bindegewebsstruktur sekundär durch Regenerationsvorgänge von seiten des Parenchyms sowohl wie der Gallengänge verändert werden kann, habe ich ausführlich zu beschreiben versucht. Überdies treten diese regenerativen Bestrebungen ja oft gleichzeitig mit den bindegewebigen Wucherungen auf, so daß schon dabei das Bindegewebe gelegentlich nicht mehr an den Stellen der primären Degeneration zu lagern kommt.

Jedenfalls dokumentiert gerade das besonders starke Wuchern des Bindegewebes an denjenigen Stellen des Parenchyms, welche der Nekrose verfallen, namentlich langsamer Nekrose verfallen, resp. an Stellen, wo Degenerationserscheinungen deutlich nachweisbar sind, daß ein inniger Zusammenhang dieser beiden Prozesse bestehen muß. Derselbe führt dazu, daß wir in einigen Fällen eine typische Anordnung des Bindegewebes je nach der Anordnung der Degeneration sehen können. Und damit komme ich auf die Frage, ob wir bei der Cirrhose in der perilobulären Anordnung des Bindegewebes einen spezifischen Prozeß, eine Krankheitsentität sehen sollen. Nun ist auffällig, in wie viel erheblicherem Maße gerade die Peripherie des Acinus so vielen schädlichen Einflüssen unterliegt. Es ist die Acinusperipherie ein Prädilektionsort für die Angriffe der allerverschiedensten Toxa. Eine Erklärung, warum dies der Fall ist, ist bis jetzt nicht möglich. Ich verweise hierbei nochmals auf Ackermanns Ansicht, der hier eine entzündliche Demarkierung als Ursache der Wucherung annehmen wollte. Wenn man dabei vergleicht, daß bei akuten Degenerationen des Leberparenchyms das Bindegewebe eine andere Anordnung hat, so drängt sich unwillkürlich die Meinung auf, daß wir bei der perilobulären Sklerose, der eigentlichen Cirrhose einen tatsächlich nur auf die periphersten Teile des Acinus beschränkten Degenerationsprozeß haben und daß die Anordnung der bindegewebigen Struktur nur hierdurch bedingt ist. Ich glaube, daß man einen prinzipiellen Unterschied zwischen dieser Sklerosierung in der Leber und Sklerosierungen anderer Art, die bei Nekrosen anderer Anordnung ebenfalls auftreten, nicht machen darf. Es wäre daher nochmals darauf zurückzukommen, warum die Peripherie des Acinus gerade bei der Cirrhose in besonderer Weise geschädigt ist. Wenn es mir erlaubt ist, hier eine Vermutung zu äußern, so möchte ich folgendes zu erwägen geben, und zwar gehe ich von den Beobachtungen bei den Regenerationsbestrebungen der Leber aus. Am meisten scheinen mir die Gallengänge dabei beteiligt, was an sich nicht verwunderlich ist, wenn man bedenkt, daß die Leber embryonal von den Gallengängen aus angelegt wird. Nun fragt es sich, wie wir eine normale Ersetzung zugrunde gegangener Parenchymteile — die doch sicher vorkommen muß — in der Leber annehmen sollen. Mitteilungen darüber sind mir nicht unter die Augen gekommen. Daß dabei aber die Gallengänge eine nicht unerhebliche Rolle spielen dürften, erscheint mir nach den Erfahrungen bei der pathologischen Regeneration durchaus möglich.

Nun haben ja die Versuche, z. B. von Brauer, gezeigt, daß eine Reihe von Substanzen, die als Leberschädlinge gelten, namentlich auch die Gallenepithelien angreifen. Er hat gefunden, daß die Tiere nach akuter Amyl- und Äthylalkoholvergiftung in ihrer Galle Eiweiß produzierten, und hat die Parallele mit dem Auftreten von Eiweiß im Harn, wie mir scheint mit Recht gezogen. Ferner konnte er die Abstoßung von Gallengangsepithelien unter diesen Umständen in Form von Gallengangszylindern nachweisen, ebenfalls eine Analogie zu ent-

sprechenden Veränderungen an der Niere. Bei akuter Phosphorvergiftung lassen sich die gleichen Verhältnisse in der Galle nachweisen, ebenso bei akuter Arsenvergiftung, wie die Versuche von Pilzecker beweisen. Wenn eine Regeneration der Leberzellen von Gallengängen normal ausgeht, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß bei Schädigung der Leber diese wichtige Funktion notleidet.

Eine dauernde Unterbrechung oder Störung der Regenerationsprozesse der Leberzellen von den Gallengängen aus, also an der Peripherie des Acinus, würde sehr wohl eine Erklärung für das Auftreten der acinusperipheren Sklerosen zulassen. Daß dabei stets auch eine Wucherung der Gallengänge auftritt, glaube ich nicht gegen diese Annahme verwerten zu sollen, wenn wir bedenken, daß unter der Wirkung von Giften eine gewisse Umwandlung der Leberzellen zu Gallengängen möglich ist, wie ich dies wahrscheinlich machen konnte. Auf die Art und Weise wäre es verständlich, warum gerade die Peripherie des Acinus bei allerlei Schädlichkeiten in so besonderer Weise betroffen wird, und ich stehe nicht an, hierin einen Erklärungsversuch dafür aufzustellen -- mit aller Reserve. Es scheinen mir diese Regenerationsprozesse nirgends betont zu sein.

Die andere Frage, ob jedesmal eine Parenchymstörung für das Zustandekommen der bindegewebigen Wucherung maßgebend ist, habe ich schon verneint. Gewisse primär interstitielle Prozesse, so die Ansiedlung von Tuberkelbazillen im Zwischengewebe, wie dies Störk mitteilte, oder von Gregarinen, wie dies von Zwardemaker beschrieben ist, könnten zweifellos zu sekundären Veränderungen des parenchymatösen Gewebes führen. Wichtig erscheint mir noch die Vorstellung, daß die Leber erheblich geschädigt sein muß, falls eine Sklerose auftreten soll. Damit schließt sich meines Erachtens der Beweis, daß wir für die interstitiellen Prozesse in hervorragendem Maße die parenchymatösen verantwortlich machen müssen, und es ergeben sich hieraus für klinische und therapeutische Bestrebungen wichtige Anhaltspunkte. So scheint mir hiermit eine Erklärung möglich, warum gelegentlich nach denselben Eingriffen einige Lebern cirrhotisch werden, andere aber nicht. Hier spielt die funktionelle Resistenz eine große Rolle und gibt uns erst eine rechte Vorstellung über die Möglichkeit starker Beanspruchung der Drüse durch Einwirkung der verschiedensten Schädlichkeiten.

Eine weitere Möglichkeit der Entstehung cirrhotischer Prozesse liegt ersichtlich in der Störung anderer Organe, so namentlich der Milz. Offenbar gibt es hier Schädigungen, wodurch die Korrelation der Organe gestört wird. Gerade in dieses Gebiet müßte experimentell viel größere Einsicht geschaffen werden.

Ob auch hier parenchymatöse Schädigungen die Hauptrolle spielen, werden diese Experimente vielleicht erweisen. Aber man darf sich hierauf nicht beschränken. Die Pankreas-Leberbeziehungen, die fermentativen Prozesse weiterhin bedürfen genauerer Klärung.

Sehr wichtig ist die Erkenntnis der möglichen cirrhoseerzeugenden Wirkung einer großen Reihe von körperfremden Toxinen. Unmittelbar

leuchtet daraus hervor, wie hauptsächlich bei Infektionen die Leber eine besondere Schädigung erfährt. Offenbar ist sie der Platz, an dem die energischste Bindung der Toxine — nicht ohne Schädigung der Parenchymzellen — vor sich geht.

Wichtig erscheinen auch die Beziehungen der Gallenwege zu den Bazillen der Coligruppe, wird doch damit vielleicht für gewisse Formen der biliären Cirrhose ein Verständnis angebahnt.

So sehen wir, wie enorm viele Schädigungen des Leberparenchyms zu seiner zeitweiligen oder dauernden Leistungsunfähigkeit führen können und damit zur Ausbildung einer Cirrhose.

Für die Therapie ergeben sich festere Grundlagen. Die Beseitigung der Alkoholica, die Aufhebung abnormer Zersetzungen im Magen-Darmkanal wird uns eindringlich klargelegt. Ferner aber die heutzutage etwas gar geringe Freudigkeit an der Therapie durch die Feststellung ausgedehnter Regenerationsmöglichkeiten angefacht.

Dort dürfte ein therapeutisches Einsetzen zur Förderung der Regenerationsbedingungen sehr wichtig sein. Ein Studium der regenerationsfördernden Einflüsse erscheint daher dringend nötig.

Mit diesen kurzen Hinweisen sei das interessante Kapitel verlassen, das uns sowohl in die allgemeine wie die speziellere Pathologie wichtige Einblicke gewährt hat.

IX. Funktion und funktionelle Erkrankungen der Hypophyse.

Von

L. Borchardt-Königsberg i. Pr.

Inhaltsübersicht.

Einleitung	295
I. Teil. Physiologie der Hypophysenfunktion	296
Anatomie und Histologie der Hypophyse	296
Die Injektion von Hypophysenpräparaten	300
Die Exstirpation der Hypophyse	303
Hypophyse und Stoffwechsel	304
Beziehungen der Hypophyse zu anderen Drüsen mit innerer Sekretion	305
II. Teil. Pathologie der Hypophysenfunktion	309
Die Akromegalie	311
Die „Insuffisance pluriglandulaire“	320
Die hypophysäre Fettsucht	323

Literatur.

1. Achard et Loeper, Gigantisme, acromégalie et diabète. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière.* 13. 1900. S. 398.
2. Alquier, L., Sur les modifications de l'hypophyse après l'extirpation de la thyroïde ou des surrénales chez le chien. *Journ. de Physiol. et de Path. génér.* 9. 1907. S. 492.
3. Arnold, Weitere Beiträge zur Akromegaliefrage. *Virch. Arch.* 135. 1894. S. 1.
4. Auerbach, Über eine Kombination von Akromegalie und Myxödem. *Wiener klin. Rundschau* 1907. S. 85.
- 4a. Axenfeld, Sehnervenatrophie und Menstruationsstörung. *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. V. B. S. 199.
5. Babinski, Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. *Rev. neurol.* 1900. S. 531.
6. Bartel, Über die hypoplastische Konstitution. *Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk.* Wien 14. V., 4. VI., 15. VI. 1908.
7. Benda, Über den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hypophysis cerebri. *Arch. f. Physiol.* 1900. S. 373.
8. — Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. *Berliner klin. Wochenschr.* 1900. S. 1205.
9. — Pathologische Anatomie der Hypophyse in Flatau, Jacobsohn, Minor, *Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems.* Berlin 1904. S. 1418.

10. Berger, Fall von Tumor der Hypophysengegend mit Sektionsbefund. *Zeitschr. f. klin. Med.* **54**. 1904. S. 448.
11. Biedl, *Wiener klin. Wochenschr.* 1897. S. 196.
12. — und Reiner, Studien über Hirnzirkulation und Hirnödem. 1. Mitteilung: Über das Vagusphänomen bei hohem Blutdruck. *Pflügers Arch.* **73**. 1898. S. 385.
13. Bircher, Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. *Ergebn. d. Path.* **1**, 1. 1896. S. 5—68.
14. Bleibtreu, Ein Fall von Akromegalie (Zerstörung der Hypophysis durch Blutung). *Münchener med. Wochenschr.* 1905. S. 2079.
15. Boinet, *Compt. rend. soc. biol.* 1895.
- 15a. de Bonis, Action des extraits d'hypophyse sur la pression arterielle etc. *Arch. intern. physiol.* **7**. 1908. S. 211.
16. Borchardt, L., Experimentelles über den Diabetes bei der Akromegalie. *Ref. Deutsche med. Wochenschr.* **34**. 1908. S. 946.
17. — Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. *Zeitschr. f. klin. Med.* **66**. 1908. S. 332.
18. Boyce and Beadles, Enlargement of the hypophysis cerebri in myxoedema etc. *Journ. of path. and bact.* **1**. 1893. S. 229.
19. Bramwell, Acromegaly in a giantness. *Brit. Med. Journ.* 1894. S. 21.
- 19a. Bregmann und Skinhaus, Zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophysis. *Virch. Arch.* **188**. 1907. S. 360.
20. Breton et Michaut, Deux cas d'acromégalie. *Gaz. des hôpitaux.* **73**. 1900. S. 142.
21. Buday und Jancsó, Ein Fall von pathologischem Riesenwuchs. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **60**. 1898. S. 385.
22. Burr, A case of Adiposis dolorosa with necropsy. *Journ. of nerv. and ment. dis.* 1900.
23. Cagnetto, Anatomische Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysentumoren. *Virch. Arch.* **176**. 1904. S. 115 und **187**. 1907. S. 197.
24. Caselli, *Studi anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della glandola pituitaria.* Reggio Emilia 1900.
25. Cerletti, Effets des injections de suc d'hypophyse sur l'accroissement somatique. *Arch. ital. de biol.* **47**. 1907. S. 123.
26. Cestan und Halberstadt, Epithelioma kystique de l'hypophyse. *Rev. neurol.* **1903**. S. 1180.
27. Cimatori, A., Sulla ipertrofia dell' ipofisi cerebrale negli animali stiroidati. *Lo Sperim.* **61**. 1907. Heft 1 und *Arch. ital. de biol.* **48**. 1908. Heft 13.
28. Claude, H., Syndromes d'hyperfonctionnement des glandes vasculaires sanguines chez des acromégaliques. *Compt. rend. soc. biol.* **59**. 1905. S. 362.
29. — et Gougerot, Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne (Insuffisance pluriglandulaire). *Compt. rend. soc. biol.* **63**. 1907. S. 785.
30. — et Schmiergeld, Les glandes à sécrétion interne dans l'épilepsie (Troisième note). L'hypophyse, les surrénales, les ovaires. *Compt. rend. soc. biol.* **65**. 1908. S. 196.
31. Claus et v. d. Stricht, Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie. *Ann. et Bull. de la soc. de méd. de Gand.* 1893.
32. Cleghorn, *Amer. Journ. of physiol.* **2**. 1899.
33. Comte, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. Thèse de Lausanne 1898.
- 33a. Conti et Curti, Effetti fisiologici degli estratti tiroidei ed ipofisari sul circolo. *Bull. scienc. med.* 1906. H. 11.
34. de Coulon, Über Thyreoidea und Hypophysis der Kretinen, sowie über Thyreoideareste bei Struma nodosa. *Virch. Arch.* **147**. 1896/97. S. 53.
35. Cramer, Note on the action of pituitary extracts upon the enucleated frogs eye. *Quarterly Journ. of exp. physiol.* **1**. 1908. S. 189.

36. Cyon, Die Verrichtung der Hypophysis. I. Mitteil. Pflügers Arch. **71**. 1898. S. 431.
37. — Die physiologischen Herzgifte. Pflügers Arch. **73**. 1898. S. 42, 339, 483.
38. — Traitement de l'acromégalie par l'hypophysine. Presse méd. 1898. S. 150.
39. — Die physiologische Verrichtung der Hypophyse. Pflügers Arch. **81**. 1900. S. 267—327.
40. — Zur Physiologie der Hypophysis. Pflügers Arch. **87**. 1901. S. 565.
41. Dallemagne, Trois cas d'acromégalie. Arch. de méd. exp. **7**. 1895. S. 589.
42. Dalton, A case of acromegaly with diabetes. Transact. of the path. Soc. of London. **48**. 1897. S. 166.
43. Dana, On acromegaly and gigantisme. Journ. of nerv. and ment. dis. 1893. S. 725 und 1894. S. 141.
44. Dercum and Carthey, Autopsy in a case of adiposis dolorosa. Amer. Journ. of med. soc. **124**. 1902. S. 994.
45. Doebbelin, Pseudoakromegalie und Akromegalie. Diss. Königsberg 1895.
46. Dolega, Ein Fall von Kretinismus. Zieglers Beitr. **9**. 1891.
47. Dostojewsky, Über den Bau des Vorderlappens des Hirnanhangs. Arch. f. mikr. Anat. **26**. 1886. S. 592.
48. Duchesneau, Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie. Thèse de Lyon 1891.
49. Eiselsberg und Frankl-Hochwart.
- 49a. — — Operative Behandlung der Tumoren der Hypophysisgegend. Neurol. Zentralbl. 1907. Nr. 21.
50. — — Hypophysisoperation bei Degeneratio adiposo-genitalis. Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 1115.
51. Eisenlohr, Zur Kasuistik der Tumoren der Hypophysis. Virch. Arch. **68**. 1876. S. 461.
52. Erb, Akromegalie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **42**. 1888. S. 295.
53. Erdheim, Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome. Wiener Sitzungsber. **113**, 3. 1904. S. 537.
- 53a. Erdheim und Stumme, Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. 37. Chir.-Kongreß Berlin 1908.
- 53b. Etienne und Parisot, Action cardiovasculaire des injections répétées d'extraits d'hypophyse. Arch. méd. exp. **20**. 1908. H. 4.
54. Fichera, Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. Arch. ital. de biol. **43**. 1905. S. 405.
55. Filipello, G. R., Sopra un caso di acromegalia. Annali di frenatria. **12**. 1902. S. 57.
56. Finzi, Bull. di scienze med. della scuola med. di Bologna 1897.
57. Flemming, A case of acromegaly. Clin. soc. transact. **23**. 1890. S. 253.
58. Flesch, Tagblatt der 57. Naturforscherversammlung Magdeburg 1884. S. 195.
59. Fränkel, Stadelmann und Benda, Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 513.
60. Franke, Therap. Monatsh. 1896. S. 35.
61. Frankl-Hochwart, Diskussion über Bergers Fall. Verein f. Psych. u. Neurol. 10. Mai 1904.
62. Fratnich, Fall von Akromegalie. Allg. Wiener med. Ztg. 1892. S. 405.
63. Freund, Über Akromegalie. Volkmanns klin. Vorträge 1889. Nr. 329/330.
64. Friedmann, Noch einige Erfahrungen über Exstirpation der Hypophysis cerebri und über Transplantation von Carcinom und Thyreoidea auf die Hypophysis. Berliner klin. Wochenschr. **39**. 1902. S. 436.
65. — und Maas, Über Exstirpation der Hypophysis cerebri. Berliner klin. Wochenschr. **37**. 1900. S. 1213—1215.
66. Fritsche und Klebs, Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses. Leipzig 1884.
67. Fröhlich, Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wiener klin. Rundschau 1901. Nr. 47.
68. Fuchs, Zur Frühdiagnose der Hypophysistumoren. Wiener klin. Wochenschr. 1903. S. 151.

69. Furnivall, On a case of acromegaly etc. *Transact. of the path. soc. of London.* **49.** 1898. S. 204.
70. Gaglio, Recherches sur la fonction de l'hypophyse de cerveau chez les grenouilles. *Arch. ital. de biol.* **38.** 1902. S. 117.
71. Garnier, M., et Thaon, P., Action de l'hypophyse sur la pression artérielle et le rythme cardiaque. *Compt. rend. soc. biol.* **60.** 1906. S. 285.
72. — — Recherches sur l'ablation de l'hypophyse. *Compt. rend. soc. biol.* **62.** 1907. S. 659—661.
- 72a. Gautrelet, Choline dans l'organisme. *Compt. rend. soc. biol.* **65.** 1908. S. 448.
73. Gauthier, Un cas d'acromégalie. *Le Progrès méd.* 1890. S. 409 u. 1892. S. 4.
74. Gemelli, Les processus de la sécrétion de l'hypophyse des mammifères. *Arch. ital. de biol.* **47.** 1907. S. 185.
75. Gentes, L'hypophyse des vertébrés. *Compt. rend. soc. biol.* **63.** 1907. S. 120.
76. Giordani, Sur le diagnostic des tumeurs de l'hypophyse par la radiographie. Thèse de Paris 1906.
77. Gläser, Untersuchungen über Cholesteatome und ihre Ergebnisse für die Lehre von der Entstehung der Geschwülste. *Virch. Arch.* **122.** 1890. S. 389.
78. Gley, *Compt. rend. soc. biol.* 1891. S. 509.
79. Gubian, *Bull. du dispensaire du Lyon* 1891. Nr. 16—18.
80. Gubler, Über einen Fall von akuter maligner Akromegalie. *Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte.* **30.** 1900.
81. Guerrini, G., Funktion der Hypophysis. *Lo Sperimentale* 1904.
82. — Sur la fonction de l'hypophyse. *Arch. ital. de biol.* **43.** 1905. S. 1.
83. Guinon, Un cas d'acromégalie à début récent. *Nouv. Iconogr. de la Salp.* **3.** 1890. S. 161.
84. Hallion et Alquier, Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse. *Compt. rend. soc. biol.* **65.** 1908. S. 5.
85. Hansemann, Über Akromegalie. *Berliner klin. Wochenschr.* **34.** 1897. S. 417.
86. Herring, The action of pituitary extracts on the heart and circulation of the frog. *Journ. of physiol.* **31.** 1904. S. 429—437.
87. Herzog, Neurologische Kasuistik. Mitteilung 2: Ein Fall von Akromegalie. *Deutsche med. Wochenschr.* 1894. S. 316.
88. Hinsdale, Acromegaly. *Amer. med.* **4.** 1898.
89. Hippel, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysistumoren. *Virch. Arch.* **126.** 1891. S. 124.
90. Hochenegg, Geheilte Fall von Hypophysentumor. **37. Kongreß d. deutsch. Gesellsch. f. Chir.** 1908.
91. Hofmeister, Zur Physiologie der Schilddrüse. *Fortschr. d. Med.* 1892.
92. Holsti, Ein Fall von Akromegalie. *Zeitschr. f. klin. Med.* **20.** 1892. S. 298.
93. Horsley, Abstract of Brown lectures. III. Functional nervous disorders due to loss of thyroid gland and pituitary body. *Lancet.* **1.** 1886. S. 5.
94. Howell, *Journ. of exp. med.* **3.** 1898. S. 2.
95. Hutchinson, Three cases of acromegaly. *Arch. surg. London* 1890. S. 296
96. Ingermann, Zur Kasuistik der Hypophysistumoren. *Diss. Bern* 1889.
97. Johnston and Monro, Case of acromegaly. *Glasgow med. Journ.* **50.** 1898. S. 112.
98. Klebs, *Allgem. Pathologie II.* Jena 1897. S. 559.
99. Kreidl, *Wiener klin. Wochenschr.* 1897. S. 196.
100. Krückmann, Adipositas universalis bei zwei Geschwistern. *Verein für wissenschaftliche Heilkunde, Königsberg,* 20. Jan. 1908. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908. S. 574.
101. Kuh, Treatment of acromegaly with pituitary bodies. *Journ. of the Amer. Assoc.* 1902.
102. Labadie-Lagrave et Degny, Associations morbides de l'acromégalie. *Arch. gén. de méd. N. S.* **1.** 1899. S. 129.
103. Lanceraux, Des trophonévroses des extrémités etc. *Semaine méd.* **15.** 1895. S.

104. Lanz, Zur Schilddrüsentherapie des Kropfes. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1895. Nr. 2.
105. Launois, Recherches sur la glande hypophysaire de l'homme. Thèse de Paris 1904.
106. — Loeper et Esmonet, La sécrétion graisseuse de l'hypophyse. Compt. rend. soc. biol. 56. 1904. S. 575.
107. — et Roy, Glycosurie et hypophyse. Compt. rend. soc. biol. 55. 1903. S. 382—384.
108. — — Gigantisme et acromégalie. Nouv. Icon. de la Salpêtrière. 16. 1903. S. 163.
109. Leonhardt, Experimentelle Untersuchung über die Bedeutung der Schilddrüse für das Wachstum im Organismus. Virch. Arch. 149. 1897. S. 341.
110. Levy, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Diss. Berlin 1890.
- 110a. Lewin, Physiologie und Pathologie der Hypophysis. Diss. Berlin 1906.
111. Lewis, Hyperplasia of the chromophile cells of the hypophysis as the cause of acromegaly. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. 16. 1905. S. 157.
112. Linsmayer, Ein Fall von Akromegalie. Wiener klin. Wochenschr. 7. 1894. S. 294.
113. Litthauer, Ein Fall von Akromegalie. Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 1282.
114. Livon, Corps pituitaire et tension sanguine. Compt. rend. soc. biol. 51. 1899. S. 170.
115. — Inexcitabilité de l'hypophyse. Compt. rend. soc. biol. 65. 1908. S. 177.
116. Loeb, Beitrag zur Lehre vom Diabetes mellitus. Zentralbl. f. inn. Med. 1898. Nr. 35.
- 116a. Loewenstein, Die Entwicklung der Hypophysisadenome. Virch. Arch. 188. 1907. S. 44.
117. Lo Monaco e v. Rynberk, Sulla funzione dell' ipofisi cerebrale. Atti accad. dei Lincei. 10. 1901. S. 117, 212 u. 265.
118. Lothringer, Untersuchung an der Hypophysis einiger Säugetiere und des Menschen. Arch. f. mikr. Anat. 28. 1886. S. 257.
- 118a. Lucien und Parisot, Variations pondérales de l'hypophyse consécutivement à la thyroïdectomie. Compt. rend. soc. biol. 65. 1908. S. 771.
119. Madelung, Über Verletzungen der Hypophysis. Arch. f. klin. Chir. 73. 1904. S. 1066.
120. Magnus and Schäfer, The action of pituitary extracts upon the kidney. Journ. of physiol. 27. 1901/02. S. IX.
121. Mairet et Bose, Recherches sur les effets de la glande pituitaire administrée aux animaux, à l'homme sain et à l'épileptique. Compt. rend. soc. biol. 48. 1896. S. 348.
122. Malcolm, On the influence of pituitary gland substance on metabolism. Journ. of physiol. 30. 1904. S. 270.
123. Marengi, Sulla asportazione delle capsule surrenali in alcuni mammiferi. Lo Sperimentale. 57. 1903.
124. Marie, Sur deux cas d'acromégalie, hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. Rev. de méd. 1886. S. 298.
125. — L'acromégalie. Nouv. Icon. de la Salpêtrière. 1. 1888. S. 173.
126. — L'acromégalie. Nouv. Icon. de la Salpêtrière. 2. 1889. S. 45.
127. — L'acromégalie. Progrès méd. 1889.
128. — Acromégalie. Brain. 12. 1890, Juli. S. 59—81.
129. Marinesco, De la destruction de la glande pituitaire chez le chat. Compt. rend. soc. biol. 44. 1892. S. 509.
130. — Trois cas d'acromégalie traités par des tablettes de corps pituitaire. Semaine méd. 1895. S. 484.
131. Mendel, Obduktionsbefund eines Falles von Akromegalie. Berliner klin. Wochenschr. 1900. S. 1031.
- 131a. Merrill, Adrenalindiurese und Hypophysisextraktwirkung. Journ. of amer. assoc. 1908. Nr. 22.

132. Minerbi und Alessandri, Über Akromegalie und Adams-Stokessches Symptom (Pulsus rarus permanens). Akad. f. Med. u. Naturwissensch. zu Ferrara. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1668.
133. Mohr, Hypertrophie (markschwammige Entartung?) der Hypophysis cerebri. Schmidts Jahrb. **30**. 1841. S. 335.
134. Moraczewski, Stoffwechsel bei Akromegalie etc. Zeitschr. f. klin. Med. **43**. 1901. S. 336.
135. Mossé, Note sur deux cas d'acromégalie. Compt. rend. soc. biol. 1895. S. 686.
136. Nazari, Contributo allo studio anatomo-patologico delle cisti dell' ipofisi cerebrale e dell' infantilismo. Policlinico 1906.
137. Oliver and Schäfer, On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. Journ. of physiol. **18**. 1895. S. 277.
138. Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 5. Aufl. Berlin 1908.
139. Oswald, Die Chemie und Physiologie des Kropfes. Virch. Arch. **169**. 1902. S. 444—479.
- 139a. Pal, Gefäßwirkung des Hypophysenextrakts. Wiener med. Wochenschr. 1909. Nr. 3.
140. Patta, A., Kritischer und experimenteller Beitrag zur Wirkung von Organextrakten auf den Kreislauf. Arch. ital. de biol. **48**. 1908. S. 190.
141. Paulesco, N. C., Recherches sur la physiologie de l'hypophyse du cerveau. L'hypophysectomie et ses effets. Journ. de Physiol. **9**. 1907. S. 441.
142. Péchadre, Un cas d'acromégalie. Rev. de méd. 1890. S. 175.
143. Pechkranz, Zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Neurol. Zentralbl. **18**. 1899. S. 203 u. 254.
144. Petré, Über das gleichzeitige Vorkommen von Akromegalie und Syringomyelie. Virch. Arch. **190**. 1907. S. 1.
145. Pineles, Die Beziehungen der Akromegalie zum Myxödem und zu anderen Blutdrüsenkrankungen. Volkmanns Vortr. **242**. N. F. 1899. S. 1421—1450.
146. Pirrone, Sulla fina struttura e sui fenomeni di secrezione dell' ipofisi. Arch. di Fisiol. **2**. 1905. S. 60.
147. Pisenti und Viola, Beitrag zur normalen und pathologischen Hystologie der Hypophysis etc. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **28**. 1890. S. 450 u. 481.
148. Plavec, Beitrag zur Erklärung der ophthalmoplegischen Migräne. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **32**. 1907. S. 183.
149. Ponfick, Myxödem und Hypophysis. Zeitschr. f. klin. Med. **38**. 1899. S. 1.
150. Putnam, Case of Myxoedema and Acromegaly, treated with benefit by sheeps thyroids. Amer. Journ. of the med. sciences 1893. S. 125.
151. Rath, Ein Beitrag z. Kasuistik d. Hypophysentumoren. Diss. Göttingen 1883.
152. Recklinghausen, Über die Akromegalie. Virch. Arch. **119**. 1890. S. 36.
153. Rénon et Delille, Sur les effets des extraits d'hypophyse etc. Compt. rend. soc. biol. **64**. 1908. S. 1037 und **65**. 1908. S. 499.
154. Rogowitsch, Veränderungen der Hypophysis nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beitr. **4**. 1889.
155. Rumpel, Fall von myxödemartiger Erkrankung bei Hodenatrophie. Neurol. Zentralbl. **15**. 1896. S. 428.
156. Ruttle, A case of acromegaly. Brit. med. Journ. **1**. 1891. S. 697.
157. Salmon, L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. Rev. de méd. **25**, 3. 1905. S. 220.
158. — Sur l'origine du sommeil. Rev. de méd. **26**. 1906. S. 368.
159. Salomon, Gaswechsel bei Morbus Basedow und Akromegalie. Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 635.
- 159a. Salvioli und Carraro, Sulla fisiologia dell' ipofisi. Arch. p. l. scienze med. **31**. 1907. Nr. 3 und Arch. ital. de biol. **49**. 1908. S. 1.
160. Scaffidi, V., Über den feineren Bau und die Funktion der Hypophysis des Menschen. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. **64**. 1904. S. 235.
161. Schäfer and Herring, The action of pituitary extracts upon the kidney. Proc. R. Soc. London. **77**. 1906. S. 571.

162. Schäfer and Vincent, On the action of the extract of pituitary injected intravenously. *Journ. of physiol.* **24.** 1899. S. XIX.
163. — — The physiological effects of extracts of the pituitary body. *Journ. of physiol.* **25.** 1899. S. 87.
164. Schiff, Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysen- und Thyreoideapräparate. *Zeitschr. f. klin. Med.* **32.** Suppl. 1897. S. 284—290.
165. Schloffer, Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. *Wiener klin. Wochenschr.* 1907. S. 621.
166. Schönemann, Hypophysis und Thyroidea. *Virch. Arch.* **129.** 1892. S. 310.
167. Schultze, Fall von Akromegalie. *Niederh. Gesellsch. f. Natur- u. Heilk. Ref. Deutsche med. Wochenschr.* 1904. S. 1191.
168. Schwarz, Alcune considerazioni a proposito delle conseguenze della completa tireoidectomia. *Lo sperimentale* 1891.
169. Selke, Über ein epitheliales Papillom des Gehirns. *Diss. Königsberg* 1891.
170. Silvestrini, R., Sull' azione dell' estratto acquoso del lobo posteriore dell' ipofisi sulla pressione sanguinea e sul cuore. *Rivista critica di clin. med.* 1905. Nr. 28.
171. Soca, Sur un cas de sommeil prolongé pendant sept mois par tumeur de l'hypophyse. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière.* **13.** 1900. S. 101.
172. Souza-Leite, De l'acromégalie. *Thèse de Paris* 1890.
173. Squance, Case of acromegaly. *Brit. med. Journ.* 1893. S. 993.
174. Stadelmann, Zur Lehre von der Akromegalie. *Zeitschr. f. klin. Med.* **55.** 1904. S. 44.
175. State, La forme douloureuse de l'acromégalie. *Thèse de Paris* 1900.
176. Sternberg, Akromegalie. *Nothnagels Handb.* 1897.
177. Stieda, Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. *Ziegl. Beitr.* 1890.
178. Stolper, Diskussion zu Madelungs Vortrag. **33.** *Chir.-Kong. Berlin* 1904. S. 107.
179. St. Rémy, Contribution à l'histologie de l'hypophyse. *Arch. de biol.* **12.** 1892. S. 426.
180. Strümpell, Akromegalie und Diabetes. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* **11.** 1897.
- 180a. Stumme, Akromegalie und Hypophyse. *Arch. f. klin. Chir.* **87.** 1908. Nr. 2.
181. Szymonowicz, Die Funktion der Nebenniere. *Pfügers Arch.* **64.** 1896. S. 97.
182. Tamburini, C. f. *Nervenheilk. u. Psych.* 1894.
- 182a. Tandler und Groß, Untersuchungen an Skopzen. *Wiener klin. Wochenschrift* 1908. S. 277.
183. Thaon, Contribution à l'étude des glandes à sécrétion interne: L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies. *Thèse de Paris* 1907.
184. Thom, Untersuchung über die normale und pathologische Hypophysis cerebri des Menschen. *Arch. f. mikr. Anat.* **57.** 1901. S. 632.
185. Thompson and Johnson, Note on the effect of pituitary feeding. *Journ. of physiol.* **33.** 1905. S. 189.
186. Urechia, Action de l'extrait hypophysaire en injections intrapéritonéales. *Compt. rend. soc. biol.* **65.** 1908. S. 278.
187. Uthoff, Ein Beitrag zu den Störungen bei Zwergwuchs und Riesenwuchs, resp. Akromegalie. *Berliner klin. Wochenschr.* **34.** 1897. S. 461.
188. Vassale et Sacchi, Sulla distruzione della glandola pituitaria. *Riv. sperim. di fren. e di med. leg.* **18.** 1892 und **20.** 1894.
189. Verstraeten, L'acromégalie. *Rev. de Méd.* 1889. S. 377 u. 493.
190. Virchow, Die Geschwülste. *Berlin* 1863. **3.** S. 84.
191. Wadsworth, A case of myxoedema with atrophy of the optic nerves. *Boston Med. and Surg. J.* 1885.
192. Warda, Über Akromegalie. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* **19.** 1901. S. 358.

193. Wersiloff, Ein Fall von Akromegalie. *Gesellsch. d. Neurol. u. Irrenärzte zu Moskau* 6. X. 1900. *Ref. Neurol. Zentralbl.* 21. 1902. S. 35.
194. Widal, Roy et Froin, Un cas d'acromégalie sans hypertrophie etc. *Rev. de Méd.* 26. 1906. S. 313.
195. Wittern, Ein Fall von Akromegalie. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* 14. 1899. S. 181.
196. Wolf, Zur Histologie der Hypophysis des normalen und paralytischen Gehirns. *Physik. med. Gesellsch. Würzburg* 1898. S. 223 u. Würzburg, Diss. 1897.
197. Zak, Über Hypophysistumoren. *Wiener klin. Rundschau* 1904. S. 165.
198. Zöllner, Tumor der Schädelbasis. *Arch. f. Psych.* 44. 1908. Heft 2.

Als im Jahre 1896 auf Lubarschs Veranlassung in den Ergebnissen der Pathologie einige Aufsätze über die funktionellen Erkrankungen der Blutgefäßdrüsen oder Stoffwechselregulierungsorgane (wie sie Lubarsch taufte) erschien, da wurde der Hypophyse überhaupt noch nicht Erwähnung getan; denn von funktionellen Erkrankungen der Hypophyse wußte man damals noch nichts. Und selbst für die wichtigeren Blutgefäßdrüsen war eine solche Anschauungsweise noch so neu, daß Bircher seinen Aufsatz über „Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache“ mit den Worten beginnen konnte: „Die Schilddrüse erfreute sich bis vor nicht zu langer Zeit einer idyllischen Ruhe“.

Seitdem haben unsere Kenntnisse über die Organe mit innerer Sekretion eine zunehmende Vertiefung erfahren. Sowohl auf experimentellem wie auf klinischem Gebiet sind neue Gesichtspunkte gefunden worden; und es konnte hauptsächlich das eine mit Sicherheit festgestellt werden, daß den Blutgefäßdrüsen eine wichtige Rolle im Stoffhaushalt zukommt, deren Natur allerdings noch vielfach ungeklärt ist.

Während über die funktionelle Bedeutung des Pankreas, der Schilddrüse und der Nebennieren ein großes Material vorliegt, sind über die Hypophyse bisher nur wenig sichere Tatsachen bekannt. Aber gerade diejenigen Krankheiten, die man mit Funktionsstörungen der Hypophyse in Zusammenhang bringt, sind symptomatologisch so interessant und seltsam, daß ihr Studium der Ausgangspunkt einer großen Reihe wertvoller physiologischer und pathologischer Arbeiten wurde, die uns nun zwar mancherlei interessante experimentelle Tatsachen, aber doch noch immer recht wenig für die klinische Beurteilung brauchbare Fakta geliefert haben.

Die Funktion der Hypophyse ist aufs engste mit der einiger anderer ähnlich gebauter Blutgefäßdrüsen verknüpft, und es wird deshalb wiederholt notwendig sein, auf die Beziehungen der Hypophyse zu diesen Organen zurückzukommen.

Wir wissen heute, daß sich sämtliche Blutgefäßdrüsen derart gegenseitig beeinflussen, daß es mitunter schwierig oder unmöglich ist, funktionelle Erkrankungen nur auf eines dieser Organe zu beziehen. Trotzdem ist es bisher — wohl hauptsächlich wegen der räumlichen Entfernung der Blutgefäßdrüsen voneinander — nicht üblich, solche Krankheiten

als Systemerkrankungen anzusehen, und wir sind im allgemeinen gewohnt, nur eine dieser Drüsen als primären Krankheitsherd zu betrachten.

Bei der Hypophyse ist eine Mitbeteiligung anderer Drüsen mit innerer Sekretion besonders häufig; und diese Verhältnisse erschweren die genaue Kenntnis der funktionellen Störungen der Hypophyse um so mehr, als es den Veränderungen der Stoffwechselfrüsen zumeist nur schwer oder gar nicht anzusehen ist, ob sie hyperfunktioneller oder regressiver Natur sind. Besonders auf diesem Umstande beruht es, daß unsere Erkenntnis der Hypophysenerkrankungen so langsam fortschreitet.

I. Teil. Physiologie der Hypophysenfunktion.

Anatomie und Histologie der Hypophyse.

Entsprechend ihrem anatomischen Bau entsteht die Hypophyse aus zwei verschiedenen Anlagen. Der Vorderlappen ist — wie die Thyreoidea — ein Produkt des äußeren Keimblattes und entwickelt sich aus der Mundbucht. Hier bildet sich beim Menschen von der vierten Woche ab als taschenförmige Ausstülpung die Rathkesche Tasche, die der Basis des Zwischenhirns entgegengewächst. Diese schnürt sich ab und bildet dann das Hypophysensäckchen, das mit der Mundhöhle noch eine Zeit lang durch einen schmalen Gang in Verbindung bleibt.

Dem Hypophysensäckchen wächst als Ausstülpung des Zwischenhirns der Trichter entgegen, der später zum Hinterlappen der Hypophyse sich gestaltet.

Das Hypophysensäckchen treibt nun von seiner Oberfläche aus zwischen das gefäßreiche umgebende Gewebe eine größere Anzahl hohler, mit Cylinderepithel ausgekleideter Schläuche, die Hypophysenschläuche, die später die Hauptmasse des drüsigen Vorderlappens ausmachen, während im hinteren Teile, nach dem Hinterlappen zu, Reste der ursprünglichen Hypophysenhöhle in Form einiger größerer und kleinerer Hohlräume erhalten bleiben. Die Zellschläuche füllen sich bald mit einem homogenen Kolloid an.

Die Hypophyse des erwachsenen Menschen besteht demnach aus einem vorderen bohnenförmigen größeren Lappen (Vorderlappen) von drüsigem Bau und dem kleineren Hinterlappen oder Infundibularteil, die beide in eine gemeinsame fibröse Kapsel eingeschlossen sind. Der Vorderlappen erhält seine Blutversorgung durch direkte Ästchen der Carotis interna, der Hinterlappen von der Pia mater des Infundibulum. Die Venen münden in den Sinus circularis, der die Hypophyse umkreist.

Die beiden Lappen der Hypophyse sind histologisch und funktionell grundverschieden. Für das histologische Studium hat die Untersuchung des drüsigen Teils, das ist des Vorderlappens, eine große Reihe interessanter Einzelheiten ergeben, während das Studium des Hinterlappens schon deshalb vernachlässigt werden konnte, weil funktionelle Erkrankungen, die mit dem Hinterlappen in Beziehung stehen, nicht bekannt sind. Dagegen hat die experimentelle Physiologie bei Einspritzung von Hypophysenextrakt einige Tatsachen festgestellt, die eine funktionelle Bedeutung des Hinterlappens außer Frage stellen.

Der Hinterlappen der Hypophyse enthält keine drüsigen Elemente und wir wissen bisher noch nicht, ob die in ihm wirksamen Substanzen ihm von einer anderen Stelle, vielleicht dem Vorderlappen, zugeführt, oder ob sie in ihm selbst gebildet werden. Die anatomische Untersuchung des Hinterlappens hat keine Momente ergeben, die das Verständnis dieser Frage anbahnten. Da auch die funktionellen Erkrankungen der Hypophyse unseres Wissens zum Hinterlappen keine wesentlichen Beziehungen haben, so soll dessen genauere Anatomie hier nicht abgehandelt werden.

Die feinere Histologie des Vorderlappens der Hypophyse ist durch zahlreiche Arbeiten der letzten 25 Jahre klargelegt worden. Im Jahre 1884 entdeckten Flesch und Dostojewsky gleichzeitig, daß die Drüsenzellen des Vorderlappens nicht gleichartige Gebilde sind, sondern daß man im wesentlichen zwei Zellarten unterscheiden kann: chromophile und chromophobe Zellen. Dostojewsky schreibt über diese Drüsenzellen: „Die einen sind grobkörnig, messen 0,015—0,025 mm und besitzen eine dunkle Farbe, die andern sind viel kleiner, vollkommen homogen und hell. Die körnigen Zellen färben sich mit Eosin tiefrosa, die Zellen der zweiten Art nehmen an dieser Färbung fast gar keinen Anteil.“

Die Unterscheidung in chromophile und chromophobe Zellen ist von den späteren Autoren beibehalten worden. Die chromophoben hat Flesch auch als Hauptzellen bezeichnet, weil sie mit den Hauptzellen der Labdrüsen des Magens einige Ähnlichkeit haben.

Schönemann hat dann gezeigt, daß es zwei verschiedene Formen chromophiler Zellen gibt: eosinophile oder acidophile, deren Protoplasmaleib mit groben Körnern vollgepfropft ist, die sich mit Eosin oder Fuchsin intensiv färben; und basophile, amphophile oder cyanophile, deren Körner basische Farbstoffe aufnehmen.

Wir unterscheiden demnach jetzt drei Arten von Drüsenzellen: eosinophile, basophile und chromophobe. Diese Zellen sind in den Drüsenschläuchen ganz unregelmäßig verteilt, derart, daß sämtliche Drüsenschläuche alle drei Arten von Zellen enthalten. Nur im Zentrum der Drüse ist die Zahl der basophilen Zellen besonders groß und diese nehmen mitunter ganze Drüsenschläuche allein ein (Benda). Da aber die basophilen Zellen nur sehr undeutliche Zellgrenzen besitzen, so gewinnt man bei Schnitten aus dem Zentrum der Drüse den Eindruck, als ob an einigen Stellen Kernhaufen oder Riesenzellen vorhanden wären. Rogowitsch beschrieb zuerst solche Kernhaufen, die er im Zentrum, in dem unter der Hypophysenhöhle gelegenen „dreieckigen Raum“, regelmäßig sah und mit den Zellinseln im Pankreas verglich.

Über diese Kernhaufen ist viel diskutiert worden, und sicher sind von späteren Autoren verschiedene Gebilde unter diesem Namen beschrieben worden. Die Angabe, daß sie sich regelmäßig in dem dreieckigen Raum finden, ist von keinem Autor bestätigt worden. Ob es sich um Riesenzellen oder um basophile Zellen mit sehr undeutlichen Zellkonturen handelt, ist noch nicht entschieden. Jedenfalls sind die Kernhaufen nicht, wie Rogowitsch und Thom meinten, als besondere Zellform anzusehen. Vermutlich bilden auch die chromophoben, nicht aber die eosinophilen Zellen, solche Kernhaufen (Stieda, Benda).

Was die Bedeutung der Hypophysenzellen anlangt, so nahm man früher an, daß die verschiedenen Zellformen sich gemeinsam an der Bildung des Hypophysensekrets beteiligen. Aber St. Rémy beobachtete zuerst einen Übergang der Zellformen ineinander.

Diese Auffassung ist dann von den meisten neueren Autoren akzeptiert worden; doch herrschen über die Art der Sekretbildung noch mancherlei Meinungsdivergenzen.

Benda nimmt auf Grund eingehender Untersuchungen den folgenden Entwicklungsgang an: „In den kleinen chromophoben Zellen treten die acidophilen Granula zuerst vereinzelt auf. Durch ihre Ansammlung bilden sich diese Elemente in die chromophilen Zellen um, indem zunächst kleinere Zellen, die zwischen den Körnern noch basophile Substanzportionen erkennen lassen, die Übergangsform bilden. Ebenso erkennt man aber, daß die acidophilen Zellen alle Übergänge zu den großen feingekörnten Zellen zeigen. Zuerst treten hellere Inseln auf, die bei meinen Färbungen keineswegs Vakuolen, sondern Haufen der feinen amphophilen Körnung darstellen. Später werden die acidophilen Körner immer spärlicher und sind nur vereinzelt innerhalb des feingekörnten Zelleibes verstreut.“

Thom stellt folgende Hypothese auf: Die stark chromophilen Zellen der Hypophyse erzeugen ein chromophiles Sekret in Form sehr feiner Granula. Die Zellgrenzen werden undeutlich, der Kern rückt zur Peripherie, hier treten die Granula aus und mischen sich mit einem von den chromophoben Elementen gelieferten unfärbbaren Sekretstoffe.

Pirrone sieht in den chromophilen und chromophoben Zellen wieder nur Drüsenepithelien in verschiedenen Funktionsphasen.

Die Untersuchungen Scaffidis führten insofern zu Resultaten, die mit denen Thoms übereinstimmten, als Scaffidi zwei Typen sekretorischer Zellen unterscheidet, die die Eigenschaft haben, je eine bestimmte Substanz zu liefern, so daß das Sekret der Drüse als Gemisch beider Sekretionsprozesse anzusehen ist. Die übrigen voneinander verschiedenen Zellformen sieht er als verschiedene Funktionsphasen dieser zwei Zelltypen an. Die Sekrete beider Zellarten, von denen das eine sauer, das andere alkalisch reagiert, bilden zusammen das Sekret der Hypophyse, das als Kolloid oder kolloidähnliche Substanz anzusehen sei.

Die Ansicht Launois ist der Scaffidis in vielen Punkten ähnlich. Launois sieht als Grundform die acidophile, nicht granulierten Hypophysenzelle an, aus der sich einerseits die gewöhnliche granulierten Form der acidophilen, andererseits die basophile Zellform entwickeln kann. Erstere liefert ein acidophiles (= siderophiles), letztere ein basophiles Sekret. Sämtliche Formen gehen nach Ausstoßung des Sekrets in die chromophobe Zellform über. Das kolloidartige Sekret der Hypophyse setzt sich demnach aus basophilen und acidophilen Elementen zusammen.

Etwas anders stellt sich Thäon den Gang der Sekretion vor. Thäon sieht die Kernhaufen als Ausgangspunkt, als Ruhestadium, an. Dann verkleinert sich der Kern, eine Zellmembran wird sichtbar, das Protoplasma färbt sich diffus acidophil, es entstehen die kleinen acido-

philen Zellen, die Launois als Anfangsstadium ansieht. Daraus entwickelt sich die große acidophile (siderophile) Zelle. In gleicher Weise entsteht die basophile Zelle, so daß für beide Zellformen jetzt das Höhestadium erreicht ist, in dem die Sekretion beginnt, die direkt in die Blutcapillaren erfolgt. Nach Ausstoßung der Granula bleiben die chromophoben Zellen zurück, die sich schließlich wieder in Kernhaufen umbilden.

Ob das Sekret der Hypophysenzellen mit dem Kolloid identisch sei, das man in die Drüsenschläuche eingelagert findet, ist eine noch umstrittene Frage.

Das Kolloid hat zwar mit den basophilen Körnungen eine Reihe tinktorieller Eigenschaften gemein (Lothringer), bei anderen Färbungen bestehen aber weitgehende Unterschiede. Benda fand, daß das Kolloid in der Greisenhypophyse in größerer Menge anzutreffen ist, als in der Hypophyse jugendlicher Individuen, und schloß daraus (ebenso wie Gemelli), daß Kolloid ein Degenerationsprodukt oder ein Exkret der Hypophyse sei. Die Mehrzahl der anderen Autoren sieht dagegen in dem Kolloid das normale Sekret der Hypophysenzellen und Cagnetto macht dafür geltend, daß er in einem Fall von Akromegalie chromophile Zellen und Kolloid vermehrt fand, während in einem Fall von Hypophysentumor ohne Akromegalie beide Substanzen vermindert waren.

Einige Autoren glauben einen Übertritt des Kolloids in die Blutbahn beobachtet zu haben (Rogowitsch, Pisenti und Viola, Thom, Gentes, Thaon). Benda hält dem entgegen, daß zwar die Blutcapillaren der Hypophyse eine hyaline, kolloidähnliche Masse enthalten; die Identität dieser Substanz mit dem Kolloid der Hypophyse sei aber erst noch zu beweisen.

Dieselbe Unsicherheit wie über das Kolloid herrscht über ein anderes noch wenig studiertes Absonderungsprodukt der Hypophyse. In den Drüsenzellen (nach Comte vorwiegend in den basophilen) trifft man mitunter Vakuolen (Rogowitsch, Stieda), deren Inhalt aus einer fettähnlichen Substanz besteht (Benda, Launois, Loeper und Esmonet, Thaon). Auch diese findet man in den Capillaren der Hypophyse wieder; man nimmt an, daß sie durch Sekretion (Thaon) oder Dialyse (Launois) ins Blut gelangt*). Nach Erdheim ist die Vakuolenbildung nur ein Anzeichen für das Alter der betreffenden Drüsenzelle.

Für das Studium der Hypophysenfunktion lassen alle diese Untersuchungen einige Schlüsse zu, die kurz hier zusammengefaßt werden sollen. Die verschiedenen Zellformen des Vorderlappens der Hypophyse — acidophile, basophile, chromophobe Zellen — stellen verschiedene Funktionsstadien eines Sekretionsprozesses dar, der zur Bildung einer (vielleicht mit dem Kolloid identischen) Substanz führt; ob und in welcher Weise dieses Sekret in die Blutbahn befördert wird, ist nicht ganz sicher. — Ein anderes fettähnliches Produkt der Hypophysenzelle wird zu-

*) Wolf wollte allerdings in den Vakuolen Zerfallsprodukte von Erythrocyten entdeckt haben und sah deshalb die Zerstörung der roten Blutkörperchen als eine Funktion der Hypophysenzelle an.

erst in den Vakuolen beobachtet. Auch von diesem wissen wir nicht mit voller Sicherheit, ob es ins Blut abgeführt wird. Sicher ist dagegen, daß man sowohl kolloidartige Granula wie Fettkörnchen in den Kapillaren der Hypophyse wiederfindet.

Die Injektion von Hypophysenpräparaten.

Während in anatomischer und klinischer Hinsicht der Vorderlappen der Hypophyse das größere Interesse beansprucht, haben die physiologischen Untersuchungen fast nur funktionelle Wirkungen des Hinterlappens ergeben.

Diese Resultate sind durch Einspritzung von Hypophysenextrakten gewonnen worden. Es hat sich gezeigt, daß nach Injektion von Hypophysenpräparaten im Tierkörper ähnliche Veränderungen auftreten, wie sie auch sonst nach Einspritzung des Extrakts von Blutgefäßdrüsen beobachtet worden sind. Insbesondere haben die mit Hypophysenextrakten gewonnenen Resultate große Ähnlichkeit mit den Ergebnissen, die man nach Injektion von Nebennierenextrakten erhalten hat.

Auffällig ist nur, daß Injektion des Vorderlappens der Hypophyse so gut wie keine physiologische Allgemeinwirkung ausübt, während man nach der anatomischen Zusammensetzung der Hypophyse erwarten durfte, daß das Sekret, das der Vorderlappen in die Blutkapillaren ausscheidet, auch bei der Injektion von Hypophysensubstanz zur Wirksamkeit gelangen würde. Da ein Übergang des im Vorderlappen gebildeten Sekrets in den Infundibularteil bisher weder beobachtet noch wahrscheinlich geworden ist, so fehlt uns für dieses eigentümliche Verhalten noch der Schlüssel.

Neuerdings haben aber Rénon und Delille gezeigt, daß Injektion von Hypophysenextrakt lokale Veränderungen in der Hypophyse und den verwandten Drüsen verursacht, die wohl zum Teil als Wirkung des Vorderlappens anzusprechen sind. Die Hypophyse wird durch wiederholte Injektionen von Hypophysenextrakt in den Zustand der Hyperaktivität versetzt: Vermehrung der eosinophilen Zellen und des Kolloids. Die Schilddrüse zeigt dabei leichtere Veränderungen. — Durch Injektion des Vorderlappens allein werden ähnliche Resultate erzielt, aber viel weniger hochgradige, während der Infundibularteil genau von der gleichen Wirkung war wie die ganze Drüse.

Mir scheinen diese Resultate insofern von Bedeutung zu sein, als sie für die Annahme sprechen, daß die spezifische Wirkung vom Vorderlappen ausgeht. Wenn Injektion der Hinterlappenextrakte hyperplastische Veränderungen des drüsigen Vorderlappens bewirkt, wenn die Einspritzung der Vorderlappenextrakte die gleiche wenn auch schwächere Wirkung ausübt: so liegt mit Rücksicht auf die histologischen Verhältnisse der Schluß nahe, daß das innere Sekret im Vorderlappen gebildet und dem Hinterlappen zugeführt wird.

Die physiologischen Allgemeinwirkungen der Hinterlappenextrakte sind interessant wegen der Beziehungen zu anderen Blutgefäßdrüsen,

haben aber nur in einigen Punkten (Wirkung auf Diurese, Glykosurie) Beziehungen zu klinischen Erfahrungen bei Hypophysenerkrankungen.

Am genauesten sind die Einwirkungen der Hypophysenextrakte auf den Blutdruck und das Herz studiert.

Nachdem Oliver und Schäfer festgestellt hatten, daß Injektion von Hypophysensubstanz den Blutdruck erhöht und die Herzkraft verbessert, zeigten Howell und neuerdings Conti und Curti, daß diese Wirkung allein dem Hinterlappen der Hypophyse zukommt. Cyon fand, daß zugleich die Zahl der Herzschläge abnimmt, eine Wirkung, die beim Frosch erst nach vorübergehender Pulsbeschleunigung eintritt (Herring). Die Wirkung der Hypophyse auf Herzkraft, Blutdruck und Pulsfrequenz kann als sicher angesehen werden, und ist durch zahlreiche Autoren bestätigt worden.*)

Umgekehrt bewirkt Exstirpation der Hypophyse Beschleunigung der Herzschläge, außerdem Verlangsamung der Atmung. Caselli hält diese Ausfallerscheinungen für eine Lähmung der Vaguszentra, während er glaubt, daß durch Injektion von Hypophysenpräparaten der Tonus des Vaguszentrums erhöht werde.

Livon nimmt an, daß die durch Hypophyseninjektion bedingte Blutdrucksteigerung eine Hemmungswirkung auf das Depressorzentrum sei, da Reizung des zentralen Stumpfes des durchschnittenen N. depressor nach intravenöser Hypophyseninjektion nur eine ganz unbedeutende Depressorwirkung (Blutdrucksenkung) zur Folge hat.

Die Hypophysensubstanz vermag aber auch zweifellos auf das Herz direkt zu wirken. Die Angabe von Garnier und Thaon, sowie von Livon, daß Injektion von Hypophysenextrakten nach Durchschneidung beider Nn. vagi keine Pulsverlangsamung mache, steht nicht nur im Widerspruch zu den Ergebnissen von Howell, Cyon, Silvestrini, Salvioli und Carraro, die auch nach Vaguslähmung oder -durchschneidung durch Injektion von Hypophysenpräparaten die genannten Wirkungen auf das Herz beobachteten, sie widerspricht auch den Versuchen von Herring und Cleghorn, die am isolierten Frosch- bez. Säugetierherzen durch Hypophysenextrakt Verlangsamung der Herzschläge konstatieren konnten. Die Tatsache, daß Injektion von Hypophysenextrakt pulsverlangsamend wirkt, nachdem zuvor durch Atropin (das den Vagus lähmt) Pulsbeschleunigung eingetreten war, läßt sich entweder durch eine stärkere Wirkung der Hypophysensubstanz auf den Vagus oder aber durch eine direkte Wirkung auf das Herz ohne Vermittlung des Vagus erklären.**)

Häufig wiederholte Injektionen von Hypophysenextrakt erzeugen nicht (wie die Nebennierenextrakte) außer der Blutdrucksteigerung atheromatöse Veränderungen der Gefäße (Etienne und Parisot).

*) Nur Szymonowicz kam in allerdings nur zwei Versuchen zu entgegengesetzten Resultaten: Herabsetzung des Blutdrucks und Pulsbeschleunigung.

**) Ob auch durch mechanische und elektrische Reizung der Hypophyse die gleiche Wirkung erzielt werden kann wie durch Injektion der wirksamen Substanz, ist strittig. Die positiven Resultate Cyons sind sowohl von Biedl und Reiner wie von Livon auf Versuchsfehler zurückgeführt worden.

Nach den Untersuchungen von Schäfer und Vincent, sowie von Cyon enthält der Hinterlappen der Hypophyse zwei verschiedene physiologisch wirksame Substanzen, die beide dialysierbar sind und durch Kochen nicht zerstört werden. Die eine, deren Wirkung im allgemeinen überwiegt, von Schäfer und Vincent als Pressor substance bezeichnet, ist in Wasser und Salzlösungen löslich, in Alkohol und Äther unlöslich; sie steigert den Blutdruck durch Kontraktion der Arteriolen. Die Wirkung ist begleitet von Pulsverlangsamung. — Die andere, Depressor substance, von Cyon als Hypophysin bezeichnet, bewirkt Senkung des Blutdrucks und Beschleunigung der Herzaktion. Diese Substanz ist in Alkohol und Äther löslich. Ihre Wirkung ist der des Cholins sehr ähnlich, unterscheidet sich aber von dieser dadurch, daß sie durch Atropin nicht beeinträchtigt wird.*) — Die Wirkung der Pressor substance hat große Ähnlichkeit mit der des Adrenalins (Merrill); aber auch diese beiden Substanzen scheinen nicht identisch zu sein, d. h. es scheint, daß die Hypophyse kein Adrenalin enthält, obwohl wässrige Hypophysenextrakte (wie das Adrenalin) die Pupille des enucleierten Froschauges erweitern (Borchardt, Pal).

Diese zwei Substanzen wirken nun auch in entgegengesetztem Sinne auf die Diurese ein. Injektion alkoholischer Hypophysenextrakte, die also die Depressor substance enthalten, vermindern die Urinmenge. Nach intravenöser Injektion wässriger Hypophysenextrakte beobachteten Magnus und Schäfer, sowie Pal Vergrößerung der Niere und gesteigerte Diurese, die bei fortgesetzter Injektion dauernd anhält. Schäfer und Herring zeigten, daß auch diese Wirkung nach Injektion des Hinterlappens allein auftritt, nach Injektion des Vorderlappens ausbleibt und auf einer Erweiterung der Nierengefäße beruht, während die anderen Gefäße sich kontrahieren.

Schließlich bewirkt Injektion von Hypophysensubstanz auch eine geringe Zuckerausscheidung und zwar schon bei subcutaner Injektion, bei der die Diurese nicht gesteigert ist (Borchardt).

Tödliche Dosen von Hypophysenextrakt injizierte Urechia intraperitoneal (zweimal 10 Hypophysen innerhalb 8 Tagen Hunden von 7—8 kg Körpergewicht). Nach der zweiten Injektion wurden Pulsbeschleunigung, starkes Herzklopfen, Polypnoe, vermehrte Urinentleerung, Salivation und zunehmende Abkühlung bis zum Tode beobachtet.**)

Die Körpertemperatur ist nach Injektion von Hypophysenextrakten erhöht (Mairet und Bosc), das Allgemeinbefinden gestört. Rénon und Delille sowie Mairet und Bosc beobachteten Müdigkeit und Trägheit unter den nach Hypophyseninjektion eintretenden Störungen.

In ganz anderer Richtung bewegen sich Untersuchungen, die — mit Rücksicht auf die Beziehungen zur Akromegalie — dem Knochen-

*) Gautrelet nimmt an, daß die Hypophyse (wie viele andere Organe) Cholin enthält. Die Gründe dieser Annahme setzt er nicht auseinander.

**) Ob dieser Effekt eine gerade der Hypophyse zukommende Wirkung ist oder ob als Folge der zweiten Injektion Überempfindlichkeitsreaktionen ausgelöst wurden, mag dahingestellt bleiben.

wachstum gelten. Nach Injektion von Hypophysenextrakt sah Caselli keinen Einfluß auf das Knochenwachstum. Cerletti beobachtete dagegen nach subcutaner Hypophyseninjektion oder intraperitonealer Implantation von Hypophysen regelmäßig eine Abnahme des Körpergewichts und Verkürzung der langen Röhrenknochen, im Vergleich mit den Kontrolltieren. Die Kontrolltiere waren von gleichem Wurf, gleichem Geschlecht und bekamen dasselbe Futter wie die Versuchstiere.

Die Exstirpation der Hypophyse.

Wenn die Injektion von Hypophysenextrakt den Zweck verfolgte, hyperfunktionelle Zustände der Hypophyse experimentell zu erzeugen, so versuchte man durch Exstirpation der Hypophyse den entgegengesetzten Zweck zu erreichen, die Ausfallserscheinungen der Hypophyse experimentell zu prüfen.

Seitdem zuerst Horsley i. J. 1886 über seine Versuche, die Hypophyse zu exstirpieren, berichtete, ist diese Operation bei Tieren von einer großen Reihe von Autoren mit wechselndem Erfolg in Angriff genommen worden — sei es, weil man seit der Erkennung der Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophyse der letzteren mehr Aufmerksamkeit zuwendete, oder weil die widersprechenden Resultate verschiedener Autoren immer wieder zu Nachuntersuchungen anregten, oder schließlich weil die versteckte Lage der Hypophyse in der Mitte des Kopfes in der Sella turcica die Kühnheit der Chirurgen stets von neuem herausforderte, bis es auch beim Menschen gelang die Hypophyse oder Teile derselben ohne bleibenden Schaden zu entfernen (Schlosser, Eiselsberg und Frankl-Hochwart, Hoehenegg und Stumme). Allerdings sind die im Tierversuch gewonnenen Resultate höchst wechselnd und widerstreitend, und die Frage, ob die Hypophyse zu den lebenswichtigen Organen gehört, ist erst 1907 durch Paulesco mit Sicherheit in bejahendem Sinne entschieden worden.

Die Exstirpation der Hypophyse wurde beim Tier von Horsley, Gley, Marinesco, Vassale und Sacchi, Biedl, Kreidl, Pineles, Caselli, Friedmann und Maas, Lo Monaco und van Rynberk, Gaglio, Boteano, Pirrone, Garnier und Thaon, Paulesco u. a. ausgeführt. Nur Paulescos Versuche enthalten die nötigen Kontrollen, durch die eine sicher objektive Beurteilung ermöglicht wird. Ich berufe mich daher hier allein auf die Resultate dieses Autors, die die früheren Exstirpationsversuche bis zu einem gewissen Grade zusammenfassen.

Die wesentlichsten Schlüsse, die Paulesco aus seinen Versuchen zieht, sind folgende: Überlebt ein Tier die Exstirpation der Hypophyse länger als 24 Stunden, so war die Exstirpation nicht total. Die funktionelle Insuffizienz charakterisiert sich durch keine bestimmten Symptome; der Tod wird durch starken Temperaturabfall eingeleitet. Die Abtragung des ganzen epithelialen Anteils (also des Vorderlappens) der Hypophyse ist der Totalexstirpation in ihren Folgen gleich, während die Abtragung des Hinterlappens allein belanglos

ist. Die Herausnahme der Hypophyse aus dem Türkensattel ist belanglos, die Abtrennung von der Basis des Gehirns ist der Totalexstirpation gleich zu achten.

Die sehr zahlreichen Kontrollversuche wurden so ausgeführt, daß stets andere kleine Reste der Hypophyse zurückgelassen wurden, ohne daß der oben geschilderte Erfolg eintrat.

Durch diese Untersuchungen sind nun auch die Resultate von Horsley, Friedmann und Maas u. a. hinfällig geworden, durch die ein Weiterleben der Tiere nach Totalexstirpation der Hypophyse erwiesen zu sein schien. Aus den zahlreich variierten Versuchen *Paulescos* geht unzweifelhaft hervor, daß solche Resultate nur möglich sind, wenn kleine Drüsenreste nicht mit entfernt wurden.

Es ist wichtig, diese Tatsache gegenüber dem allzu kühnen Vorgehen moderner Chirurgen (Hochenegg und Stumme) zu betonen. Bei der Ausräumung eines Hypophysentumors durch eine erbsengroße Öffnung — wie es Hochenegg und Stumme taten — wird es ja immer wahrscheinlicher sein, daß kleine Drüsenreste zurückgelassen wurden. Wenn aber Stumme auf Grund der Tierversuche von Friedmann und Maas die Totalexstirpation der erkrankten Hypophyse als das notwendige Endziel der Operation am Menschen ansieht, so hofft er auf Resultate, die mit den Tierversuchen (*Paulesco*) durchaus in Widerspruch stehen. Aller Voraussicht nach würde die Totalexstirpation der Hypophyse auch beim Menschen den unmittelbaren Tod zur Folge haben.

Allerdings läßt sich auch die Annahme, daß die Schlußfolgerungen Hocheneggs ebenso wie die *Paulescos* zu Recht bestehen, verteidigen, wenn man annimmt, daß nach Erkrankung der Hypophyse in anderen Drüsen mit innerer Sekretion kompensatorische Veränderungen aufgetreten sind, die deletäre Folgen nach der Totalexstirpation der erkrankten Hypophyse vereiteln. Immerhin scheint mir eine solche Auslegung bei dem heutigen Stande unseres Wissens durchaus gewagt.

Hypophyse und Stoffwechsel.

Für das Studium der Bedeutung der Hypophyse für das Knochenwachstum hatten die experimentell-physiologischen Untersuchungen Casellis, Ficheras und Cerlettis wenig Greifbares ergeben. Es mußte wenigstens versucht werden festzustellen, ob Beziehungen der Hypophyse zum Knochenwachstum durch eine Beeinflussung der Ca- und P_2O_5 -Ausscheidung im Stoffwechselversuch zu erkennen sein würden.

Schiff zeigte, daß bei einem Fall von Akromegalie mit Myxödem durch Hypophysen- (sowie Thyreoidea-) Tabletten die P_2O_5 -Ausscheidung anstieg, und zwar im Kote mehr als im Harn. Er schließt daraus, daß durch die Hypophysenfütterung Knochensubstanz angegriffen wurde. — Moraczewski fand bei seinem Fall von Akromegalie eine Retention von Ca und P_2O_5 , entsprechend der erhöhten Wachstumstendenz der Knochenenden. Durch Fütterung mit Hypophysentabletten wurde die Ca-, Mg- und P_2O_5 -Ausscheidung herabgesetzt. Dieser Befund steht also zu den Resultaten Schiffs in einem gewissen Widerspruch.

Oswald war wohl der erste, der einen Hund zu diesem Zweck mit Hypophysensubstanz fütterte, ohne daß ein Einfluß auf N- und P-Ausscheidung zu erkennen war.

Malcolm verfütterte getrennt Drüsen- und Infundibularteil der Hypophyse bei einer Hündin. Nach Fütterung des getrockneten Vorder- oder Hinterlappens wurde etwas N retiniert, nach Fütterung mit frischer Drüsensubstanz dagegen Stickstoff vermehrt ausgeschieden. Verabreichung des Drüsenteils verursachte P-Retention, des nervösen Teils umgekehrt P-Verlust. Ca und Mg wurden vermehrt ausgeschieden.

Thompson und Johnson bekamen nach Fütterung mit getrockneter Drüsensubstanz Vermehrung der Stickstoff-, Harnstoff- und Phosphor-ausscheidung im Urin. Das Körpergewicht nahm ab. Die Diurese war nicht gesteigert. Die Erscheinungen waren ausgesprochener, wenn Drüsen junger Tiere gefüttert wurden.

Ich glaube nicht, daß es gestattet ist, aus den wenigen, meist widersprechenden Angaben, die vorliegen, positive Schlüsse zu ziehen. Es hat vielmehr den Anschein, als ob durch den Stoffwechselforsuch keine Beantwortung der Frage zu erwarten sei, ob und in welcher Weise das Knochenwachstum durch die Hypophyse beeinflußt wird.

Auch die Gaswechselforsuche an Akromegalischen haben nichts für die funktionelle Pathologie der Hypophyse Charakteristisches ergeben (Salomon); sie sollen hier nur erwähnt werden.

Beziehungen der Hypophyse zu anderen Drüsen mit innerer Sekretion.

Die Abhängigkeitsbeziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion, von der bereits in der Einleitung die Rede war, kommen in der Pathologie der Hypophyse in mannigfacher Weise zum Ausdruck. Das Experiment hat hier manches aufgeklärt; viele Fragen, die sich an diese Tatsache knüpfen, harren aber noch der Entscheidung. Insbesondere sind die Angaben über sekundäre Hypertrophie gewisser Blutgefäßdrüsen mit Skepsis aufzunehmen; die Frage, ob eine sekundär vergrößerte Blutgefäßdrüse nach Zerstörung einer anderen nicht dennoch degeneriert, läßt sich in vielen Fällen auch bei mikroskopischer Untersuchung noch nicht entscheiden.

Es sind hier einerseits die Veränderungen anderer Blutgefäßdrüsen nach Ausfall und nach künstlicher Steigerung der Hypophysenfunktion, andererseits die Veränderungen der Hypophyse als Folge abnormer Funktionsverhältnisse anderer Gefäßdrüsen zu besprechen, soweit sie experimentell geprüft sind.

Nach Hypophysenexstirpation hypertrophiert die Thyreoidea (Caselli), während über das Verhalten der Nebennieren nach der Hypophysenexstirpation noch nichts bekannt ist. Vermutlich tritt nach Ausfall der Hypophysenfunktion Genitalatrophie ein; aber gerade dieses Moment ist nicht experimentell, sondern nur klinisch festgestellt. Darauf soll gelegentlich der Besprechung klinischer Befunde näher eingegangen werden.

Cyon fand, daß nach Exstirpation der Hypophyse bei Kaninchen durch Nebenniereneinspritzung nicht die sonst danach konstant auftretende Pulsverlangsamung und Verstärkung der Herzschläge eintrat.

Hallion und Alquier sahen nach fortgesetzter Verabreichung von Hypophysensubstanz Hypertrophie der Nebennieren, dagegen atrophische Veränderungen an der Schilddrüse.

Genauer als über die Organveränderungen bei gesteigerter oder herabgesetzter Hypophysenfunktion sind wir über die Veränderungen unterrichtet, die die Hypophyse nach Exstirpation anderer Blutgefäßdrüsen erleidet.

So ist es durch die Untersuchungen von Rogowitsch, Piseni und Viola, Stieda, Gley, Hofmeister, Leonhardt, Alquier sichergestellt, daß nach Exstirpation der Thyreoidea die Hypophyse größer wird; Schwarz sah dasselbe allerdings nur in 2 von 17 Fällen.

Rogowitsch zeigte, daß das Größenverhältnis der Hypophyse zur Schilddrüse bei verschiedenen Tierarten differiert. Beim Kaninchen ist die Schilddrüse 3mal, beim Hunde 15—20mal so groß als die Hypophyse. Es ist nun bemerkenswert, daß von Kaninchen, die eine relativ größere Hypophyse haben als Hunde, die Thyreoidektomie viel leichter vertragen wird als von Hunden. Rogowitsch fand bei thyreoidektomierten Kaninchen schon von der zweiten Woche an Veränderungen, die er als echte Hyperplasie der Hypophyse ansieht.

Diese Befunde wurden von Stieda bestätigt, der Rogowitschs Auffassung annimmt.

Hofmeister beschreibt als regelmäßige Erscheinung nach Schilddrüsenexstirpation eine derartige Vergrößerung der Hypophyse, daß sich der Türkensattel erweitert. Auch Cyon sah einmal Hypertrophie der Hypophyse nach totaler Strumektomie beim Kaninchen. Comte untersuchte 13 Fälle von Schilddrüsenatrophie und fand dabei 12mal das Gewicht der Hypophyse vermehrt, mikroskopisch fiel der relative Reichtum an chromophilen Zellen auf.

Die nach Ausfall der Schilddrüsenfunktion auftretenden Veränderungen zeichnen sich durch Überproduktion von Kolloid aus (Alquier) und sollen nach der Annahme der meisten Autoren im Sinne einer Hyperfunktion zu deuten sein, während Fizzoni und Centanni sie als regressive Veränderungen ansehen.

Lucien und Parisot fanden in einer Reihe von vergleichenden Untersuchungen über das Gewicht der Hypophyse thyreoidektomierter und normaler Kaninchen regelmäßig einen Unterschied zu gunsten des Hypophysengewichts der thyreoidektomierten Tiere.

Cimoroni zeigte, daß die nach Exstirpation der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen auftretende Vergrößerung der Hypophyse nur durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion bedingt ist, während Exstirpation der Parathyreoideae allein ohne jeden Einfluß auf die Hypophyse bleibt.

In demselben Sinne wie die Tierversuche nach Thyreoidektomie lauten auch die Angaben über das Verhalten der Hypophyse beim

Myxödem und verwandten Zuständen, die durch Ausfall der Schilddrüsenfunktion verursacht werden. Virchow bestätigt den Befund von Nièpce, daß bei Kretinen häufig eine Vergrößerung des Hirnanhangs sich findet, allerdings mit der Einschränkung, daß auch das umgekehrte Verhalten vorkommt.

Dolega berichtet über einen Fall von Kretinismus, Ponfick über einen solchen von Myxödem, in dem die Hypophyse hypertrophiert gewesen sei.

Pisenti und Viola erwähnen als zufälligen Sektionsbefund bei einer an Kropf leidenden Patientin überreichliche Kolloidbildung in der Hypophyse, und dieser Befund wird von Schönemann, der ihn bei einer Reihe von Schilddrüsenkrankungen bestätigt, als ein regressiver Prozeß, als Miterkrankung der Hypophyse angesehen. Über die Größe der Hypophyse beim Myxödem und Kretinismus finden sich bei verschiedenen Autoren wechselnde Angaben. (Boyce und Beadles und Comte konstatierten Vergrößerung, Uthoff stellte die Diagnose Vergrößerung der Hypophyse bei einem Fall von Myxödem sogar in vivo aus dem Augenbefund, Schönemann und de Coulon beobachteten dagegen zumeist Verkleinerung der Hypophyse.) Aber auch die vergrößerte Hypophyse bei Kretinismus und Myxödem ist nach de Coulon degeneriert: Die Zellstränge sind verschmälert, das Bindegewebe vermehrt, die Färbbarkeit der Kerne und der Körnchen vermindert.

Ob die nach Thyreoidektomie sowie bei degenerativen Erkrankungen der Schilddrüse gefundene Vergrößerung der Hypophyse progressiver oder regressiver Natur ist, läßt sich nach alledem noch nicht entscheiden. Falls die Hypophyse für die Schilddrüse vikariierend eintreten kann, so handelt es sich gewiß nicht um einen vollwertigen Ersatz.

Wenigstens ist es Lanz nicht gelungen, durch subkutane und intraperitoneale Einpflanzung von acht Hypophysen den Verlauf und Eintritt der Cachexia strumipriva nach Schilddrüsenexstirpation aufzuhalten.

Nach Exstirpation der Nebennieren sah Alquier nur mäßige Anzeichen einer funktionellen Hyperplasie des glandulären Gewebes der Hypophyse beim Hunde, während bei Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen (Marenghi) eine ausgesprochene Hypertrophie festzustellen war. Boinet fand Hypertrophie der Hypophyse nach Nebennierenexstirpation nur ausnahmsweise. — Genauer sind diese Beziehungen noch nicht untersucht. Nur das eine scheint festzustehen, daß die nach Nebennierenexstirpation gefundenen Veränderungen der Hypophyse von den nach Thyreoidektomie auftretenden grundverschieden sind (Alquier). — Nach wiederholter intraperitonealer Injektion des Hinterlappens oder der ganzen Hypophyse beobachteten Rénon und Delille Hyperfunktion (?) und Hyperplasie der Nebennieren. Nach Nebenniereninjektion war die Hypophyse blutreich und im Zustande der Hyperaktivität.

Es sei hier darauf hingewiesen, daß die nach Hypophyseninjektion beobachteten Veränderungen so große Ähnlichkeit mit den nach Nebennieren- oder Adrenalininjektion beobachteten aufweisen, daß man sich die

Frage vorlegen durfte, ob diese Veränderungen nicht durch die gleichen Ursachen bedingt sind. In der Tat haben Borchardt und Cramer gezeigt, daß die Hypophyse, und zwar deren hinterer Lappen (Cramer) eine Substanz enthält, die die Pupille des isolierten Froschauges erweitert. Die Substanz, die das verursacht, ist aber mit dem Adrenalin höchstwahrscheinlich nicht identisch (Borchardt).

Etwas mehr wissen wir über die Beziehungen der Hypophyse zu den Genitalorganen.

Nach der Kastration hypertrophiert die Hypophyse (Fichera). Diese Angabe wurde von Cimatori, Tandler und Groß bestätigt. Die Hypertrophie ist bedingt durch enorme Vermehrung der chromophilen Zellen, die nur wenig größer sind als die normalen. Die Gefäße sind erweitert. Karyokinesen fehlen. Die Veränderungen sind von der Hypophysenhypertrophie nach Schilddrüsenexstirpation sicher zu unterscheiden.

Nach Injektion von Ovarialsubstanz beobachteten Rénon und Delille Hämorrhagien in der Hypophyse.

In der Schwangerschaft ist die Hypophyse vergrößert (Comte, Guerrini, Launois, Thaon, Cagnetto, Erdheim und Stumme), während sie in der Laktationszeit wieder auf die normale Größe zurückgeht. Diese Veränderungen deutet Launois im Sinne einer Funktionssteigerung während der Gravidität. Darauf deuten die Überproduktion von basophilen und siderophilen Granula, das vermehrte Vorhandensein von Kolloidhaufen, die Sekretion von amorphen großen Tropfen hin, die sich mit Heidenhains Reagens schwarz färben.

Es ist natürlich, daß eine Reihe Autoren versuchte, durch geistreiche Hypothesen die wenigen positiven Eigenschaften, die von der Hypophyse bekannt geworden sind, zu einer Theorie der Hypophysenfunktion auszubauen. Aber die Mehrzahl der Autoren hat sich vom Boden der Tatsachen entfernt zugunsten von Hypothesen, die meist gar nicht diskutierbar sind, weil sie sich auf einer Reihe unbewiesener Voraussetzungen aufbauen. Wenn z. B. Cyon als wesentliche Funktion der Hypophyse die Regelung des intraokularen Drucks gemeinsam mit der Schilddrüse betrachtet, so kann man zwar die Versuche, die zur Aufstellung dieser Theorie führten (Biedl und Reiner, Lo Monaco und van Rynberk), nicht aber diese selbst widerlegen, weil die zentrale Regelung des intraokularen Drucks noch völlig unbekannt ist.

Vorläufig scheint es mir besser zuzugeben, daß die Funktionen der Hypophyse zum größten Teile sich unserer Kenntnis noch entziehen. Wenn ich trotzdem glaube, daß man aus gewissen Krankheits-symptomen auf Funktionstörungen der Hypophyse schließen, ja daß man einige Krankheiten als funktionelle Erkrankungen der Hypophyse ansehen kann, so werde ich zu beweisen suchen, daß die Analyse solcher Störungen auch ohne genaue Kenntnis der Hypophysenfunktion bis zu einem gewissen Grade möglich ist.

II. Teil. Pathologie der Hypophysenfunktion.

War schon das physiologische Verhalten der Hypophyse in den meisten Beziehungen so unklar, daß wir nur wenige Tatsachen als gesichert ansehen dürfen, so ist uns für die Aufklärung der pathologischen Verhältnisse durch die Inkongruenz der pathologischen Erscheinungen mit den Resultaten der physiologischen Forschung in vielen Beziehungen von vornherein der Boden entzogen. Und wir müssen uns ernsthaft fragen: Kennen wir überhaupt Krankheiten, die auf Funktionsstörungen der Hypophyse zurückzuführen sind? Die Frage läßt sich nicht ohne weiteres bejahen. Das Vorhandensein pathologischer Veränderungen der Hypophyse bei gewissen Krankheiten läßt um so weniger eine Entscheidung dieser Frage zu, als Th a o n neuerdings bei einer großen Reihe der verschiedenartigsten Krankheiten mikroskopische Veränderungen der Hypophyse nachweisen konnte.

Nun gibt es aber doch einige wenige Krankheiten, bei denen Veränderungen der Hypophyse so regelmäßige und in die Augen springende Erscheinungen darstellen, daß an einem innigeren Zusammenhange der Hypophysenerkrankung mit der Allgemeinkrankheit nicht gezweifelt werden kann: vor allem bei der Akromegalie. Aber in diesen Fällen wird das Urteil über die funktionelle Bedeutung der Hypophysenveränderung getrübt durch die regelmäßige Mitbeteiligung anderer Blutgefäßdrüsen. Diese Mitbeteiligung ist durch zwei Umstände charakterisiert: erstens ist die Beteiligung der anderen Drüsen keine so regelmäßige wie die der Hypophyse, und zweitens sind die Veränderungen der anderen Drüsen wechselnder Natur, während die Veränderungen der Hypophyse — wie gezeigt werden soll — gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennen lassen, die bei der Akromegalie im Sinne der Hyperfunktion, bei der „Insuffisance pluriglandulaire“ als Funktionsausfall, bei der hypophysären Fettsucht als Funktionsstörung unbekannter Art angesehen werden kann.*) So finden sich bei der Akromegalie an der Schilddrüse das eine Mal strumöse Veränderungen, ein andermal Atrophie eventuell mit Myxödem. Die Nebennieren können vergrößert oder degeneriert sein. Die Milz ist nicht selten vergrößert, aber auch degeneriert gefunden worden. Die Thymus nimmt selbstverständlich eine Ausnahmestellung ein; da Thymusatrophie das Physiologische darstellt, so können pathologische Vorkommnisse nur als Thymushypertrophie in Erscheinung treten, was nicht ganz selten der Fall ist. Das konstanteste Symptom aber neben der Hypophysenerkrankung ist die Genitalatrophie mit entsprechenden Störungen

*) Eine Ausnahme macht die „Insuffisance pluriglandulaire“ (s. d.) insofern, als auch die anderen Stoffwechsellrüsen dabei gleichmäßig regressive Veränderungen erkennen lassen, so daß man sie deshalb auch nicht als Hypophysenerkrankung im engeren Sinne, sondern als degenerative Erkrankung einiger Drüsen mit innerer Sekretion ansehen muß. Umgekehrt sind bei der Akromegalie Fälle beschrieben worden, in denen neben der Hypophyse auch Schilddrüse und Nebennieren Veränderungen aufwiesen, die als Funktionssteigerung gedeutet werden konnten (z. B. Basedow-Symptome), solche Fälle sind allerdings sehr selten.

der Geschlechtsfunktion (Amenorrhoe, Abnahme der Potenz und der Konzeptionsfähigkeit). Dieses regelmäßige Vorkommen der Genitalatrophie bei Hypophysenerkrankungen deutet auf innige Wechselbeziehungen zwischen beiden Organen hin. Da Genitalatrophie sowohl bei hyperfunktionellen wie bei atrophischen Hypophysenerkrankungen regelmäßig auftritt, so lassen sich über die Natur dieses Zusammenhanges bisher Vermutungen noch nicht äußern.

Die Krankheitszustände, die mit einigem Vorbehalte als funktionelle Erkrankungen der Hypophyse angesehen werden dürfen, stehen in verschiedener Weise in Zusammenhang mit der Hypophyse. Am sichersten ist dieser bei der Akromegalie. Wie Furnivall zeigen konnte, sind sichere Fälle von Akromegalie ohne Hypophysenveränderungen nicht bekannt. Die Art dieser Veränderungen findet am besten ihre Erklärung in der Annahme einer hyperfunktionellen Erkrankung der Hypophyse.

Viel seltener sind Ausfallserscheinungen der Hypophysenfunktion. Sie sind isoliert nicht bekannt oder machen wenigstens keine einheitlichen Erscheinungen, kommen aber in Gemeinschaft mit Ausfallserscheinungen anderer Drüsen mit innerer Sekretion vor. Ein einschlägiger Fall ist unter dem Namen der „Insuffisance pluriglandulaire“ kürzlich beschrieben worden. Wahrscheinlich handelt es sich um ein einheitliches Krankheitsbild mit Atrophie aller Blutgefäßdrüsen, das ganz charakteristische, bisher nur höchst selten beobachtete Erscheinungen macht.

Die dritte Erkrankung, die „hypophysäre Fettsucht“, läßt sich hinsichtlich der Art der funktionellen Störung am wenigsten sicher charakterisieren. Die Krankheit imponiert klinisch als eine meist im Kindesalter auftretende Fettsucht mit Genitalatrophie und den Symptomen eines Hypophysentumors.

Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß der hier gemachte Versuch einer Erklärung der Hypophysenerkrankungen auf funktioneller Basis in einigen Beziehungen nicht ganz unbedenklich ist und Widersprüche zuläßt. Bei Besprechung der einzelnen Erkrankungen soll ausführlicher darauf eingegangen werden.

Das Vorkommen von Übergängen zwischen den einzelnen Krankheitsformen (wenigstens zwischen der Akromegalie und der hypophysären Fettsucht) erschwert eine klare Abgrenzung der betreffenden Krankheiten, spricht aber andererseits für die funktionelle Zusammengehörigkeit der beiden Affektionen.

Mit diesen Krankheiten sind nun die Beziehungen der Hypophyse zu pathologischen Vorgängen sicherlich nicht erschöpft. Insbesondere werden Beziehungen der Hypophyse zum Schlaf von verschiedenen Autoren aus einer Reihe von experimentellen und klinischen Symptomen erschlossen (Salmon). Gemelli untersuchte die Hypophyse von Winterschläfern und beobachtete im Winterschlaf eine Abnahme der cyanophilen Zellen; nach dem Erwachen traten in ihnen zahlreiche Karyokinesen ein und die Zahl der cyanophilen Zellen nahm wieder

zu. — Ubrigens ist Schlafsucht ein nicht ganz seltenes Symptom bei Hypophysentumoren; es stand in dem Fall von Soca derart im Vordergrund der Symptome, daß Soca einen funktionellen Einfluß der erkrankten Hypophyse auf den Schlaf für sicher hält. Eine Entscheidung, ob es sich um Hirndruck oder spezifische Hypophysenwirkung handelt, wird im Einzelfalle schwer zu treffen sein.

Mairet und Bosc, sowie Claude und Schmieregeld nehmen Beziehungen zur Epilepsie an, Plavec sieht die Migräne als Folge vasomotorischer Hypophysenschwellung an, Salmon betrachtet die Atrophie der Hypophyse als Ursache der Basedowschen Krankheit. — Auf alle diese noch ganz unklaren Beziehungen kann hier nur hingedeutet werden.

Die Akromegalie.

Mit der Festlegung des Krankheitsbildes der Akromegalie hat Pierre Marie nicht nur, wie sich Sternberg ausdrückt, diese Krankheit aus dem Raritätenkabinett in die Klinik eingeführt, er hat auch sofort die große Rolle erkannt, die der Hypophyse bei der Akromegalie zukommt, und damit zahlreiche klinische und experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Bedeutung der Hypophyse für das Zustandekommen der Akromegalie angeregt.

Wenn trotzdem die Annahme einer Funktionsstörung der Hypophyse als Grundlage der Erkrankung in vielen, besonders klinischen Kreisen noch als bedenklich angesehen wird, so liegt das zum großen Teil an dem Fehlen eines engeren Zusammenhanges zwischen experimenteller Forschung und klinischen Symptomen auf diesem Gebiet.

Die physiologischen Untersuchungen über die Funktion der Hypophyse (siehe das Kapitel Injektion von Hypophysenpräparaten) sind nur ausnahmsweise durch klinische Erfahrungen an Akromegalien gedeckt. So steht der Fall von Minerbi und Alessandri, in dem Hypertrophie des Herzens, arterielle Hypertension und ein dauernd harter Puls von 40 Schlägen konstatiert wurde, durchaus vereinzelt da. Die nicht ganz seltenen Kreislaufstörungen, die man bei der Akromegalie findet, entsprechen wieder in ihrer Symptomatologie meist nicht den experimentellen Befunden nach Injektion von Hypophysenextrakten. Die Allgemeinsymptome, die nach Hypophyseninjektion konstatiert wurden (Müdigkeit, Trägheit, Temperaturerhöhung), sind zu vieldeutig, als daß sich aus der gelegentlichen Übereinstimmung mit klinischen Symptomen irgendwelche Schlüsse ziehen ließen.

Dagegen beruht in dem Verhalten des Urins in mancher Hinsicht eine erfreuliche Übereinstimmung. Die Polyurie, die man durch intravenöse Injektion von Hypophysenextrakt erzeugen kann, gehört auch zu den häufigen Erscheinungen bei der Akromegalie. Zahlenmäßige Angaben liegen darüber nicht vor.

Besser sind wir über die Häufigkeit der Glykosurie unterrichtet. Während man früher annahm, daß Glykosurie nur in 10—12 Proz. der Fälle vorkommt (Hinsdale, Hansemann, Loeb, Launois und Roy),

konnte ich kürzlich nachweisen, daß in fast 40 Proz. aller Akromegaliefälle Glykosurie beobachtet wird. Es ist nicht ausgeschlossen, daß sie mit der Glykosurie, die man durch Einspritzung von Hypophysenextrakt beim Kaninchen erzeugen kann, gleichen Ursprungs ist und auf einer Hyperfunktion der Hypophyse bei der Akromegalie beruht (Borchardt).

Zahlreiche Beziehungen weisen auf eine Mitbeteiligung der anderen Blutgefäßdrüsen bei der Akromegalie hin.

Klebs fand zuerst Thymuspersistenz bei der Akromegalie und sah sie als Ursache der Erkrankung an. Fälle von Akromegalie, in denen die Thymusdrüse erhalten gefunden wurde, sind ferner von Dalton, Arnold, Stadelmann, Mendel, Schultze, Duchesneau, Squance, Murray, Mossé, Ruttle, Holsti mitgeteilt worden. Aber Arnold machte frühzeitig darauf aufmerksam, daß die Thymuspersistenz durchaus nicht zu den regelmäßigen Erscheinungen bei der Akromegalie gehört, und daß die von Erb am Manubrium sterni beobachtete Dämpfung nicht auf eine Vergrößerung der Thymus, sondern auf eine Verdickung und Krümmung des Sternums zu beziehen sei.

Die Schilddrüse ist nur selten bei der Akromegalie gesund gefunden worden. Meistens ist sie schon am Lebenden gar nicht oder kaum nachweisbar, bei der Autopsie atrophisch; in anderen Fällen findet sich eine Vergrößerung der Schilddrüse, nur selten bestehen Basedow-Symptome (Lanceraux, Claude). Noch seltener findet sich die Thyreoidia auch bei mikroskopischer Untersuchung normal (Fälle von Buday und Jancsó, Johnston und Monro). — Nach Pineles, der selbst zwei einschlägige Fälle sowie die Literatur darüber anführt, sind Komplikationen der Akromegalie mit Myxödem nicht selten. Solche Fälle werden durch Schilddrüsenpräparate günstig beeinflusst (Auerbach, Putnam).

Am konstantesten finden sich neben dem Hypophysentumor regressive Veränderungen an den Genitalorganen, und diese sollen für das Zustandekommen der Akromegalie nach Freund, Verstraeten und Breton und Michaud von ursächlicher Bedeutung sein. Während nur ganz ausnahmsweise die Genitalfunktionen längere Zeit erhalten bleiben (wie in den Fällen von Achard und Loeper, Litthauer, Guinon), konstatieren die meisten anderen Autoren ein Verschwinden aller Geschlechtscharaktere. Das vorzeitige Aufhören der Menstruation ist bei Frauen eines der wichtigsten Frühsymptome. Die Libido erlischt, die Zeugungs- bzw. Konzeptionsfähigkeit erhält sich meist nur noch kurze Zeit im Beginn der Erkrankung, die inneren Genitalien atrophieren oft bis zu hohen Graden. Dabei können die äußeren Genitalien sogar vergrößert sein (Fälle von P. Marie, Souza-Leite, Wersiloff, Verstraeten, Freund, Gauthier). Hutchinson betont in seinem Fall das männliche Aussehen der weiblichen Leiche und das Fehlen der Pubes und der Brüste. Nur selten ist das Genitale und die Genitalfunktion normal wie in dem Fall von Doebbelin.

Ähnliche, nur noch weniger konstante Veränderungen finden sich

noch an anderen Drüsen; sie sollen hier nicht ausführlich abgehandelt werden.

Was immer wieder Veranlassung gibt, die Hypophyse in den Mittelpunkt der Erscheinungen zu stellen, die man an Drüsen mit innerer Sekretion bei der Akromegalie betrachtet, ist der Umstand, daß die Hypophysenveränderungen viel konstanter zu finden sind als die wechselnden Erscheinungen an anderen Blutgefäßdrüsen. Für diese Auffassung spricht auch der Umstand, daß eine Komplikation der Akromegalie mit einer anderen funktionellen Hypophysenerkrankung nicht ganz selten zu sein scheint, mit der hypophysären Fettsucht.

Von dieser Krankheit wissen wir ja bisher noch ziemlich wenig. Und die Diagnose des Zusammenvorkommens von Akromegalie und hypophysärer Fettsucht ist erschwert durch den Umstand, daß beiden Krankheiten einige Kardinalsymptome (Hypophysentumor, Genitalatrophie) gemeinsam sind und nur die Fettsucht dem Symptomenbild der Akromegalie nicht zugehört. Das gleichzeitige Auftreten der Fettsucht mit den ersten Akromegaliasymptomen macht aber in einigen Fällen die Diagnose wahrscheinlich.

Möglicherweise stellt der von Auerbach als Kombination von Akromegalie und Myxödem beschriebene Fall trotz des günstigen Einflusses der Thyreoidinbehandlung eine Kombination mit der hypophysären Fettsucht dar. Vielleicht gehört auch der von Stolper kurz erwähnte Fall von Hypophysentumor hierher, in dem sich Akromegalie und Fettsucht im Anschluß an ein Trauma entwickelten. Mit einiger Wahrscheinlichkeit läßt sich Wardas zweiter Fall hierher rechnen: Es handelt sich um ein vierzigjähriges Fräulein von 82 kg Körpergewicht mit sehr reichlichem Fettpolster. „Eine Verdickung der Hände tritt erst mit dem Beginn der Korpulenz auf und nimmt im Verhältnis dieser weiter zu.“

Einen ganz ähnlichen Fall beschreibt Wittern: Zugleich mit den Akromegalieerscheinungen nahm das Körpergewicht ständig zu, von 84 kg im Jahre 1888 auf 108—109 kg 1899. Die Mammae waren hypertrophisch.

In Schultzes Fall waren anscheinend die Symptome der hypophysären Fettsucht vorherrschend. Er betrifft ein fünfzehnjähriges Mädchen, das übermäßig kräftig entwickelt ist und 81,5 kg wiegt. Charakteristische akromegalische Veränderungen im Gesicht, an Händen und Füßen. Rechter Schilddrüsenlappen vergrößert, deutliche Sternaldämpfung. Beiderseitige atrophische Stauungspapille mit vollständiger Amaurose.

Auch die Fälle von Péchadre, Wadsworth, Gubian, Herzog, Strümpell waren mit Adipositas kombiniert.*) In einem Falle Pierre Maries stieg das Körpergewicht im Verlaufe der Akromegalie von weniger als 64 kg auf 113 kg, also fast auf das Doppelte.

Aber schließlich sind alle diese Fälle nicht sicher beweisend. Abgesehen davon, daß die Zugehörigkeit der später zu schildernden Form der Fettsucht zu den funktionellen Hypophysenerkrankungen nicht unbestritten ist, scheint auch die Deutung der hier aufgezählten Fälle als Kombination von Akromegalie und hypophysärer Fettsucht nicht ganz unbedenklich. Wenn man bedenkt, daß nahe Beziehungen die Akromegalie mit dem Riesenwuchs verbinden, daß ferner Splanchnomegalie

*) Der zweite Fall Petrens ist entweder als Kombination von Akromegalie und hypophysärer Fettsucht oder (wahrscheinlicher) als reiner Fall hypophysärer Fettsucht zu betrachten.

zu den recht häufigen Symptomen der Akromegalie zu rechnen und Fett-sucht an sich keine allzu seltene Erscheinung ist, so wird es klar, auf wie schwachen Füßen die Annahme einer solchen Komplikation steht.

Mehr Sicherheit über die Zugehörigkeit der Akromegalie zu den funktionellen Erkrankungen der Hypophyse gewinnt man durch Betrachtung der anatomischen und histologischen Verhältnisse, zu deren Studium bereits die ersten Arbeiten P. Maries anregten. Wie bereits erwähnt, erkannte P. Marie bald, daß die Krankheit regelmäßig mit einer Affektion der Hypophyse einhergeht, und nahm nicht Anstand, die Hypophysenerkrankung in einen ätiologischen Zusammenhang mit der Akromegalie zu bringen. P. Marie stellte sich den Zusammenhang so vor, daß durch Ausfall der Hypophysenfunktion das Krankheitsbild der Akromegalie hervorgerufen werde. Und er schließt die wenigen Fälle, in denen bei der Autopsie keine Veränderungen an der Hypophyse gefunden werden, als nicht zur Akromegalie gehörig aus. Wenn sich anfangs gegen diese Darlegung einige deutsche Autoren (Erb, Arnold) wandten mit Berufung auf ihre eigenen Beobachtungen, so ist dem entgegen zu halten, daß zur Entscheidung dieser Frage nur ganz sichere Fälle von Akromegalie verwertet werden dürfen, während die Fälle mit intakter Hypophyse auch in ihren klinischen Erscheinungen Abweichungen von dem typischen Bilde der Akromegalie darboten.

Nach einer Zusammenstellung von Furnivall, die sich auf 34 Fälle bezieht, fand sich eine Vergrößerung der Hypophyse einunddreißigmal. Nur in drei Fällen war die Drüse nicht vergrößert: in dem einen hatte sie das Aussehen eines weichen Adenoms, im zweiten fand sich Nekrose und Erweichung, im dritten fibröse Entartung. Furnivall schließt daraus, daß eine Erkrankung der Hypophyse notwendig zu dem Bilde der Akromegalie gehört. Und es muß hier festgestellt werden, daß bisher kein Fall von Akromegalie bekannt geworden ist, in dem nicht wenigstens bei genauer histologischer Untersuchung Veränderungen der Hypophyse festgestellt worden wären. In den meisten Fällen sind diese Veränderungen sehr hochgradig und sofort in die Augen springend; aber es sind auch Fälle beschrieben worden, in denen nur die genaueste histologische Untersuchung Veränderungen im Sinne einer Hyperplasie aufwies, so von Lewis.

Petrén vertritt allerdings neuerdings wieder die Ansicht, daß Akromegalie ohne Veränderungen der Hypophyse vorkomme. Der Fall von Akromegalie mit Syringomyelie, den er als Beispiel für diese Anschauung anführt, darf aber — falls es sich wirklich um Akromegalie handelte — nicht als beweisend gelten, da eine histologische Untersuchung der chromophilen Elemente unterblieben ist. Wenn Petréns auch den obenerwähnten Fall von Lewis als Akromegalie ohne Hypophysenerkrankung ansieht, so widerspricht das den von Lewis gemachten Angaben, wonach eine Vermehrung der chromophilen Granula mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Ähnlich verhält es sich mit den anderen von Petréns zitierten Fällen: In Linsmayers Fall

wurde von Redlich ein Adenom festgestellt; in den zwei Fällen Dallemagnes lagen pathologische Veränderungen der Hypophyse vor, die allerdings nicht sehr hochgradig waren; von Labadie-Lagrave und Deguy, Bonardi, Filipello war die Hypophyse nicht mikroskopisch untersucht worden; Mitchell, dessen Arbeit mir nicht zugänglich ist, konstatierte eine weiche Konsistenz der Hypophyse; Hutchings gibt an, daß die Hypophyse vergrößert war, eine mikroskopische Untersuchung fehlt; in Klippels Fall handelte es sich um sklerotische Veränderungen, bei Huchard und Launois um eine in ihrem drüsigen Teil verkleinerte und sklerosierte Hypophyse, die in einer pathologisch erweiterten Sella turcica lag; in dem Fall von Widal, Roy und Froin fanden sich sklerotische Prozesse der Hypophyse, sowie eine kleine Cyste.

Die von Petrn angeführten Fälle waren also zum Teil unvollkommen untersucht, zum größten Teil zeigten sie deutliche Veränderungen, der Hypophyse, die allerdings weniger hochgradig waren als in den meisten anderen Fällen.

Wir müssen uns trotz dieser Einwände dem von Sternberg aufgestellten Satz anschließen: „Die Hypophysis, und zwar hauptsächlich der vordere Teil, ist konstant der Sitz krankhafter Veränderungen.“

In den meisten Fällen von Akromegalie handelt es sich um einen Tumor des Vorderlappens der Hypophyse. Und die Tumorsymptome sind es, die eine lokale Diagnose häufig schon zu Lebzeiten des Patienten möglich machen, sei es durch die Zeichen der Augenkrankungen und allgemeine Hirndrucksymptome (Stauungspapille, temporale Hemianopsie, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Pulsverlangsamung, Schläfrigkeit usw.), sei es durch die Röntgenuntersuchung, die eine Erweiterung des Türkensattels erkennen läßt (Oppenheim, Giordani und viele andere.)

Die Art des Hypophysentumors entspricht nicht einem bestimmten Typus. Vielmehr ist es bezeichnend für die bei Akromegalie vorkommenden Hypophysentumoren, daß sie meist Formen zeigen, die sich nur schwierig oder gar nicht der sonst üblichen Bezeichnungsweise von Tumoren einreihen. Beobachtet sind Hyperplasien, Adenome, Carcinome, Sarkome, Epitheliome, Gliome usw.; aber die meisten Autoren sind sich dessen wohl bewußt, daß die bei Akromegalie von ihnen beschriebenen Tumoren Sonderlichkeiten aufweisen, die eine sichere Diagnose der Art des Tumors erschweren oder selbst unmöglich machen. Eine Ausnahme machen nur Hyperplasien und Adenome, die — wieder zum Unterschied von Tumoren anderer Organe — relativ häufig sind.

Hanau hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, und Benda und Löwenstein haben es bestätigt, daß Hypophysentumoren, die zunächst den Sarkomen zuzugehören scheinen, recht häufig maligne Adenome sind, in denen sich noch chromophile Zellen nachweisen lassen. Solche Fälle, wie der von Hanau untersuchte Fall Gublers, zeichnen sich durch ihren raschen Verlauf aus und sind von Sternberg als akute

oder maligne Form der Akromegalie beschrieben worden. Der pathologische Befund ist dem des Falles Hanau-Gubler meist ähnlich und früher regelmäßig als Sarkom gedeutet worden. Benda vermutet, daß auch die Fälle von Claus und van der Stricht, Hutchinson, Tamburini, Strümpell nicht als Sarkome, sondern als bösartig verlaufene Hyperplasien anzusehen sind. Den von Mendel als Sarkom beschriebenen Fall konnte er durch Auffinden reichlicher chromophiler Zellen in diesem Sinne umdeuten. Vassale konnte zeigen, daß es sich in dem von Comini als Sarkom beschriebenen Fall um eine adenomatöse Struma der Hypophyse handelte.

In viel selteneren Fällen findet man bei der Akromegalie ausschließlich destruktive Prozesse in der Hypophyse: Blutungen in die Drüsensubstanz, Verfettungen, sklerotische Atrophie, Kompression durch andere Tumoren usw. (Fratnich, Bleibtreu, Finzi, Klippel, Widal, Roy und Froin). Auch in diesen Fällen — und das scheint mir besonders wichtig — kann die Sella turcica erweitert sein (Finzi, Huchard und Launois).*)

Es ist nicht ganz leicht, die bei der Akromegalie gefundenen pathologischen Veränderungen der Hypophyse im Sinne einer einheitlichen Funktionsstörung zu deuten. Bei etwas oberflächlicher Betrachtung scheinen sie sich allerdings ausnahmslos der Hypothese P. Maries einzuordnen. Marie stellte sich vor, daß die Hypophysenveränderungen auf eine allgemeine Dystrophie zurückzuführen seien. Später — in der Arbeit mit Marinesco — spricht er die Ansicht aus, daß die Rolle der Hypophyse darin bestehen könne, gewisse Stoffe zu neutralisieren, deren Ansammlung im Körper dauernde Reizung und dadurch vermehrtes Wachstum der verschiedenen Arten des Bindegewebes verursache. Gauthier schließt sich dem an und stellt die Akromegalie mit dem M. Basedowii und dem Myxödem zusammen.

Die feineren histologischen Untersuchungen stimmen aber mit der Annahme regressiver Veränderungen der Hypophyse als Ursache der Akromegalie nicht recht überein. Nachdem es sich allgemein herausgestellt hatte, daß selbst auf der Basis maligner Tumoren mit destruirendem Charakter die Funktion des Organs, von dem der Tumor ausging, erhalten, ja gesteigert sein kann,**) widerspricht es um so mehr unseren heutigen Anschauungen, sogar Hyperplasien und Adenome im Sinne eines Funktionsausfalls zu deuten.

Die genauere histologische Untersuchung einer Reihe von Hypophysentumoren bei Akromegalie hat nun auch als gemeinsames Merk-

*) Sehr instruktiv ist der Fall von Finzi: Im Leben bestand vollkommene Amaurose. Die Glandula pituitaria konnte bei der Autopsie nicht gefunden werden. In der auffallend tiefen Exkavation der Sella turcica fand sich nur eine spärliche weiße Detritusmasse. Beiderseitige Opticusatrophie. Die einfachste Deutung ist wohl die, daß früher ein großer Hypophysentumor bestanden hatte, der die Sella turcica erweiterte und die Nn. optici zur Atrophie brachte.

**) Ich erinnere nur an einen Fall, den M. B. Schmidt veröffentlicht hat, in dem ein nach Lebercarcinom entstandener Krebsknoten des Sternums unzweideutige Zeichen von Gallenabsonderung zeigte.

mal eine Vermehrung der chromophilen Elemente ergeben, d. h. gerade derjenigen Zellbestandteile, denen man heute die Sekretbildung in der Hypophyse zuschreibt. Auch selbst in malignen Tumoren, die früher als Sarkome gedeutet wurden, konnten sie noch nachgewiesen werden (s. o.). So brach sich immer mehr die Anschauung Bahn, daß die Hyperfunktion der sezernierenden Elemente der Hypophyse Ursache der Akromegalie sei.

Die Ansicht, daß die Akromegalie auf einer Funktionssteigerung der Hypophyse beruhe, ist zuerst von Hansemann ausgesprochen, später von Tamburini, Woods Hutchinson, Gubler und hauptsächlich von Benda begründet worden.

Tamburini unterscheidet in der funktionellen Entwicklung des Hypophysentumors zwei Perioden der Akromegalie: in der ersten zeigen sich neben gewissen geistigen und funktionellen Störungen die wesentlichen Krankheitssymptome (Vergrößerung des Gesichts, der Hände und Füße usw.). Der Hypophysentumor befindet sich in diesem Stadium im Zustande der Hyperplasie. Im histologischen Bild überwiegen die acidophilen Zellen, deren Sekret als Träger der Hypophysenfunktion anzusehen ist. Im zweiten Stadium überwiegen regressive Ernährungsstörungen, die zu einer allgemeinen Erschöpfung der vegetativen und psychischen Funktionen und zu Marasmus führen. In diesem Stadium zeigt der Tumor den Bau eines atypisch gewucherten Neoplasmas, die Bösartigkeit des Tumors ist Ursache des allgemeinen Verfalls.

Benda sieht die chromophilen Granula als Träger der Funktion des Vorderlappens, als eigentliche Sekretbildner der Hypophyse an. Diese sind in frischen und langsam verlaufenden Fällen von Akromegalie reichlich vermehrt; in den rasch tödlich verlaufenen Fällen findet man sie nur noch spärlich.

Diese Auffassung wird nun auch durch einen Befund Cagnettos wesentlich gestützt. Cagnetto beobachtete zwei Fälle von Hypophysentumor: der erste verlief ohne Akromegalie; in der Hypophyse waren keine chromophilen Zellen auffindbar.*) Der zweite betraf einen typischen Fall von Akromegalie: die Zahl der chromophilen Zellen war vermehrt. Auch in dem klinisch bereits durch Achard und Loeper beschriebenen Fall von Launois und Roy fiel die große Zahl chromophiler Zellen in der Hypophyse bei der histologischen Untersuchung auf. Der Fall von Lewis, der in einem besonders frühen Stadium zur Sektion kam, war gleichfalls durch den Reichtum an chromophilen Zellen ausgezeichnet.

Eine solche Anschauung verhilft dem Kolloid in der Arbeit Cagnettos wieder zu seiner früheren Bedeutung — und darin unterscheidet sich die Ansicht Cagnettos von der Bendas. Während dieser dem Kolloid jede Bedeutung als normales Sekret der Hypophyse abspricht, scheint es nach Cagnetto wenigstens in innigem Zusammenhang mit den chromophilen Körnchen zu stehen. In Cagnettos Fall von Hypophysentumor ohne Akromegalie zeichnet sich der Vorderlappen der

*) Einen ganz gleichen Fall finden wir bei Carbone.

Hypophyse durch das Fehlen chromophiler Zellen aus; in diesem Fall war das Kolloid sehr spärlich. In dem Falle Carbones, den Cagnetto zitiert, findet sich dasselbe Zusammentreffen: Fehlen des Kolloids und der chromophilen Zellen ohne Akromegalie. Im zweiten Falle Cagnettos, der das ausgesprochene Bild der Akromegalie darbietet, waren die chromophilen Zellen vermehrt und auch das Kolloid war reichlich vorhanden.

Bendas Befunde scheinen nach seiner eigenen Angabe etwas einzelt dazustehen. „Ich selber, sagt Benda, habe in den von mir untersuchten akromegalischen Hypophysistumoren in zwei Fällen die Kolloidentwicklung nur an der typischen Stelle, der Marksubstanz, gefunden, und in zwei anderen Fällen zwar etwas verstreutere, aber doch im ganzen sehr spärliche Kolloidcysten gesehen. Dagegen sind nach den Angaben von Boyce und Beadles, Dallemagne, Dana und Fratnich auch erheblichere Kolloidansammlungen in akromegalischen Hypophysen erkennbar.“

Wenn somit dem Kolloid der Hypophyse bei der Akromegalie anscheinend doch eine größere Bedeutung zukommt als Benda annimmt, so treffen dessen Anschauungen über die üblichste Form des Hypophysentumors bei Akromegalie offenbar das Richtige: „Die reinste Form der Struma parenchymatosa oder adenomatosa, vielleicht mit Übergang in Adenom oder Adenocarcinom scheint vorwiegend dem Formenkreis der Akromegalie anzugehören.“ „Wir dürfen aber darauf hinweisen, daß diese Form, trotz der beträchtlichen Literatur, ziemlich selten, so von Arnold und Loeb, ohne Akromegalie gefunden wurde.“ „Die bei der Akromegalie als Hyperplasien, Strumen, Adenome und Adenocarcinome beschriebenen Geschwulstformen dürfen als Wucherungen des Drüsengewebes mit verschiedenen Graden der Entartung betrachtet werden. Wenn wir die ungekörnten, kleinen epithelialen Formen der Zellen als die indifferente Jugendform der Drüsenepthelien ansehen, so finden wir, daß bei mäßigen Graden der Geschwulstbildung noch die funktionelle Differenzierung des Zellprotoplasmas und die Entstehung der gekörnten Zellen erfolgt; bisweilen kann sogar die überwiegende Bildung gekörnter Zellen auf eine Steigerung der Funktion hindeuten. In den höheren Graden der Malignität unterbleibt jedoch die Ausbildung der gekörnten Formen und die Geschwulstelemente behalten vorwiegend die Merkmale der chromophoben Zellen.“

Wenn wir auf Grund der neueren histologischen Untersuchungen die Veränderungen der Hypophyse bei der Akromegalie im Sinne der Hyperfunktion deuten, so scheinen die Fälle mit destruktiven Prozessen in der Hypophyse einer solchen Anschauung zu widersprechen. Auch diese Schwierigkeit ist nicht unüberwindlich. Wir können uns vorstellen, daß in diesen Fällen eine hyperplastische Wucherung der Hypophyse ursprünglich vorlag, die erst sekundär die degenerativen Veränderungen zur Folge hatte. Für eine solche Annahme würde es sprechen, daß in den Fällen von Finzi sowie von Huchard und Launois, in denen die Hypophyse zerstört war, eine Erweiterung des Türkensattels festgestellt werden konnte.

Bevor wir aber ein definitives Urteil sprechen, sind noch zwei Methoden zu besprechen, von denen man Aufklärung über die Beziehungen der Akromegalie zur Hypophyse erwarten durfte: die Einverleibung von Hypophysenpräparaten und die Exstirpation des Hypophysentumors bei der Akromegalie.

Die Behandlung der Akromegalie mit Hypophysenpräparaten ist von Cyon zuerst empfohlen und später wiederholt mit wechselndem Glück angewendet worden. In dem Falle Cyons, in dem die Krankengeschichte leider nicht mitgeteilt wird, handelte es sich vermutlich gar nicht um Akromegalie. Er betraf ein jugendliches Individuum mit hochgradiger Fettsucht, die durch Behandlung mit Hypophysintabletten sehr günstig beeinflußt wurde. Leider sind nicht einmal Angaben vorhanden, ob ein Hypophysentumor bestand, so daß auch die recht wichtige Frage, ob es sich hier um einen Fall von hypophysärer Fettsucht handelte, der durch die Organtherapie gebessert wurde, nicht diskutiert werden kann.

Später ist die Organtherapie mit Hypophysensubstanz häufiger bei Akromegalie versucht worden, nur in seltenen Fällen (Franke, Fränkel, Mendel, Dodgson, Bramwell, Marinesco, State, Kuh) mit günstigem Erfolg, der dann zumeist subjektive Symptome, besonders Schmerzen betraf. Ein Rückgang der spezifisch akromegalischen Erscheinungen ist auf diese Weise niemals beobachtet worden.

Die Exstirpation des Hypophysentumors bei der Akromegalie ist schon von Horsley auf Grund seiner Tierversuche empfohlen, aber erst in allerjüngster Zeit von Hochenegg mit Erfolg ausgeführt worden. Nachdem schon vorher in einigen anderen Fällen von Hypophysentumor die Hypophyse mit Erfolg exstirpiert worden war, berichtete Hochenegg auf dem 37. Chirurgenkongreß 1908 über die Entfernung des Hypophysentumors bei einer Akromegalischen. Der Erfolg war frappierend. Nicht nur, daß der quälende Kopfschmerz verschwand und die Sehstörungen sich besserten: es war auch bereits zehn Tage nach der Operation ein deutlicher Rückgang der akromegalischen Erscheinungen wahrnehmbar. Die Zähne rückten aneinander, die Hände wurden kleiner, der Faustschluß leichter. Als bei der Entlassung die Schuhe aus dem Magazin zurückgeliefert wurden, waren sie viel zu groß geworden, so daß Patientin drei Paar Strümpfe anziehen mußte. Stumme hat den Fall neuerdings ausführlich veröffentlicht und mitgeteilt, daß die Besserung nach einem halben Jahr noch zugenommen hatte.

Die Beobachtung steht bisher noch ganz vereinzelt da.*) Aber die Angaben, die sie enthält, lauten so bestimmt, daß man wohl an einem Rückgang der Erscheinungen in diesem Falle nicht zweifeln kann. Allerdings scheint in der Beurteilung des Falles die größte Vorsicht geboten zu sein. Selbst wenn es sich nicht um Veränderungen des

*) Anm. bei der Korrektur. Inzwischen hat Exner über einen neuen, durch Exstirpation des Hypophysentumors geheilten Fall von Akromegalie aus der Hocheneggschen Klinik berichtet.

Knochenwachstums, sondern nur um Hautveränderungen handelte, widerspricht ein so rascher Rückgang der wesentlichen Akromegaliesymptome allem, was uns die Erfahrung über ähnliche Erkrankungen (z. B. über den Rückgang der Basedowsymptome nach Thyreoidektomie) gelehrt hat.

Bestätigt sich aber dieser Befund, so eröffnet er nicht nur der Therapie, sondern auch dem Verständnis der funktionellen Vorgänge ein weites Feld. Was bisher als wahrscheinlichste Deutung angenommen, aber durch das Experiment noch nicht hat erschlossen werden können, nämlich daß das Wesen der Akromegalie begründet ist in einer Hyperfunktion der Hypophyse, würde in diesem therapeutischen Erfolg zum erstenmal auch einen experimentellen Beweis finden.

Aber vorläufig sind die Vorgänge, die sich bei der Akromegalie abspielen, noch viel zu kompliziert, als daß man sich mit diesem Beweis zufrieden geben dürfte. Stellen wir uns auf den Standpunkt der hier gegebenen Deutung, so bleibt noch eines völlig unklar: Wenn es möglich ist, durch Exstirpation des Hypophysentumors Rückgang der akromegalischen Erscheinungen zu erzielen, so ist es zunächst noch gänzlich unverständlich, weshalb nicht bei der malignen Degeneration des Hypophysentumors, der mit einem mikroskopisch festzustellenden Ausfall der funktionierenden Elemente einhergeht, in gleicher Weise ein Rückgang erfolgt, weshalb nicht in diesem Sinne eine Spontanheilung der Akromegalie bisher beobachtet worden ist.

Diese Frage ließe sich mit komplizierteren *Hilfshypothesen* beantworten. Besser erscheint es uns, sie zunächst noch offen zu lassen und zuzuerkennen, daß durch die neueren Forschungen viele Momente, die zur Klärung der Frage nach dem Ursprung der Akromegalie verwertet werden können, bekannt geworden sind, daß es aber noch immer nicht möglich ist, alle diese Momente lückenlos zu einem Bilde zusammenzufügen, das eine Funktionsänderung der Hypophyse als sichere Grundlage der Akromegalie erkennen läßt.

Die „*Insuffisance pluriglandulaire*“.

Einen eigenartigen, wie es scheint äußerst selten auftretenden Symptomenkomplex beschrieben im Jahre 1907 Claude und Gougerot unter der Bezeichnung *Insuffisance pluriglandulaire*. Es handelte sich um eine gemeinsame Atrophie einer Reihe von Drüsen mit innerer Sekretion mit entsprechendem Funktionsausfall. Die Beteiligung der Hypophyse an dem Krankheitsprozeß läßt es notwendig erscheinen, daß hier auf dieses sonst noch nicht bekannte Krankheitsbild näher eingegangen wird.

Es scheint, daß der genannte Fall nicht ein Unikum von Funktionsausfall der Drüsen ohne Ausführungsgang darstellt. Ich muß die einschlägigen Fälle hier besprechen, da die Atrophie und möglicherweise demnach der Funktionsausfall der Hypophyse — dessen Symptome wir ja noch nicht kennen — zu den wesentlichen Krankheitserscheinungen zu rechnen sind.

In dem Falle von Claude und Gougerot handelte es sich um einen Mann, der bis zu seinem 41. Lebensjahre gesund gewesen ist.

Damals erkrankte er mit tetanieähnlichen Erscheinungen und Symptomen von Nephritis (Ödeme, Albuminurie). Zu gleicher Zeit nahmen seine Kräfte ab, die Haare fielen aus, die Hoden atrophierten. Die Erscheinungen des Kräfteverfalls und der Genitalatrophie nahmen zu und blieben bis zu dem 1907 erfolgten Tode im 50. Lebensjahre bestehen. Claude und Gougerot sahen den Kranken zuerst 1904 und konstatierten außer der Körperschwäche und hochgradigen Genitalatrophie: Fehlen der Scham- und Achselhaare, sehr spärlichen Bartwuchs (der Patient will nach eigener Angabe früher sehr kräftigen Haarwuchs am ganzen Körper gehabt haben); es gesellten sich hinzu die Symptome hochgradigen Kältegefühls, fehlende Schweißabsonderung, Verdickung und Trockenheit der Haut, Apathie, Veränderungen der Stimme, Pigmentationen der Haut und Schleimhäute, Abnahme des Blutdrucks. Der Kranke starb an einer Tuberkulose der Lungen. Bei der Sektion fand sich außer den tuberkulösen Erscheinungen: ausgesprochene Sklerose und tuberkulöse Verhärtung der sehr kleinen Schilddrüse (Gewicht 12 g). Anscheinend Fehlen der Nebenschilddrüsen. Genitalatrophie. Sklerose der Nebennieren. Sklerose der sehr verkleinerten Hypophyse, deren Alveolen Zellen von normaler Beschaffenheit neben chromophoben Zellen aufwiesen (ob mit den „Cellules d'apparence normale“ chromophile Zellen gemeint sind und wie deren Verhältnis zu den chromophoben war, ist leider nicht zu ersehen). Auffällig war auch der Mangel an Kolloid. Die Milz war klein, sklerosiert und enthielt tuberkulöse Herde.

Claude und Gougerot führen aus der Literatur einige ähnliche Fälle an, und zwar die von Rumpel, Dalché, Sainton und Dupré, Brissaud und Bauer und zwei Fälle von Gandy, von denen einer zur Sektion kam.

Der Fall von Rumpel ist dem eben beschriebenen außerordentlich ähnlich. Es handelt sich um einen 36jährigen Mann, der mit 30 Jahren unter allmählich zunehmenden nervösen Beschwerden erkrankte. Es gesellten sich zunehmende Mattigkeit, Haarausfall, Unlust zum Arbeiten, Schlaflosigkeit, Abnahme des Gedächtnisses hinzu; Polydipsie und Polyurie stellten sich ein. Der Geschlechtstrieb wurde mit Beginn der Erkrankung schwächer und erlosch bald ganz. In letzter Zeit wurde ein Dickerwerden der Hände und Füße, auffällige Trockenheit der Haut und ausgesprochenes Frostgefühl beobachtet. Rumpel schildert den Kranken als einen sehr kräftig gebauten, 175,5 cm langen, 90 kg schweren Patienten, bei dem es sich trotz der Volumenzunahme an Händen und Füßen sicherlich nicht um Akromegalie handelte. Statt des üppigen Vollbarts, den der Kranke früher trug, bedeckten das jetzt gedunsene Gesicht nur spärliche Härchen, während Achsel- und Schamhaare völlig fehlten. Die Haut ist sehr blaß, alabasterartig und schwitzt nie, das subcutane Fettgewebe, das sich teigig und etwas weicher als der gewöhnliche Panniculus adiposus anfühlt, ist stark vermehrt, besonders am Mons veneris, wodurch ein weiblicher Habitus vorgetäuscht wird. Die Thyreoiden war nicht fühlbar, die Genitalien hochgradig atrophiert. Schilddrüsen-therapie blieb ohne den gewünschten Erfolg.

Die übrigen von Claude und Gougerot zitierten Fälle habe ich in der Literatur leider nicht auffinden können. Dagegen möchte ich noch zwei andere Krankheitsfälle erwähnen, die hierher gehören.

Ponfick beschreibt sehr ausführlich einen Fall als Myxödem, der mit den genannten große Ähnlichkeit hat.

Es handelt sich um einen 47jährigen Mann, der vor dreizehn Jahren anfang, im Gesicht voller zu werden und sich deshalb den Vollbart abschneiden ließ. Von da merkte er, daß er blasser wurde und daß seine Arbeitsfähigkeit merklich abnahm. Der Allgemeinzustand, zwei Jahre vor dem Tode, enthält folgende Angaben: „Untersetzt gebauter Mann mit sehr blasser Gesichtsfarbe; nur auf den Wangen ist das Kolorit infolge ganz geringer Pigmentanhäufung schwach gelbbraun. Durch die allgemeine Gedunsenheit der Wangen, das Hervortreten der Backentaschen und der wulstigen Lippen, durch die Anschwellung der oberen Augenlider und das durch bedingte Zurückliegen der Bulbi, durch das Einziehen der Augenbrauen und die Querfaltung der Stirn hat die Physiognomie einen eigentümlich unfreundlichen Ausdruck angenommen. Auf Stirn wie Wangen ist diese wachsbleiche starre Hautdecke überall wenig verschieblich.

Die ziemlich weit in die Stirn gewachsenen Haare haben, wie am ganzen übrigen Körper, eine fast schwarze Färbung. Die Kopfhaut ist sehr glatt, ganz trocken und in Abschuppung begriffen. Auf dem Scheitel und am Hinterhaupt, namentlich am letzteren, stehen die Haare sehr dünn, hier decken die längeren, von oben kommenden Haare die darunter stehenden kleineren, welche wie abgebrochen aussehen. An den Wangen, welche früher einen starken Bart getragen, fehlen die Haare durchaus. In ähnlicher Weise besteht der Schnurrbart nur aus ganz spärlichen, höchstens $\frac{1}{2}$ cm langen Haaren. Am Kinn sind sie in noch größeren Abständen verteilt und eher noch kürzer. An den Augenbrauen sind sie zwar kurz, jedoch verhältnismäßig dichter. Die Wimpern haben sich fast unversehrt erhalten.“ „Die mimischen Gesichtsbewegungen vollziehen sich weder ausgiebig noch rasch, sondern schläfrig und unbeholfen.“ „Der Nacken ist sehr dick und erscheint infolge Emporziehung der Schultern unverhältnismäßig kurz. Die Haut ist auch hier dick und wenig verschieblich.“ „Hingegen läßt sich von der Schilddrüse nirgends etwas entdecken.“ „Die Sprache des Patienten hat einen hohen meckernden Klang.“ „Die Oberfläche der Haut ist an der Brust und am Rücken ganz glatt, nur wenn man sie entspannt, zeigt sie, in vielfache feine Runzeln gelegt, perlmuttartigen Glanz. An den Extremitäten, besonders den Unterschenkeln, ist die Haut in lebhafter Abschuppung begriffen.“ „Auch am Rumpf und den Extremitäten hat die Behaarung außerordentlich abgenommen. Zumal auf der Brust, an den Achseln und den Unterschenkeln fehlen jetzt die Haare vollkommen, obwohl Patient in diesen Gegenden früher stark behaart gewesen sein will. An den äußeren Geschlechtsteilen sind die Haare kaum 1 cm lang und ungemein dünn, ziemlich stark abgeschliffen, aber kaum defekt.“

Auf Schilddrüsengebrauch trat Besserung ein. Auch die Intelligenz hob sich wieder. Patient konnte eine Zeitlang wieder seinem Gewerbe nachgehen, bis die geschilderten Symptome von neuem auftraten und unter schweren psychischen Demenzercheinungen zum Tode führten.

Im Autopsiebefund wird hochgradige Atrophie der Schilddrüse und der Hypophyse als Hauptbefund erhoben. Über die Nebennieren findet sich nur eine kurze Notiz: „Beide Nebennieren allgemein verdünn, Rinde etwas schmal.“ Obwohl eine mikroskopische Untersuchung der Nebennieren fehlt, kann an dem Vorhandensein von atrophischen Veränderungen der Nebennieren nach diesen Angaben nicht gezweifelt werden. Über das Verhalten der Genitalorgane ist leider weder in der Krankengeschichte noch im Sektionsprotokoll eine Notiz vor-

handen. Trotz dieser Mängel scheint mir die Zugehörigkeit dieses Falles zu der hier besprochenen Krankheitsgruppe ganz sicher.

Auch der folgende von Nazari beschriebene Fall, der mir leider nur aus einem kurzen Referat bekannt ist, darf wohl hierher gerechnet werden. Die anatomische Diagnose lautete: Infantilismus, Lungentuberkulose, tuberkulöse Meningitis, Cyste der Hypophysis, Persistenz der Thymusdrüse, Hypoplasie der Schilddrüse und der Hoden.

Mehr Fälle dieser eigenartigen Krankheit sind mir nicht bekannt geworden. Ich habe aber aus diesen wenigen den Eindruck gewonnen, daß es sich um ein festumschriebenes Krankheitsbild handelt, für das ich den Namen „Insuffisance pluriglandulaire“ zunächst beibehalten möchte.

Die hypophysäre Fettsucht.

Im Jahre 1901 zeigte Fröhlich im Anschluß an einen selbst beobachteten Krankheitsfall, daß Fettsucht im Anschluß und im Zusammenhang mit Hypophysenerkrankungen ein zwar seltenes, aber wohl charakterisiertes Krankheitsbild darstellt, das in erster Linie jugendliche Individuen befällt. Er teilte als Beispiele dieser Erkrankung die Fälle von Mohr, Hippel, Gläser, Wadsworth, Will, Boyce und Beadles, Pechkranz, Stewart, Walton, Cheney und Mallory*) mit, an die Erdheim die Fälle von Eisenlohr, Rath, Ingermann, Selke, Burr**), Babinski, Onanoff, Dercum und Carthey**), Strümpell, Cestan und Halberstadt, Fuchs, Madelung, Zak, v. Frankl-Hochwart, Berger und zwei eigene, schon von Engel beschriebene, anreihet. Dazu kommen dann noch zwei von Krückmann beobachtete Geschwister, die Fälle von Bregman und Steinhaus, Zöllner, sowie einige zweifelhafte Fälle, in denen es sich um Komplikationen mit der Akromegalie handelt (s. d.)***).

Nach Oppenheim dürfte die Erkrankung nicht allzu selten sein. Er schreibt in seinem Lehrbuch: „Ich habe in den letzten Jahren eine Anzahl derartiger Fälle gesehen, in denen die Akromegalie im engeren Sinne des Wortes ganz fehlte oder etwa nur in der Vergrößerung der Nase oder dergl. angedeutet war.“

Das Krankheitsbild ist beherrscht durch die Symptome der Fettsucht, die mitunter außerordentliche Dimensionen annimmt. So wog der von Auerbach beschriebene Kranke (Bursche von 16 $\frac{1}{2}$ Jahren) 116 kg. Die Fettablagerungen sind am hochgradigsten am Kinn, Bauchdecken, Mammæ und Genitalien. Die Haut ist trocken, spröde, die Hauttemperatur herabgesetzt, die Schweißsekretion meist gering. Häufig erreicht auch die Körpergröße sehr hohe Werte. Das zweite Kardinalsymptom ist die Hypoplasie des Genitales, die gewöhnlich ziemlich

*) Die Fälle von Stewart und Walton, Cheney und Mallory will Erdheim ausschließen, weil sie keine deutlichen Erscheinungen von Adipositas darboten.

**) Zitiert nach Madelung.

***) Vgl. S. 313.

hochgradig ist. Schließlich bestehen als wichtigstes ätiologisches Moment die Symptome des Hypophysentumors (Hemianopsia temporalis, Stauungspapille, Hirndrucksymptome usw.).

Auf eine ausführlichere Schilderung des interessanten und noch wenig gekannten Krankheitsbildes muß an dieser Stelle leider verzichtet werden. Hier interessiert besonders das ätiologische Moment. Fröhlich nahm an, daß eine spezifische Wirkung der Hypophyse in unbekannter Weise die Krankheit verursache. Für eine solche Auffassung schien der Fall von Madelung geradezu einen experimentellen Beweis zu erbringen.

Es handelte sich um ein neunjähriges Mädchen, das vor drei Jahren eine Schußverletzung ins rechte Auge erhalten hatte. Die Kugel hatte einen Weg genommen, der sich genau ermitteln ließ und der mit Sicherheit nach der Hypophyse führte. Die Kugel war in der Sella turcica stecken geblieben, wie sich durch mehrere Röntgenaufnahmen feststellen ließ. Bei diesem Mädchen entwickelten sich im Anschluß an die Verletzung alle Symptome der oben beschriebenen Erkrankung: Fettsucht (42 kg Körpergewicht), geistige und körperliche Trägheit usw. und Madelung zieht den Schluß, daß diese Erscheinungen durch die Verletzung der Hypophyse bedingt seien.

Ein solcher Zusammenhang wird nun aber durch Erdheim energisch bestritten. Erdheim führt wörtlich das folgende aus: „Wir stimmen mit Fröhlich in bezug auf das Tatsächliche des häufigen Vorkommens von Fettsucht bei Hypophysentumoren überein, doch scheint uns seine Deutung, wonach eine Veränderung der Hypophyse in ihrer Eigenschaft als Blutdrüse für die Adipositas verantwortlich zu machen sei, nicht stichhaltig. Wir glauben vielmehr die Ursache derselben in der Beeinflussung, sei es Schädigung oder Reizung irgend einer an der Basis cerebri gelegenen Hirnpartie durch den Tumor suchen zu müssen.“

Zum Beweise dieser Anschauung führt Erdheim zunächst an, daß in dem von ihm untersuchten, auch von Berger beschriebenen Fall sowie in dem Fall Selkes die Hypophyse auch mikroskopisch vollkommen intakt gefunden wurde. Die Tumoren zeichneten sich sämtlich aus durch eine Schädigung der Hirnbasis durch Druck oder Übergreifen des Tumors. Umgekehrt ist nicht jeder Tumor, der die Hirnbasis schädigt, mit Adipositas kompliziert, wie Erdheim selbst an der Hand einiger Beispiele hervorhebt.

Aber auch Erdheims Ausführungen sind nicht beweiskräftig. Daß in einigen Fällen die Hypophyse selbst bei mikroskopischer Untersuchung intakt gefunden wurde, spricht nicht unbedingt gegen ihre funktionelle Beteiligung bei dem Krankheitsprozeß. Die Quetschung und insbesondere die Lageveränderung, ferner die Behinderung der Ableitung des Sekrets in die Blutbahn durch Tumoren der Hypophysengegend könnten möglicherweise genügen, um schwere funktionelle Störungen der Hypophysenfunktion hervorzurufen. In erster Linie aber müssen wir uns fragen, ob ein Teil der Symptome nicht direkt auf die Hypophyse bezogen werden kann oder muß.

Die physiologische Funktionsprüfung der Hypophyse hat keine Er

scheinungen ergeben, die der hier besprochenen Form von Adipositas gleichkommen. Das ist aber bei der Akromegalie auch nicht der Fall und ist natürlich aus vielen Gründen nicht beweisend gegen einen Ausgang der Erkrankung von der Hypophyse. Auf einen solchen scheint mir die fast regelmäßige gemeinsam mit der Adipositas gefundene Genitalatrophie zu deuten. Genitalatrophie findet sich bei Akromegalie in der Mehrzahl der Fälle (einige Ausnahmen zählt Sternberg auf), bei der „Insuffisance pluriglandulaire“ gehört sie zu den regelmäßigen Symptomen. Dazu kommt nun, daß die Hautsymptome (spärlicher Haarwuchs, Verdickung und Trockenheit der Haut) auch bei der „Insuffisance pluriglandulaire“ regelmäßig vorkommen, daß juvenile Fettsucht auch zusammen mit anderen Anomalien gewisser Blutgefäßdrüsen beobachtet worden ist und daß auch hier die Genitalatrophie zu den Kardinalsymptomen gehört (vgl. darüber den Vortrag von Bartel, Über die hypoplastische Konstitution).

Ich ziehe aus alledem den Schluß, daß bei der hypophysären Fettsucht eine Reihe von Symptomen zusammentrifft, die man auch sonst bei Erkrankungen von Blutgefäßdrüsen, insbesondere der Hypophyse findet. Und bei den nahen Wechselbeziehungen dieser untereinander scheint mir dieses Moment wieder — in Anbetracht des Umstandes, daß die Hypophyse dabei regelmäßig durch Tumoren verändert oder verdrängt ist — dafür zu sprechen, daß wir es hier mit einer funktionellen Hypophysenerkrankung zu tun haben, deren Art allerdings noch der Aufklärung bedarf.

Diese Auffassungsweise findet in den Resultaten der chirurgischen Behandlung der hypophysären Fettsucht einige Bestätigung — wenn auch die dadurch gewonnenen Resultate anscheinend den Erfolgen der Hypophysenexstirpation bei der Akromegalie nicht gleichkommen. Zwei Fälle sind bisher mit günstigem Erfolge operiert worden — beide von Eiselsberg und Frankl-Hochwart. In dem ersten, bereits von Fröhlich beschriebenen Falle gingen nicht nur die durch den Tumor bedingten lokalen Symptome zurück, auch die von uns als funktionell von der Hypophyse ausgehend angesehenen Erscheinungen verschwanden; die Haare wuchsen an den Pubes, in den Achselhöhlen, an den Handgelenken, Erektionen traten ein, das Körpergewicht nahm ab. Im zweiten Falle blieb das Körpergewicht anfangs unverändert nach der Operation, nahm sogar nach einem halben Jahre weiter etwas zu. Über das Verhalten der Haut und Haare, sowie des Genitalapparates nach der Operation sind Angaben nicht vorhanden.

Die drei Krankheitsformen, in denen eine Funktionsstörung der Hypophyse vorzuliegen scheint (Akromegalie, Insuffisance pluriglandulaire, hypophysäre Fettsucht) zeigen — so sehr sie voneinander abweichen — gewisse gemeinsame Symptome, die wohl zum Teil als Lokalsymptome erklärlich, zum Teil aber sicherlich als ein gemeinsames Kennzeichen einer Störung der Hypophysenfunktion anzusehen sind und daher hier zusammengestellt werden sollen. Die Möglichkeit,

solche Symptome als funktionelle, von der Hypophyse her bedingte zu erkennen, wird ja bis zu einem gewissen Grade auch die Diagnose bei denjenigen Formen von Hypophysentumor zu stützen vermögen, in denen ein abgerundetes Krankheitsbild der genannten Kategorien nicht vorliegt. Ich will versuchen, das an der Hand einiger Beispiele zu zeigen. Es sei aber gleich erwähnt, daß in den meisten Fällen die Lokaldiagnose noch weit mehr leistet als die funktionelle.

Als wichtigstes funktionelles Symptom fast aller Hypophysenerkrankungen erscheint mir das Erlöschen der Genitalfunktionen. Bei Frauen ist das Ausbleiben der Menses meist eins der ersten Symptome,*) bei Männern ist es das Erlöschen der Potenz, das oft frühzeitig beobachtet wird. Atrophie des inneren Genitales tritt früher oder später ein und oft findet man bei der Autopsie infantile Genitalorgane. Daß dem so ist und daß in der Regel bei Hypophysenerkrankungen Genitalatrophie vorliegt, braucht hier nicht nochmals bewiesen zu werden. Dieses Symptom kann nun offenbar auch die Diagnose auf den richtigen Weg führen, wo andere für eine Erkrankung der Hypophyse sprechende Symptome fehlen. In dem ersten der von A. Levy veröffentlichten Fälle war es fast das einzige Symptom, das auf die Hypophyse hinwies. Die Diagnose wurde in vivo nicht gestellt, die Wichtigkeit des Symptoms in der Epikrise nicht erörtert.

Alle anderen Symptome sind noch ganz unsicher. Bei der Akromegalie — der bestbekanntesten der genannten Krankheiten — ist die Symptomatologie wohl zum Teil abhängig von dem Stadium, in dem sich die Hypophysenveränderung befindet. Solange die chromophilen Zellen pathologisch vermehrt sind, solange Kolloid vermehrt gebildet wird, darf man Erscheinungen erwarten, die dem Symptomenkreise der Hypophysenhyperfunktion entstammen. In späteren Stadien, in denen regressive und destruktive Prozesse in der Hypophyse das Bild beherrschen, darf man Ausfallserscheinungen der Hypophysenfunktion erwarten.

Ich habe den Eindruck gewonnen, daß solche Symptome besonders die Haut und die Haarbildung betreffen. Wie bei den Erkrankungen der Schilddrüse, zeigt die Haut auch bei den Affektionen der Hypophyse zahlreiche Veränderungen. Der Umstand, daß starkes Schwitzen besonders häufig auf der Höhe der Akromegalie beobachtet worden ist, während bei regressiven Hypophysenerkrankungen die Schweißsekretion oft ganz versiegt, scheint mir auf einen solchen Zusammenhang zu deuten. Vorläufig ist es aber noch nicht möglich, solche Symptome speziell für das Stadium der Akromegalie zu verwerten. Gelingt dies aber, so wird die funktionelle Diagnostik sowohl für die Prognose als auch für die eben erschlossene chirurgische Therapie der Akromegalie, sowie der anderen Hypophysenerkrankungen von größtem Werte sein.

*) Axenfeld berichtete kürzlich über einige Fälle, bei denen mit Sehstörung gleichzeitig Amenorrhoe aufgetreten war; es fanden sich Tumoren an der Hirnbasis, welche die Hypophyse zerstört hatten. Axenfeld schließt daraus auf eine Bedeutung der Hypophyse bei dem normalen Ablauf der Menstruationsvorgänge.

X. Über die Störungen der Stimme und Sprache.

Von

Hermann Gutzmann-Berlin.

Literatur.

1. Kußmaul, A., Die Störungen der Sprache. Versuch einer Pathologie der Sprache. 1881. S. 32ff.
2. Mercurialis, Hieronymus, De morbis puerorum. 1584.
3. de Sauvages, Boissier, Nosologia methodica. 3. 1795.
4. Frank, Josef, Praxeos medicae universae praecepta. Lipsiae 1823. Übersetzung d. Abt. De vitiis vocis et loquelae in M. f. Spr.*) 1892.
5. Schmalz, Beiträge zur Gehör- und Sprachheilkunde. 1846—1848.
6. Merkel, Aufsätze in Schmidts Enzyklopädie. 1842.
7. Klenke, H., Die Störungen des menschlichen Stimm- und Sprachorgans und deren Heilung. Kassel 1844. 2. Aufl. 1851.
8. Rouma, Georges, La parole et les troubles de la parole. Paris 1907.
9. Schaefer, Karl L., Die psychologische Deutung der ersten Sprachäußerungen des Kindes. M. f. Spr. 1907.
10. Stern, Clara und William, Die Kindersprache. Leipzig 1907.
11. Mygge, Er Dövstumheden arvelig? Nord. Med. Ark. 1878.
12. Mygind, Taubstummheit. Berlin 1894.
13. Uchermann, Les Sourds-Muets en Norvège. 1901.
14. Gutzmann, Hermann, Über die Bedeutung der Erblichkeit für die Entstehung von Sprachstörungen. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 1907.
15. Nagel, W., Physiologie der Stimmwerkzeuge in W. Nagels Handb. der Physiologie des Menschen. IV, II, 2. 1907.
16. Meyer, Ernst A., Röntgenographische Lautbilder. M. f. Spr. 1907.
17. Barth, Ernst, Die Verwertung der Röntgenstrahlen in der Stimmphysiologie. M. f. Spr. 1907.
18. — und Grunmach, Arch. f. Laryng. 1907.
19. Gellé, Ernest, Le pharynx, la phonation et le chant. Arch. int. de Laryng., d'Otol. et de Rhinol. 1907. Ref. M. f. Spr. 1907.
20. Macuen, The Physiology of Language and its relation to the Treatment of stammering. New York med. Record. 1907.
21. Gutzmann, H., Physiologie der Stimme und Sprache. Verl. von Fr. Vieweg u. Sohn, Braunschweig 1909.
22. Krüger, Felix, Beziehungen der experimentellen Phonetik zur Psychologie. II. Congr. f. exp. Psych. 1906.
23. Pick, A., Über das Sprachverständnis vom Standpunkte der Pathologie aus. Ber. über d. III. Congr. f. exp. Psych. Leipzig 1909.
24. Bühler, K., Über das Sprachverständnis vom Standpunkte der Normalpsychologie aus. Ebendort. 1909.

*) M. f. Spr. = Monatsschrift für die ges. Sprachheilkunde.

25. Gutzmann, H., Über die Grenzen der sprachlichen Perzeptionen. Zeitschr. f. klin. Med. 1907. Ferner über „Hören und Verstehen. Kongr. f. Neurol., Psychol. usw. Amsterdam 1907.
26. Bagley, Amer. Journ. of Psychol. 12.
27. Denker, Alfred, Das Gehörorgan und die Sprachwerkzeuge der Papageien. Wiesbaden 1907. Ref. M. f. Spr. 1907.
28. Kraepelin, Über Sprachstörungen im Traume. Psychol. Arbeiten 1906.
29. v. Sarbó, Arthur, Die phonomimische Methode des Lautlesenslernens vom ärztlichen Standpunkte. M. f. Spr. 1907.
30. Rouma, Georges, De l'étroite connexion des diverses formes de language. M. f. Spr. 1907.
31. Gutzmann, H., Die soziale Bedeutung der Sprachstörungen. Klin. Jahrb. 1904.
32. — Erster Jahresbericht aus dem Ambulatorium für Sprachstörungen im polikl. Inst. f. inn. Med. der Univ. Berlin. M. f. Spr. 1908.
33. Bischofswerder, Bericht über die Abteilung für Sprachstörungen in der Poliklinik von H. Neumann. Arch. f. Kinderheilk. 1905.
34. Sinell, Überblick über die wichtigsten Sprach- und Stimmstörungen und Atmungstechnik. Mitteil. a. d. Hamburger Staatskrankenanst. 1907.
35. Knopf, H. E., Die Prophylaxe des Stotterns. Der Kinderarzt 1908.
36. — Ein Kindergarten für sprachlich Abnorme. M. f. Spr. 1906.
37. Wundt, W., Völkerpsychologie.
38. Kobrak, Franz, Theoretische Grundlagen und deren praktische Verwertung für die Erlernung des Ablesens der Sprache vom Gesichte des Sprechenden. Med. Klin. 1908
39. Rötzer, Franz Xaver, Übungsbuch für Schwerhörige und Ertaubte. München u. Berlin 1908.
40. Riemann, G., Die Taubstummlinden. Langensalza 1907.
41. Gutzmann, H., Die Bedeutung des Vibrationsgefühls für die Stimmbildung Taubstummer und Schwerhöriger. Verhandl. d. deutsch. otolog. Gesellsch. Wien 1906.
42. — Über die Sprache der Taubstummen. Med. Klin. 1905.
43. — Die Atembewegungen in ihrer Beziehung zu den Sprachstörungen. M. f. Spr. 1907.
44. — Über Stellung und Bewegung des Kehlkopfes bei normalen und pathologischen Sprachvorgängen. Beitr. z. Anat. usw. von Passow-Schaefer. 1908.
45. — Monatsschrift für Sprachheilkunde 1900 ff. sind die Berichte nachzulesen.
46. Werner, Friedrich, Psychologische Begründung der deutschen Methode des Taubstummenunterrichts. Berlin 1906.
47. Söder, Die Taubstummenbildung und deren soziale Bedeutung. 1907.
48. Brühl, Gustav, Aufgaben des Schularztes in der Taubstummenschule. M. f. Spr. 1907.
49. Gutzmann, H., Des Kindes Sprache und Sprachfehler. 1894.
50. Ziehen, Die Prinzipien und Methoden der Intelligenzprüfung. Berlin 1908.
51. Maas, Paul, Die Sprache des Kindes und ihre Störungen. Würzburg 1909.
52. Schwendt und Wagner, Untersuchungen von Taubstummen. Basel 1899.
53. Lévy, Georges, Les entendants-muets. 1900.
54. Liebmann, Albert, Hörstummheit. 1898.
55. Ziehen, Krankheiten des Gehirns usw. Handb. von Ebstein-Schwalbe. 3. S. 294.
56. Grützner, P., Stimme und Sprache. Ergebn. d. Physiol. Wiesbaden 1902.
57. Hopmann, Eugen, Sigmatismus nasalis. M. f. Spr. 1908.
58. Bie bendt, Albrecht, Über die Kraft des Gaumensegelverschlusses. Diss. Berlin 1908.
59. v. Monakow, C., Über den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Lokalisation im Großhirn. Aphasie, Agnosie und Apraxie. Ergebn. d. Physiol. 1907. Ref. M. f. Spr. 1908.

60. Moutier, François, L'aphasie de Broca. Paris 1903.
61. Gutzmann, H., Zur Behandlung der Aphasie. 1896 u. 1907.
62. Goldscheider, Handbuch der physikalischen Therapie 1900.
63. Bunge, Über Aphasie. Diss. 1899.
64. Mohr, Behandlung der Aphasie. Arch. f. Psychol. 1902.
65. Fränkel, Manfred, Arch. f. Psych. usw. 1907.
66. Gutzmann und Liebmann, Pneumographische Untersuchungen über die Atmung der Stotternden. Wiener med. Blätter 1895.
67. Halle, Über Störungen der Atmung bei Stotterern. M. f. Spr. 1900.
68. Kalmus, Ein Fall von Trompetenstottern. Neurol. Zentralbl. 1900.
69. Goldbach, E., Beiträge zur Kenntnis der traumatischen Neuropsychosen. Diss. Berlin 1898.
70. ten Cate, Über die Untersuchung der Atmungsbewegungen bei Sprachfehlern. M. f. Spr. 1902.
71. Gutzmann, H., Zur Frage der gegenseitigen Beziehungen zwischen Bauch- und Brustatmung. Verhandl. d. XX Kongr. f. inn. Med.
72. Verhandlungen des Vereins für innere Medizin 1892.
73. Oituszewski, Wl., Abriß der Lehre von den Sprachstörungen: Aphasie und Anarthrie, wie auch Dysphasie und Dysarthrie. M. f. Spr. 1908.
74. Zünd-Burguet, Phonétique expérimentale. 1900.
75. Otto, Das Geheimnis Stotternde zu heilen. Berlin 1834.
76. Dieffenbach, Stotteroperation. 1841.
77. Sikorski, Das Stottern. Berlin 1898.
78. Musehold, Verhandlungen der Berliner Laryngol. Gesellschaft 1898.
79. Gutzmann, H., Das Stottern. Monographie. 1898.
80. Wethlo, Franz, Ein neues Laryngo-Stroboskop mit Federantrieb und Zentrifugalregulierung. M. f. Spr. 1908.
81. Gutzmann, H., Über die Tonhöhe der Sprechstimme. M. f. Spr. 1907.
82. Marbe, Karl, Objektive Bestimmung der Schwingungszahlen Königscher Flammen ohne Photographie. Physik. Zeitschr. 1906.
83. Verhandlungen der süddeutschen Laryngologen 1906.
84. Zwaardemaker, Über den Akzent. M. f. Spr. 1904.
85. Ziehen, Funktionelle Sprachstörungen in Ebstein-Schwalbes Handb. 3.
86. Gutzmann, H., Über das Verhältnis der Affekte zu den Sprachstörungen. Zeitschr. f. klin. Med. 1905.
87. Dubois, Paul, Die Psychoneurosen und ihre psychische Behandlung. Deutsche Ausg. 1905.
88. van Renterghem, Les différentes formes de Psycho-Thérapie. Verhandl. d. I. intern. Kongr. f. Psych. usw. Amsterdam 1907.
89. Déjérine, Le traitement des Psychonévroses. Rev. neurol. 1902.
90. Liebmann, Vorlesungen 1898.
91. Maas, Die Sprache des Kindes und ihre Störungen. Würzburg 1909.
92. Pitres et Cruchet, Tics convulsifs généralisés, traités et guéris par la gymnastique respiratoire. Soc. méd. de Bordeaux 1900.
93. Kobrak, Fr., Allgemeine Pathogenese und Symptomatologie der kindlichen Sprachstörungen, insbesondere des Stotterns. Med. Klin. 1908.
94. Bonnet, Louis, Etude critique sur la parenté morbide du Bégaiement avec les tics et les crampes fonctionelles. Bordeaux 1906.
95. Oppenheim, H., Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 5. Aufl. 1908.
96. Lewandowsky, Vortrag auf dem internationalen Kongreß für Physiotherapie. 1907.
97. Guermontprez, Fr., Gymnastique respiratoire pendant les mouvements. Paris 1907.
98. Knopf, H., Asthma und Stottern. Münchner med. Wochenschr. 1908.
99. Hopmann, Eugen, Über Aphthongie. M. f. Spr. 1908.
100. Flatau, Hygiene des Kehlkopfes und Stimmstörungen in Heymanns Handbuch der Laryngologie. 1898.

101. Scheier, Max, Verhandlungen d. Berliner Laryngol. Gesellschaft 1908 und Med. Klinik. Nr. 43.
102. Gutzmann, H., Über die persistierende Fistelstimme. Deutsche Ärztezeitg. 1908.
103. Katzenstein, J., Über Brust- und Fistelstimme. Zeitschr. f. klin. Med. 1907.
104. Möller, Jörgen und Fischer, Verhandlungen des I. internationalen Laryngo- und Rhinol.-Kongresses Wien 1908.
105. Oltuszewski, Spast. Aphonie und Falsettstimme. M. f. Spr. 1904.
106. Bresgen, Maximilian, Zur Frage der zur Zeit der Geschlechtsreife auftretenden fehlerhaften Entwicklung der Stimme. M. f. Spr. 1897.
107. Kayser, Maximilian, Zur Lehre von der eunuchähnlichen Stimme. M. f. Spr. 1897.
108. Flatau, Theodor S., Die funktionelle Stimmchwäche (Phonasthenie) der Sänger, Sprecher und Kommandoruf. Charlottenburg 1906, und Über krankhafte Mitbewegungen beim Singen. Die Stimme 1907.
109. Gutzmann, H., Über Phonasthenie. Therap. d. Gegenw. 1906.
110. Katzenstein, J., Vortrag auf dem III. musikpäd. Kongreß 1908.
111. Brat, H., Verhandl. des Vereins für innere Medizin und der Berliner med. Gesellschaft 1906.
112. — und Schmieden, Zur Theorie und Praxis des Druckdifferenzverfahrens. Münchner med. Wochenschr. 1908.
113. Gluck, Vortrag auf dem I. internationalen Laryngo-Rhinol.-Kongreß Wien 1908.
114. Landois und Strübing, Erzeugung einer Pseudostimme bei einem Manne mit totaler Exstirpation des Kehlkopfes. Arch. f. klin. Chir. 38.
115. Gottstein, G., Pseudostimme nach Totalexstirpation bei Larynx. Arch. f. klin. Chir. 62.
116. Gutzmann, H., Stimme und Sprache ohne Kehlkopf. Zeitschr. f. Laryngologie, Rhinologie u. ihre Grengebiete 1908.
117. — Die Untersuchungen der Sprache bei schwachsinnigen Kindern. Zeitschr. von Vogt. 1906.
118. Stern, Hugo, Die Sprachstörungen bei den Nervenkrankheiten. M. f. Spr. 1907.
119. Knopf, H., und Panconcelli-Calzia, Die Sprachstörungen bei einem Falle von chronischer Bulbärparalyse. M. f. Spr. 1907.
120. Nadoleczny, Die Sprachstörungen der Epileptiker. M. f. Spr. 1907.
121. Bloch, E., Gehör und Sprache. M. f. Spr. 1907.
122. Bresgen, M., Sprachgebrechen und Nasenluftweg. M. f. Spr. 1907.
123. Hudson Macuen, The Speech of the feeble minded. M. f. Spr. 1907.
124. Winkler, E., Einige Stimm- und Sprachstörungen bei chronischer Tonsillitis. M. f. Spr. 1907.

Unter den Gebieten der inneren Medizin, die zu ihrem vollen Ausbau die ganze Arbeitskraft des einzelnen Forschers in Anspruch nehmen, ist das Feld der Stimm- und Sprachstörungen zuletzt in Angriff genommen worden. Die Lehre von den Sprachstörungen ist in der inneren Medizin bodenständig, aus ihr erwachsen und von ihr untrennbar. War es doch ein Meister der inneren Medizin, der zuerst den „Versuch einer Pathologie der Sprache“ vom Standpunkte des Klinikers aus wagte und der uns in seiner Arbeit ein im wahren Sinne des Wortes klassisches Werk hinterlassen hat. Adolf Kußmauls Buch bleibt für uns trotz aller Fortschritte und trotz aller Weiterentwicklung der Einzelkenntnisse schon aus dem Grunde als Basis jeder Weiterarbeit bestehen,

weil Kußmaul es zum erstenmal verstand, ein Gesamtbild der Störungen der Sprache zu entwerfen, in welchem kein wesentlicher Zug fehlte und weil er, ein für den inneren Arzt vorbildlich geschulter Philosoph und Psychologe, neben den anatomischen Befunden der Störungen niemals die rein psychische Komponente übersah. Er hütete sich sehr wohl davor, Schlußfolgerungen zu ziehen, wo diese eine strenge Logik verbot. Wenn jüngst v. Monakow als besonders wichtiges Resultat seiner umfassenden Zusammenstellung der Aphasielehre hervorhob, daß man aus der Tatsache, daß die Zerstörung einer bestimmten Rindenstelle Aphasie mache, nicht folgern dürfe, daß diese Stelle der Sitz der artikulierten Sprache sei, so finden wir dies von Kußmaul auch niemals behauptet: „Ein einfaches ‚Sprachzentrum‘, sagt er, einen ‚Sitz der Sprache‘ im Gehirne gibt es nicht, so wenig als einen ‚Sitz der Seele‘ in einem einfachen Zentrum, es ist vielmehr das zentrale Organ der Sprache aus einer großen Zahl räumlich getrennter, durch zahlreiche Bahnen unter sich verbundener, geistige, sensorische und motorische Funktionen vollziehender gangliöser Apparate zusammengesetzt. Keiner dieser Apparate dient wahrscheinlich bloß dem Sprachzwecke, die nervösen Mechanismen können verschiedenen Zwecken dienstbar gemacht werden, erst die Übung stellt diejenigen Verbindungen zwischen Ganglienzelle und Ganglienzelle, gangliösem Zentrum und Zentrum her, welche die Sprache im engeren Sinne, wie alle die anderen so ungemein zahlreichen Mittel des Ausdrucks für unser Denken und Fühlen ermöglichen. In diesem Sinne wird ein zentrales Sprachorgan erst durch die Sprache selbst allmählich im Gehirn erzogen oder wenn man will, geschaffen, und in diesem Sinne gibt es auch zentrale Organe für die bildnerischen Künste, für Malerei, Musik und Tanz, und für die Denkformen, die sich nicht der Worte, sondern der Zahlenzeichen und anderer bildlicher Formeln bedienen“¹). Kußmaul zeichnete sich aber vor allem dadurch aus, daß er die Lehre von den Sprachstörungen durchaus nicht auf die Aphasielehre beschränkte. Gewiß sind die Verdienste Brocas und Wernickes und aller der Kliniker, die sich mit dem Ausbau der Lehre von der Aphasie befaßt und wichtige Teile zu dem gesamten Gebäude beigetragen haben, für alle Zeiten in der Geschichte der Medizin feststehend. Der einzige aber, der versuchte, diese Lehre mit dem gesamten Gebiete der Sprachstörungen in einen organischen Zusammenhang zu bringen, war Kußmaul. Er fügte in seinem Buche alle Störungen der Sprache zu einem einheitlichen Gebäude zusammen und ihm verdanken wir die erste wissenschaftliche Einteilung der Sprachstörungen, eine Einteilung, von der wir auch heute noch im großen und ganzen ausgehen müssen. Er nahm alle bekannten Sprachstörungen in seine Arbeit mit auf und bemühte sich, jede einzelne dem Ganzen harmonisch einzugliedern: die Störungen der Stimme und Sprache bei Schwerhörigen und Taubstummen, die Sprachentwicklung der Taubstummblinden, die weitverbreiteten Störungen des Stotterns und des Stammelns, die mechanischen Dyslalien usw., er vergaß nichts und sein umfassender klinischer Blick ließ ihn die Engsichtigkeit, an

der so mancher seiner Nachfolger und Nachahmer krankte, glücklich vermeiden.

Es wäre ungerecht, wenn ich gerade an dieser Stelle die früheren Versuche der Kliniker, eine einheitliche Darstellung der Sprachstörungen zu geben, völlig übergehen wollte. Der mir zugewiesene Raum zwingt mich allerdings zu äußerster Kürze.

Der erste Versuch stammt von Hieronymus Mercurialis²⁾, der im Jahre 1584 das erste Werk über Kinderkrankheiten schrieb und dort in dem 6. Kapitel des zweiten Buches zunächst über die Sprachstörungen im allgemeinen sich ausläßt, im 7. Kapitel die verschiedenen Formen der Stummheit bespricht und sodann im 8. Kapitel „de balbutie“ alle sonstigen Sprachstörungen unter diesem Titel zusammenfaßt und dort die Hörstummheit, fehlerhafte Aussprache, Stottern behandelt. Sehr bemerkenswert ist, daß er sich über die psychischen Ursachen der Stummheit und des Stotterns eingehend verbreitet und die Äußerungen und Wirkungen der Affekte kar heraushebt. Von seiner gesamten Therapie soll ein Satz als wichtiges historisches Dokument herausgehoben werden:

„Exercendum est corpus, quantum fieri potest, praesertim vero exercenda est vox, et si quid est, quod possit prodesse balbis et haesitantibus, est continua locutio alta et clara.“

Ein zweiter größerer Versuch wurde in der Mitte des 18. Jahrhunderts von Boissier de Sauvages³⁾ in seiner *Nosologia methodica* unternommen. Er reiht die Sprachstörungen unter das große Kapitel der Bewegungsstörungen, der *Dyskinesiae*, ein und unterscheidet dabei die Gruppen *Mutitas*, *Aphonia*, *Psellismus* und *Paraphonia*. Letztere umfaßt die gesamte Darstellung der funktionellen Stimmstörungen, die erste, die wir überhaupt besitzen. Die weitere Einteilung dieser Hauptgruppen ist rein ätiologisch. So spricht er von einer *Mutitas a glossolysi*, einer *Mutitas traumatica*, *Mutitas elingium*, *Mutitas a siccitate*, *Mutitas surdorum* (Taubstummheit), *Mutitas biliosa*, *Mutitas verminosa*, *Mutitas ab angustia*, *a dysmenorrhoea* usw. Unter den *Aphoniis* unterscheidet er die *A. melancholica*, *catarrhalis*, *aneurysmatica*, *traumatica*, *hysterica*, *paralytica* usw. Den *Psellismus* endlich teilt er ein in einen *Psellismus Ischnophonia* oder *Haesiatio* (= Stottern), sodann in einen *Psellismus Rhotacismus*, *Lambdacismus* usw., kurz alle diejenigen Formen, die wir unter dem Sammelnamen *Stammeln* zusammenfassen.

Besser teilt Joseph Frank⁴⁾ Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts die Stimm- und Sprachstörungen in *Dysphoniae* und *Dyslaliae*; erstere gruppiert er in *Paraphonie* und *Aphonie*, letztere in *Alalie* und *Mogilalie*. Ähnlich ist die Klassifikation von Schmalz⁵⁾ und Merkel⁶⁾, während H. Klenke⁷⁾ bereits einen wesentlichen Fortschritt in der Klassifikation aufzuweisen hat, indem er drei große Gruppen unterscheidet: 1. Fehler der Stimme, 2. Fehler der Sprache, 3. Fehler der Sprachlaute. Er unterscheidet demnach zum ersten Male scharf zwischen der inneren und der äußeren Sprache.

Die Kußmaulsche Einteilung darf hier als bekannt vorausgesetzt werden. Ich möchte aber betonen, das es ein einheitliches Einteilungsprinzip für die Störungen der Sprache bei der großen Zahl der symptomatischen Sprachstörungen nicht gut geben kann und wir vorläufig darauf verzichten müssen, trotz aller Versuche, die auch noch in neuerer Zeit z. B. von Rouma⁸⁾ gemacht worden sind, eine Einheitsklassifikation aufzustellen. Ich will im Folgenden diejenigen Teile des Gesamtgebietes der Störungen der Stimme und Sprache in ihren neueren Ergebnissen kurz besprechen, welche zunächst das größte Interesse für den Arzt haben müssen. Schon daraus wird sich ergeben, ein wie

außerordentlich großes Gebiet der inneren Medizin hier vorliegt; aber auch, mit wie zahlreichen anderen Gebieten der Gesamtmedizin die Sprachstörungen in mehr oder weniger engem Zusammenhang stehen.

I. Die Sprachentwicklung des Kindes. Erbllichkeit und ätiologische Verwandtschaft der Sprachstörungen. Physiologie und Psychologie der Sprache.

Die Erklärung, die Ätiologie, die Symptomatologie und sonstigen Umstände der meisten Sprachstörungen machen es für den Arzt durchaus notwendig, sich auch mit der Entwicklung der Sprache des Kindes zu beschäftigen, denn er findet hier nicht nur die für die ärztliche Praxis in der Familie notwendigen Kenntnisse, die es ihm ermöglichen, bei schwierigen Fragen recht zu urteilen, sondern auch der ganze Aufbau der kindlichen Sprache ergibt ihm viele Beobachtungen, die für die pathologischen Erscheinungen erst die richtige Auffassung möglich machen. Daraus folgt, daß die neueren Forschungen auf diesem Gebiete auch an dieser Stelle nicht unberücksichtigt bleiben dürfen. Stets wird hier das bekannte Preyersche Werk, von K. L. Schäfer in immer neuen zeitgemäß verbesserten Auflagen herausgegeben, eine wichtige Quelle sein. K. L. Schäfer selbst lieferte mehrere eigene Beiträge zur Sprachentwicklung⁹⁾.

Auch das Werk von Clara und William Stern¹⁰⁾ ist der Aufmerksamkeit der Ärzte zu empfehlen. Eine auch nur kurze Angabe über den Inhalt dieses umfangreichen Buches würde jedoch hier zu weit führen. Daß aber der enge Zusammenhang zwischen der Sprachentwicklung und der Entstehung der meisten Sprachstörungen für unsere gesamte Auffassung der letzteren von Wichtigkeit ist, wie von dem Referenten schon seit Jahren betont und in einem kleinen populär geschriebenen Werke 1894 ausführlich dargelegt wurde, wird von den Neurologen und Kinderärzten immer mehr anerkannt. Gerade während der Sprachentwicklung zeigt sich auch zuerst der Einfluß der Erbllichkeit. Über die für den ätiologischen Einfluß hereditärer Belastungen gelieferten Nachweise ausführlich zu berichten, ist hier nicht der Ort, jedoch soll ein Punkt besonders hervorgehoben werden, das ist die Tatsache, daß vielfache Untersuchungen ätiologische Beziehungen zwischen Sprachstörungen aufgedeckt haben, an deren Verwandtschaft man bisher nicht gedacht hatte. So ist in den deutschen Statistiken über die Taubstummheit niemals darauf hingewiesen worden, daß die angeborene Taubstummheit auch einen engeren Zusammenhang mit anderen Sprachstörungen zeigt. Dagegen wurde von Mygge¹¹⁾, Mygind¹²⁾ und Uchermann¹³⁾ dieser Zusammenhang hervorgehoben. So fand der erstgenannte, daß in früheren Generationen der Familien, in welchen Taubstummheit angetroffen wird, bereits andere Fehler der Sprache und des Gehörs vorkommen. So fand Mygind, daß Stottern und andere Sprachfehler in Familien der Taubgeborenen

weit häufiger vorhanden sind, als in den Familien der Taubgewordenen, und bemerkte dazu, daß das Stottern und andere verwandte Sprachfehler ohne Zweifel Ausdrücke eines und desselben nervösen Leidens seien. Es liegt für Mygind außer jedem Zweifel, daß Stottern oder ähnliche Sprachfehler in der Verwandtschaft Taubstummer häufig auftreten. Endlich fand Uchermann in seiner umfangreichen Arbeit, daß überhaupt die Sprachstörungen in Familien mit angeborener Taubstummheit mehr als doppelt so häufig vorkommen, als in Familien mit erworbener Taubheit, in welcher letzteren die Häufigkeit nicht wesentlich größer erscheint, als die Häufigkeit der Sprachstörungen überhaupt. Bei den Untersuchungen, die Referent¹⁴⁾ selbst über diese für die Ätiologie und Pathologie der Sprachstörungen überaus wichtige Tatsache angestellt hat, konnte er unter 92 Taubstummgewordenen nur viermal Sprachfehler nachweisen, und zwar vier Stotternde resp. stammelnde Geschwister, dagegen fand er unter den Familien von 99 Taubgeborenen, die sich auf 89 Familien verteilten, 14mal Stotternde, auffallend verspätete Sprachentwicklung und Hörstummheit. Die sprachgestörten Kinder verteilten sich auf 11 Familien. Im ganzen handelte es sich dabei um 22 Einzelfälle von Sprachstörungen. In einem dieser Fälle waren zwei Sprachstörungen bei demselben Individuum vereint, Stottern und Stammeln, so daß es sich im ganzen um 21 Individuen handelt. Zehn der Fälle bestanden in starkem Stottern und unverständlicher Sprache, verspäteter Sprachentwicklung und Hörstummheit. Von den übrigen elf Fällen betrafen nicht weniger als drei Brüder der Mutter, einer den Bruder des Vaters, die übrigen Geschwister. Es muß noch hervorgehoben werden, daß ich Sprachstörungen bei intellektueller Minderwertigkeit bei dieser Zählung ausdrücklich ausschließe. Aus diesen Zahlen geht derselbe Schluß hervor, den Uchermann in seinem Buche aufstellt und der durchaus noch nicht allgemeine Beachtung oder Anerkennung gefunden hat, der Satz nämlich: „Die Sprachstörungen scheinen zu den nervösen Leiden zu gehören, welche in gewissen Fällen eine gemeinsame Grundlage mit der angeborenen Taubstummheit haben.“

Die Physiologie der Sprache ist insofern für das hier referierte Thema von Bedeutung, als sie die Grundlage für den weitaus größten Teil des therapeutischen Handelns abgibt. Besonders die graphische Untersuchungsmethode ist es, die es dem Spracharzte ermöglicht, auch in komplizierten Fällen eine vollkommene Analyse der Erscheinungen vorzunehmen. Deshalb darf an dieser Stelle der Hinweis auf die letzt-erschiedenen Arbeiten, welche die Physiologie der Sprache betreffen, nicht fehlen; in dem Nagelschen Handbuche ist die Behandlung der Stimme und Sprache durch W. Nagel¹⁵⁾ hervorzuheben. Wir haben hier nach dem Erscheinen des bekannten Grütznerschen Buches zum ersten Male eine ausführliche wissenschaftliche Darstellung der Sprachphysiologie. Daß auch die Röntgenstrahlen in manche Fragen der Sprachlautbildung helleres Licht gebracht haben, wurde nach den früheren Scheierschen Untersuchungen von E. A. Meyer¹⁶⁾, E. Barth¹⁷⁾ und Grunmach¹⁸⁾ gezeigt,

Wie die Physiologie der Stimme und Sprache auf die Behandlung ihrer Störungen angewendet werden könne, ist u. a. aus den Arbeiten von Gellé¹⁹⁾ und Makuen²⁰⁾ zu ersehen.

Ferner darf Referent²¹⁾ wohl auf das von ihm selbst verfaßte soeben erschienene Buch über die Physiologie der Stimme und Sprache verweisen, in welchem ausführlicher als in der Nagelschen Darstellung besonders auf die Untersuchungsmethodik eingegangen wird. Wir wenden diese Untersuchungsmethodik der Sprachphysiologie zum Teil auch in der experimentellen Psychologie an, wie von dem Psychologen Felix Krüger²²⁾ in dem Referate auf dem zweiten Kongreß für experimentelle Psychologie ausdrücklich hervorgehoben wurde, mit dem Hinweis darauf, daß schon die phonetischen Untersuchungen an sich einen bedeutsamen psychologischen Inhalt besitzen. Für die Psychologie der Sprache haben die Vorträge von A. Pick²³⁾ und K. Bühler²⁴⁾ auf dem III. Kongreß für experimentelle Psychologie wesentliche Beiträge geliefert. Referent²⁵⁾ hatte in mehreren Arbeiten gezeigt, daß bei der Prüfung mit sinnlosen Silben die Perzeption des Gesprochenen durch das Ohr eine überaus leichte Verwechslung der akustisch ähnlichen Lautkomponenten zeigt: $p = t = k$, $b = d = g$, $m = n = ng$ usw. Ähnliche Resultate erhielt Bagley²⁶⁾. Bühler hat das Sprachverständnis vom Standpunkte der Normalpsychologie aus bearbeitet, Pick vom Standpunkte der Pathologie, wonach sich das Sprachverständnis als ein synthetischer, eine ganze Reihe von Prozessen zusammenfassender Vorgang darstellte. Von wie verschiedenen Seiten psychologische Forschungen auf die Theorie und Analyse der Sprache und der Sprachstörungen einwirken können, dafür will ich nur kurz auf die im Literaturverzeichnis näher bezeichneten Arbeiten von A. Denker²⁷⁾, Kraepelin²⁸⁾, v. Sarbo²⁹⁾, und Rouma³⁰⁾ verweisen.

II. Prophylaxe der Stimm- und Sprachstörungen. Ausbildung der Ärzte. Schulkurse für sprachgestörte Kinder.

Bei der außerordentlichen Verbreitung der Sprachstörungen ist die Frage der Prophylaxe eine sehr bedeutsame. Die rechtzeitige Erkennung der Bedeutung einer Stimm- und Sprachstörung ist natürlich das erste Erfordernis für die Anwendung prophylaktischer Maßnahmen. Bei dem Sprechenlernen der Kinder selbst wird der Hausarzt nur dann rechtzeitig eingreifen können, wenn er die Störung als solche richtig einschätzt. Das einfache Trostwort: „Das gibt sich von selbst“, „das wird von selbst besser“ u. a. m. genügt den ängstlichen Eltern mit Recht nicht. Bei der großen sozialen Bedeutung³¹⁾ der Sprachstörungen wird es demnach für den praktizierenden Arzt immer wünschenswert bleiben, daß er auch mit der Ätiologie, der Symptomatologie und der Therapie der Sprachstörungen sich auf der Universität vertraut zu machen Gelegenheit hat. Das ist der Grund gewesen, weshalb das preußische Kultusministerium in dem Berliner poliklinischen Institut für innere

Medizin ein Ambulatorium für Sprachstörungen³²⁾ errichtete, in welchem der angehende Arzt bei der großen Fülle der dort zur Beobachtung kommenden Einzelfälle auch binnen kurzer Zeit einen Überblick über das Gebiet der Sprachstörungen zu gewinnen imstande ist. Es ist wissenswert, daß die Prophylaxe der Sprachstörungen auch noch in der Schule, besonders in den ersten Jahren, sehr lebhaft angewendet werden kann, denn der Nachweis läßt sich leicht führen, daß die weitaus meisten Fälle des Stotterns in der Schule selbst entstehen. Eine gründliche Unterweisung der Volksschullehrer im Seminar einerseits und sodann der Schulärzte, die ja meines Erachtens überhaupt eine besondere Ausbildung in gewissen Spezialfächern nachweisen müßten, ehe sie ein derartiges Amt erfolgreich versehen können, würde allerdings die Vorbedingung sein. Da die statistischen Nachweise neuerdings ergaben, daß wenigstens 200 000 Schulkinder des Deutschen Reiches an mehr oder weniger schweren Sprachstörungen leiden, da es kaum einem Zweifel unterliegen kann, daß die Sprachstörungen eine hervorragende soziale Schädigung ausmachen, die fast in allen Berufen die schwersten Hemmungen zur Folge hat und den Kampf ums Dasein wesentlich erschwert, da endlich auch eine erhebliche Zahl von Gestellungspflichtigen nur wegen einer vorhandenen schweren Sprachstörung vom Dienste mit der Waffe ausgeschlossen wird, so sollten die öffentlichen und privaten Maßnahmen, die sich auf eine Prophylaxe der Störungen erstrecken, so weit wie möglich ausgedehnt werden. Es sollte gerade hier versucht werden, in gemeinschaftlicher Tätigkeit von Lehrer und Arzt das gewünschte Ziel zu erreichen. Besonders die äußerst dankenswerte Einrichtung eines öffentlichen Ambulatoriums ist für Deutschland als ein sehr wichtiger Fortschritt in der Prophylaxe und Bekämpfung der Sprachstörungen anzusehen. Wie nötig derartige Einrichtungen sind, geht u. a. auch aus den Berichten von Bischofswerder³³⁾ und Sinell³⁴⁾ hervor. Daß möglichst frühzeitig die Sprachstörungen in ihrer ersten Entwicklung unterdrückt werden sollen, braucht nicht diskutiert zu werden. Deswegen ist die praktische Durchführung einer Inangriffnahme der entstehenden Übel bereits in der Kindergartenzeit, wie sie H. Knopf in Frankfurt a. M. durchgeführt hat, ein sehr nachahmenswertes Beispiel^{35) 36)}.

III. Die Lautsprache der Taubstummen.

Die Perzeption der Sprache des Mitmenschen erfolgt beim Taubstummen nur durch das Auge. Es ist demnach für den Aufbau und den Gebrauch der Lautsprache des Taubstummen von der größten Bedeutung, daß seine Fähigkeit, das Gesprochene von dem Gesicht des Sprechenden abzulesen, aus den Bewegungen der Lippen, der Wangen, des Unterkiefers, kurz aus den Bewegungen des ganzen Gesichtes die Worte zu erkennen, systematisch ausgebildet wird. Dazu war es notwendig, die Grenzen zu bestimmen, in denen ein Erkennen der Laut-, Wort- und Satzbewegungen überhaupt möglich ist. Einen Versuch, diese Aufgabe zu lösen, hat Referent²⁵⁾ unternommen.

Die Bewegungen der äußerlich sichtbaren Sprache sind danach an drei Beobachtungsstellen genau zu unterscheiden, und diese Unterschiede lassen sich auch ohne Mühe photographisch fixieren. Die drei Stellen befinden sich am Unterkiefer, an den Weichteilen der Wangen und Lippen und am Mundboden. Es zeigt sich, daß einer ganzen Anzahl von Lauten dieselbe Stellung, oft sogar dieselbe Bewegung zukommt. Eine Bewegung des Unterkiefers nach oben ist typisch für die Laute d, t, n, wenn keine Lippenbewegung gleichzeitig dabei vorhanden ist. Tritt jedoch dazu ein Schluß der Lippen, so entspricht diese Bewegung den Lauten b, p und m. Das s wird deutlich daran erkannt, daß der Unterkiefer nach vorn geht, während Lippen und Wangen etwas nach hinten sich bewegen; gehen aber Lippen und Wangen nach vorn, während der Unterkiefer ebenfalls nach vorn geschoben wird, so entspricht dieses Bild dem Laute sch. Die Bewegung des Unterkiefers nach unten ohne besondere Bewegung der Lippen entspricht dem a. Geht der Unterkiefer nach hinten, so entspricht dies den Lauten f und w. Die Wangenbewegungen zeigen sich in der Richtung nach vorn in mäßiger Stärke bei o, während bei dem Vokal u die Bewegung etwas kräftiger ist. Bei e geht sie nach oben, bei i schräg nach hinten oben. Eine Bewegung des vorderen Mundbodens nach unten entspricht dem l. Hebt sich der Mundboden etwas in die Höhe und zwar in der Nähe des Unterkieferhalswinkels, so entspricht dies den Lauten g, k und ng.

Die optisch auffaßbaren Elementarbewegungen der Sprache beschränken sich demnach nur auf wenige Bilder, und doch ist es für den gut ausgebildeten Taubstummen ebenso wie für den später Ertaubten und Schwerhörigen bei genügender Übung sehr wohl möglich, auch die schnell gesprochene Sprache fließend vom Gesicht abzulesen. Diese Möglichkeit wird dadurch erklärlich, daß das Zusammentreten der Bewegungen zu Bewegungskomplexen in der Silbe, im Wort und im Satz charakteristische Wort- und Satzbilder entstehen läßt, bei denen die vom Referenten als eklektische Kombination in der Sprachperzeption gekennzeichnete Fähigkeit die richtige Auswahl der Laute vornimmt, z. B. rasch entscheiden lehrt, ob der Lippenschluß in dem jeweiligen Falle ein b, ein p oder ein m zu bedeuten hatte. Das hat der Taubstumme von früh auf ohne Mühe erlernt; die unmittelbare Verknüpfung der optischen Erscheinung mit der Bewegungsvorstellung der Worte (Wundt³⁷) muß der später Ertaubte und Schwerhörige erst erlernen. Deshalb ist der Ableseunterricht für die letzteren ein wesentlich anderer als für die ersteren. Zur Erleichterung dieser Verknüpfung von Gesichtseindruck und Bewegungsvorstellung hat Franz Kobrak³⁸) eine Schrift angegeben, deren Zeichen jene Gesichtsbilder direkt ausdrücken: die von ihm sogenannte mimische Schrift. Zweifellos kann man auf diese Weise die Einübung wesentlich unterstützen, indem der Patient lernt, die artikulierte Mimik ebenso zu deuten, wie er von früher Jugend auf gewöhnt ist, die affektive Mimik stets richtig aufzufassen.

Ein praktisches Übungsbüchlein für das Ablesen vom Munde ist vor kurzem von Rötzer³⁹) herausgegeben worden, das offenbar aus der Erfahrung heraus geschrieben ist. Daß die Übung im Ablesen auch von seiten des Otologen für ein sehr wichtiges Mittel betrachtet wird, dem dauernd schwerhörigen oder tauben Patienten sein Dasein zu erleichtern, kann schon daraus hervorgehen, daß von Passow in der Königlichen Ohrenklinik der Charité zu Berlin ebenfalls derartige Ablesekurse für die poliklinischen Patienten ins Leben gerufen sind.

Außer dem Auge besitzt der Taubstumme noch eine perzeptive Bahn für die Sprache, das ist das Getast. Wie weit hier die Möglichkeit geht, durch Fühlen die Sprachbewegungen wahrzunehmen und richtig zu deuten, geht besonders aus den Beobachtungen an Taubstummblinden hervor, die Riemann⁴⁰⁾, ein außerordentlich erfahrener Pädagoge, in einem kleinen Vortrage übersichtlich zusammengestellt hat. Exakte Untersuchungen über die Grenzen dieser Fähigkeit liegen bisher nur in sehr geringem Maße vor. Referent⁴¹⁾ hat die Unterschiedsempfindlichkeit des sog. Vibrationsgefühles zu bestimmen gesucht, indem er zwei Stimmgabeln von ungleicher Schwingungszahl abwechselnd ihre Schwingungen mittels Luftleitung auf eine Pelotte übertragen ließ, auf welcher der tastende Finger ruhte. Durch Annäherung gelang es ihm, festzustellen, daß unter gewöhnlichen Umständen der tastende Finger die Vibrationen einer Stimmgabel, die beispielsweise das c gab, von denen einer Stimmgabel, die das d gab, zu unterscheiden imstande ist, d. h. die zeitliche Folge der Vibrationen der letzteren als schneller erkennt. Dieser Nachweis ist von ihm zunächst in dem Umfang von A bis f geführt worden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das gleiche Verhalten sich auch in höheren Lagen ergeben wird. Da der Taubstumme seine eigenen Stimmvibrationen naturgemäß in dem Mundwerkzeuge fühlt, so kann er durch Vergleichung dahin kommen, vorgemachte Tonhöhen auch annähernd richtig nachzumachen, ohne daß er akustische Wahrnehmung dazu nötig hat. Sehr interessant ist es, daß ein taubstummes Kind, wenn man ihm Töne in bestimmter Tonhöhe von einem hörenden Kinde vormachen läßt, durch Fühlen der Vibrationen der Stimmlippen am Kehlkopf und zwar gleichzeitig an seinem eigenen sowie an dem Kehlkopf des vorsprechenden Kindes imstande ist, seinen Ton auf genau die gleiche Höhe zu bringen. Das wird leicht erklärlich dadurch, daß die eng aneinanderliegenden Töne nicht bloß hörbare, sondern auch fühlbare Schwebungen: Vibrationschwebungen machen, die das taubstumme Kind zu vermeiden sucht: es verändert seine Stimmlage so lange, bis die Vibrationschwebungen aufhören. Daß hier ein Weg gegeben wird, um die bekanntlich sehr übel tönende Stimme der Taubstummen zu verbessern, liegt auf der Hand. Ebenso kann das gleiche Verfahren auch bei später Ertaubten und Schwerhörigen zur Verbesserung der Stimmlage benutzt werden. Referent hat dazu meist die oben beschriebenen Stimmgabeln, deren Pelotte auf den Kehlkopf gesetzt wurde, benutzt.

In mehreren Arbeiten hat derselbe Autor^{42. 43)} darauf hingewiesen, daß es notwendig ist, eine exakte Feststellung der fehlerhaften Bewegungen der Sprachproduktion der die Lautsprache anwendenden Taubstummen vorzunehmen, bevor man Verbesserungsvorschläge macht. Ganz auffallend sind die Störungen der Atmung, wie in der graphischen Methode festgelegt wurde. Es zeigt sich, daß, während die Ruheatmung des Taubstummen von der des normal sprechenden Menschen durchaus nicht unterschieden ist, die Sprechatmung ganz wesentliche Störungen zeigt. Während bei dem normal sprechenden Menschen auf

eine kurze Einatmung eine ziemlich langsame Ausatmung folgt, geht diese Ausatmung bei dem Taubstummen mit Ungestüm vor sich, so daß schon nach wenigen Silben der Luftvorrat aufgebraucht ist und eine neue Inspiration erfolgen muß. So wird die Sprache des Taubstummen durch fortwährend neue Inspirationen unterbrochen und zerrissen, wodurch sich ihr eigentümlich zerbrochener, zusammenhangloser Charakter erklärt. Angeborene Taube zeigen diese Erscheinung in höherem Maße als Taubstumme, die ihre Taubheit erst später erworben haben, Taubstumme mit Hörresten in geringerem Maße, als absolut Taube. Es gelang aber gleichzeitig auch nachzuweisen, daß durch eine richtige Einübung der zum Sprechen zweckdienlichen Atmung alle diese fehlerhaften Erscheinungen vermieden werden können.

Ebenso wie die Atmungsbewegungen beim Sprechen in ungeordneter Weise vorstatten gehen, zeigt sich dieselbe Erscheinung auch an den Stimm- und Sprachorganen der Taubstummen. Während bei dem normal Sprechenden der Kehlkopf seine Indifferenzlage fast gar nicht verläßt, zeigen sich bei dem Taubstummen Veränderungen sowohl in der Stellung wie in der Bewegung des Larynx, die man sowohl durch Inspektion wie durch Palpation wie auch durch die graphische Methodik in allen ihren Einzelheiten verfolgen kann⁴⁴). Damit verknüpft sich bei dem Taubstummen die Unfähigkeit, den Ton in der Silbe einigermaßen festzuhalten, eine Unfähigkeit, die es bewirkt, daß die Sprechstimme oft einen heulenden oder bellenden Charakter zeigt. Bei richtiger Stellung des Kehlkopfes und Kontrolle durch die Palpation lassen sich auch diese Übelstände beseitigen. Ebenso wurden fehlerhafte Bewegungen der Artikulationswerkzeuge⁴²) im einzelnen nachgewiesen, die ihrerseits dazu beitragen, daß die Lautsprache des Taubstummen oft so wenig verständlich ist und häufig ein so häßliches Äußere zeigt.

Daß derartige Untersuchungen, deren praktische Wichtigkeit für die Ausbildung der Taubstummen nicht erst nachgewiesen zu werden braucht, nur von einem phonetisch ausgebildeten Arzte vorgenommen werden können, das ist eine der Ursachen, welche das preußische Kultusministerium bestimmt hat, von Zeit zu Zeit Kurse für Ärzte in Taubstummenanstalten abzuhalten. Diese Ärzte werden in einem festgesetzten Turnus nach Berlin gerufen, wo sie in Vorlesungen und praktischen Übungen neben otologischen und laryngologischen Fachkenntnissen auch über Physiologie und Psychologie der Sprache sowie über die häufigsten Sprachstörungen unterrichtet werden. Mit den letztgenannten Vorlesungen ist, seit 1900 Referent beauftragt.⁴⁵)

Über die psychologische Seite der Taubstummensprache hat sich Werner⁴⁶), über die soziale Bedeutung der sprachlichen Ausbildung Söder⁴⁷) neuerdings eingehender ausgesprochen, über die Tätigkeit des Schularztes in der Taubstummenschule Brühl.⁴⁸)

IV. Hörstummheit.

Die Bezeichnung Hörstummheit (*Alalia idiopathica*) stammt von Coën 1888. Die Beobachtung selbst aber, daß man Stummheit bei Kindern von fünf und sechs Jahren antrifft, die normal hören und deren Intellekt ungestört ist, ist schon außerordentlich lange bekannt. In exakter Weise wurde sie von dem bereits oben erwähnten Hieronymus Mercurialis 1584²⁾ beschrieben. Wohl keine unter allen Sprachstörungen äußert sich so als reine Entwicklungsstörung wie gerade die Hörstummheit. Als Entwicklungsstörung hat Referent sie bereits 1894⁴⁹⁾ aufgefaßt und als solche wird sie auch in der jüngsten Darstellung von Ziehen⁵⁵⁾ geschildert. Um reine Hörstummheit handelt es sich stets, wenn das Gehör als durchaus normal oder mindestens als für die Perzeption der Umgangssprache völlig ausreichend anzusehen ist und wenn der Intellekt normal ist, oder sich ein solches Mißverhältnis zwischen Sprache und Intelligenzdefekt ergibt, daß die Stummheit auf letztere unter keinen Umständen zurückzuführen ist (Ziehen). Immerhin ist die Differentialdiagnose zwischen Stummheit infolge von Schwachsinn und reiner Hörstummheit bei mäßigem Schwachsinn manchmal recht schwierig. Es zeigt sich in der Tat auch in den meisten Fällen, die man zunächst als reine Hörstummheit anzusehen geneigt ist, daß die Intelligenz nicht ganz normal ist, wobei aber stets, wie Ziehen mit Recht hervorhebt, berücksichtigt werden muß, daß das Ausbleiben der Sprachentwicklung auch seinerseits auf die Intelligenz ungünstig zurückwirkt. Es wird demnach bei dem heutigen Stande unserer Kenntnis und trotz der zahlreichen Einzelbeobachtungen, die jedem Spracharzt in einer größeren Stadt vorkommen müssen, immer erst nach genauen Beobachtungen möglich sein, über den Stand der Intelligenz eines hörstummen Kindes genau zu urteilen (vergl. Ziehen⁵⁶⁾), denn gerade die feinere Beurteilung ist durch bestimmte Methoden, bei Kindern wenigstens, bisher noch nicht erzielt worden, während gröbere Intelligenzdefekte auch ohne besondere Proben selbst bei flüchtiger Beobachtung ins Auge springen.

Ich lege für die Entstehung der Hörstummheit in gewissen Fällen ein besonderes Gewicht auf eine psychische Entwicklung der Störung. Schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts ist mehrfach von den eingangs angegebenen Autoren, die sich mit Sprachstörungen beschäftigten (Schmalz⁵⁾, Merkel⁶⁾ und anderen) darauf hingewiesen worden, daß Stummheit bei Kindern in der Sprachentwicklung entstehen könne, wenn die Koordination der Sprachbewegungen eine abnorme Richtung einschlägt, so daß spastische Bewegungen den Ablauf der Sprachbewegungen hemmen und dem Kinde mit dem jedesmaligen Sprechen einen lebhaften Unlustaffekt setzen. Es kommt dann zu einer freiwilligen Stummheit (*Aphrasia voluntaria*), die, da das Kind ja hört, und da sie in der Sprachentwicklung entstanden ist, auch wohl zu der Kategorie der Hörstummheit gerechnet werden kann.

Ich habe mehrfach derartige Fälle, die zu vollkommener Verstum-

mung führten, direkt unter meiner Beobachtung entstehen sehen und bin deshalb überzeugt, daß dieses Vorkommnis nicht so selten ist, wie andere Autoren, z. B. Maas und Liebmann, meinen. Vor allem darf man nicht vergessen, daß auch geringfügigere Ursachen als gerade spastische Hemmungen dem Kinde einen derartigen Unlustaffekt setzen können. Daß bei sorgfältiger Beobachtung schließlich auch jeder Spracharzt solch einen Fall registrieren kann, beweist die Anführung von Fällen, die den meinen charakteristisch gleich sind, durch Paul Maas⁵¹⁾. Für die Therapie in der Praxis haben derartige Beobachtungen einen außerordentlichen Wert, und erst jüngst ist ein mir von Tuczek-Marburg überwiesener Fall von nahezu plötzlich eintretender Stummheit bei einem Kinde nur auf einen derartigen Unlustaffekt zurückzuführen und durch ihn zu erkennen gewesen. In dieser Feststellung liegt auch gleich der Hinweis auf eine vernünftige Therapie, denn es wird in erster Linie darauf ankommen müssen, die Ursachen des Unlustaffektes zu beseitigen, und das kann nur geschehen, wenn man mit derartigen Sprechnachahmungsübungen beginnt, welche dem Können des Kindes angemessen sind, und infolgedessen, da das Kind imstande ist, sie auszuführen, Lusteffekte erregen werden. Sehr schwierig ist die Differentialdiagnose der Hörstummheit gegenüber der sensorischen Aphasie der Kinder, die in der Literatur bisher äußerst selten verzeichnet wurde. Zwei Fälle sind von Schwendt und Wagner⁵²⁾ berichtet worden, und zwei Fälle habe ich selbst nicht nur beobachtet, sondern jahrelang behandelt und mit vieler Mühe zur Heilung geführt. In meinen beiden Fällen wurde irrtümlicherweise durch Ohrenärzte absolute Taubheit diagnostiziert, und der eine Patient, jetzt ein Knabe von elf Jahren, war zwei Jahre lang vergeblich in einer Taubstummenanstalt mit Milde und Strenge behandelt worden. Die sensorische Aphasie der Kinder wird allerdings nicht von vornherein leicht erkannt werden können; zur vollkommenen Diagnose wird stets eine längere Beobachtungszeit notwendig erscheinen. Die Erkennung wird sich aber schließlich stets dadurch ermöglichen lassen, daß die Kinder auf Geräusche, Anrufen usw. ohne weiteres reagieren, auch auf die Anrede horchen, aber die Worte, die zu ihnen gesprochen werden, nicht verstehen, während sie die Gebärden ohne weiteres begreifen. Letzteres würde z. B. für die klinische Diagnose einer derartigen Störung von Bedeutung werden, wenn man dem Kinde eine Anzahl von Gegenständen vorlegt und es nun auffordert, auf die sprachliche Bezeichnung eines Gegenstandes ihn anzurühren. Tut es dies nicht auf das Wort hin, während es beispielsweise auf die Gebärde des Trinkens das Glas, auf die Gebärde des Türzuschließens den Schlüssel berührt, so darf man eine sensorische Aphasie als wahrscheinlich bestehend annehmen.

Zur Ergänzung des Gesagten sei auf die Arbeiten des Referenten sowie auf die von Lévy,⁵³⁾ Liebmann,⁵⁴⁾ P. Maas⁵¹⁾ und Ziehen⁵⁵⁾ verwiesen.

V. Stammeln.

Auch das Stammeln ist wie die Hörstummheit im großen und ganzen als eine Entwicklungshemmung oder als eine üble Angewohnheit anzusehen. Ziehen⁵⁵⁾ unterscheidet das Stammeln als Entwicklungshemmung, das er kurz kongenitales Stammeln nennt, von demjenigen Stammeln, das auf fehlerhaften Gewohnheiten basiert. Er nennt die falschen Sprechgewohnheiten Amelien; da aber auch die falsche Sprechgewohnheit in frühester Jugend entsteht, und wie Ziehen selbst hervorhebt, am häufigsten auf Nachahmung zurückzuführen ist, während organische Abnormitäten nur gelegentliche Ursachen abgeben, so darf man auch wohl diese Amelien als Sprachentwicklungshemmungen ansehen. Wenn ein falsches Vorbild da war, so war die Prophylaxe gerade in diesen Fällen außerordentlich leicht gegeben, wenn sie sich leider auch fast niemals ebenso leicht durchführen läßt. Zum Stammeln gehören alle Fehler der Aussprache: a) die fehlerhafte Aussprache des G und K, des L, des R, des S, die man als Gammacismus, Lambdacismus, Rhotacismus, Sigmatismus bezeichnet, b) die Ersetzung der betreffenden Laute durch andere, die man als Paragammacismus, Paralambdacismus etc. kennzeichnet, c) das fehlerhafte Sprechen durch die Nase, Rhinolalia aperta, clausa etc., und viel anderes mehr. Alles dies fassen wir unter dem Sammelnamen „Stammeln“ zusammen. Auf dem Gebiet dieser Sprachstörungen haben die letzten Jahre keine neuen Förderungen gebracht, da gerade diese Störungen recht genau bekannt waren und ihre Therapie von verschiedenen Seiten erfolgreich in Angriff genommen und durchgeführt worden ist. Nur die Untersuchungen der Artikulationsverhältnisse bei manchen Formen des Stammelns in der Weise, wie sie die experimentelle Phonetik anwendet, haben eine Erweiterung erfahren. Grützner hat, um diejenige Stelle des Gaumens sichtbar zu machen, an der sich beim Aussprechen einzelner Laute die Zunge anlegt, letztere mit Farbe bestrichen. Referent erweiterte dieses Verfahren dadurch, daß er den Gaumen färbte (die Zungenoberfläche also ungefärbt ließ) und nun die Zunge die Farbe vom Gaumen während der Aussprache einzelner Laute absaugen ließ. Dadurch entstand eine Doppelfärbung⁵⁶⁾. Man weiß durch ein derartiges Verfahren jetzt genau, nicht nur welcher Teil des Gaumens von der Zunge berührt worden ist, sondern auch welcher Teil der Zunge diese Berührung ausgeführt hat. Eine sehr hübsche Anwendung dieser Doppelfärbung für die Diagnose eines seltenen Falles von Stammeln hat Eugen Hopmann⁵⁷⁾ erzielt. Es handelte sich um einen Fall von Sigmatismus nasalis, ein Fehler, bei dem das S statt durch den Mund auf die Mitte der unteren Zahnreihe gezischt zu werden, durch die Nase entweicht. Es mag gleich hier bemerkt werden, daß der Ausdruck Sigmatismus nasalis unter allen Umständen besser ist, als der von anderen gebrauchte Ausdruck Parasigmatismus nasalis, denn es wird ja hier kein anderer normaler Laut an die Stelle des normalen S gesetzt, sondern die gesamte Artikulation ist eine abnorme und ergibt einen abnormen Laut. In dem

von Hopmann beobachteten Falle war die Lagerung der Zunge nicht die, welche man sonst bei dem Sigmatismus nasalis vorfindet. Gewöhnlich liegt nämlich die Zunge in der Lage des N, und an Stelle des N entweicht ein Reibegeräusch durch die Nase. In diesem Falle dagegen ergab erst die experimentelle Untersuchung mittels der Grützner-Gutzmannschen Färbung, an welcher Stelle des Mundes der fehlerhafte Verschuß gebildet wurde. Es zeigte sich, daß der Zungenrücken gegen den Gaumen gepreßt wurde, nicht wie gewöhnlich die Zungenspitze. Hopmann dehnte seine Untersuchungen auch darauf aus, daß er durch die Messung der Gaumensegelkraft die Ätiologie des Übels zu fördern suchte. Wie Biebendt⁵⁸⁾ durch zahlreiche Untersuchungen feststellen konnte, beträgt die Durchschnittskraft des Gaumensegelabschlusses bei der Aussprache einzelner Vokale und Konsonanten in mm Quecksilber:

a	o	u	e	i	ss	s	f	w
37,8	42,2	41,6	41,4	41,2	61,6	52,2	58,5	51,4

Biebendt untersuchte zwei Fälle von Sigmatismus nasalis; zusammen mit der Untersuchung Hopmanns ergaben die drei Fälle nur bei einem Knaben von sechs Jahren unternormal niedrigere Werte bei den Vokalen, sonst aber zeigten sich keine Anhaltspunkte für eine besondere Schloffheit des Gaumensegels, da, wie Biebendt nachgewiesen hat, die Werte für die Gaumensegelkraft bei Kindern überhaupt geringer sind als bei Erwachsenen.

VI. Aphasie.

Da ein großes zusammenfassendes Referat über die Theorie und Lokalisation der Aphasie von v. Monakow⁵⁹⁾, ferner ein ausführliches Buch über Aphasie von Moutier⁶⁰⁾ erschienen ist, so erscheint es dem Referenten nicht angebracht, auch hier noch diesen Gegenstand ausführlich zu referieren, eine so große Rolle die Aphasie auch auf dem gesamten Gebiete der Sprachstörungen spielt. Merkwürdigerweise ist die so wichtige Übungstherapie der Aphasie jedoch fast gar nicht in diesen großen Arbeiten besonders behandelt worden; und wenn auch hier in letzter Zeit nichts wesentlich Neues angegeben worden ist, so darf wohl auf das kurze Resümee⁶¹⁾ des Referenten hier verwiesen werden, in dem er die Indikation und Prognose der Übungsbehandlung bespricht. Diese hängt außer von manchen anderen Umständen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, zunächst von dem allgemeinen Zustande des Patienten im Anschluß an die die Aphasie verursachende Krankheit ab. Ich pflege meine Patienten niemals eher in eine Übungsbehandlung zu nehmen, als bis ungefähr ein halbes Jahr vorübergegangen war, ohne daß eine weitere Veränderung eingetreten war, und rate dringend davon

ab, früher als ein halbes Jahr nach dem Anfall mit den Übungen anzufangen. Die Ermüdungserscheinungen, die sich im anderen Falle einstellen, sind unter Umständen so schwerwiegend, daß die Behandlung wieder aufgegeben werden muß und die psychische Depression, die man dabei dem Patienten zufügt, kann nur schwer wieder ausgeglichen werden. Ebenso hängt die Indikation und Prognose in der Übungsbehandlung vom Zustande des Intervalls der Patienten ab. Wie man bei jeder Aphasie eine sorgsame Untersuchung des intellektuellen Zustandes⁶⁰⁾ des Patienten anstellt, so ist dies ebenfalls unerlässlich vor Beginn der Übungsbehandlung. Diese fordert eine so unbedingte Aufmerksamkeit von seiten des Patienten, daß bei einem größeren Defekt des Intellektes von dieser Therapie überhaupt abgesehen werden muß. Sehr wohl zu beachten ist ferner die Affektibilität, welche bei der Aphasie eine Erscheinung ist, die oft mit dem intellektuellen Zustande in einer Art von Zusammenhang steht: gerade wenn der Patient sein eigenes Leiden im Vergleich zu dem früheren Zustand richtig würdigt und einschätzt, treffen wir sehr häufig eine stärkere Affekterregbarkeit. Die Kranken sind leicht deprimiert, sowie man auf Schwierigkeiten in der Übungstherapie stößt; die Depression hindert ihrerseits das weitere Fortschreiten, es kommt zu stärkeren Ermüdungserscheinungen wegen der psychischen Erregung, die bereits der Affekt gesetzt hatte usw. Man darf deswegen mit den Übungen nur so verfahren, daß der Patient immer in guter und angenehmer Stimmung bleibt. Man darf ihm keine Schwierigkeiten setzen, die bei seiner leicht erregbaren Ungeduld Depressionen auf ihn ausüben. Das Alter hängt natürlich ebenfalls mit den Erfolgen zusammen, und jugendliche Personen überwinden bekanntlich auch ohne Behandlung selbst die schwierigsten Aphasien. Aber auch bei älteren Leuten kann trotz lange bestehender aphasischer Erscheinungen die Übungstherapie schließlich immer noch zu einem relativ guten Resultat führen. Dafür hat Referent eine Reihe von Fällen veröffentlichen können. Die Übungstherapie selbst ist schon vor längerer Zeit von dem Referenten veröffentlicht worden⁶¹⁾. Sie hat inzwischen mehrfache Erweiterungen durch Goldscheider⁶²⁾, Bunge⁶³⁾ und Mohr⁶⁴⁾ erfahren. Neben den Artikulationsübungen hat der Referent stets die systematische Schreibübung mit der linken Hand empfohlen und dadurch eine gewisse Prädisposition der rechtsseitigen Gehirnteile für die Leitung der feineren Koordinationsbewegungen der Sprache zu erzielen gesucht. Daß dies selbst unter sehr schwierigen Umständen durchgeführt werden kann, dafür mag ein Fall als Beweis dienen, in dem durch Apoplexie eine rechtsseitige Lähmung und durch einen früheren Unglücksfall auf der linken Seite nur eine Holzhand vorhanden war. Der Patient lernte auch mit dieser Holzhand, bei der die Schreibfeder an einem Finger angeschraubt war, vortrefflich schreiben und die Schreibübungen gingen wie in den übrigen mitgeteilten Fällen mit der Besserung der Sprache Hand in Hand. Vor kurzem hat Manfred Fränkel in etwas enthusiastischer Weise auf die therapeutische Wirkung der Schreibübungen mit der linken Hand von neuem hingewiesen⁶⁵⁾.

VII. Stottern und Aphthongie.

Durch die Anwendung der Untersuchungsmittel der experimentellen Phonetik auf die Untersuchung des Stotterns ist es in letzter Zeit möglich geworden, eine große Reihe von Symptomen festzustellen und genauer zu analysieren, die früher nur allgemein beschrieben oder oft auch nur vermutet werden konnten. Häufig genug wurden sie völlig übersehen. Vorläufig bezieht sich diese Untersuchung nur auf die äußerlich sichtbaren Bewegungsvorgänge der Atmung, der Stimme und der Artikulationen. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß auch die experimentelle Psychologie gerade auf die Prüfung dieses Übels in mannigfacher Weise angewendet werden kann und daß sich für die Beurteilung der einzelnen Fälle dabei bessere Anhaltspunkte ergeben werden, als sie uns bisher zu Gebote standen. Indes ist bisher außer einigen wenigen Vorversuchen hier noch nicht viel geschehen.

Die Untersuchung der Atmung mittels der graphischen Methodik ist bei Stotterern und überhaupt bei Sprachstörungen meines Wissens zuerst von mir ausgeführt worden. Systematische Untersuchungen, die ich sodann mit meinem damaligen Assistenten Liebmann⁶⁶⁾ unternahm, führten zu folgenden Schlußsätzen:

1. Die Atmung des Stotterers wird durch psychische Einflüsse auffallend leicht verändert.
2. Die Atmung des Stotterers ist, auch wenn er nicht spricht, oft nicht regelmäßig; besonders auffallend wird diese Unregelmäßigkeit beim Versuche zu sprechen oder beim Sprechen selbst.
3. Beim Stottern zeigen sich regelmäßig entweder tonische oder klonische Zwerchfellspasmen, auch bei den Stotterern bei welchen man durch die bloße Inspektion oder Palpation keine Störungen der Atmung aufweisen kann.

Von diesen drei Schlußsätzen läßt sich im vollen Umfange jetzt wohl nur noch der dritte aufrecht erhalten, da sich bei genauer Prüfung herausstellte, daß die Ruheatmung des Stotterers jedenfalls nicht leichter durch äußere Einflüsse verändert wird, als die Atmung anderer Menschen, und ferner die Ruheatmung ebenso regelmäßig ist, wie die jedes anderen Menschen.

Es muß eben, wenn man Klarheit über die beim Stotterer herrschenden Erscheinungen in bezug auf die Atmungsbewegungen haben will, durchaus vermieden werden, daß die Atmung in irgendeiner Weise durch psychische Einflüsse erregt wird. Bei meinen jetzt seit mehreren Jahren durchgeführten Versuchen habe ich psychische Erregungen fast immer vermeiden können und glaube annehmen zu dürfen, daß meine jetzigen Resultate auch in dieser Beziehung einwandfrei sind. Vor allen Dingen war es durchaus notwendig, costale und abdominale Atmungsbewegung gesondert aufzunehmen. Deswegen sind auch die Arbeiten von Halle⁶⁷⁾ und Kalmus⁶⁸⁾ — beide Schüler von mir — nicht vollständig, da nur eine Art der Atmung aufgenommen worden ist, ebenso zeigte die Goldbachsche Arbeit⁶⁹⁾, bei der es recht wünschenswert gewesen wäre, diese doppelte Kurve aufzunehmen,

diesen Mangel. Immerhin muß die letztere deswegen hier doch noch Erwähnung finden, weil sie Störungen betrifft, die in unserer Zeit der sozialen Gesetzgebung eine große Rolle spielen und für deren möglichst objektive Untersuchungsmethoden nicht Mittel genug benutzt werden können: die Nervenerkrankungen nach Unfällen. In zwei derartigen nach einem Unfall entstandenen Neuropsychosen war die möglichst objektive Untersuchung der Atembewegungen während des Sprechens von größter Bedeutung. In dem ersten der von Goldbach veröffentlichten und auf Veranlassung von Herrn Professor Fritz Straßmann und Professor Puppe in meinem Laboratorium untersuchten Fälle fiel besonders die ungewöhnlich kurze spastische Sprechatmung auf. Wegen der Kürze der Expiration brachte der Patient nie mehr als 1—2 Worte in einer Expiration hervor. Dabei war diese so stoßend, daß man sah, wie er mit aller Gewalt das Wort herausschleuderte. Mitten im Sprechen zeigten sich aber oft neben den gewöhnlichen Inspirationen noch kurze zuckende, spastische Inspirationen, die manchmal den Eindruck einer saccadierten Einatmung machten. Von einer normalen Sprechatmungskurve war überhaupt nichts vorhanden. Die lange Expiration fehlte in einem so hohen Grade, daß die Expiration außerhalb des Sprechens, wenn auch nicht ganz ruhig und gleichmäßig, doch im Verhältnis viel länger war als beim Sprechen und im allgemeinen auch viel ruhiger als während desselben. Es mußte deshalb und wegen anderer hier nicht näher zu erörternder Erscheinungen der Fall als eine spastische sprachliche Koordinationsneurose im Anschluß an den Unfall erklärt werden. Die geschilderten Erscheinungen stimmen durchaus mit denen bei der spastischen Koordinationsneurose des Stotterns, die wir gleich näher besprechen werden, überein.

In dem zweiten Falle konnten sehr deutliche klonische und tonische Krämpfe des Zwerchfells festgestellt werden, ebenso war die häufig erfolgende spastische Inspiration sehr leicht objektiv nachweisbar. Derartig objektiv nachweisbare Bewegungsstörungen sind für die Begutachtung dieser Fälle von so großer Bedeutung, daß mir scheint, die objektive Untersuchung mittels registrierender Methoden müßte dabei regulär vorgenommen werden.

Der erste meiner Assistenten, der auf meinen Rat Brust- und Bauchatmung in sorgfältiger Weise gesondert aufgenommen und bei einer Anzahl Sprachstörungen untersucht hat, war ten Cate⁷⁰⁾, der als Schlußresultat seiner Untersuchungen folgende Sätze aufstellte:

1. Bei sämtlichen untersuchten Sprachstörungen zeigte die Ruheatmung keine Änderung gegenüber der Ruheatmung Normalsprechender.
2. Die Sprechatmung ist bei sämtlichen untersuchten Sprachstörungen gestört.
3. Der normale Anachronismus der Sprechatmung*) ist häufig aufgehoben

*) Er besteht darin, daß in der Sprechausatmung die Phasen der Kurven nicht so zusammenfallen, wie bei der Ruheatmung. Es läßt sich vielmehr stets ein Überwiegen der costalen Innervation unter normalen Umständen nachweisen. Vgl. die Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin⁷¹⁾.

bei Aphasie, Stottern, Taubstummheit, dagegen nicht bei den Patienten mit Gaumendefekten.

4. Die Sprechinspirationsbewegung ist bei Patienten mit Sprachfehlern weit steiler als unter normalen Verhältnissen; ausgenommen sind nur die Taubstummen. Ferner wird stets viel öfter eingeatmet als unter normalen Verhältnissen.

5. Zur vollständigen Erkennung der fehlerhaften Bewegung bei Sprachstörungen ist es durchaus notwendig, sowohl Brust- wie Bauchatmung gleichzeitig aufzunehmen.

6. Beim Stottern und dem meisten anderen Sprachstörungen sind systematische Atmungsübungen notwendig.

Bei den inzwischen zahlreich von mir vorgenommenen Untersuchungen der Atembewegungen Stotternder bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß die Erscheinungen dieses Übels nur dann vollkommen beurteilt werden und eine Therapie nur dann in die richtigen Bahnen gelenkt werden kann, wenn die Atmungsaufnahme bei der Untersuchung so regelmäßig erfolgt, wie ungefähr die Auscultation der Lungen bei Respirationskrankheiten. Nur dadurch werden wir schließlich imstande sein, das so ungemein verschiedenartige, proteusartige Bild des Stotterns richtig zu umgrenzen und die einzelnen Formen dieses soweit verbreiteten und in alle Verhältnisse des menschlichen Lebens so tief eingreifenden Übels zu erkennen.

Die Atmungsstörungen werden bei sämtlichen Stotterern vorgefunden. Untersucht man sie aber neben den Artikulationsstörungen, so kann man wohl manchmal in Zweifel geraten, welche Störung eigentlich die primäre ist. Sind die Spasmen der Atmung die ersten und bringen nun durch ihre Kraft allein die Rede zum Anhalten, resp. führen die Stimm- und Artikulationsmuskeln ebenfalls zum Spasmus? oder sind Artikulations- oder Stimmuskelspasmen die primären und bringen nun durch die Hemmung des Ausatemungsstromes die eigenartigen Bewegungsstörungen der Atmungsmuskulatur hervor? Diese Fragen lassen sich bis jetzt nicht in jedem Fall mit absoluter Sicherheit entscheiden. Es müßten daher sehr genaue zeitmessende Untersuchungen vorgenommen werden, die ich und auch Zwaardemaker in Utrecht zwar bereits in einzelnen Fällen gemacht haben, die aber noch nicht so durchgeführt sind, daß sie ein allgemeines Urteil gestatten. Daß aber die primären Atmungsstörungen die überaus häufigeren sind, zeigt sich vor allen Dingen darin, daß sie, auch ohne daß es zum Anstoßen kommt, auftreten. Der Stotterer spricht oft scheinbar glatt, und doch zeigt sich sein Übel in der charakteristischen fehlerhaften Atembewegung ganz deutlich. Dieser so häufig mir vorgekommene Befund hat weittragende Bedeutung; denn es geht daraus hervor, daß das Stottern nicht mit Anstoßen identifiziert werden darf. Stottern ist das allgemeine Übel im großen und ganzen genommen, Anstoßen dagegen nur die besonders deutlich sicht- und hörbare Erscheinung desselben. Es gibt daher auch Stotterer, die nicht anstoßen und dennoch stottern (*formes frustes Biaggi*). Das klingt paradox, ist aber Tatsache. Ich habe Stotterer in meiner

Behandlung gehabt, die ich nie habe stottern hören, und ich würde nicht gewußt haben, wo eine Übungstherapie bei ihnen ansetzen sollte, wenn ich nicht mittels der geschilderten Atmungsuntersuchung die Störungen aufgedeckt hätte, die bei der bloßen Beobachtung nicht sichtbar geworden waren.

Wenn ich trotzdem primäre und sekundäre Atmungsstörungen beim Stotterer unterscheiden will, so will ich hier nur diejenigen Formen hervorheben, bei denen es mir bisher auch ohne sehr genaue Zeitmessungen gelungen zu sein scheint, die Berechtigung dieser Einteilung wahrscheinlich zu machen.

A. Primäre Atmungsstörungen.

a) Zu häufige Inspirationsbewegungen. Diese kombinieren sich ganz besonders auffallend mit der beim Stotterer regulär vorhandenen geräuschvollen Inspiration, die durch perverse Aktion der Stimmbänder bedingt wird. Ich rechne diese Bewegung nicht zur Stimmstörung, da ja die Öffnungsbewegung durch den M. posticus zweifellos zu den regulären Atembewegungen gehört.

b) Das Vorherschleichen des Atems. Dies ist eine Erscheinung, die ungemein häufig bei Stottern eintritt und als eine Initialbewegung anzusehen ist. Schon 1892 habe ich ähnliche Initialspasmen in einer auf der I. medizinischen Klinik in Gemeinschaft mit Herrn Geheimrat Goldscheider vorgenommenen Untersuchungsreihe festgestellt und die damals gewonnenen Luftdruckkurven nebst dem Patienten dem Verein für innere Medizin in Berlin vorgestellt⁷²⁾.

c) Klonische und tonische Spasmen der costalen und der Zwerchfellmuskulatur.

d) Entgegengesetzte costale und abdominale Atembewegungen. Gerade diese weisen mit Evidenz darauf hin, daß nicht etwa ein Hemmnis der Artikulationswerkzeuge die Atmung beeinflusst, weil ja sonst beide Atmungsbewegungen im gleichen Sinne beeinflusst werden müßten.

B. Sekundäre Atmungsstörungen.

a) Spasmen der Atmung, abhängig von spastischen Hemmungen im Stimmorgan. Dabei stellt sich meist zur Überwindung des Spasmus zunächst eine sehr heftige Aktion der Atembewegungen ein, die manchmal klonisch, manchmal tonisch ist und den bis jetzt beschriebenen Befunden vollkommen entspricht; manchmal wird auch mit einem plötzlichen Inspirationsdruck die hemmende Stelle inspiratorisch durchrissen. Das geht so weit, daß manche Stotterer vorwiegend inspiratorisch ihr Sprechen beginnen. In einem diesen Erscheinungen ganz analogen Falle von Aponia spastica, der mir auf Veranlassung von Professor Goldscheider durch Herrn Oberstabsarzt Dr. Brösicke zur Untersuchung und Begutachtung übergeben wurde und in dem es sich um einen 20 jährigen Soldaten handelte, war der spastische Stimmverschluß so regulär durch Inspirationsbewegungen gelöst worden, daß der Soldat sich ein inspiratorisches Sprechen angewöhnt hatte, und zwar machte er dies so geschickt, daß man beim oberflächlichen Zuhören kaum merkte, daß inspiratorisch gesprochen wurde. Natürlich kann auf die Dauer ein derartiges inspiratorisches Sprechen nicht bestehen bleiben, da dies die Stimmbänder sehr angreift und schließlich zu schweren chronischen Entzündungen derselben führt. Es ist daher auch in solchen Fällen, obgleich die spastische Stimmstörung nicht zu absoluter Stummheit führt und obgleich das Gespräch ohne Stockung vor sich geht, eine Beseitigung des Zustandes anzustreben.

b) Spasmen der Atmung, abhängig von Spasmen des Artikulationsrohres. Diese Abhängigkeit läßt sich nachweisen durch das zeitliche Vorhergehen der fehlerhaften Artikulationsbewegungen vor den Spasmen der Atmung, so z. B. starkes Steigen des Kehlkopfes, spastische Lippenbewegungen, spastische Mundbodenbewegungen usw.

Die sorgfältige Untersuchung der Atmungsbewegungen beim Sprechen ist in ähnlicher Weise von Oltuzewski-Warschau⁷³⁾ von Rousselot und Zünd-Burguet⁷⁴⁾ in Paris vorgenommen worden. Das Wesentliche meiner Untersuchungen und der meiner Schüler scheint mir darin zu liegen, daß, wie schon oben hervorgehoben, auch fehlerhafte Atmungsbewegungen sich dann nachweisen lassen, wenn der Stotterer scheinbar normal spricht, und darin, daß die Atmungstherapie, die, wie wir gleich sehen werden, in neuerer Zeit besonders von den französischen Autoren energisch betont wird, in diesem Ergebnis nicht nur ihre Begründung findet, sondern in ihren Erfolgen durch die gleiche Methodik exakt kontrolliert werden kann.

Die Untersuchung der Funktionen des Stimmorganes erstrebt bei dem Stotterer zwei Ziele: Die Feststellung des Standes und der Bewegung des gesamten Kehlkopfes und die Untersuchung der Stimmlippenfunktionen. Daß die erstgenannten Stellungs- und Bewegungsanomalien bereits in vorlaryngoskopischer Zeit Beachtung fanden, zeigen die Mitteilungen von Otto⁷⁵⁾, Dieffenbach⁷⁶⁾ und vielen anderen. In späterer Zeit hat besonders Sikorski⁷⁷⁾ auf jene fehlerhaften Bewegungen und Stellungen aufmerksam gemacht. Die Anwendung der graphischen Untersuchungsmethodik bei der Untersuchung der Kehlkopfbewegungen des Stotterers muß wegen der von den Instrumenten erforderten Zwangshaltung des Körpers und besonders des Kopfes ganz besonders vorsichtig gemacht werden⁴⁴⁾, und die Kurve darf niemals ohne weiteres als wirklicher Ausdruck der pathologischen Erscheinungen angesehen werden. Vielmehr ist es notwendig, daß man durch einfachere Methodik diesen Teil der Symptomatologie des Stotterns zunächst immer ohne irgendwelche Belästigung des Patienten zu ergründen sucht. Ich habe das dadurch zu erreichen gesucht, daß ich den Ruhestandpunkt des Kehlkopfes mit dem Auge bestimmte und an dieser Stelle am Vorderhalse mittels des Dermatographen einen horizontalen Strich anbrachte. Von hier aus wurden nach oben und unten in der Mittellinie des Halses in einem Abstände von $\frac{1}{2}$ cm weitere dermatographische Zeichen angebracht. Sorgt man dafür, daß der Kehlkopf, der sich ja besonders beim männlichen Geschlecht deutlich am Halse markiert, eine scharfe Beleuchtung schräg von unten her bekommt, so kann man mit dem Auge die Auf- und Abbewegung des Stimmorgans recht gut verfolgen. Auch die horizontale Bewegung des Kehlkopfes nach vorn läßt sich, wenn auch nicht mit solcher Leichtigkeit wie die vertikale Bewegung, beobachten. Auf alle die hier festzustellenden abnormen Lagen und Bewegungen einzugehen, würde an dieser Stelle zu weit führen. Es mag nur darauf hingewiesen werden, daß die Mannigfaltigkeiten bei den Stotterern außerordentlich groß sind und daß je nach der Art und Weise des Verhaltens der äußeren Kehlkopfmuskeln auch die inneren beeinflusst werden können, ohne daß man imstande ist, eine bestimmte Regel dabei aufzustellen.

Die inneren Bewegungsvorgänge an den Stimmlippen lassen sich während des Stotterns mit dem Laryngoskop höchst selten beobachten.

Unter den Tausenden von mir persönlich beobachteten und genau untersuchten Stotterern habe ich nur ungefähr 30mal die stotternden Stimmlippen laryngoskopisch beobachten können. Es ist merkwürdig, wie die zur Vornahme der Kehlkopfspiegelung notwendige Zwangslage der Artikulationswerkzeuge selbst in den stärksten Fällen von Stimmstottern die spastischen Erscheinungen so vollkommen unterdrückt, daß bei dem Anlauten eines ä oder a, was sonst vollkommen unmöglich war, unter dem Kehlkopfspiegel sich die Stimmlippen ganz normal verhalten. Schon diese von vielen Untersuchern bestätigte Beobachtung beweist, wie mißlich es ist, wenn man bei Beobachtung so leicht alterierter Persönlichkeiten, wie die Stotterer es sind, eine Untersuchungsmethodik verwendet, die ihrerseits teils durch völlige Verlagerung der Teile aus ihrer gewohnten Stellung und Bewegung, teils durch sonstige Einwirkung auf die Sprechvorgänge — man muß auch an suggestive Momente denken — den Patienten beeinflusst. Die Formen der krampfhaften Bewegungsstörung der Stimmlippen, die ich selbst beobachten konnte, waren: 1. Ein langdauernder fester Schluß der Stimmritze, gewöhnlich verbunden mit absolutem Schluß der Taschenlippen, so daß ein Einblick auf die Stimmlippen unmöglich war. Gewöhnlich senkt sich bei diesem festen Schlusse auch die Epiglottis über den Kehlkopfeingang, so daß das gesamte Bild dem allgemein bekannten Preßverschluß gleich ist; 2. der eben beschriebene Schluß wird mehrfach unterbrochen, es besteht also ein klonischer Krampf. Bei diesem kommt es niemals zu dem vollständigen Verschlusse der Taschenlippen, auch bleibt die Epiglottis gewöhnlich in gehobener Lage; 3. ein tonischer Krampf der Stimmritzenweiterer. Hierbei ist der Patient nicht imstande, die Stimmlippen einander zu nähern, man sieht gewöhnlich leicht zitternde Bewegungen in ihrem Verlaufe. Werden diese Bewegungen stärker, so stellen sie 4. klonische Spasmen dar. Letztere werden offenbar zum größten Teile hervorgerufen durch die Bemühung, den Spasmus der Stimmritzenweiterer durch eine starke Anspannung der Stimmritzenverengerer zu überwinden. Die gleichen Formen hat Oltuzewski⁷³⁾ beobachtet und veröffentlicht, wobei er das Glück gehabt hatte, unter seinen fünf laryngoskopischen Beobachtungen diese vier Typen vorzufinden. Bei weitem am häufigsten findet sich unter meinen Beobachtungen der erste Typus, verhältnismäßig selten der dritte und vierte Typus.

Ebenso nötig wie die bisher genannten Untersuchungen ist für die volle Erkenntnis der Symptomatologie des Stotterns die Funktionsprüfung der Stimme. Wenn ich schon bei der Untersuchung der Kehlkopfbewegungen bei Stotterern ab und zu darauf stieß, daß auch außerhalb der Sprachkoordination der Kehlkopf abnorme Bewegungen machte, so war die besonders von Musehold⁷⁴⁾ sehr vereinfachte laryngostroboskopische Untersuchung recht häufig imstande, fehlerhafte Bewegungen der Stimmlippen auch in solchen Fällen nachzuweisen, in denen die gewöhnliche laryngoskopische Untersuchung vollkommen versagte. Es fand sich nämlich bei Stotterern recht häufig, daß der in dem Stroboskope mit großer Genauigkeit zu verfolgende

Schluß der Stimmlippen in der Weise erfolgte, daß die Schlußlinie nicht gerade, sondern bogig erschien, ein offener Ausdruck dafür, daß ein Stimmband das andere überlagerte. Ich habe ein derartiges von Musehold photographiertes laryngoskopisches Bild in meiner Monographie über das Stottern⁷⁹⁾ wiedergegeben. Durch häufiger ausgeführte laryngostroboskopische Untersuchungen habe ich seitdem die Richtigkeit der damaligen Beobachtungen bestätigen können. Für die leichtere Anwendung dieser Methodik in der Praxis ist das von Wethlo konstruierte Stroboskop sehr empfehlenswert⁸⁰⁾.

Ferner ist die durchschnittliche Sprechstimmhöhe des Stotterers⁸¹⁾ zu bestimmen. Auch für die Therapie ist diese Bestimmung nicht unwichtig. Beim Stottern habe ich nunmehr in ungefähr 600 Fällen sorgfältige Bestimmungen sowohl des Tonumfanges wie der durchschnittlichen Lage der Sprechstimme vorgenommen und dabei regulär eine Erhöhung über die normale Lage von durchschnittlich zwei ganzen Tönen gefunden. Diese Bestimmungen wurden teils mit dem Gehör gemacht, indem Stimmgabeln mit Laufgewichten zur Kontrolle der Tonhöhe benutzt wurden, teils durch die oben bereits geschilderte Untersuchungsmethodik mittels des Krüger-Wirthschen²²⁾ oder des Marbeschen⁸²⁾ Apparates.

Außerdem aber zeigte sich gerade bei den Stotterern die Neigung zu wesentlich größeren Kadenzen, die sich manchmal schon beträchtlich den beim Rufen festzustellenden näherten, sonach also über das Durchschnittsmaß des gewöhnlichen Sprechens weit hinausgingen. Die durchschnittlichen Kadenzen der Normalsprache bewegen sich in einer Terz und vergrößern sich nur manchmal bei der Frage oder beim Abschluß eines Satzes bis zu einer Quart oder Quint. Endlich muß auch hervorgehoben werden, daß man bei Stotterern in manchen Fällen eine Erhöhung der Stimmstärke, nicht selten aber auch eine ungewöhnliche Herabsetzung der Stimmstärke vorfindet, die bis zum Flüstern gehen kann. Ich vermochte mehrere Fälle von dauerndem Flüstern bei Stotterern zu beobachten, die offenbar in der Scheu vor der Anwendung der Stimme ihre Begründung fanden. Die Erhöhung der durchschnittlichen Sprechstimmlage bei spastischen Stimmstörungen im allgemeinen wurde in der Diskussion zu meinem Vortrage auch von Jurasz und Killian⁸³⁾ bestätigt.

Ebenso wie der musikalische Akzent des Stotterers durch die abnormen Kadenzen sich geschädigt zeigt, so finden wir eine Störung auch in dem dynamischen und temporalen Akzent seiner Sprache. Ersteren wird man wohl kaum anders beurteilen können, als durch das Ohr, da wir zur Feststellung des dynamischen Akzents bis jetzt zuverlässige und leicht anzuwendende Instrumente nicht besitzen. Letzterer dagegen läßt sich bereits durch die mit den geschilderten Kehltonschreibern aufgenommenen Kurven leicht ausrechnen. Die Verzerrung des temporalen Akzents der Stotterersprache zeigt sich in manchen Fällen außerordentlich stark, wie dies ja bei dem gesamten Eindruck, den eine solche Sprache auf uns macht, sehr leicht erklärlich ist. Einzelheiten würden hier in diesem Referat zu weit führen.

Endlich ist auch die symptomatische Untersuchung der Artikulation des Stotterers durch den kompendiösen Apparat von Zwaardemaker sehr erleichtert worden und hat bereits jetzt wichtige und für die Therapie besonders wertvolle Ergebnisse gezeitigt⁸⁴⁾.

Wenn ich hier so ausführlich auf die Untersuchungsmethodik des Stotterns eingegangen bin, so geschah dies nicht etwa deshalb, weil ich in den Bewegungsstörungen das eigentliche Wesen des Stotterübels sehe, sondern weil die Erforschung der Symptomatologie unserer bisherigen Erfahrung nach das meiste zu einer objektiven Beurteilung der Therapie beigetragen hat.

Es ist naturgemäß, die beim Stottern so erfolgreiche Übungstherapie nun auch auf die Ergebnisse der exakten Untersuchung zu stützen.

Das vielgestaltige Bild des Stotterns ist trotz aller ärztlichen Kunst, die man darauf verwendet, nicht imstande, uns die Vorstellung einer einheitlichen, für sich bestehenden Sprachstörung zu geben, weil wir bei jedem Stotterer, man kann wohl sagen fast ohne Ausnahme, das Übel erwachsen sehen auf einer psychischen Grundlage. Entweder äußert sich dieselbe schon in anderweitigen nervösen Leiden, oder wir finden eine mehr oder weniger starke neuropathische Belastung. Man kann deshalb mit Ziehen⁸⁵⁾ wohl übereinstimmen, wenn er sagt: „Stottern ist ebenso wie Stammeln zunächst nur ein Symptom und keine Krankheit.“ Noch weit vielgestaltiger wird das Bild dadurch, daß sich im Laufe der Zeit beim Stottern fast regelmäßig psychische Nebenerscheinungen einstellen.

In einer ausführlichen Arbeit hat der Referent⁸⁶⁾ versucht, den Einfluß der Affekte auf die Sprachstörungen darzustellen. Bei keiner Sprachstörung ist wohl die Affektbeeinflussung von so großer Bedeutung, wie gerade bei der Stotterneurose. Es muß deshalb die gesamte Therapie naturgemäß auch eine psychotherapeutische Grundlage haben.

In dieser Hinsicht hat uns Paul Dubois⁸⁷⁾ eine Form der psychischen Behandlung kennen gelehrt, eine psychische Orthopädie mit methodischer Disziplin, die in ihren gesamten Zielen dahin strebt, das Geistige in dem Kranken vollständig zu modifizieren. Sein Werk sei dringend zum Studium empfohlen, wenngleich es für den psychologisch gebildeten Praktiker im wesentlichen nichts Neues enthält, nichts, was er nicht schon in jahrelanger praktischer Erfahrung oft genug selbst angewendet hätte. Die Darstellung aber, die Dubois von der Anwendung seiner Psychotherapie bei den einzelnen Krankheitszuständen (für uns speziell bei der Behandlung der rein psychischen Störungen der Sprache) gibt, ist musterhaft und durch die Fülle der Einzelheiten außerordentlich belehrend und anregend. Dabei muß hervorgehoben werden, daß es sich nicht um eine hypnotische Therapie handelt. Wenn Ziehen⁸⁵⁾ sagt: „Ich halte die hypnotische Behandlung bei jugendlichen Stotterern in Anbetracht der oft mit der Hypnose verbundenen Nachteile einfach für Unfug. Bei erwachsenen Stotterern könnte sie höchstens ausnahmsweise, nach Erschöpfung aller anderen therapeutischen Methoden, in Frage

kommen“, so unterschreibe ich diese Meinung vollkommen. Bei Stottern, welches von Jugend auf besteht, ist die Hypnose nur sehr selten ein zum Zwecke führendes Mittel der Behandlung gewesen. Dagegen kenne ich leider eine ganze Anzahl von Fällen, bei denen eine lange Zeit (einmal jahrelang) hindurch fortgeführte hypnotische Behandlung nicht nur nicht genützt, sondern geradezu geschadet und für die betreffenden Patienten deletär gewirkt hat.

Auch der Vortrag von van Renterghem⁸⁸⁾ kann an dieser auch von Dubois⁸⁷⁾ und Dejerine⁸⁹⁾ gestützten Auffassung nichts ändern.

Die Atmungsübungen, die ich trotz aller Gegenmeinungen von Liebmann⁹⁰⁾, Maas⁹¹⁾ u. a. für eine, nicht nur durch die experimentelle methodische Untersuchung durchaus begründete rationelle Therapie halte, sondern, die ich geradezu als ein noch lange nicht genügend gewürdigtes therapeutisches Mittel für die Behandlung der Nervenkranken überhaupt ansehe, stehen nach wie vor bei der Behandlung der Stotterer obenan. Nur muß diese Atmungstherapie in vernünftiger Weise angewendet werden, d. h. so, daß man bei den Bewegungen, wenn sie zum Sprechen angewendet werden, die normalen Grenzen der Ein- und Ausatmungslagen, ich möchte sagen: die mittlere Amplitude der Atmungsbewegung innehält.

Daß die Atmungstherapie auch im allgemeinen für die Behandlung Nervenkranker angewendet wird und vortreffliche Erfolge ergeben kann, das beweisen die Erfahrungen von Pitres und Cruchet⁹²⁾ bei der Behandlung von allgemeinen Tics. Auf die Verwandtschaft der Tics mit dem Stottern werde ich gleich noch näher zu sprechen kommen.

Ich möchte nur an dieser Stelle noch eine Arbeit von Fr. Kobrak⁹³⁾ kurz erwähnen, deren Inhalt im wesentlichen mit den Erfahrungen, die ich selbst in 20jähriger Beobachtung gewonnen habe, übereinstimmen.

Nach Kobrak ist das eigentliche Wesen der beiden häufigsten Sprachstörungen des Kindesalters, des Stotterns und des Stammelns, nicht so grundverschieden voneinander, wie es nach der ganzen Symptomatologie beider Störungen den Anschein hat. Er unterscheidet beim Stottern zwei Hauptphänomene, die spastische Parese und die Ataxie. Er ist der Meinung, daß die primäre spastische Parese mehr der Ausdruck bestimmter organischer Herddefekte sei, während das Phänomen der Ataxie sich mehr auf rein psychogener Basis zu entwickeln scheine. Die spastische Parese des Stotterns äußert sich in dem Versagen der zur Stimm- bzw. Lautbildung gehörenden Öffnungsmuskulatur, während beim Stammeln nicht einmal die zur Lautbildung erforderliche Verschlussmuskulatur ausreichend funktioniert. Beide Arten von Paralysen haben sekundäre ataktische Erscheinungen im Gefolge. Das Stottern sei kein einheitlicher Begriff, weder pathogenetisch, noch symptomatologisch. Bezüglich der Therapie kommt Kobrak zu dem durchaus zu billigenden Hinweis, daß eine sehr gründliche Anamnese stets aufzunehmen sei und daß sodann den durch pathogenetische und symptomatologische Gesichtspunkte gewonnenen differenzialdiagnostischen Momenten Rechnung getragen werden müsse. So seien die psychischen Hemmungen durch psychische Therapie am besten in einem für Kinder besonders eingerichteten Sanatorium zu behandeln, Mängel des Intellekts, die sich oft nur darin zu äußern brauchen, daß der Denkprozeß durch unzureichende Aufmerksamkeit und ungenügende Konzentration leidet, seien einer geeigneten pädagogischen Beeinflussung zu unterwerfen, die Defekte der Sprachzentren durch Übungstherapie und endlich die in den peripheren Sprechorganen lokalisierten Hemmungen eventuell durch Operation zu beseitigen.

Was nun die vorher erwähnte Verwandtschaft des Stotterns mit den Tics und den Beschäftigungskrämpfen betrifft, so hat uns Louis Bonnet⁹⁴⁾ in Bordeaux eine ausführliche Arbeit geliefert. Er weist darauf hin, daß das Stottern, die Beschäftigungskrämpfe und die Tics auf derselben therapeutischen Basis erwachsen, bei der Ataxie und Symptomatologie sowohl der Bewegungen, wie des geistigen Zustandes der Patienten viele gemeinsame Punkte aufzuweisen haben. Nun ist die Analogie des Stotterns mit den Beschäftigungskrämpfen ja allgemein bekannt und oft genug hervorgehoben worden, so daß wir darauf hier nicht näher einzugehen haben. Seltener dagegen hat man die Beziehungen zu den Tics, die jeder erfahrene Spracharzt in seiner Praxis sicherlich schon oft beobachtet hat, hervorgehoben.

Die Ähnlichkeit der Erscheinungen zwischen Stottern und Tics sieht Bonnet darin, daß Stotterer und Patienten mit Tics sehr häufig auf dieselben neuropathischen Verfahren zurückzuführen sind: „Un tiqueur peut engendrer un bégue; un tégue peut engendrer un tiqueur simple et même à la faveur de l'alcoolisme, un tiqueur avec écholalie et coprolalie. Une génération alternante de psychopathes favorise la transformation du tic en bégaiement.“ Ferner haben Tic und Stottern dieselben veranlassenden Ursachen: Nachahmung, schlechte Erziehung, geistige oder deprimierende Erschütterungen, Konvulsionen usw. Auch ist die Entwicklung der Tics und des Stotterns ungefähr die gleiche. Die Verschiedenheit sieht Bonnet vorwiegend in einigen anderen ätiologischen Faktoren: Geschichte und Zeit des Auftretens. Während auf zehn Stotterer männlichen Geschlechts nur einer weiblichen Geschlechts kommt; sind die mit Tics behafteten unter beiden Geschlechtern ungefähr gleich verteilt. Das Stottern erscheint meistens zwischen dem dritten und fünften Jahre, oft auch noch zwischen fünf und zehn Jahren, nur ausnahmsweise nach diesem Alter, die Tics dagegen treten später auf. So sagt Meige: „Il est rarissime de les voir apparaître avant la cinquième année“ und Pitres: „Ils débudent le plus souvent de six à dix ans, souvent de onze à quinze ans; mais il y a des tics de l'adulte et du vieillard, comme il y a des tics de l'enfance et de l'adolescence.“ Das Stottern ähnelt bezüglich seiner Symptomatologie dem Tic durch die Plötzlichkeit und Wiederholung seiner Bewegungen in Form von Anfällen, die alle äußeren Momente des Tics haben, namentlich im Gesicht; sodann durch die Tatsache, daß einige Bewegungen genau wie diejenigen der Tics gestaltet sind; so z. B. Bewegungen des Mundes, en cul-de-poule, die Wölbung der Zunge in U-Form und andere Momente, und endlich besonders durch seine Verteidigungsmittel, die als natürliche Maßnahmen und gewollte Akte anzusehen sind, wie das Zungenschnalzen, der Leckton (Pitres und Cruchet), die Stereotypien der oberen und unteren Gliedmassen, das Taktschlagen mit den Armen, Händen, Füßen, das Gehen im Takt usw. Diese Hilfsmittel, die der Stotterer benutzt, um seine Schwierigkeiten zu überwinden, betrachtet Bonnet als identisch mit denen, die die Tickranken benutzen, um ihren Tic zu bekämpfen. Meige nennt sie die antagonistischen Kriegslisten (stratagèmes antagonistes), die dann aus Gewohnheit automatisch und willkürlich, zuweilen unbewußt und unlogisch werden.

Natürlich darf man bei dem Tic niemals vergessen, daß die Hilfsbewegungen, die Bonnet hier erwähnt, ganz außer Verhältnis treten gegenüber den richtigen Ticsbewegungen, welche die eigentliche Symptomologie des Leidens bilden.

H. Oppenheim⁹⁵⁾ definiert den Tic als eine zu einem Zwang ausgeartete Reflex-, Abwehr-, oder Ausdrucksbewegung. Das Erinnerungsbild des Bewegungsvorganges ist bei dem Kranken überaus lebhaft und der Zwang zu seiner Realisierung so gebieterisch, daß die Bekämpfung dieses Zwanges selbst bei ihm ein peinigendes Unlustgefühl hervorruft,

das eben schließlich dann in einem motorischen Akte seine Entladung findet. Demgegenüber ist die Ähnlichkeit des Stotterns mit den Beschäftigungskrämpfen zwar eine ganz eminente, dagegen mit den Tics eine relativ. geringe, wenigstens was die Symptomologie anbetrifft, denn die Tics, oder Stereotypien, die wir beim Stottern vorfinden und welche wir sonst „Mitbewegungen“ zu nennen pflegten, treten ja nur ausschließlich während des Sprechaktes ein. Dagegen muß ich Bonnet darin beistimmen, daß es Stotterer gibt, die eben zu gleicher Zeit auch an Tic erkrankt sind. Die Tics dieser Patienten treten natürlich während des Schweigens ebenso auf, wie während des Sprechens. Bonnet hat jedenfalls das Verdienst, auf die Häufigkeit dieses Zusammenvorkommens hingewiesen zu haben. Gerade diese Tatsachen bestätigen immer wieder von neuem, daß es sich bei der Stotterneurose im wesentlichen nur um eine symptomatische Sprachstörung handelt.

Es möge hier noch kurz erwähnt sein, daß Bonnet ebenso wie Cruchet und Pitres zu dem Resultat gelangt, daß die wichtigste Therapie für den Stotterer die Atmungstherapie sei.

Es berührt einigermaßen seltsam, wenn man in dem Bonnetschen Buche diese Atmungstherapie als ein Verdienst von Pitres hervorgehoben sieht, während sie in Wirklichkeit nun schon eine über hundertjährige Geschichte hat. Immerhin wird es die deutschen Ärzte interessieren, in der Schilderung des Verfahrens im großen und ganzen dasselbe zu finden, was wir in Deutschland in den Schulkursen bereits seit 1889 allgemein eingeführt haben. Bonnet gibt darüber folgendes an: Pitres lehrt die Stotterer, daß sie nur sprechen dürfen, nachdem sie tief und langsam geatmet haben. Wenn die Brust dann gut ausgedehnt ist, soll der Stotterer eine kleine Pause machen, bevor er die erste Silbe ausspricht. Er soll mit lauter, schön klingender Stimme auswendig gelernte Worte artikulieren. Der Stotterer soll während dieser tönenden Atmung die ganze in der Brust enthaltene Luft ausnützen und, falls der gesprochene Satz nicht lang genug ist, um den Luftvorrat zu erschöpfen, die letzte Silbe dehnen, den Ton möglichst aushalten, oder aber auch eine willkürliche Ausatmung ohne Stimme machen. Nach Pitres besteht die Kunst, Stotterer zu heilen, einzig und allein in der Kunst, sie gut ein- und ausatmen zu lehren.

Daß ich eine derartige einseitige Auffassung für falsch halte, brauche ich wohl nicht auseinanderzusetzen, aber auch Bonnet scheint mir nicht die Meinung von Pitres zu teilen, denn an einer andern Stelle seines Buches hebt er besonders den Einfluß des Stimmtones auf das Stottern hervor. Er betont ganz richtig, daß der Stotterer, der seinen Stimmton verändert, gewöhnlich das Stottern vermeidet, weil er auf diese Weise gleichsam eine ganz neue Koordination im Sprechen erhält. Allgemein bekannt ist ja der Einfluß des Flüsterns, der wenigstens in einem Teile der Fälle das Stottern zum Verschwinden bringt. Bonnet betont auch, daß bei leiserem und tieferem Sprechen das Stottern wesentlich geringer wird, ja oft ganz verschwindet. Mir scheinen gerade hierin besonders wichtige therapeutische Momente zu liegen.

Es sind nicht zum wenigsten die günstigen Erfahrungen, die man mit der Atmungstherapie bei den Sprachstörungen gemacht hat, welche dahin führten, überhaupt die Atmungsgymnastik als allgemeines Körperkräftigungs- und Körperbildungsmittel einzuführen. So ist in den Berliner Schulen der Versuch bereits gemacht worden und Lewandowsky⁹⁶⁾ hat mit Recht auf die Wichtigkeit dieses Gegenstandes in seinem Vortrage auf dem internationalen Kongreß für Physiotherapie in Rom aufmerksam gemacht.

Auch in Frankreich hat man der „Gymnastique respiratoire“ seine Aufmerksamkeit zugewandt, und es mag hier wenigstens kurz erwähnt sein, daß Guermontprez⁹⁷⁾ sowohl die Geschichte wie die Einzelausübung dieser Gymnastik kürzlich in einem besonderen Werk niedergelegt hat.

Endlich ist es nicht uninteressant zu wissen, daß die Therapie des Atmens, bei der ja Atmungsübungen eine große Rolle spielen, jetzt dahin geführt haben, daß Knopf⁹⁸⁾ in Frankfurt a. M. Asthma und Stottern als zwei nahe verwandte Neurosen ansieht. Er meint, daß der Grund, warum man die Parallele zwischen Asthma und Stottern nicht schon längst gezogen hat, darin liege, daß im Laufe des vorigen Jahrhunderts die Mehrzahl der Kliniker und Ärzte vergaß, daß das Stottern eine Krankheit sei, die der ärztlichen Therapie unterliege und daß nur einige der Ärzte (Schönlein und Kußmaul) sich des Zusammenhangs zwischen Medizin und Stottern bewußt blieben. Die Tatsache, daß sich beide Neurosen wenigstens mit Wahrscheinlichkeit nur bei stärker ausgesprochenen Fällen gegenseitig ausschließen, erklärt Knopf zutreffend so, daß jede von ihnen die Psyche des Patienten so erfülle, daß für eine andere durch Angst bedingte Koordinationsneurose gewissermaßen kein Platz mehr vorhanden sei. Schließlich meint Knopf, daß die Zusammengehörigkeit von Asthma und Stottern auch ihre praktische Seite habe, weil der Asthmathérapeut von dem Stottertherapeuten lernen kann und soll (et vice versa) und betrachtet als zweckmäßige Einrichtung, wenn die Behandlung der Stotterer und Asthmatiker in einer Hand vereinigt sei.

Zum Schluß dieses Absatzes nun noch einige Worte über die Therapie des Stotterns. Ziehen⁸⁵⁾ weist mit Recht darauf hin, daß die Dauer der Gesamtbehandlung von den meisten Sprachärzten viel zu kurz angegeben wird. Zwei, drei und vier Wochen können naturgemäß nicht ausreichen, um eine jahrelang bestehende fehlerhafte Koordination aus der Erinnerung zu tilgen und eine neue Koordination an ihre Stelle zu setzen. Es wird dem Patienten natürlich stets angenehmer sein, zu hören, daß er in wenig Wochen seines Übels genesen kann, als wenn man ihm eine monatelange Behandlung vorschlägt. Und das ist vielleicht ein unbewußter Grund für derartige Anpreisungen. Geradezu zu verwerfen aber ist es, und wunderbar genug, daß man kein Mittel dagegen findet, wenn in Tageszeitungen, Witzblättern usw. nicht nur die Heilung garantiert wird, sondern auch zum Teil die unglaublichsten Hilfsmittel als sicher zum Ziele führend angepriesen werden. Bei der heutigen Lage unserer Gesetzgebung ist es leider fast unmöglich, diese Industrie-

ritter anders unschädlich zu machen, als dadurch, daß ein getäuschter Patient sie wegen Betruges verklagt, und auch dann ist es noch schwer nachzuweisen, daß dem Marktschreier das Bewußtsein seiner betrügerischen Handlung innegewohnt hat. Dieser Übelstand kann nur durch die aufklärende Tätigkeit des Arztes sowohl in der Familie, wie in öffentlichen Vorträgen beseitigt werden. Besonders letztere sollten im Interesse der gesamten Behandlung wie anderer Krankheiten, z. B. der Geschlechtskrankheiten, so auch der Sprachstörungen möglichst oft und an möglichst vielen Stellen gehalten werden (Nadoleczny).

Eine dem Stottern ähnliche Erscheinung, welche relativ selten zur Beobachtung gelangt und die von Fleury zuerst als Aphthongie bezeichnet worden ist, zeichnet sich dadurch aus, daß der Krampf sich auf das Hypoglossusgebiet beschränkt und nur dann eintritt, wenn der Patient zu sprechen beabsichtigt. Ich selbst habe bereits in einer früheren Arbeit darauf aufmerksam gemacht, daß ich diese Aphthongie nur als eine Abart des Stotterns ansehe, eine Meinung, der sich auch, wie ich sehe, Oppenheim⁹⁵⁾ anschließt.

Eugen Hopmann⁹⁹⁾ hat nun an einigen Fällen, die im Universitätsambulatorium für Sprachstörungen in Berlin zur Beobachtung kamen, Gelegenheit gehabt, die graphische Untersuchungsmethode anzuwenden, bei der sich herausstellte, daß die Atmung genau die gleichen Störungen zeigte wie beim Stottern. Hopmann kommt zu dem Resultate, daß es dem Vorgange nach wohl berechtigt sei, die Aphthongie nicht als besonderes Krankheitsbild aufrecht zu erhalten, sondern nur als bezeichnenden Namen für das Symptom der unter gewissen Bedingungen auftretenden völligen Sprachlosigkeit; dieselbe könne dadurch bedingt sein, daß Krämpfe im Hypoglossusgebiet erscheinen und zwar nur bei den Sprachversuchen auftreten, in anderen Fällen erscheine die Stammerheit ohne jeden sichtbaren Krampf. Die Symptome finden sich meist bei Stotterern, vielleicht auch bei Hysterischen. Ziehen glaubt, daß es sich in den Fällen von Aphthongie meistens um ein hysterisches Symptom handelt, eine Anschauung, die mit meinen Erfahrungen nicht übereinstimmt.

VIII. Funktionelle Stimmstörungen.

Ich gebe hier eine kurze Übersicht über die unter diese Bezeichnung fallenden Störungen und die neueren Erfahrungen, die darüber veröffentlicht worden sind.

A. Entwicklungsstörungen. Soweit diese rein funktioneller Natur sind, treten sie gewöhnlich während der Zeit der Pubertätsentwicklung, wenn die Stimme ihre dieser Zeit entsprechende Veränderung durchmacht, auf. Flatau¹⁰⁰⁾ unterscheidet folgende Störungen dieser Entwicklung:

1. die *Mutatio prolangota*, die sich darin zeigt, daß die bekannten Erscheinungen des Stimmwechsels übermäßig lange, ein bis anderthalb Jahre lang, bestehen bleiben,

2. der andauernde Gebrauch der Fistelstimme bei den Knaben,
3. das Persistieren der kindlichen Stimme,
4. das Eintreten einer tiefen Männerstimme beim weiblichen Geschlecht.

Die letztgenannte Störung ist von ihm wohl zuerst beschrieben worden.

Einen sehr prägnanten Fall dieser sehr seltenen funktionellen Stimmstörung hat kürzlich Max Scheier¹⁰¹⁾ demonstriert. Der Fall betraf ein sechzehnjähriges Mädchen, das im vierzehnten Jahre zuerst regelmäßig menstruierte, bei der aber dann die Menses plötzlich ausblieben und gleichzeitig damit die Stimme, die vorher klar und hell gewesen war, tief und rauh wurde. Auf der Schule hatte sie eine schöne Sopranstimme, während ihre nunmehrige Stimme eine ausgesprochene Männerstimme wurde. Ich selbst habe die Patientin nicht nur mehrfach genau untersucht, sondern auch einer systematischen Übungsbehandlung unterziehen können. Die Prüfung des Stimmumfangs ergab einen ganz ungewöhnlichen Umfang. Die Patientin konnte in die Tiefe bis zum C und in die Höhe bis zum h'' singen, so daß der Umfang fast vier Oktaven groß war. und schon dieser ungewöhnliche Befund beweist, daß es sich um eine wirkliche Mutationsstörung handelt. Nicht unwesentlich ist, daß in der Stelle von g bis c' die Stimme schwankte und etwas heiser klang, so daß man hier von einer Tonlücke sprechen konnte. Ihre Sprechstimme lag sehr tief, ungefähr auf F. Die laryngoskopische Untersuchung zeigte nur eine ungewöhnliche Größe der Stimmbänder, die bedeutend länger und breiter waren, als man sie sonst bei gleichalterigen Mädchen findet. Bei der gewöhnlichen Phonation ließen sie auch in ihrem hinteren Ende einen kleinen dreieckigen Spalt zwischen sich offen, der ebenfalls wohl als ein Mutations-symptom anzusehen ist. Es gelang mir durch Übung, die Stimme dieser Patientin auf eine durchschnittliche Lage von a bis c' zu bringen, in der sie zunächst zwar mit einiger Anstrengung, später aber ohne Mühe lesen und sprechen konnte.

Über die persistierende Fistelstimme hat Referent¹⁰²⁾ kürzlich in einem kleinen Aufsätze berichtet. Der Grund dieser Störung liegt wohl darin, daß der Musculus internus nicht genügend kontrahiert wird und daß infolgedessen, um die zum Ton nötige Spannung der Stimmlippen hervorzurufen, die äußeren Kehlkopfmuskeln in Aktion treten müssen: auf der einen Seite der Musculus crico-thyreoideus, auf der anderen der Musculus laryngopharyngeus. Bei den normalen Vorgängen der Mutation tritt beim männlichen Geschlecht ein außerordentlich starkes Wachstum des gesamten Kehlkopfes ein, von dem sich am besten aus der Tatsache eine Vorstellung gewinnen läßt, daß die Stimmlippen um ein Drittel ihrer Länge wachsen. Gewöhnlich pflegt der in den Lippen liegende Musculus internus bei ruhigem und gleichmäßigem Wachstumsvorgang auch seinerseits gleichmäßig an Größe zuzunehmen, so daß er seine physiologische Leistung bei der Bildung der Bruststimme auch in der neuen Stimmlage erfüllen kann. So kommt es in der Zeit der

Mutation zu einem allmählichen Tieferwerden der Stimme. Wo aber die Wachstumsverhältnisse sich nicht so allmählich einstellen, sondern stürmisch und unregelmäßig erfolgen, kann der *M. internus* in seiner Funktion mit den veränderten Maßverhältnissen des Kehlkopfes nicht gleichen Schritt halten. Dabei tritt, um die Wirkung des Internus zu verstärken, der seinerseits durch seine Kontraktion den Stimmlippen die für die Bruststimme nötige Elastizität gibt, der *M. crico-thyreoideus* als alleiniger Spannungsmuskel ein. Das Resultat entspricht den experimentellen Beobachtungen am Hunde, die J. Katzenstein¹⁰³⁾ vorgenommen hat, ebenso den alten Erfahrungen von Merkel und den Roentgenuntersuchungen, welche Jörgen Möller und Fischer¹⁰⁴⁾ kürzlich veröffentlicht haben, es ist die Fistelstimme.

Wenn ein Sänger den gleichen Ton in Brust- und Falsettstimme hielt, währenddessen eine Röntgenaufnahme gemacht wurde, so zeigte sich das Dreieck zwischen dem unteren Rande des Schildknorpels und dem oberen des Ringknorpels bei der Falsettstimme wesentlich enger, ein Zeichen davon, daß hier die Wirkung des *M. crico-thyreoideus* stärker gewesen war. So betrug z. B. in der Ruhelage diese Entfernung 14 mm, zeigte bei A in der Brustlage 8, bei a in der Brustlage 6,5 mm, so daß auch für die Bruststimme der *M. crico-thyreoideus* tonabstufend wirkt. Wurde das e' in Brust- und Fistelstimme gesungen, so betrug die Entfernung der beiden Punkte in der Bruststimme 8,5, bei der Fistelstimme 8 mm.

Bei der in der Mutation eintretenden Fistelstimme schlägt die Stimme aber sehr häufig aus der Höhe wieder in die Tiefe um, so daß ein tiefer Baß mit weich flatternden Stimmbändern, eine Art Strohbaß, gesprochen wird (Stimmbruch). Wenn der *M. crico-thyreoideus* durch zu häufige Anwendung das Übergewicht gewinnt, so bleibt die Funktion des Internus allmählich immer mehr zurück und schließlich tritt dann die persistierende Fistelstimme ein. Als Folgeerscheinung zeigen sich gar nicht selten auch lokale Veränderungen im Kehlkopf: Schwellung, Rötung und Katarrh.

Die übermäßige Spannung führt nicht selten auch zu allgemeinen spastischen Erscheinungen, die sich zum Teil in den fehlerhaften Bewegungen des Kehlkopfes deutlich kund tun, zum Teil aber auch die Atmung betreffen. Ich kann die Beobachtungen von Oltuzewski¹⁰⁵⁾, der spastische Atmungsbewegungen durch graphische Aufnahme zur Evidenz feststellte, durchaus bestätigen. Auch für die Therapie ist diese Tatsache von Bedeutung, da in den schwereren Fällen dieses Übels, der einfache Rat, mit tiefer Stimme zu lesen und Sprechübungen zu machen, bei weitem nicht genügt, um das Übel zu beseitigen. Die Therapie besteht in erster Linie darin, daß die normalen Atmungsbewegungen eingeübt werden, so wie sie für das Sprechen nötig sind, das heißt kurze, geräuschlose Einatmung und möglichst langsame Ausatmung, so wie dies schon mehrfach beschrieben worden ist. Dann wird der Übergang von der Flüsterstimme in die tiefe Bruststimme zu machen versucht. In schwereren Fällen gelingt es nicht sogleich, sondern das Produkt des ersten Versuches ist ein ziemlich rauhes, heiseres Krächzen. Man erleichtert das Eintreten der tiefen Stimme dadurch, daß man den Schildknorpel ein wenig mit dem Daumen nach hinten

drückt, wie zuerst von Bresgen¹⁰⁶⁾ angegeben wurde. Auch kann man einen Druck von unten ausüben, wie er von Kayser¹⁰⁷⁾ empfohlen wird, um die Lippen von der Spannung des M. crico-thyreoideus zu befreien. Es ist auch nicht ganz gleichgültig, mit welchem Vokal man die Übungen beginnt. Wer größere Erfahrungen hat, wird finden, daß in einem Falle der Vokal o, in einem anderen der Vokal e usw. leichter von dem Patienten ausgesprochen werden kann. Es ergibt sich daraus von selbst, daß man mit dem Vokal beginnt, der am leichtesten in der tiefen Bruststimme gesprochen werden kann und erst nach genügender Übung zu den fehlenden Vokalen übergeht. Bei einem ungewöhnlich schweren Falle zeigte sich ferner, daß die tiefe neue Bruststimme eine lange Zeit hindurch nur im Fortissimo gebildet werden konnte. Sowie der Patient aber versuchte, in der gewöhnlichen Tonstärke der Umgangssprache zu reden, schnappte die Stimme wieder in die Fistellage über. Hier muß besonders die Pianostimme geübt werden. Nach Einübung der Vokale können die tönenden Dauerkonsonanten l, m, n, w usw. in Verbindung mit den Vokalen eingeübt werden; danach die Verschlußlaute, und so geht man alle Lautreihen und Lautverbindungen durch, bis man zu den systematischen Leseübungen gelangt, deren regelmäßige Durchführung in jedem Falle die Heilung herbeiführt. Daß es sich bei den Fällen von persistierender Fistelstimme gewöhnlich um nervöse Individuen handelt, ist mit Recht von Oltuszewski¹⁰⁵⁾ betont worden.

B. Störungen der Stimme durch den Beruf. Hierher gehören in erster Linie alle diejenigen krankhaften Erscheinungen, die wir als Phonasthenie oder Mogiphonie (B. Fraenkel) bezeichnen. Am ausführlichsten ist dieser Gegenstand vor kurzer Zeit von Flatau¹⁰⁸⁾ in einer Monographie behandelt worden. Er umfaßt unter dem Begriff der Phonasthenie oder der funktionellen Stimmchwäche alle diejenigen Formen der Funktionshemmung oder des Funktionsverlustes, bei denen keine mechanische Schädigung als erste oder fortwirkende Störung nachweisbar ist. Dabei zeigt sich in den meisten Fällen, daß die Phonasthenie auf diejenige Art der Stimmenanwendung beschränkt bleibt, die der Beruf des betreffenden Patienten erfordert, so daß z. B. phonasthenische Sänger zum Schauspiel übergehen können. Aus diesem Grunde stellt der Autor folgende Formen der Phonasthenie auf:

- a) die Ruf- oder Kommandierschwäche, wobei das militärische Kommandieren als eine typische Tätigkeit des Berufsrufers anzusehen ist,
- b) die Stimmchwäche der Redner und Sprecher,
- c) die Phonasthenie der Sänger.

Natürlich gibt es Phonastheniker, deren Störung sich nicht auf eine Art der Koordination beschränkt.

Referent¹⁰⁹⁾ hat darauf hingewiesen, daß in fast allen Fällen von Beschäftigungsschwäche der Stimme die Einatmung mit einem Stridor gemacht wird, so daß die Stimmlippen dabei offenbar eine perverse Aktion ausführen: sie nähern sich einander, statt sich voneinander zu entfernen. Bei den Rednern und Predigern ist die Erhöhung der

Stimme über die normale Sprechtonlage hinaus ein ganz gewöhnliches Symptom. Schließlich sind fehlerhafte Artikulationsbewegungen überaus häufig.

Die Störungen der Singstimme sind so mannigfaltig, daß an dieser Stelle nicht auf alle Einzelheiten eingegangen werden kann. Die Diagnose der einzelnen Störung läßt sich nur mit sorgfältiger Berücksichtigung aller in Betracht kommenden Erscheinungen ermöglichen. Von Wichtigkeit scheint mir die von Flatau zuerst angegebene Ausgleichsprüfung, die er zuerst bei den Intonationsstörungen der Sänger angewendet hat. Der Ausgleich der Verstimmung gelingt, wenn im Augenblick der Phonation ein faradischer Strom von außen eingeleitet wird. Andere von ihm angegebene Ausgleichverfahren sind: Objektive Kombinationsbewegungen, der Ausgleich durch Veränderung der Atmungsbewegungen oder durch Veränderung der fehlerhaften Bewegungen im Artikulationsorgan resp. der Mitbewegungen des Kopfes und Gesamtkörpers. Ferner die passiven Kombinationsbewegungen, welche der Arzt selbst an dem betreffenden Organ vornimmt. Hierher gehört z. B. ein leichter Druck auf den Kehlkopf, sodann die koordinierte Anwendung der Faradisation mit Kompression. Endlich die manuelle und maschinelle Vibration. Ein etwas heroisches Verfahren nennt der Verfasser die von ihm öfters geübte Dehnung der Stimmlippen: „Bei weit geöffnetem Munde und leicht vorgeneigtem Kopfe der Patientin gehe ich, neben dem sitzenden Kranken stehend, mit einem oder zwei Fingern der linken Hand bis zu den valliculae ein und über einen kräftigen Druck etwas nach oben aus, während der Kehlkopf alsdann mit der anderen Hand leicht herabgezogen wird. Nach einer solchen Dehnung, die offenbar auf die Anteriores oder wohl auch direkt auf die *Mm. vocales* dehnend und stark erregend wirkt, ist eine Besserung der Intonationsstörung stets ganz auffallend deutlich, manchmal bis zu völligem spontanen, wenn auch vorübergehendem Ausgleich.“

Für die ausgleichende Vibration benutzte ich die oben schon erwähnten, elektrisch betriebenen Stimmgabeln. Es ist erstaunlich, zu hören, wie ganz unsichere Stimmen bei Anlegung der vibrierenden Pelotte den Stimmgabelton exakt und gleichmäßig wiedergeben. Die von E. Zimmermann nach meinen Angaben konstruierten Stimmgabelsätze umfassen mehrere Oktaven.

Bezüglich der systematischen Untersuchung aller dieser Störungen mag kurz bemerkt sein, daß man nach Feststellung der durchschnittlichen Sprechtonhöhe eine Umfangprüfung vornimmt, wobei auf die Registergrenzen, sowie auf Tonlücken resp. Schwächestellen besonders geachtet wird. Sodann hat eine sorgfältige Atmungsuntersuchung während der fehlerhaften Stimmfunktionen zu erfolgen, am besten nach der bewährten graphischen Methode. Ebenso ist eine Untersuchung der Artikulationsbewegungen möglichst nach graphischer Methode vorzunehmen. Die Aufnahme der Stimmphänomene durch den Phonographen ist nicht nur zum Studium und zur Diagnose von Wichtigkeit, sondern kann auch als ein bequemes Mittel angesehen werden, die Fortschritte der Besserung resp. den Abstand zwischen dem Beginn und dem Schluß der Behandlung zu Gehör zu bringen. Wie weit die Klanganalyse uns noch größere Aufschlüsse über die Stimmstörungen geben kann, läßt sich zurzeit noch nicht übersehen. Einige Anfänge sind bereits gemacht worden (Katzenstein)¹¹⁰).

Die phonasthenischen Erscheinungen bei Rednern und Predigern

gehen gar nicht selten in krampfartige Bewegungen über, so daß schließlich die Aponia spastica daraus resultiert.

Zwischen einfachen Ermüdungserscheinungen mit häufigem Räuspern und Schmerzen, dann ab und zu auftretenden Unterbrechungen der Stimme und vollkommen ausgeprägter Aponia spastica gibt es zahllose völlig flüssige Übergänge. Daß sich diese Übergänge auch in den fehlerhaften Bewegungen der Atmung nachweisen lassen, hat Referent in einer größeren Arbeit durch graphische Untersuchungsmethodik⁴³⁾ festgestellt. Diese spastischen Atmungsbewegungen bei der Aponia spastica sind des ferneren auch durch Untersuchung von Oltuszewski^{73, 105)} bestätigt worden. Diese als Berufsstörung anzusehenden Formen der Aponia spastica sind aber sehr wohl zu trennen von denjenigen, welche durch ein psychisches Trauma entstanden sind: die Aponia spastica nach Unfällen, Verletzungen mit starker Beteiligung der Psyche und nach rein psychischen Alterationen, Schreck usw. Diese sind wohl alle hysterischen Ursprungs. Damit ist aber nicht gesagt, daß eine Übungstherapie bei dieser Form weniger Aussicht hätte. Mir scheint im Gegenteil sowohl bei der gewöhnlichen hysterischen Aponia wie bei der Aponia spastica die Übungstherapie zunächst stets die besten und jedenfalls die dauerndsten Resultate zu versprechen.

Die Atmungsübungen, welche bei diesen Störungen vorgenommen werden, sind im großen und ganzen diejenigen, welche von Schreiber in seinem bekannten Buche über die Zimmergymnastik mitgeteilt worden sind. Es mag an dieser Stelle besonders darauf hingewiesen werden, daß Schreiber der erste war, der Tiefatmungsbewegungen in die normale Gymnastik eingeführt hat. Er hat auf die Bedeutung des tiefen Atmens und derjenigen gymnastischen Bewegungen, welche eine Vertiefung des Atmens erforderten, die Aufmerksamkeit der Ärzte schon früher gelenkt. Daß sein Hinweis relativ wenig Beachtung fand, dieses Schicksal teilt er mit sehr vielen anderen Hinweisen, die von Ärzten zuerst angegeben und später von Laien aufgenommen wurden, um dann nach langer Zeit wieder in die Hände von Ärzten zurückzugelangen. Ich kann demnach hier auf das bekannte Werk von Schreiber verweisen und möchte nun auf eine unterstützende Maßnahme für die Atmungstherapie, die sich besonders bei der Phonastheniebehandlung sehr angenehm geltend macht, hinweisen. Das ist der von H. Brat¹¹¹⁾ (Berlin) angegebene Apparat zur Anstellung von künstlicher Atmung. Der Überdruck und der Unterdruck, der mittels verschiedener Hähne und Schrauben, die sehr sinnreiche Verwendung gefunden haben, erzeugt wird, vermag die Inspiration sowohl wie die Expiration zu erleichtern und sie in einer bestimmt gewollten Weise zu beeinflussen. Man ist z. B. mit dem Bratschen Apparat imstande, die Inspiration kurz und tief und die Expiration außerordentlich langsam von statten gehen zu lassen, man vermag mitten in der Inspiration eine schnelle kräftige Einatmung des Patienten zu erzeugen, kurz, man kann sämtliche Modifikationen der Atmung durch Stellung der Hebel ganz nach seinem Belieben bei dem Patienten erreichen, immer in der Voraus-

setzung, daß der Patient seinerseits sich möglichst passiv verhält. Es ist naturgemäß, daß ein auch nur geringer Widerstand gegen den Druck und Zug des Sauerstoffapparates die Einwirkung illusorisch macht oder wenigstens wesentlich behindert.

Wenn man auch im allgemeinen mit der einfachen gymnastischen Atmungstherapie selbst in schwierigen Fällen auskommt, so ist die Anwendung des Bratschen Druckdifferenzverfahrens¹¹²⁾ besonders bei schweren Phonasthenikern deshalb angezeigt, weil dieselben bei den gymnastischen Übungen häufig Bewegungen einschließen, die selbst bei genauer Beobachtung übersehen werden. Hat man den Patienten so weit gebracht, daß er mit der an das Gesicht fest angedrückten Maske sich vollkommen passiv verhält, so führen relativ wenige Versuche dazu, daß man die Atmungsbewegung so bei ihm hervorruft, wie man sie für die spätere Anwendung der Stimme und Sprache wünscht. Die Übung braucht an dem Apparat nicht konstant vorgenommen zu werden, denn schon nach wenigen Sitzungen bekommt der Patient das richtige Lage- und Muskelgefühl für den gewünschten Atmungsvorgang und kann nun ohne Mühe die gymnastischen Atmungsbewegungen von Schreiber anschließen.

IX. Mechanische Dyslalien.

Auf diesem Gebiet der Sprachstörungen ist in den letzten Jahren besonders durch die Erfolge, welche die Chirurgie bei der Totalexstirpation des Kehlkopfes erzielt, Gelegenheit gegeben worden, übungstherapeutisch einzugreifen. Referent konnte bei über 20 Fällen, die von Gluck¹¹³⁾ laryngektomiert worden waren, die Übungstherapie anwenden, durch welche schließlich eine Stimme und Sprache auch ohne Kehlkopf erzeugt wurde. Man kann bei den des Kehlkopfes beraubten Patienten, welche bekanntlich durch eine Kanüle atmen und bei denen die Luft der Lunge nicht mehr mit dem Artikulationsrohre in Verbindung steht, zwei Arten von Sprache unterscheiden:

Die eine Art geschieht derartig, daß die Konsonanten mit einem gewissen Druck der in der Mundhöhle vorhandenen Luft produziert werden, wobei die Vokale an sich nicht gesondert erklingen, sondern nur durch das konsonantische Geräusch, welches das in der Vokalstellung des a, o usw. befindliche Ansatzrohr zum Resonieren bringt, leicht angedeutet werden. Eine derartige Sprache ist nur auf sehr kurze Entfernung und auch dann nur bei besonderer Aufmerksamkeit erkenntlich. Man kann sagen, daß diese Art des Sprechens von sämtlichen Laryngektomierten fast unmittelbar nach der Operation ausgeübt wird, von einigen mit größerer, von anderen mit geringerer Kraft, je nach dem allgemeinen körperlichen Zustande und nach der Geschicklichkeit resp. Exaktheit, mit der sie im Laufe ihres bisherigen Lebens die Artikulationswerkzeuge in Bewegung zu setzen gelernt hatten. Es gibt nun Laryngektomierte, die trotz aller Übungsversuche auf dieser unvollkommenen Stufe des Sprechens ohne Kehlkopf stehen bleiben. Von einer Stimme kann man hier nicht sprechen.

Diese Sprechweise ist der Gegenstand eingehenderer Untersuchung von Czermak gewesen. Wie Czermak selbst vorgeschlagen hat, kann man sich das beste Bild von der Art und Weise, wie die Laryngektomierten sprechen, dadurch

machen, daß man selbst die Stimme mittelst des Preßverschlusses vollkommen ausschaltet und nun auf diese Weise die Sprechversuche macht. Ich selbst bin ohne Schwierigkeit imstande, eine derartige Sprechweise auszuführen, und vermag meine eigene Sprechfähigkeit so einzurichten, daß während derselben die Atmung absolut stillsteht.

Die zweite Art des Sprechens der Laryngektomierten zeichnet sich im Gegensatz zu der erst beschriebenen dadurch aus, daß hier eine Stimme (Pseudostimme, wie sie zuerst von Landois genannt worden ist) hinzutritt. Diese Stimme besteht gewöhnlich aus einem sehr rauhen, unmelodischen Klange, der ziemlich deutlich an das Rülpsen, den Ruktus erinnert. In der Tat wird diese Pseudostimme auch besonders am Anfange der neuen Sprechweise ganz ähnlich wie das Rülpsen hervorgebracht. Wenn nun auch diese Stimme nur heiser und rau erklingt, so ist sie, wenigstens in mehreren von mir beobachteten Fällen, durchaus nicht so monoton, wie Strübing dies hervorhebt und für alle diese Fälle für selbstverständlich zu halten scheint. Es ist freilich richtig, daß gewöhnlich zunächst die Pseudostimme nur monoton klingt, und man kann ja mit diesem Resultat auch im großen und ganzen zufrieden sein. Es läßt sich aber bei genügender Übung bei einigen Patienten (nicht bei allen) selbst die Pseudostimme modulationsfähig gestalten. Man darf nicht vergessen, daß die Tonhöhe nicht nur von der Spannung abhängt, sondern auch von der Kraft des Anblasens und daß man selbst unter der Voraussetzung, daß die Enge, welche die Pseudostimme hervorruft, keiner Modifikation der Spannung fähig ist, wie Strübing¹¹⁴⁾ in seinem Falle mit Recht meinte, doch imstande ist, durch Verstärken und Abschwächen des den Anblaseluftstrom liefernden Mechanismus die Tonhöhe der Pseudostimme zu variieren. In ausgezeichneter Weise hat Gottstein¹¹⁵⁾ das in einem Falle, den er auf der Tagung des 29. Chirurgenkongresses vorstellte, zuwege gebracht, allerdings mehr dadurch, daß er die Spannung des Pseudostimmapparates durch Bewegungen des Kopfes zu verändern suchte, als durch die Stärke der Unterschiede des Anblasens. Der Gottsteinsche Patient war imstande, ein Lied ohne Schwierigkeit vorzusingen. So sang er bei der Demonstration das Lied: „Ich weiß nicht, was soll es bedeuten“.

Wie der Mechanismus in den einzelnen Fällen zustande kommt, muß in den zitierten Arbeiten nachgelesen werden. Hier möchte ich ganz kurz die Sprachübungen schildern, welche ich an den von Gluck operierten Patienten vornahm, um ihnen die Pharynxstimme beizubringen.¹¹⁶⁾

Bei den Sprachübungen kommt es zunächst darauf an, daß der Patient das störende Kanülengeräusch vermeidet, das in der Ruheatmung vermöge der besonderen Prothesen, die Gluck angegeben hat, fast vollständig verschwindet, bei jedem Sprechversuch aber zunächst außerordentlich stark hervortritt. Das ist auch ganz naturgemäß, da bei dem normalen Sprechen die gewöhnliche Atmung, Stimme und Artikulation zu gemeinschaftlicher Tätigkeit innerviert werden. Der Patient muß eben lernen, diese althergebrachte, ihm in Fleisch und Blut übergegangene Koordination vollkommen zu zerstören. Die Stimme kann er nach der Operation naturgemäß nicht machen, wohl aber Artikulation und die gewohnte Sprechexpiration. Da letztere aber vollkommen nutzlos ist und durch ihr Geräusch nur die Hörbarkeit seiner Artikulationsbewegungen außerordentlich behindert, so muß die Sprechexpiration beseitigt werden, während der Patient Artikulationsübungen macht. Es bleibt demnach von der gesamten Koordination der Sprache nur die Artikulation übrig. Wir erreichen nun die völlige Ausschaltung des gewöhnlichen Atmungsvorganges dadurch, daß wir den Patienten die Hände an den Brustkorb legen, ihn tief einatmen lassen und ihn nun auffordern, unter Kontrolle der Hände die Inspirationsstellung eine Weile festzuhalten. In dieser Stellung, in der er keinerlei Bewegung des Brustkorbes oder der Bauchdecken machen darf, wird der Patient nun aufgefordert, zunächst die tonlosen

Explosivlaute p, t und k hervorzubringen. Das kann unter den genannten Bedingungen natürlich nur geschehen, wenn die in der Mundhöhle bei geöffnetem Munde vorhandene Luft zu der Explosion benutzt wird. Es ist demnach bei diesen Anfangsübungen die gesamte Mundhöhle der Windkessel. Die auf diese Weise entstehenden tonlosen Explosivlaute p, t und k sind zunächst noch sehr wenig hörbar. Das p geht noch am leichtesten, weil das hinter der Verschlussstelle befindliche Luftvolumen hier am größten ist, das t schwerer, am schwersten das k. Um nun die Expirationskraft zu fördern, ist es gut, Übungsmittel zur Hand zu haben, die objektiv dem Patienten die Kraft seiner Expirationsstöße zur Anschauung bringen. Ich habe deshalb stets diese Übungen zunächst an Papierstreifen, die vor dem Munde gehalten wurden, anstellen lassen und die durch den Expirationsstrom in Bewegung gesetzt wurden. Die Entfernung, in der der Papierstreifen gerade noch bei dem Sprechen des Konsonanten p, t resp. k sich bewegte, konnte dann als Maßstab für die Kraft der Expiration dienen.

Noch hübscher ist ein derartiges Maß zu gewinnen, wenn man die Mareysche oder Engelmanssche Schreibkapsel dazu benutzt. Ich verband die Kapseln in der gewöhnlichen Weise mit einem Mundansatz und ließ nun den Patienten das p, t resp. k hineinsprechen. Der Ausschlag des langen Schreibhebels, der an einer Skala in die Höhe fuhr, zeigte dann die Kraft der jedesmaligen Expiration an. Derartige Instrumente mögen überflüssig erscheinen, sie sind es aber in Wirklichkeit nicht, ganz besonders deswegen nicht, weil auf diese Weise der Patient imstande ist, auch ohne Beisein des Arztes Übungen auszuführen und dabei eine objektive Kontrolle seiner Leistungen besitzt. Ist auf diese Weise die Reihe der tonlosen Explosivlaute geübt worden, so daß sie immer kräftiger ertönen und weiter hörbar sind, wobei (es kann dies gar nicht genug betont werden) natürlich die gewöhnliche Atmung stets stillzustehen hat, so geht man zur Verbindung der Explosivlaute mit den Vokalstellungen über. Es wird zunächst pa, po, pu, pe, pi; ta, to, tu, te, ti und ka, ko, ku, ke, ki geübt; dann folgen die Übungen pa, po, pu, pau, pa, pe, pi, pei, pa, pä, pü, peu — ta to, tu, tau usw. — ka ko ku kau usw. Alle diese Silben wird der Patient zunächst nur einzeln herauszubringen imstande sein; er ist eben zu Beginn der Übung noch nicht imstande, die Mundluft genügend ökonomisch zu verwerten. Er stößt anfänglich mit aller Anstrengung das gesamte ihm zu Gebote stehende Luftvolumen schon bei einer Silbe heraus. Da es für das spätere Sprechen, sei es nun, daß dies stimmlos, oder sei es, daß es stimmhaft erfolgt, von größter Bedeutung ist, eine ökonomische Atemtechnik zu erlernen, so richten wir gleich von vornherein bei der Übung unser Augenmerk auf diesen Punkt, und wir werden den Patienten auffordern, zunächst in derselben Vokalstellung mehrmals die Silbe zu wiederholen: z. B. papa, papapa, dann viermal papapapa usw.; dann läßt man mit den Vokalstellungen abwechseln, so daß er z. B. die Reihe papopupau in einer einzigen Expiration zu sagen imstande ist.

Hier zeigt sich nun bei denjenigen Patienten, die überhaupt die Pseudo-, resp. Pharynxstimme erlernen, sehr bald, daß durch die starke und immer mehr gesteigerte Explosion dem Mittönen des Ansatzrohres sich ein scharfes Reiben beigemischt, und zwar ein Reiben, das im Hypopharynx, entsteht. Ich mache ausdrücklich darauf aufmerksam, daß dieses Reiben gerade bei den Verbindungen der Vokale mit k aufzutreten pflegt. Auch tritt es manchmal nur bei einigen Vokalen mehr oder weniger stark hervor, so bei o, bei u, auch bei ö und ei, eu. Endlich darf nicht verschwiegen werden, daß eine bestimmte Regel, bei welchem Vokale oder Konsonanten voraussichtlich dieses so erwünschte Pharynxreiben am ersten auftritt, nicht aufgestellt werden kann; das ist individuell außerordentlich verschieden. Trifft man aber in einer bestimmten Konsonantenverbindung der genannten Explosivlaute mit folgendem Vokal bei einem Patienten fast regelmäßig dieses Geräusch an, so muß man mit dieser Silbe ganz besonders oft üben, ja sie unter Umständen sogar allein fortwährend wiederholen lassen. Auch kann man eine derartige, mit dem Pharynxreiben zuerst versehene Silbe wohl dazu benutzen, um auch bei den anderen Silben das Pharynxreiben zu erzeugen. Sprach z. B. der Patient kö und keu mit deutlichem Pharynxreiben, und wir wünschen,

daß dieses Reiben auch bei ka oder ke auftrete, so lasse man kö ka oder kau ka resp. ko ke oder keu ke üben, und es zeigt sich dann, daß, wenn bei der ersten Silbe das Pharynxreiben recht stark auftritt, es auch noch bei der folgenden Silbe gemacht werden kann. So sucht man bei allen Silbenverbindungen das Pharynxgeräusch gleichsam herauszulocken, und so lernt der Patient allmählich jenes Geräusch, das zu Anfang nur gleichsam zufällig herauftönt, immer mehr bewußt machen, d. h. unter seine Willensherrschaft zwingen, so daß er es jeden Augenblick, wenn er es will, zu seiner Verfügung hat. Oft gelang es mir, wenn die übrigen Mittel versagten, doch den Patienten zur Pharynxstimme, resp. zunächst zum Pharynxreiben zu bringen, wenn er es lernte, ein kleines Luftquantum zu verschlucken und dann durch Kontraktion der stehengebliebenen Muskelreste des untersten Schlundschürers resp. der obersten Speiseröhrenringmuskeln in Form des Rülpsens (Ruktus) herauszupressen.

X. Symptomatische Sprachstörungen.

Wenn auch, wie wir im Verlaufe dieses Referates gesehen haben, das Stottern, Stammeln u. a. Sprachstörungen oft genug nur als Symptom einer Grundstörung angesehen werden dürfen, so pflegt man sie doch, da sie in den betreffenden Fällen das Gesamtbild der äußeren Erscheinungen wesentlich beherrschen, als gesonderte Krankheitsbilder aufzufassen. Ganz anders ist dies mit denjenigen Sprachstörungen, die man im engeren Sinne als symptomatisch zu benennen gewöhnt ist. Hierher rechne ich in erster Linie die Sprachstörungen der schwachsinnigen Kinder. Die genaue Untersuchung stößt oft auf große Hindernisse. So ist z. B. unter ihnen ein beträchtlicher Prozentsatz vorhanden, der schwerhörig ist und bei dem vielmehr die Schwerhörigkeit die Ursache der Sprachentwicklungshemmung ist, als der Schwachsinn. Auch das Auge läßt bei schwachsinnigen Kindern recht häufig zu wünschen übrig, z. B. ließ sich ein völlig normaler Farbensinn bei Untersuchungen von Gelbcke nur bei 44,5 Proz. der Schwachsinnigen erkennen. Auch darf an dieser Stelle auf die Ziehensche Arbeit „Die Geisteskrankheiten im Kindesalter“ verwiesen werden, sowie auf die Aufsätze von Anton. Ebenso wie die Perzeptionsorgane müssen auch die Produktionsorgane der Sprache des schwachsinnigen Kindes genau geprüft werden, wie selbstverständlicherweise eine, wenn auch zunächst nur oberflächliche Prüfung des Intellektes der Sprachprüfung vorauszugehen hat. Es darf wohl an dieser Stelle interessieren, in welcher Weise der Referent die sprachliche Untersuchung bei Schwachsinnigen anstellt¹¹⁷).

Spricht das Kind von selbst und antwortet auf unsere Fragen, so ist natürlich darüber kein Wort weiter zu verlieren; ganz anders dagegen liegt die Sache, wenn das Kind sich weigert, auf unsere Fragen zu antworten. Es ist in manchen Fällen außerordentlich schwer, schwachsinnige Kinder zum spontanen Sprechen zu veranlassen. Am besten gelingt dies immer noch, indem man mit dem Kinde irgend etwas spielt und bei dem Spiele plötzlich Geräusche entstehen läßt, die seine Aufmerksamkeit erregen, oder plötzlich Gegenstände zeigt, die das Kind in irgend einer Weise interessieren. Ich habe in meinem Ambulatorium eine Reihe von Spielzeugen, die ich zu diesem Zwecke verwende und die alle Bezeichnungen führen, die von einem auch nur mäßig sprachlich entwickelten Kinde leicht gesagt werden

können. So liegen zum sofortigen Gebrauche und zur Anwendung bei der sprachlichen Untersuchung bereit: eine Puppe, ein Ball, ein Hund (Baubau), ein Pferd (pr pr), ein Baum = sämtlich Laute des ersten Artikulationsgebietes; ferner: eine Dame (eine als Dame angezogene Puppe), ein Straßenbahnwagen oder eine Droschke (zum Sprechen des für Spazierengehen bekanntlich gebrauchten „da, da“), ein Tannenbaum, eine Trompete (Tute), eine Trommel = sämtlich Laute des zweiten Artikulationsgebietes; ferner: ein Kamm, Kegel, Kugel, Kopf = sämtlich Laute des dritten Artikulationsgebietes. Für die Reibelaute und Zischlaute dienen zur Prüfung der spontanen Sprache: ein Affe, eine Pfeife, ein Soldat, eine Suppenschüssel, ein Schaf, ein Schiff, ein Säbel und anderes mehr. Zum mindesten bringt man die Kinder, die fast gar nicht sprechen, dazu, daß bei plötzlich auftauchenden Gegenständen sie diese mit „da da“ oder „da“ oder „ah“ begrüßen, d. h. man erzeugt die beim normalen Kinde ja allgemein bekannten volitionellen und emotionellen Äußerungen. Natürlich ist es nicht unwesentlich, wenn man zu diesem rein gegenständlichen Reiz, der optisch und taktil ist, auch noch akustische Reize hinzufügt, wenn die Puppe z. B. Sprache oder Töne von sich gibt, wenn ein Kreisel brummt oder singt, wenn auf der Trompete geblasen, auf der Trommel geschlagen wird usw. Je mehr Reize auf das Kind in dieser harmlosen, natürlichen Weise ausgesandt werden, desto eher wird eine sprachliche Äußerung selbst von einem noch so maulfaulen Kinde zu erwarten sein; freilich gibt es unter den schwachsinnigen Kindern manche, die auf nichts sprachlich reagieren.

Ebenso wird man beim Nachsprechen verfahren. Wenn das Kind spontane Äußerungen über die Gegenstände gemacht und man aus ihnen die sprachlichen Fähigkeiten nunmehr richtig eingeschätzt hat, so wird es zur Vervollständigung des spontan Gesprochenen auch notwendig sein, das Nachsprechen zu prüfen. Andererseits werden wir ja unter den schwachsinnigen nicht selten Kinder finden, die spontan gar nicht sprechen, dagegen mehr oder weniger gut nachsprechen; das Nachsprechen muß in jedem Falle besonders geprüft werden. Auch wird es gar nicht selten vorkommen, daß gewisse Sprachstörungen, z. B. Stottern, beim Nachsprechen verschwinden, so daß auf den Gang der Behandlung das Resultat dieser Untersuchung Einfluß hat. Beim Nachsprechen muß man bei den schwachsinnigen Kindern, um festzustellen, ob alle Laute richtig gemacht werden können, gewöhnlich einen kleinen Umweg machen, da die Kinder sich öfters weigern, einfache Silben, die nichts bedeuten, nachzusprechen. Ich habe daher eine Reihe von einfachen, dem kindlichen Leben naheliegenden Worten, die sich zum Teil mit den oben genannten Spielgegenständen decken, aufgestellt, nach denen ich gewöhnlich die Sprachlaute prüfe. Ich will diese Reihe hier kurz wiedergeben.

I. Verschußlaute:

1. Laute des ersten Artikulationssystems: Ball, Baum, Baubau, Papa, Puppe, Papier, habe, Hampelmann, aber, ab, puff.
2. Laute des zweiten Artikulationssystems: da, dada, Daumen, Dame, dumm, Tanne, Tinte.
3. Laute des dritten Artikulationssystems: Gabel, gib, gut, guten Tag, guten Abend, gute Nacht, Kamm, komm, Kaffeekanne, kaputt.

II. Reibelaute:

1. Reibelaute des ersten Artikulationssystems: Pfeife, Affe, fünf, auf, wo, wie, wer, Muff, piff, paff, puff.
2. Reibelaute des zweiten Artikulationssystems: sieh, so, sage, summ summ, was, das, Tasse, Wasser, Schaf, Schule, Schale, wasche, Flasche.
3. Reibelaute des dritten Artikulationssystems: ich, ja, ach, Loch, Buch, Bauch.

III. L-Laute: Löffel, Lamm.

IV. R-Laute: Rad, Rabe, Karre, reibe, Rose.

V. Nasallaute: Mama, Anna, nimm, Nase.

Sind die einzelnen Laute alle beim Nachsprechen richtig vorhanden, so werden auch die Doppelkonsonanten noch besonders geprüft werden können. Auch dafür ist es gut, bestimmte Prüfungsworte immer gleich bereit zu haben, die man eventuell

auch durch Zeigen der Gegenstände oder Zeigen dazugehöriger Bilder gleich erläutert, so daß der Reiz zum Nachsprechen für das Kind verstärkt wird. Derartige Worte sind: blau, plumps, brav, braun, krank, Trommel, Trompete, Schwamm, schwer, Stuhl, Stube, Stall, zwei, Spiel, Spind, sechs, Max, Fuchs, Klecks. Natürlich bezieht sich diese Prüfung im Nachsprechen in erster Linie auf die überaus zahlreichen Artikulationsstörungen bei den schwachsinnigen Kindern; daß sie aber auch für die Beurteilung des Stotterns von Wert ist, habe ich bereits erwähnt. Die Störungen des Agrammatismus und der Akataphasie wird man naturgemäß nur dann genau untersuchen können, wenn man das Kind zum Sprechen von Sätzen veranlaßt. Auch hier wird spontanes Sprechen und Nachsprechen gesondert geprüft werden müssen. Ist das Kind im Laufe der Untersuchung mit dem Arzte vertraut geworden, so wird es inzwischen vielleicht mehrfach Satzbildungen produziert haben, natürlich nur dann, wenn es überhaupt sprachlich so weit vorgeschritten war. Es wird dann auch bei der Untersuchung des Nachsprechens leicht zum Nachsprechen von Sätzen gebracht werden können, eventuell wird man das Nachsprechen in Satzform durch gewisse Fragen veranlassen können; z. B. was ist dies? Antwort: Das ist Kreide. — Wo liegt die Kreide? Antwort: Die Kreide liegt auf dem Tisch. — Was ist dies? — Das sind meine Augen. — Wozu brauchst du die Augen? — Ich brauche die Augen zum Sehen. — Fragen nach dem Gebrauch der Gegenstände würden gleichzeitig auch ihrerseits wieder ein gewisses Licht auf den Intelligenzzustand des Kindes werfen.

Die gesamten symptomatischen Sprachstörungen sind in einer vortrefflichen Arbeit von Hugo Stern¹¹⁸⁾, der seine Erfahrungen unter der Leitung von Frankl-Hochwart in Wien sammelte, niedergelegt worden. Er schildert in seiner Arbeit die Sprachstörung bei Facialislähmung, Facialiskrampf, Tabes dorsalis, hereditärer Ataxie, multipler Sklerose, Syringomyelie, Bulbärparalyse, Myasthenie, Paralysis progressiva, Morbus Basedowii, Epilepsie usw. Interessant ist eine Mitteilung von H. Knopf¹¹⁹⁾ über den Verlauf und die sprachgymnastische Behandlung der Sprachstörung bei einem Falle von Bulbärparalyse. Er benutzte dazu den von mir angegebenen Handobturator.

Über die Therapie und den Verlauf des Übels gibt er folgende Notizen:

Obwohl scheinbar der weiche Gaumen richtig funktionierte, bestand doch von Anfang an offenbar eine Parese desselben (Sigmatismus nasalis der Zischlaute, unvollkommener Verschuß bei K und G usw.). Um womöglich die Gaumenmuskulatur wieder zum richtigen Funktionieren zu bringen, wurde zunächst der Handobturator von H. Gutzmann gebraucht, der schon in ähnlichen Fällen gute Dienste leistete; hier versagte er. Ein Erfolg wurde dadurch erzielt, daß der Patient zunächst bei zugehaltener Nase pfeifen und Zischlaute bilden lernte, worauf allmählich der künstliche Verschuß der Nase gelöst wurde. So konnte er bei starker Anspannung seiner Aufmerksamkeit nach etwa fünfwöchiger Übungszeit alle Zischlaute ohne Sigmatismus nasalis und alle Vokale ohne nasalen Beiklang bilden. Damit war allerdings auch der Höhepunkt des therapeutischen Erfolges erreicht. Als Erfolg der Behandlung war noch zu registrieren, daß bei sehr scharfer Artikulation die Stimme wieder eine gewisse Modulationsfähigkeit gewann. Auf dieser Höhe erhielt sich die Sprache, die jetzt auch für Fremde gut verständlich war, bis zum Ende der Behandlung, Anfang Juli 1907. Dabei machte aber das Leiden selbst rasche Fortschritte, die Zunge wurde immer atrophischer, fibrilläre Zuckungen stellten sich in zunehmendem Maße ein. Kauen, Schlucken, Expectoration wurden immer schwerer, das Allgemeinbefinden wurde immer schlechter, die Gaumenparese wurde auch sichtbar, die Lähmung der Extremitäten steigerte sich, Während im Anfang der Behandlung die sprachgymnastischen Übungen die Artikulationsorgane sichtlich kräftigten, ermüdete der Patient in letzter Zeit rasch dabei, so daß die

tägliche Übungszeit zuletzt wesentlich verkürzt werden mußte. Anfang Juli ging A. „zur Erholung“ aufs Land. Am 31. August sah Knopf ihn wieder — als sterbenden Mann.

Es handelte sich offenbar um einen besonders rasch fortschreitenden Fall der furchtbaren Krankheit. Trotzdem konnte die Behandlung, die mitten im Krankheitsverlauf einsetzte, ein deutliches Resultat zutage fördern, das vielleicht noch etwas länger standgehalten hätte, wenn die Behandlung nicht plötzlich abgebrochen worden wäre.

Ich empfehle daher die sprachgymnastische Behandlung in allen Fällen von Bulbärparalyse dringend.

Ich erwähne den Fall so ausführlich, weil hier von Panconcelli-Calzia mittels der graphischen Methode eine sorgsame Untersuchung der Artikulation des Falles vorgenommen worden ist.

Eine ausgezeichnete Darstellung der Sprachstörungen der Epileptiker, die ja in vielen Beziehungen das Interesse der Ärzte findet, gibt Nadoleczny¹²⁰)-München. Da die Arbeit selbst ein ausführliches Referat über die auf diesem Gebiete vorhandenen zahlreichen Arbeiten ist, so kann hier nur kurz auf deren Inhalt verwiesen werden.

Schließlich sei noch hervorgehoben, daß E. Bloch¹²¹) manche Fälle von Sigmatis auf Hördefekte in dem oberen Teile der Tonskala bezogen hat. Die ungenügende Differenzierung der Zischgeräusche würde hier als Ursache des Sprachfehlers anzusehen sein.

Relativ selten sind Fehler der Nase und des Nasenrachens direkte Ursachen von Sprachstörungen. Jedoch lasse ich stets sowohl bei Stotterern wie bei Stammlern diese Teile des Ansatzrohres sorgfältig untersuchen und etwa vorhandene mechanische Hemmnisse entfernen, da sie die Übungstherapie völlig illusorisch machen können. Maximilian Bresgen¹²²), Hudson Macuen¹²³) und E. Winckler¹²⁴) haben für die Beurteilung dieser Beziehungen zwischen Nase, Rachen und Sprachstörungen in letzter Zeit Beiträge geliefert.

XI. Über Neurasthenie.

Von

Otto Veraguth-Zürich.

Literatur.

- Arthus, *Eléments de physiologie*. Paris 1905.
- Ballet, G., *Les affections qu'on confond souvent avec la neurasthénie*. Bull. méd. 1906. S. 983.
- Beard, *On neurasthenia*. New York 1880.
- Berger, *Über die körperlichen Äußerungen psychischer Zustände*. Jena 1905.
- Bezzola, *Du traitement synthétique des neuroses*. Compt. rend. des sciences du Congrès international d'Amsterdam 1907.
- *Des procédés propres à réorganiser la synthèse mentale dans le traitement des Nevroses*. Rev. de Psychiatrie 1908.
- Bickel, A., *Über die klinische Bedeutung des bedingten Reflexes*. Med. Klinik 1908. S. 356.
- Binet, *Les altérations de la personnalité*. Paris 1892.
- Bing, R., *Über den Begriff der Neurasthenie*. Med. Klinik 1908. Nr. 5.
- Binswanger, *Die Pathologie und Therapie der Neurasthenie*. 1896.
- Bleuler, *Affektivität, Suggestibilität, Paranoia*. Halle 1906.
- Bose, J. Ch., *Comparative Electrophysiology*. New York, Bombay, Calcutta 1908.
- Bouchet, *Du Nervosisme*. Paris 1877.
- Breuer und Freud, *Studien über Hysterie*. Leipzig und Wien 1895.
- Brodmann, *Pletysmographische Studien am Menschen*. Journ. f. Psych. u. Neurol. 1. S. 10.
- Burkhardt, *Über Gehirnbewegung*. Bern 1881.
- Cramer, *Die Nervosität, ihre Ursachen, Erscheinungen und Behandlung*. Jena 1906.
- Czerny, A., *Der Arzt als Erzieher des Kindes*. Leipzig und Wien 1908.
- Douley, *On Neurasthenia as a disintegration of personality*. Journ. of abnormal Psychology. 1. S. 55–68.
- Dreyfuß, *Über nervöse Dyspepsie*. Protokoll der 33. Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte 1908. Neurol. Zentralbl. 1908. S. 645.
- Drummond, *Neurasthenia, its nature and treatment*. Brit. med. Journ. 1907. S. 11.
- Dubois, P., *Die Psychoneurosen und ihre psychische Behandlung*. Bern 1905.
- *Der Einfluß des Geistes auf den Körper*. Bern 1905.
- *Die Einbildung als Krankheitsursache*. Wiesbaden 1907.
- *Pathogénie des états neurasthéniques*. Genève 1908.
- *Selbsterziehung*. Bern 1909.
- Dunnin, *Über den Begriff der Neurasthenie*. Fortschritte d. Med. 1908. Nr. 28.
- Edinger, *Über den heutigen Stand der Therapie der Nervenkrankheiten*. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 3. 1906.
- Erb, *Die Arzneibehandlung der Neurasthenie*. Med. Klinik 1908. S. 15.

- Eschle, Die Erziehung zur Arbeit als therapeutischer Faktor. Fortschritte d. Med. 1904. Heft 4.
- Eulenburg, Über Neurastheniebehandlung. Therap. d. Gegenw. 1908. S. 337.
- Forel, Die sexuelle Frage. München 1905. S. 27.
- Der Hypnotismus. 5. Aufl. Stuttgart 1907.
- Freud, Die Psychopathologie des Alltagslebens. Berlin 1904.
- Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie. Leipzig und Wien 1905.
- Zur Neurosenlehre. Leipzig und Wien 1906.
- Meine Ansichten über die Rolle der Sexualität in der Ätiologie der Neurosen in Löwenfeld, Sexualeben und Nervenleiden 1906. S. 242.
- Die „kulturelle“ Sexualmoral und die moderne Nervosität. Sexualprobleme. 4. Jahrg. 1908. S. 107.
- Gerhardt, Die Unregelmäßigkeiten des Herzschlages. Diese Ergebnisse. 2. 1908. S. 418.
- Goldscheider, Die Bedeutung der Reize für Pathologie und Therapie im Lichte der Neuronenlehre. Leipzig 1898.
- Gött, Über auffallende Resultate der Blutuntersuchung bei Nervösen. Münchner med. Wochenschr. 1906. Nr. 47.
- Grohmann, Technisches und Psychologisches in der Beschäftigung von Nervenkranken. 1899.
- Hartenberg, Neurasthenie und Psychasthenie. Rev. neurol. 1907. S. 892. (Referat.)
- Hoche, Die klinische Stellung der Neurasthenie. Protokoll der II. Versammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte zu Heidelberg 1908.
- v. Hösslin, Allgemeine Hydrotherapie der Erkrankungen des Nervensystems. Handbuch der Therapie innerer Krankheiten. Jena 1903.
- Janet, L'automatisme psychologique. Paris 1889.
- Jendrassik, Über den Mechanismus und die Lokalisation der psychischen Vorgänge. Neurol. Zentralbl. 1907. S. 254.
- Neurasthenie. Sammlung klinischer Vorträge. Nr. 128—129.
- Jung, Assoziationsstudien. Leipzig 1905.
- Die Freudsche Hysterie-Theorie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 23. S. 318.
- Über die Psychologie der Dementia praecox. Halle 1907.
- Kassowitz, Allgemeine Biologie. 4. Wien 1906.
- Krafft-Ebing, Nervosität und neurasthenische Zustände. Wien 1900.
- Kräpelin, Die Diagnose der Neurasthenie. Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 40.
- Kraus, Die Abhängigkeitsbeziehung zwischen Körper und Seele in Fragen der inneren Medizin. Diese Ergebnisse. 1. 1908.
- Laignel-Levastine, Les troubles psychiques par perturbation des glandes à sécretion interne. Compt. rend. du XVIII. Congrès des médecins aliénistes et neurol. Rev. neurol. 1908. S. 836.
- Laquer, Bemerkungen zu Veraguths „Über Arbeitstherapie“. Therap. d. Gegenw. 1905. S. 247.
- Levy und Rothschild, Schilddrüsenneurasthenie. Rev. neurol. 1907.
- Löwenfeld, Sexualeben und Nervenleiden. 3. Aufl. Wiesbaden 1906.
- Löwenthal, Über das faradische Intervall. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 52.
- Marbé, Le sérodiagnostic syphilitique dans les maladies nerveuses. Rev. Neurol. 1908. S. 450.
- Marie, Pierre, Anémie cérébrale. Traité de Médecine et de Thérapie. 13. 1901. S. 694.
- Martius, Pathogenese innerer Krankheiten. Leipzig und Wien 1902.
- Marzinowsky, Nervosität und Weltanschauung. Berlin 1905.
- Möbius, Nervosität. Leipzig 1885.
- Über die Behandlung Nervenkranker und die Errichtung von Nervenheilstätten. Berlin 1896.

- Mohr, Die Entwicklung der Psychotherapie in den letzten Jahren. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **13**. 1908.
- v. Monakow, Gehirnpathologie. 2. Aufl. Wien 1905.
- Monnier, Über die Behandlung Nervenkranker und Psychopathen durch nützliche Muskelbeschäftigung. Leipzig 1898.
- Mott, Vier Vorlesungen über allgemeine Pathologie des Nervensystems. Wiesbaden 1902.
- Müller, Handbuch der Neurasthenie. Leipzig 1898.
- Muthmann, Zur Psychologie und Therapie neurotischer Symptome.
- Nonne, Syphilis und Nervensystem. 2. Aufl. Berlin 1908.
- Obersteiner, Funktionelle und organische Nervenkrankheiten. Wiesbaden 1900.
- Oppenheim, Nervenleiden und Erziehung. Berlin 1899.
- Psychotherapeutische Briefe. Berlin 1904.
- Zur Lehre der Periodizität nervöser Krankheitserscheinungen. Neurol. Zentralbl. 1908.
- Orschansky, Pseudoarteriosklerose und Neurasthenie. Monatsschr. f. Psych. **20**. S. 168.
- Peritz, Über die Ätiologie und Therapie der neurasthenischen Kopfschmerzen, des neurasthenischen Schwindels und der Migräne. Med. Klinik 1906. S. 450.
- Pick, Zur Psychopathologie der Neurasthenie. Arch. f. Psych. **35**. S. 393.
- Raymond, Neurasthénie syndrome simple ou accidentelle. Bull. médical 1907. S. 239.
- Rosenbach, Nervöse Zustände und psychische Behandlung. Berlin 1903.
- Rosenblatt, Neurasthenie, hervorgerufen durch Einatmung von Xyloidämpfen. Arztl. Sachverständigenztg. 1902. Nr. 10.
- Rosenfeld, Über einige Formen der vasomotorischen Neurose. Sitzungsberichte der Wanderversammlung süddeutscher Irrenärzte. Neurol. Zentralbl. 1907. S. 34.
- Rockwell, Die sexuelle Neurasthenie. Leipzig und Wien 1890.
- Schlesinger, Med. Klinik 1907. S. 205.
- Schwarz, Sanatorien für Nervenleidende und die Arbeitstherapie. Psychisch-neurol. Wochenschr. 1907.
- Snoy, Die Nervenschwäche der Feuerwehrleute nach Rauchvergiftung. Diss. Berlin 1908.
- Stadelmann, Die Beziehung der Ermüdung zur Psychose. Neurol. Zentralbl. 1908. S. 1103.
- Steckel, Nervöse Angstzustände und ihre Behandlung. Berlin und Wien 1908.
- Stern, Differentialdiagnose und Verlauf des Morbus Basedowii und seiner unvollkommenen Formen. Leipzig und Wien 1909.
- Stierlin, Die medizinischen Folgen der Katastrophe von Courrière. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1908.
- Swoboda, Studien zur Grundlegung der Psychologie. Leipzig und Wien 1905.
- Tschermak, Über den Begriff der tonischen Innervation. Folia neurobiologica. **1**. 1907. S. 30.
- Valette, Dr. Tronchin, ein Arzt des 18. Jahrhunderts. Neue Züricher Ztg. 1906. Nr. 342.
- Veraguth, O., Über Arbeitstherapie. Therap. d. Gegenw. 1905. S. 213.
- Über das galvanische psychophysische Reflexphänomen. Bericht über den II. Kongreß für exper. Psychologie in Würzburg 1906.
- Die traumatische Neurose. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1907.
- Das psychogalvanische Reflexphänomen. Berlin 1909.
- Verworn, Allgemeine Physiologie. 5. Aufl. Jena 1909.
- Waldstein, The subconscious self and its relation to health and education. Ins Deutsche übersetzt von G. Veraguth. Wiesbaden 1908.
- Wollenberg, Über das psychische Moment bei der Neurasthenie. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 17.
- Ziehen, Die Lehre von der Aufmerksamkeit. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1908. Heft 2.

- Zbinden, La conception du nervosisme. Arch. de Psychol. 5. S. 185.
Zangger, Über Membranen. Vierteljahrsschr. der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich 1906. S. 432. 1907. S. 500.
— Über die Entstehung der Unfallsneurosen begünstigenden Momente. Schweiz. Juristen-Ztg. 2. Nr. 18.
-

Die folgenden Zeilen versuchen, den heutigen Stand der Frage nach Wesen und Begrenzung der Neurasthenie zu kennzeichnen und behandeln sodann die daraus sich ergebenden hauptsächlichsten Schlüsse für Diagnostik und Therapie.

I.

Die von George M. B. Beard geprägte Bezeichnung der Neurasthenie für die Krankheit, als deren Grundzug dieser Autor die reizbare Schwäche des Nervensystems angesehen hat, ist jetzt beiläufig ein Dritteljahrhundert alt. Auf der Abszisse dieses Zeitraumes hat der Erfolg des Beardschen Krankheitsbegriffes eine merkwürdige Kurve geschrieben: ein erstaunlich rasches Ansteigen zur allgemeinen Anerkennung in den achtziger Jahren, und, in den heutigen Tagen, ein fast ebenso schnelles Sinken der Sicherheit seiner Bewertung, wenigstens so weit die Beurteilung durch die am intensivsten sich mit ihm beschäftigenden Fachkreise in Betracht fällt.

Die Komponenten des schnellen Anfangserfolges heute noch einzeln klarzulegen, dürfte schon jetzt keine leichte Aufgabe mehr sein. Es ist ja außer Zweifel, daß die Anomalien, die Beard unter seinem Terminus zusammenfaßte, lange vorher bestanden haben und dem Scharfblicke früherer Ärzte auch nicht entgangen sein können. Schon der Groll, der heute noch durch die Schriften älterer Autoren durchtönt, wenn sie auf den beispiellosen Siegeslauf der amerikanischen Namengebung zu sprechen kommen, ist ein kleines document humain dieser Tatsache; objektive Belege dafür sind einzelne noch jetzt lesenswerte Aufsätze aus der Vor-Beardschen Zeit; und schließlich zeugen dafür die zum Teil neuerdings gelegentlich zitierten Synonyma (wie z. B. der Nervosisme Bouchuts, die états nerveux Sandras' u. a.), die der Terminus Neurasthenie verdrängt hat. Daß Charcot in der französischen, Möbius in der deutschen neurologischen Literatur dem Beardschen Krankheitsnamen und -Begriff durch die Wucht ihrer Autorität zur Geltung verholfen haben, mag wohl richtig, kann aber nicht die einzige Erklärung ihrer allgemeinen Verbreitung sein; und übrigens: wenn selbst diese Skeptiker dem Reiz der neuen Krankheitskonzeption und Terminologie nicht widerstanden haben, so liegt darin ein neuer Beweis für die suggestive Macht, die von den Arbeiten des Amerikaners ausgegangen ist. Warum war nicht nur die gesamte medizinische, sondern die ganze zivilisierte Welt für den neuen Begriff empfänglich? Nicht eine Behauptung, nur eine Frage zu diesem medizinisch-geschichtlichen Problem will ich mir erlauben: War es nicht eine Kontrastwirkung des mächtigen, die letzten Dezennien erfüllenden Dranges zur individualistischen Entwicklung,

wenn die Asthenie des Nervensystems als das primärste Hemmnis der Entfaltung zur kraftvollen Persönlichkeit einem besonders bereiten Verständnis begegnete?

Weniger schwierig ist es, die Ursachen nachzuweisen, welche die wissenschaftliche Bewertung des ursprünglichen Neurastheniebegriffes allmählich und besonders hochgradig in letzter Zeit verändert haben.

Die funktionellen Neurosen im allgemeinen und so auch die Neurasthenie sind anatomisch nicht verankert. Sie konnten deshalb nicht durch die Fortschritte der bisherigen Hirnphysiologie verständlicher gemacht werden. Als zwar die starre Lokalisationslehre in den Flechsig'schen Assoziationszentren ihre letzten Folgerungen erlebte und ungefähr gleichzeitig die feineren zellular-morphologischen Veränderungen an Ganglienzellen durch Nissl entdeckt — und insbesondere auch, als in letzter Zeit noch durch Alzheimer Abbauzwischenstufen in Cortexzellen psychisch Kranker nachgewiesen wurden, da mag man da und dort den Gedanken gehegt haben, daß auch die Neurosen — und warum nicht auch ihr Übergang zur Norm in Gestalt der leichten Neurasthenien? — sich in das Geleise der anatomischen Festlegung zwingen lassen. Die landläufige Definition der funktionellen Neurosen, als der Nervenkrankheiten, deren anatomisches Substrat wir mit den bisherigen Mitteln noch nicht erkennen können, drückt ja implicite die Hoffnung aus, daß einer verfeinerten Technik dies einst restlos gelingen möchte. Inzwischen hat aber die Lokalisationslehre selbst es sich gefallen lassen müssen, daß an manchen ihrer pathologischen Hauptstützen gerüttelt wird. Der Herd als Zerstörung von „Zentren“ oder als Leitungsunterbrechung genügt längst nicht mehr allein zur Erklärung der „organisch“ bedingten Symptome. Bezeichnenderweise sind es gerade führende Anatomen, die heute die Neurologie durch physiopathologische Prinzipien bereichern: durch die Diaschisis, den Aufbrauch. Gesetzt übrigens den Fall, es möge den Fortschritten der Mikrotechnik gelingen, bei allen Neurosen für jede charakteristische morphologische Veränderungen des Nervengewebes nachzuweisen — sind damit die Symptome der Neurosen erklärt? Keineswegs: denn der Grad der morphologischen Abweichung von der Norm braucht durchaus nicht parallel dem Grade der Leistungsstörung zu laufen.

Die Neurasthenie ist anatomisch nicht verankert und wird es vermutlich auch nie sein.

Um so reicher war in diesen dreißig Jahren der Ausbau ihrer Phänomenologie. Da konnte es denn nicht fehlen, daß die psychologische Betrachtung der unter dem Namen zusammengefaßten Zustände zusehends an Ausdehnung und Vertiefung gewann. Fielen doch in dieselben Jahrzehnte die großen Fortschritte der Psychologie, die — um nur an die bekanntesten Dinge zu erinnern — sich an die Werke der Wundtschen Schule in Deutschland, an die Forschungen Janets in Frankreich und an das Interesse anschlossen, das zufolge der Breuer und Freudschen Studien dem Unterbewußtsein zugewendet wurde. Die durch alle diese Ereignisse geförderte psycho-

pathologische Fragestellung ist es, die hauptsächlich am alten Neurastheniebegriff gerüttelt hat.

Heute besteht nur noch in einem Punkte Einhelligkeit in der Frage nach Begrenzung und Wesen der Neurasthenie, darin nämlich, daß, von den häufigen Fällen abgesehen, in denen der euphonische Name eine ernstere Diagnose verdecken, wo er also eine fromme Lüge bedeuten soll, die Neurasthenie zu oft diagnostiziert wird. Die Gründe dieser Ablehnung sind zwar für die einzelnen Beurteiler in verschiedener Weise abgestuft. Wenn nun aber auch mindestens jeder Nervenarzt heute hierüber sein ihm eigentümliches Credo bekennen mag, so sind doch einige Gruppen in der Vielheit der Meinungen zu unterscheiden.

Zunächst wird die völlige Verneinung der Neurasthenie von Zeit zu Zeit besonders von psychiatrischer Seite, und dann meist mit viel Temperament, proklamiert. Am meisten Beachtung hat wohl seinerzeit in dieser Richtung die Auffassung Jollys erfahren, wonach der Begriff der Neurasthenie völlig aufzuteilen sei in den der Hysterie und den der Hypochondrie. Allein die letztere gilt der heutigen Psychopathologie schon selbst als obsoleter Begriff — ob mit Recht, sei dahingestellt — und was die Hysterie betrifft, so ist gegenwärtig wohl die ungeeignetste Zeit, um diese Affektion als die in allen Teilen anerkannt feststehende Basis sich auszuwählen, von der aus schwankende Krankheitsbilder festgehalten werden könnten.

Das Gegenstück dieser, die Konzeptionen der Neurasthenie radikal negierenden Gruppe ist diejenige, die den alten Beardschen Begriff, wenn auch nicht uneingeschränkt, beibehält, die also Zwangsneurosen und Angstneurosen in ihn inbegriffen wissen will, nur etwa gegen die Unklarheiten der Hystero-Neurasthenie Front macht, und durch gewisse Einteilungen und entsprechende neue Zusatznamen die Übersicht zu erleichtern versucht. Einteilungsprinzip ist dabei meistens die Heredität. Schon früh haben die Autoren von Nervosität als einer akquirierten, von Neurasthenie als einer konstitutionellen Affektion gesprochen. Charcot nannte echte Neurasthenie, was auf hereditär vorbereitetem Boden entstehe. Unter den modernen Forschern sei Cramer zitiert, der im Gegenteil als Neurasthenie nur die „exogene“ Nervosität bezeichnet, welcher ein nicht prädisponiertes Nervensystem verfallen könne. Die „endogene“ Nervosität dagegen erwachse auf dem Boden eines von Hause aus viel vulnerableren Nervensystems. „Der endogen nervöse Neurastheniker“ Cramers „ist ein Mensch, der ex ovo dazu bestimmt ist, bei einwirkenden exogenen Ursachen, seien sie schwerer oder leichter Natur, mit Nervosität zu reagieren“. Auf die Schwierigkeiten, das Moment der degenerativen Veranlagung mit derjenigen Schärfe zu erkennen, die uns erlauben würde, daraus ein Einteilungskriterium zu schaffen, sei vorderhand nur hingewiesen; wir werden uns weiter unten des näheren damit zu beschäftigen haben. — Andere Einteilungen der Neurasthenie sind die bekannten, schon von Beard und Rockwell vorgeschlagenen, nach Funktionsterritorien — die

cerebrale, die spinale, die vasomotorische, die digestive, die sexuelle Neurasthenie. Sie genügen der heutigen Auffassung insofern nicht, als sie einen lokalisatorischen Zwang prästendieren bei einer Anomalie, die das ganze Nervensystem, wenn auch nicht notwendigerweise überall gleichmäßig, ergriffen hat, und bei der die klinischen Äußerungen höchstens für eine oberflächliche Betrachtung sich nur auf ein bestimmtes Funktionsterritorium zu beschränken scheinen. Ansätze zu einer engeren ätiologischen Einteilung der Neurasthenie begegnet man neuerdings in der französischen Literatur öfters. Ausdrücke wie Schilddrüsenneurasthenie u. dgl. dürften jedoch m. E. zurzeit noch mindestens verfrüht sein, so lange wir nicht präzisere Kenntnisse z. B. über die Funktionen der Thyreoidea, ihre Korrelationen zu den anderen Drüsen der inneren Sekretion und — dann erst — ihre Beziehungen zum Nervensystem (und zu welchen Teilen desselben?) besitzen.

Eine dritte Gruppe von Autoren kreist den Beard'schen Begriff der Neurasthenie enger ein durch Abspaltung besonderer selbständiger Krankheitsbilder. In diesem Sinne arbeiten mit gleich dankenswerter Absicht, aber nicht mit gleich großem Erfolge alle Forscher, die zunächst das Wesen der Hysterie und der *Dementia praecox* so scharf zu präzisieren suchen, daß Verwechslungen mit der Neurasthenie immer seltener werden sollten. Wir werden weiter unten Gelegenheit haben, diese Gedankengänge des näheren zu verfolgen.

In energischer Weise ist Freud mit der Abspaltung eines Krankheitsbegriffes von der Neurasthenie vorgegangen, als er die Angstneurose von der eigentlichen Neurasthenie abtrennte. Seine Unterscheidung ist vielfach gebilligt worden, selbst von Autoren, die sich dagegen verwahren, seine theoretischen Grundlagen auch nur teilweise oder gar vollständig anzuerkennen. So begegnen wir in der deutschen Literatur der *Psychasthenia angiophrenica* und der „Angstneurose sui generis“, in der französischen der „angoisse paroxystique“ und der „nevrose d'angoisse“. Ähnlicherweise hat man die Zwangsneurose als besonderes Krankheitsbild abgesondert. Schwierig scheint bei all diesen Versuchen die scharfe Abgrenzung. So kommt es denn, daß, was der eine noch eine eigentliche Neurasthenie heißen würde, ein anderer der Angstneurose zurechnet. Bezeichnend hierfür ist die Aufstellung, die Steckel, ein Schüler Freuds, soeben veröffentlicht hat. Nach seiner Schätzung kommen auf 80 Fälle der Affektion, die er Angstneurose nennt, etwa 19 Fälle derjenigen, die er als Angsthysterie bezeichnet und höchstens 1 Fall von echter Neurasthenie. In solchen Proportionen sehen wohl vorderhand nur wenige Beobachter die genannten Gruppen gegenübergestellt.

Schließlich sind eine Anzahl gewichtiger Stimmen dafür erhoben worden, daß die Neurasthenie keine Krankheitsentität sei, sondern daß sie und die übrigen verwandten Neurosen nur Syndrome, Ausdruck von konstitutionellen Zuständen mit dem Charakteristikum der primären, immer vorhandenen und präponderanten psychischen Anomalie seien. Den schärfsten Ausdruck hat wohl diese Auffassung in

einem Aufsätze Zbindens — eines Schülers Dubois' — gefunden, der proklamiert: „il n'y a ni hystérie ni neurasthénie, il n'y a que les symptômes nerveux“. So weit geht selbst sein Lehrer nicht, der ja freilich in der ganzen Folge seiner mit ungemein viel Wärme geschriebenen Abhandlungen und durch Schaffung des Ausdrucks „Psychoneurosen“ das Übergewicht der psychischen Alterationen im Bilde aller Neurasthenien auf das entschiedenste betont hat. Die von Janet inaugurierte und von Raymond auf das lebhafteste sekundierte Idee, wonach unter Psychasthenien oder psychasthenischen Zuständen alles das zusammenzufassen wäre, was ein schweres Vorwiegen seelischer Erscheinungen erkennen läßt, während unter den Begriff der echten Neurasthenie nur die akquirierten allgemeinen Ermüdungszustände zu subsummieren wären, erfreut sich in der französischen Neurologie weiter Verbreitung. Ebenfalls für eine Auflösung des früheren Neurastheniebegriffes in eine allgemeine Gruppe der asthenischen Neurosen und dann deren Einteilung im oben besprochenen Sinne in akquirierte und auf prädisponiertem Boden entstandene asthenische Zustände tritt Bing in einer Arbeit ein, die den Anschluß zwischen dieser vierten und der oben umrissenen zweiten Ansichtengruppe vermittelt.

Unter den Veränderungen in der Auffassung der Neurasthenie seit Beard ist also der heutige Nachdruck auf dem psychischen Momente weitaus die wichtigste. Nicht nur ist die Phänomenologie ganz besonders in dieser Richtung ausgebaut worden — man denke nur an die vielen Phobien, die beschrieben worden sind — sondern es wird von nicht wenigen und nicht von den unkritischsten Neurologen auch der ätiologische Schwerpunkt heute in der abnormen psychischen Verfassung des Neurasthenikers gesucht. Aber es liegt auf der Hand, daß diese Ansichten, um nicht in einer unklaren, spiritualistischen Richtung sich zu verflüchtigen und den realen Boden des naturwissenschaftlichen Kausalbedürfnisses unter sich zu verlieren, auf die Länge nicht ohne den innigsten Kontakt mit der Physiologie des Nervensystems sich werden entwickeln können. Gegen diese Notwendigkeit kann nur der remonstrieren, für den die Seele immer noch — oder wieder — etwas zu sein scheint, was transcortical, womöglich extracraniell wohnt. Bezeichnenderweise postulieren die jüngsten Vertreter einer modernen psychopathologischen Richtung in der Psychiatrie, die gegen den krassen Materialismus der bisherigen anatomischen Richtung predigen, als Grundlage für die von ihnen studierten psychischen Erkrankungen vermutungsweise die Einwirkung von Toxinen — worauf? doch wohl auf das Gehirn. Schließlich wird eben jeder Arzt heute soweit Naturforscher sein, um zuzugeben, daß das Gehirn das Substrat der höheren psychischen Leistungen ist, daß also von seinem physischen Zustand diese abhängen. Das Gehirn aber besteht aus Nervenzellen, die wir so lange als Neurone bezeichnen, bis die Lehre von einer anderen funktionellen Einheit uns von der Unhaltbarkeit dieses Begriffes überzeugt hat. Gehirnfunktion ist also Funktion von Neuronen, Störung der Gehirnfunktion Störung der Funktion von Neuronen. Es ist nicht überflüssig,

darauf hinzuweisen, daß also auch die so sehr betonten psychischen Störungen der Neurasthenie in letzter Linie Funktionsstörungen von Neuronen sind. Denn hat nicht Dubois in seinem Referat über die Pathogenie der neurasthenischen Zustände ausdrückliches Auseinanderhalten der „constitution physique“ und der „constitution mentale“ verlangt? „Je dois signaler deux inconvénients de ce mot de neurasthénie: il fait supposer que ce sont les nerfs qui ne sont pas à la hauteur de leur tâche comme s'il s'agissait uniquement d'une altération physico-chimique encore inconnue des éléments nerveux. Cette conception s'est imparée de l'esprit des médecins, elle a cours dans le public et elle a fait oublier les influences psychologiques, le rôle considérable que joue l'esprit dans la genèse de ces états.“ Dem Vorwurfe Dubois', den er mit diesen Worten Beards Bezeichnung macht, und der auf den ersten Blick mit seiner ausgeprägt dualistischen Färbung die Mehrzahl der ärztlichen Leser befremden wird — liegt indes eine berechtigte Klage zugrunde.

Der Anschluß zwischen Physiologie des Nervensystems und Psychologie ist ja tatsächlich noch bedauerlich mangelhaft, zum Teil wohl, weil was in der ersteren gut fundiert erscheint, größtenteils an peripheren Nerven studiert worden ist, und das, was an Nerven konstatiert ist, sich nicht ohne weiteres auch auf das Gehirn übertragen läßt. Die Physiologie des Zentralnervensystems aber hat bis jetzt sich in der Hauptsache auf eine rein lokalisatorische Fragestellung beschränkt. Mit dieser aber ist für die Neurasthenie nichts gewonnen. In das Wesen der Neurosen überhaupt und der Neurasthenie im besonderen einzudringen, ist doch wohl erst dann möglich, wenn wir Daten einer Neuronphysiologie zu Rate ziehen — der Physiologie also der zellularen Einheit, nicht des grob anatomischen Begriffes der „Nerven“.

Nicht daß solche Versuche nicht schon längst und nicht schon zu verschiedenen Malen gemacht worden wären. Die alte Beardsche Definition der Neurasthenie als einer reizbaren Schwäche ist die erste physiopathologische Definition gewesen und bis jetzt wohl die beste geblieben. Beard freilich hat dabei wohl die reizbare Schwäche des Nervensystems, nicht des einzelnen Elements, mindestens nicht im heutigen Sinne, vor Augen gehabt. Aber er stellte damit das von ihm benannte Krankheitsbild auf eine physiologische und offenbar allgemein verständliche Basis. Dies ist ein Verdienst, das wir trotz aller seitherigen Fortschritte in der psychopathologischen Erforschung der in Frage stehenden Zustände nicht vergessen sollen, zumal da auch die heutige Auffassung von der Einheit des Nervensystems mit der Beardschen Definition sehr wohl in Einklang zu bringen ist.

In der Folge sind zur Erklärung dieser „reizbaren Schwäche“ von verschiedenen Autoren allgemeine Hypothesen jenseits der physiologischen Tatsachenreihen zitiert worden. Schon Beard selbst definierte alles, was funktionell ist, als den Ausdruck eines Minus an Quantität und Qualität der Zusammensetzung. Rockwell verglich das neurasthenische Nervensystem mit einer Batterie mit kleinen Ele-

menten von geringer potentieller Kraft und kleinem inneren Widerstand — ein Vergleich, der anschaulich genannt werden kann, der aber, wie alle Vergleiche, das Wesen des zu Erklärenden nicht erschöpft. Später wurde von „Ernährungsstörungen“ des Neurons, von „molekularen Gleichgewichtsanomalien“ gesprochen — Annahmen, gegen die sich nicht viel einwenden, mit denen sich aber noch weniger anfangen läßt. Hierher dürfte auch der Versuch gerechnet werden, den Cramer unternommen hat, die Biogenmolekülhypothese Verworn's als Grundlage der Erklärung der Neurosenzustände vorzuschlagen. Möglich, daß diese Theorie einmal befruchtend wirken wird, auch für die Erklärung neurotischer Anomalien. Vorderhand aber dürfte die zunächstliegende Aufgabe sein, in den Äußerungen der Neurosen, so auch der Neurasthenie, Phänomene zu erkennen, welche die pathologischen Korrelate von Geschehnissen der normalen Physiologie des Neurons sind. Dieser Anschluß zwischen Neuropathologie und Neurophysiologie ist noch nicht nachdrücklich genug in der Weise versucht, die für beide Teile doch nur ersprießlich werden könnte. Für beide Teile — denn es scheint mir außer Zweifel, daß auch die physiologische Fragestellung nur gewinnen kann, wenn sie von den Tatsachen der Pathologie des Nervensystems, und zwar nicht nur von den organischen Nervenkrankheiten, ausgiebigsten Gebrauch machen wird.

Hier ist es nun interessant, feststellen zu können, daß einzelne zielbewußte Anfänge zur physiopathologischen Untersuchung der Neurasthenie schon früh gemacht worden sind. So hat Arndt sich bemüht, das elektrische Zuckungsgesetz als Kriterium für die Beurteilung von Erschöpfungszuständen der Nerven anzuwenden. Auch müssen hier die vielzitierten Experimente genannt werden, die Anjel an Neurasthenischen vorgenommen hat, wonach die pletysmographischen Wellen nach psychischer Reizung sich bei solchen Individuen langsamer ausgleichen sollen als bei normalen. Einen glücklichen Hinweis auf einen Kernpunkt des Neurasthenieproblems verdanken wir Kassowitz, der auf die zwei verschiedenen, bei gleichmäßiger Reizfolge nachweisbaren Untererregbarkeiten der Nerven aufmerksam machte, zwischen denen die optimale Reizbarkeit liegt — eine durch Tatsachen reichlich belegte Anschauung, auf die wir unten des näheren werden zurückkommen müssen.

Das Verdienst, am kräftigsten und mit einem guten — m. E. nicht genügend gewürdigten — Erfolg die Frage nach der physiologischen Grundlag der neurotischen Phänomene angegriffen zu haben, kommt Goldscheider zu. In seinem Aufsätze über die Bedeutung der Reize für die Pathologie und Therapie im Licht der Neurontheorie leitet er, vom Fechnerschen allgemeinen Begriff der Reizschwelle ausgehend, den besonderen der Neuronschwelle ab. Er geht dabei von der Prämisse aus, daß das Neuron als anatomische, trophische und funktionelle Einheit des Nervensystems eine erwiesene Tatsache sei. Wenn auch in den zehn Jahren seit dem Erscheinen der Goldscheiderschen Essays der Neuronbegriff zufolge der Untersuchungen

von Bethe, Apathy u. a. vielfach aufgegeben worden war, so bricht doch jetzt wieder, und zwar auf Grund der heterogensten Forschungsergebnisse die Überzeugung sich Bahn, daß die frühere Auffassung des Neurons zum mindesten als funktionelle Einheit gerechtfertigt ist. Wir können deshalb die Goldscheidersche Arbeit heute wieder mit demselben Recht — wenn auch von etwas modifiziertem Standpunkte aus — zu Rate ziehen, wie zur Zeit, da sie eben erschienen war. Wenn das Nervensystem, so argumentiert Goldscheider, aus einer Kette von Neuronen besteht, so kann die Fortpflanzung der Erregungen von einem Glied dieser Kette auf das nächste nur so gedacht werden, daß dieses letztere erregt wird, sobald der Erregungsvorgang in dem ersteren einen gewissen Grad erreicht hat. Diesen Wert bezeichnet der Autor als Neuronschwelle. Wenn bei geringer eigener Intensität oder bei Einwirkung von die Neuronschwelle herabsetzenden Momenten sich ein Reiz über einen großen Teil des Nervensystems ausbreiten kann, so geschieht dies, weil normale Widerstände besonders tief gesunken sind. In der Hauptsache sind solche in der Reihe der diskontinuierlich angeordneten Elemente, aus denen das ganze Nervensystem zusammengesetzt ist, im Übertritt der Erregung von Neuron zu Neuron zu suchen; dorthin ist auch der größte Zeitverlust für die Weiterleitung von Reizen zu lokalisieren. Das Verhältnis der Reize zur Schwelle denkt sich Goldscheider wie folgt: sehr geringe Erregungen laufen im erregten Neuron ab, ohne in das Kontaktneuron überzutreten. Sie bringen, worauf die Tatsachen der Summation hinweisen, innere, molekulare Veränderungen des Neurons hervor, welche so beschaffen sind, daß eine folgende Erregung wirksamer wird, als sie ohne jene vorausgegangene Erregung gewesen wäre: die schwache Erregung bahnt das Neuron. Bei einer gewissen Steigerung des Erregungsreizes geht die Erregung auf das Kontaktneuron über, aber zunächst auch nur so, daß der Schwellwert in diesem erniedrigt, dasselbe gebahnt wird, ohne daß es zu einem merklichen Erfolge kommt. Erst bei einer höheren Steigerung des Reizes tritt die Erregung in solcher Intensität auf das Kontaktneuron über, daß dasselbe in merklicher Weise erregt wird, d. h. daß ein äußerer Erfolg sich zeigt. Nach diesem Schema teilt Goldscheider die Reize in unterschwellige, Schwellwertserregungen und Erfolgserregungen ein. Die Schwellwerte der Neurone sind verschieden und durch Übung (Ausschleifen der Bahnen) zu erniedrigen. Stärkere Reize wirken zeitverkürzend, sie verändern die Latenzzeit beim Übertritt von Neuron zu Neuron. Da jeder einzelne Punkt mit allen übrigen Punkten des Nervensystems in direkter oder indirekter Verbindung steht, verbreitet sich, so argumentiert der Autor, jeder Reiz in derjenigen Richtung und so weit, als ihn die Niedrigkeit der Schwelle in den Nachbarneuronen einlädt. Beständig ist das Nervensystem von Erregungen durchlaufen. Lange nicht alle kommen uns zum Bewußtsein. Von dieser allgemeinen Erregung wird derjenige Teil des Nervensystems anormal stark betroffen, dessen Neurone eine zu tiefe, derjenige anormal gering betroffen, dessen Neurone

eine zu hohe Reizschwelle haben. Solche Zustände nennt Goldscheider Gleichgewichtsstörungen des Nervensystems. „Besteht eine allgemeine Steigerung der Erregbarkeit wie bei der Neurasthenie, so wird ein Reiz weithin fortgeleitet und erstreckt seine Wirkungen auf weit entfernte und viele Provinzen des Körpers.“ „Die Symptome der Neurasthenie lassen sich zum großen Teile auf eine Alteration der Neuronschwellen zurückführen, und zwar auf eine Verfeinerung derselben: Hyperästhesie. Die Erniedrigung der Neuronschwelle führt zu einer gesteigerten Inanspruchnahme der Funktion, zur Überfunktion. Die Zelle tritt häufiger und intensiver in Tätigkeit. Je größer die Latenzbreite des Reizes, desto mehr fällt für die Erhaltung der Konstitution der Zelle ab, denn die unter der Schwelle verlaufenden Erregungen dienen zur Kräftigung und Belebung der Nervenzellen. Somit führt die Vertiefung der Neuronschwelle außer zur Hyperästhesie auch zu gesteigerter Erschöpfbarkeit: die Zelle gibt sich schneller aus.“ „Die Aufmerksamkeit erniedrigt die Neuronschwellen und führt zu Hyperästhesie — diese umgekehrt beansprucht die Aufmerksamkeit. Auf dieser doppelten Beziehung beruht es, daß bei bestehender Hyperästhesie die Gemütssphäre in so hohem Grade mitleidet.“

Zweifelloos bedeutet Goldscheiders Schrift einen wertvollen Beitrag zur Physiopathologie der Neurasthenie. Allein sie behandelt diese Frage nur als einen Teil ihrer ganzen Aufgabe, die sich auch auf andere Fragestellungen — den Einfluß der Reize auf die Degeneration und die therapeutische Verwendung der Reize im allgemeinen ausdehnt.

Es ist deshalb verständlich, daß es außerhalb ihres Rahmens lag, das Neurasthenieproblem zu erschöpfen. So läßt denn die Goldscheidersche Lehre von der Neuronschwelle, so anregend sie ist, aus mehr als einem Grunde noch eine Menge kapitaler Fragen offen, die uns auch interessieren müssen, wenn wir versuchen, den Begriff der Neurasthenie physiopathologisch zu fixieren. Erstens bemerkt Goldscheider ausdrücklich, daß er den Begriff der Neuronschwelle nur für eine bestimmte Art der Erregung, nämlich für diejenige vom Kontaktneuron her gelten lassen will. Eine ausführliche Betrachtung der neurasthenischen Reizbarkeit darf aber meines Erachtens die Schwellwertverhältnisse für die übrigen Reize, denen das Neuron ausgesetzt ist, keineswegs von der Betrachtung ausschließen, am wenigsten die so ungemein wichtigen chemischen Beeinflussungen, die insbesondere das Blut als Vermittler der weiteren und engeren Außenwelt dem Nervensystem zuführt. Ferner liegt es in der Zielrichtung der Goldscheiderschen Arbeit, daß sie die erste Hälfte des Neurastheniebegriffes nach Beard, die Reizbarkeit, in besonderem Maße berücksichtigt, und darüber die zweite, die Schwäche der Reaktion, zwar nicht völlig vernachlässigt, aber doch nicht in gleichem Verhältnis berücksichtigen kann. Am wenigsten Zustimmung dürfte heute Goldscheiders Erklärung der psychischen Depression der Neurastheniker aus der Hyperästhesie für Sinneseindrücke allein erfahren. Gewiß spielt dieser Konnex in einem Teil der Fälle eine nicht zu unterschätzende

Rolle — es sind diejenigen mit deutlich hypochondrischem Einschlag. Aber wie viele andere Fälle als Ganzes und wie viele einzelne psychische Symptome bleiben nicht bei dieser Erklärung noch unerledigt!

Die Variabilität der Neuronschwelle Goldscheiders ist naturgemäß nur eine Äußerung, nur ein Stigma einer Veränderung des Neuronengesamtzustandes. Und dieser als Gesamtheit ist es, was eine physiopathologische Kritik des Neurastheniebegriffes wohl zum zentralen Gegenstand der Betrachtung wählen muß.*)

Zu seiner Bezeichnung leihen uns Analogien aus der Physiologie den Ausdruck Tonus des Neuronen. Darunter ist zu verstehen: die Resultante aus den strukturellen Dauereigentümlichkeiten des Neuronen und aus den zeitlich beschränkten Komponenten der Wirkung aller Reize, die das Neuron treffen. Es soll hier daran erinnert werden, daß Mott in einigen vorzüglichen Aufsätzen die Grundlagen für eine von solchen Betrachtungen ausgehende allgemeine Einteilung sämtlicher Nervenkrankheiten gegeben hat.

Was zunächst die Grundlage des Tonus des einzelnen Neuronen betrifft, die auf den strukturellen Eigentümlichkeiten der Nerven-elemente basiert, so ist mit einer Besprechung dieser Dinge die Frage nach der Heredität angeschnitten. Es sei indes auch hier einstweilen nur hervorgehoben, daß man bei eingehender Betrachtung der Literatur und bei ebensolcher Würdigung der Tatsachen sich des Eindrucks nicht erwehren kann, daß das hereditäre — physiologisch gesprochen das präformiert-strukturelle — Moment im ganzen entschieden in einem ungerechtfertigt pessimistischen Sinne überschätzt wird. Ferner gehören in die Kategorie der strukturellen Dauerkomponenten des Neurotonus die Veränderungen, die die Nervenzelle in der infantilen Entwicklung, in der funktionellen Blütezeit und in der senilen Involution durchmacht. Ihre detaillierte Morphologie, der Grad ihrer Abhängigkeit von Veränderungen der Ernährung als einer primären Ursache und, schließlich und besonders, ihre Bedeutung für die Neuronfunktion sind noch mehr oder weniger unerkannt. Wir können sie deshalb im Kreise dieser Betrachtung nicht eingehender als durch ihre Erwähnung berücksichtigen.

Hier kommt es hauptsächlich darauf an, die variablen Komponenten des Tonus der Nerven-elemente ins Auge zu fassen, als deren Ursache wir die Reize ansprechen müssen, welche das Neuron treffen — seine Reizkomponenten.

Reize, von deren Vorhandensein, Quantität, Qualität und zeitlicher Verteilung der Tonus eines jeden Neuronen in höchstem Grade abhängig ist, treffen es in Form der chemischen Beeinflussung durch die Bestandteile des Blutes. Sie bedingen die chemotonische Komponente, den Chemotonus des Neuronen. Reize, von deren Vorhandensein, Quantität

*) Die folgenden Abschnitte sind eine Ausführung eines Vortrages, den ich 1903 vor der kantonalen ärztlichen Gesellschaft Zürich gehalten, den ich aber nicht dem Druck übergeben und deshalb nicht im Literaturverzeichnis angeführt habe.

und Dauer die Erregbarkeit aller Neurone wohl in gleichem Maße abhängt, sind die der Feuchtigkeit und Wärme — sie bedingen den Hydro- und Thermotonus des Neurones; Reize, denen die Neurone in ungleichem Maße ausgesetzt sind, werden durch mechanische Beeinflussung ihm zugeführt — mechanotonische Komponente — andere, über deren Verteilung wir nur Vermutungen hegen können, sind die Grundlage des Elektrotonus und des Phototonus der Nerven-elemente, von weiteren gänzlich hypothetischen zu schweigen. Die Zugänglichkeit der Neurone für alle diese Reize ist innerhalb gewisser Grenzen gehalten, durch die mannigfachen Schutzvorrichtungen, mit der die Nerven-gebilde umgeben sind und die in letzter Linie im allgemeinen den Gesetzen über die Vorgänge an Membranen mit mehr oder weniger stabiler Durchlässigkeit zurückgeführt werden können.

Die hauptsächlichste Komponente des Tonus des einzelnen Neurones stammt für afferente Protoneurone vom Reize aus dem Sinnesapparat (die sensorielle Tonuskomponente), für alle anderen Neurone aber vom Reize aus den Kontaktneuronen her. Ich nenne sie die neuronotonische Komponente oder kürzer den Neuronotonus. Für jedes Neuron ist das Nachbarneuron Außenwelt. Von ihm kann es Reize empfangen. Was für Membranvorgänge dieses Geschehnis verhindern, zulassen und begünstigen können, sei vorderhand dahingestellt. Je nach ihrer Stärke haben auch diese Reize eine verschiedene Wirkung: sind sie unerschwellig, eine rein tonisierende, sind sie überschwellig, eine alterative, d. h. eine die das gereizte Neuron zur Arbeitsabgabe in das nächste Empfangsgebilde — Neuron oder Endorgan — veranlaßt. Hier treffen sich unsere Ansichten mit einem Teil der oben wiedergegebenen Anschauungen Goldscheiders über die Neuronschwelle. Auch sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß auf den Unterschied zwischen unerschwelliger und überschwelliger, d. h. tonisierender und alterativer Innervation kürzlich Tschermak aufmerksam gemacht hat, freilich nur mit Bezug auf die Beeinflussung von Endorganen.

Während nun die Dauereigentümlichkeiten der Struktur des Neurones höchstens in langen Wellen von geringer Amplitude schwanken — die infantile, die erwachsene, die senile Struktur — wechseln die Reizkomponenten des Tonus der einzelnen Neurone in ununterbrochen vibrierender Folge. Ihr Zufluß zum einzelnen Nerven-element ist für jede Komponente quantitativ und qualitativ variabel. Die Wirksamkeit des einzelnen Reizes für den Tonus des gleichen Neurones muß deshalb je nach der Konstellation der anderen Reize eine variable sein. Da nun die vielen Millionen verschiedener Neurone zu gleicher Zeit von den verschiedenen Reizen in verschiedener Weise getroffen werden, resultiert daraus, daß der Gesamttonus in den verschiedenen Neuronen zu gleicher Zeit in verschiedener Weise sich ändert. In der Komplexität dieser Änderungen sind aber doch gewisse Gruppierungen nach Gesetzen eines „normalen“ zeitlichen Ablaufes zu erkennen. Sie finden ihre Äußerung, in periodischen Schwankungen, in den Geschehnissen des normalen Nervenlebens: mit zwangsläufiger Regelmäßigkeit nähert sich, um das

nächstliegende Beispiel zu nennen, die neuronotonische Komponente, die die höchstdifferenzierten Neurone unter sich und die tieferen Instanzen von diesen erhalten — man kann sie kurz zusammenfassend den Psychotonus nennen — jeden Tag normalerweise dem Nullpunkt, wenn „der Schlaf die Glieder löset“.

Noch eine andere Einheit läßt sich aus der Vielheit der Tonusvariationen herauschälen: die drei Stufen, die in naheliegender Analogie bezeichnet werden können als der Hypotonus, das Optimum und der Hypertonus des Neurones. Mit Absicht wähle ich für den mittleren Zustand den Ausdruck, den uns oben die „Biologie“ Kasso-witz' geliehen hat: das Optimum ist der Erregbarkeitsgrad, in den ein hypotonischer Nerv bei gleichmäßiger Folge gleicher Reize nach einer gewissen Zeit gelangt und den er unter Fortsetzung der Reize *ceteris paribus* wieder verliert. Die Tonushöhe eines Neurones äußert sich durch verschiedene Merkmale — einmal, wie eben bemerkt, durch den Grad der Reizbarkeit. Diese ist aber nicht die einzige Äußerung, wenn wir unter Reizbarkeit einer Zelle die Fähigkeit verstehen, gereizt zu werden. Ihr koordiniert sind als Unterbegriffe der Erregbarkeit — und bei Neuronen in besonders deutlichem Maße — die Fähigkeit, den empfangenen Reiz zu leiten, ihn in sich nachwirken zu lassen und ihn weiterzugeben. Ich folge der Nomenklatur Boses, wenn ich die vier Komponenten der Erregbarkeit bezeichne als „Rezeptivität, Konduktivität, Gedächtnis und Responsivität“ des Neurones. Die letztere Eigenschaft trennt auch die französische Physiologie unter der Bezeichnung des „pouvoir emissif du neurone“ von den übrigen Erregbarkeitsäußerungen ab. Auf der physiologischen Verschiedenheit der Größenordnung der einzelnen Erregbarkeitskomponenten in der Unzahl der Neurone des Nervensystems ist die Variabilität des nervenphysiologischen Geschehens bis hinauf in die psychologischen Sphären in mindestens so breitem Maße begründet, als auf ihrer architektonischen Aneinander-gliederung. Am wenigsten augenfällig ist die ubiquie Vertretung des Gedächtnisses in allen, auch in den peripheren Neuronen.

Bose gibt ein hübsches Experiment bekannt, das beweist, daß periphere optische Neurone diese Fähigkeit und zwar mit einem bestimmten beiderseitig alternierenden zeitlichen Ablauf besitzen. In einen Karton werden zwei schräge Rechtecke so geschnitzt, daß sie, durch ein Stereoskop betrachtet, ein schrägstehendes Kreuz bilden. Läßt man durch sie intensives Licht auf beide Augen fallen, schließt dann im verdunkelten Raume die Augen, so sieht man alternierend das Nachbild des einen und dann des andern Kreuzbalkens, bis schließlich beide verschwinden. Wird nun bei immer noch geschlossenen Lidern erhebliche Zeit später ein Licht in der Nähe der Versuchsperson angedreht, das die Gesichtsfelder durch die Lider hindurch rot erscheinen läßt, so treten die beiden alternierenden Nachbilder noch einmal in Erscheinung. Der diffuse Lichtreiz hat also, falls er nicht zu spät eintritt, die Erregung dem peripheren Neuron (in der Retina oder retroretinal?) noch einmal zur Erinnerung gebracht, so daß er einen früher empfangenen Reiz noch einmal zentralwärts an die Registratoren der bewußten Wahrnehmung abgeben konnte.

Da also die Tonusäußerungen der Rezeptivität, der Konduktivität, des Gedächtnisses und der Responsivität schon normalerweise in den verschiedenen Neuronen des gesamten Nervensystems verschieden verteilt,

die ungeheure Variabilität des normalen Nervenlebens begründen, so lassen sich umgekehrt Anomalien dieser Lebensäußerungen in abnormer Variation einzelner oder aller Komponenten des Tonus der Neurone bedingt denken. Denn wenn der Tonus zweier Neurone an verschiedenen Stellen des Nervensystems in gleichem Sinne geändert wird, z. B. aus dem Optimum in den Hypertonus — müssen dann auch alle vier Äußerungsformen der Erregbarkeit an beiden Neuronen parallel sich ändern? keineswegs. Wenn für bestimmte Anhaltspunkte in dieser Richtung die heutige Neuropathologie vorläufig auch noch wenig brauchbares Material bietet, so ist doch die Annahme einer Solidarität aller vier Erregungskomponenten weder notwendig noch wahrscheinlich; letzteres besonders nicht, wenn wir Analogieschlüsse aus den Befunden Boses nach Experimenten an andern Geweben akzeptieren. Dagegen liegt es nahe, gerade für die Proteusnatur der Neurosen, für die mangelnde Stabilität ihrer Äußerungen, in dieser potenzierten Variabilität der Kombinationen von ungleich gestörten Erregbarkeitskomponenten bei ungleich verteilter Tonusstörung vorläufig ein physiopathologisches Korrelat zu suchen.

Tonus des Neurons und seine Erregbarkeitskomponenten stehen also in einem Reziprozitätsverhältnis. Goldscheider hat, wie wir oben gesehen, darauf hingewiesen, daß unterschwellige Neuronreize den Tonus des Neurons erhöhen. Ist die Reizschwelle überschritten, so gibt das Neuron einen Teil der absorbierten Energie an das Kontaktneuron oder an den angeschlossenen Endapparat ab. Werden die überschwelligen Reize in gewisser Dichtigkeit wiederholt, so tritt das Phänomen der Ermüdung ein, die Responsivität sinkt. Der überreizte Zustand der Zelle — ihr Hypertonus — äußert sich also ähnlich wie der der hypotonischen Zelle durch Kleinheit der Responsivität. Ist in dieser Gleichheit der Äußerung zweier extremer tonischen Zustände nicht eine glatte Analogie zu erkennen zur Gleichheit der Krankheitssymptome der erworbenen und der konstitutionellen Neurasthenie?

Die hauptsächlichste Komponente des Tonus des Nervenlements ist die neuronotonische, d. h. die von Reizen aus dem Kontaktneuron herstammende. Die hauptsächlichste deshalb, weil aus den Reizzuflüssen, die auf diesem Wege im Netz der Neurone sich ausbreiten, das Material sich zusammensetzt, aus dem die psychischen Leistungen entstehen und weil auf diesem Wege die Äußerungen der Seele in die Außenwelt — zunächst in die Erfolgsorgane — Kontaktneuron oder Endorgan — gelangen. Die physikalische Basis der Widerstände für die neuronotonische Beeinflussung eines einzelnen Neurons, z. B. in der Großhirnrinde, kennen wir nicht. Es ist aber nicht unnötig, hervorzuheben, daß alle Neurone, die ihm vorgelagert sind, je nach ihrem eigenen Tonus mehr oder weniger großen Durchgangswiderstand für einen Reizzufluß zu jenem Neuron leisten. Alle vorgelagerten Neurone spielen also dem einen Neuron gegenüber die Rolle von Membranen mit variabler Permeabilität. Die Variabilität dieser Durchlässigkeit ist ihrerseits gewiß auch in letzter Linie physikalischen Ge-

setzen unterworfen, deren Erkenntnis aber noch im weiten Feld der Hypothesen liegt.

Der direkte Nachweis des Neurotonus an den Muskeln — die Physiologie nennt ihn summarisch den Neurotonus — und an Drüsen ist bekannt. Geht man seinen anatomischen Spuren nach rückwärts in das Zentralnervensystem, so verlieren sie sich in den supranucleären Teilen mehr oder weniger schnell. Da, wo sie sich nicht mehr anatomisch in Neuronkomplexen lokalisieren lassen, beginnt die Forschungssphäre desjenigen Teiles der experimentellen Psychologie, der sich mit den Ausdrucksvorgängen befaßt.

Die Menge der besonders auch für die Neurosenlehre fruchtbaren Ergebnisse dieser Wissenschaft lassen sich unter der Formel zusammenfassen, daß sie die psychotonische Komponente der Zustandsveränderungen an den Ausdrucksorganen experimentell festgelegt hat. Es sei an die Pawlowschen Versuche über die psychische Beeinflussung der Digestivdrüsen, an die von Schiff, Mosso u. a. inaugurierten pletysmographischen, an die ergographischen Experimente erinnert, die alle in mehr oder weniger unmittelbar erkennbarer Weise den Einfluß der Psyche auf körperliche Funktionen demonstrieren. Kassowitz hat darauf aufmerksam gemacht, daß das in letzter Zeit nicht selten erwähnte Tarchanoffsche Experiment, welches einen Teil des von mir als psychogalvanischer Reflex bezeichneten Phänomens ausmacht, beweist, daß selbst nicht ohne weiteres bemerkbare Veränderungen an der Körperperipherie sich mit Regelmäßigkeit an psychische Vorgänge anschließen können. Vom psychogalvanischen Reflex wissen wir, daß, ausschließlich im Anschluß an eine Affekterregung, an der Körperoberfläche — an gewissen Stellen in bevorzugtem Maße — charakteristische Veränderungen der elektrischen Verhältnisse der Haut sich einstellen, die nur mittels eines sehr empfindlichen Galvanometers bei bestimmter Versuchsanordnung nachweisbar sind.

Fragen wir uns nun, welche psychischen Vorgänge als Ursache eruiert werden können, wenn wir der psychotonischen Komponente entlang in das Gebiet der Psychologie eindringen, so zeigt sich, daß man nicht nur beim psychogalvanischen Reflex, sondern bei allen diesen experimentell-psychologisch erforschten Vorgängen auf die Affektivität als auf die eine stets erkennbare Instanz stößt. Ich wähle diesen Sammelausdruck Bleulers, weil er besser als alle bisherigen Bezeichnungen (Gefühle, Gemütsregung, Sentiments usw.) die ganze Reihe der Vorgänge von den mit den kräftigsten Ausdrucksvorgängen begleiteten Affekten bis hinab zur bloßen Aufmerksamkeit in sich begreift.

Kehren wir nach dieser notgedrungen etwas langatmig gewordenen präliminaren Auseinandersetzung zu unserer Fragestellung zurück, so scheint mir der Schluß gerechtfertigt, daß man den klinischen Begriff der Asthenie in den physiopathologischen der Tonusstörung übersetzen kann, und daß wir damit eine Möglichkeit schaffen, allen Unterbegriffen der Schwäche (Schwäche der Rezeptivität, der Konduktivität, des Gedächtnisses und der Responsivität der Neurone) gerecht zu werden.

Tonusstörung ist zu unterstreichen, und mit Hypo- oder Hypertonus nicht zu verwechseln. Von diesen in der Breite der Norm möglichen Zuständen unterscheidet sich die Tonusstörung nicht durch Art und Zahl der Äußerungen, sondern durch die Genese.

Man begegnet der Ansicht nicht selten, daß die Neurasthenie nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Asthenie sei. So sehr diese Idee rein physiopathologisch betrachtet für eine Anzahl von Fällen wenigstens verständlich erscheint — sie ist eine klinische Bezeichnung für die „delikatsten“ oder „erethischen“ Naturen der früheren Autoren — so muß doch auf die große Schwierigkeit aufmerksam gemacht werden, die Größenordnung der Asthenien der verschiedenen Organe und ihre gegenseitige Beeinflussung anders zu deuten, als daß bei solchen Kranken die Asthenie des Nervensystems die wichtigste und meistens die primäre ist, aus der die anderen resultieren und beständig unterhalten bleiben. Kennen wir doch außer etwa dem Blut kein Organ, hinter dessen normaler Funktion nicht die des Nervensystems als unmittelbare *conditio sine qua non* stünde. Betrachten wir aber die Asthenie der Neurone — ich vermeide mit Absicht hier noch den Terminus Neurasthenie — als die Äußerung der Tonusstörung der Neurone, so ist damit nichts gewonnen als eine physiopathologische Umschreibung aller funktionellen Neurosen. Wollten wir auf diesem Standpunkte verweilen, so hätten wir uns den Autoren anzuschließen, die keine Neurasthenie als Krankheitsentität gelten lassen wollen, sondern nur den Sammelbegriff der neurasthenischen Zustände, welcher Hysterie, Zwangs- und Angstneurosen, die alte Hypochondrie, ja Melancholien in sich begreifen müßte und was sonst der einzelne noch gerne in den großen Topf hineingießt, der nun noch beträchtlich umfangreicher geworden ist, als der von Beard mit seinem Terminus etikettierte. Stellen wir uns dagegen die Aufgabe, zu unterscheiden, statt nach dem gemeinsamen Merkmal der Schwäche des Nervensystems zusammenzustellen, so ergibt sich daraus die Forderung, zu untersuchen, ob besondere und *grosso modo* besonders lokalisierte Formen der Neuronschwäche auch besondere Krankheitsbilder produzieren. Gelingen kann dies nur, 1. wenn die Physiopathologie des Neurons sich auf Ergebnisse der Psychopathologie, 2. wenn sie sich zur Erklärung der Anomalien im peripheren Nervensystem wird anwenden lassen.

Wenn es für die heutige Neurologie außer Zweifel steht, daß zu einem großen Teil die sogenannten körperlichen Symptome der Neurasthenie einen Ursprung in psychischen Geschehnissen haben, so heißt dies, ins Physiopathologische übersetzt, daß diese Krankheitszeichen Anomalien im Psychotonus der betreffenden Wirkungsorgane verraten. Haben wir oben konstatiert, daß die stets erkennbare psychische Instanz, die bei jedem normalen Ausdrucksvorgang zu eruieren ist, eine Affektivitätsveränderung sei, so ist der Schluß nahegelegt, daß auch die krankhaften Äußerungen des neurasthenischen Körpers demnach zu einem überwiegenden Teil Indikatoren für abnorme Affektivitätsvorgänge im Patienten seien.

Die klinische Beobachtung bestätigt dies zunächst insofern, als die Anschauung von der weitaus vorherrschenden Wichtigkeit der Gemütsbewegungen in der Entstehung der Neurasthenie von neueren Autoren allgemein hervorgehoben wird. Auf die Einwirkung der Hyperästhesie der sensorischen Neurone auf den Affekt des Patienten hat schon Goldscheider aufmerksam gemacht. Aber die Unlustgefühle knüpfen sich nicht nur an die rohen Sinnesempfindungen, sondern auch, und hauptsächlich intensiv an deren Derivate — die Vorstellungen und Erinnerungen. Sinneseindrücke sowohl wie diese letzteren psychischen Phänomene treten nie isoliert in Erscheinung, sie sind immer assoziativ verknüpft. Der Vorgang der Assoziation ist durch die architektonische Aneinandergliederung der aufgesplitterten Neuronendigungen nicht mehr bedingt, als durch die variablen Erregbarkeitsverhältnisse der einzelnen Nachbarneurone. Für Erinnerungen, deren Teilvorstellungen eine gewisse engere, d. h. stets bereite assoziative Verkettung aufweisen, ist durch die Schule Bleulers der Terminus „Vorstellungskomplex“ oder kurz „Komplex“ eingeführt worden. Wenn solche Vorstellungssaggregate mit einem Affekt mehr oder weniger dauernd belastet sind, so nennt Jung dies einen „gefühlbetonten Komplex“. Da dieser kurze Ausdruck in der Literatur Eingang gefunden hat, sei er auch in den folgenden Zeilen angewendet.

Was für Gesichtspunkte ergibt nun die klinische Beobachtung für eine Übersicht über die affektiven Vorgänge, die den Neurastheniker krank machen, weil sie sich nicht nur an überwertige sensorielle Beeinflussungen, sondern auch an Vorstellungen und Vorstellungskomplexe anknüpfen?

Erstens verdient eine besondere Hervorhebung das zeitliche Moment der Affekterregung, aus der später die Krankheit entstehen kann. Es ist besonders das psychische Dauertrauma, das neurasthenisch macht. Wird es analysiert, so können viele seiner Einzelglieder als irrelevant erscheinen — durch ihre Aneinanderkettung erlangen sie ihre Macht. Viele der zahlreichen, nach übereinstimmendem Urteil der Beobachter zu den schwersten gehörenden Fälle von Neurasthenie der Eheleute mögen auf diese Ursachenstreuung zurückzuführen sein. Andererseits erweist sich die Wichtigkeit der Dauer einer nachteiligen affektiven Beeinflussung besonders klar auch in den Fällen, wo schwere einheitliche psychische Traumen lange Zeit ohne Unterlaß von Einfluß sind; die in der Literatur überall signalisierten Wirkungen der russischen Revolution auf die Nervengesundheit der Einwohner dieses Landes sind hierfür ein Beleg, ebenso Beobachtungen an Mitbetroffenen großer Katastrophen — Valparaiso, Messina, Courrière. Ferner gehören hierher eine große Zahl der sogenannten traumatischen Neurosen. Eine moderne Analyse dieser Affektionen ergibt, daß das zeitlich kurze Trauma des Unfalls in der Reihe der Ätiologien der traumatischen Neurose der Größenordnung nach meistens bedeutend geringer einzuschätzen ist, als die mannigfachen psychischen Dauertraumen, die sich an das auslösende Ereignis zeitlich anschließen.

Das physiopathologische Verständnis für die depravierende Einwirkung dauernder psychischer Traumen ist nahegelegt durch den Hinweis auf die Analogie zur summierenden Wirkung von Reizen, die nur durch kurze Intervalle getrennt sind.

Zweitens lassen sich die Vorstellungen, an welche krankmachende Affekte sich anheften, größtenteils auf einige Grundbegriffe reduzieren: auf den der Liebe, den des Besitzes und den des Ehrgeizes. Zweifellos ist der erstere der phylogenetisch ältere und zwischen ihm und den andern lassen sich zahlreiche Brücken schlagen. Aber damit ist doch wohl nicht gesagt, daß die sexuellen Vorstellungen auch in jedem Falle die ontogenetisch primären seien. Es ist ja klar, daß die Rolle der sexuellen Differenzierung für die Psychologie der ganzen Tierskala, den Menschen eingeschlossen, nicht unterschätzt werden darf. Aber auch nicht überschätzt. Wenn Freud jetzt nicht nur für die Hysterie, sondern für alle Neurosen annimmt, daß die krankmachenden Ursachen im Sexualgebiete liegen, so werden ihm in dieser Auffassung wohl nur die unentwegtesten seiner Anhänger nachfolgen, diejenigen, die den Begriff der Sexualität so weit zu fassen imstande sind, daß so ziemlich restlos alles darin aufgeht. Dafür, daß Ehrgeiz und Besitzlust besonders beim Manne doch wohl auch schädigende Vorstellungsaggregate kreieren, die im einzelnen Falle mindestens ebensoviel Wirkungskraft besitzen können wie der Sexualtrieb und seine höher psychischen Derivate, dafür scheinen mir die offenbar nicht so seltenen Neurastheniker typisch zu sein, deren Familien einen ziemlich raschen sozialen Aufstieg durchmachen.

Ein drittes wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Affektivität des Neurasthenikers ist die Bewußtseinsfähigkeit der Vorstellungskomplexe. Als Ausgangspunkt für diese Überlegungen muß gewählt werden, was wir uns heute über die Stufen des Bewußtseins zurechtlegen können.

Nur zu einem kleinen Bruchteil machen unsere Sinneseindrücke die Metamorphose bis zu temporären Inhalten unseres Oberbewußtseins durch. Ein größerer Teil erreicht diese Stufe nur unter gewissen Bedingungen und sinkt dann in Tiefen unter dem Bewußtsein zurück, aus denen eine Rückkehr ins Oberbewußtsein nur mehr unter bestimmten Bedingungen möglich ist. Ein weiterer, wohl der größere Teil unserer Empfindungen erreicht nie das Oberbewußtsein. Aber alle Sinneseindrücke, unbewußt gebliebene wie zu bewußten Wahrnehmungen und zu Bestandteilen von Vorstellungen gewordene, hinterlassen ihre Spuren im Nervensystem in Form der kürzer oder länger dauernden Tonusveränderungen der von ihnen getroffenen Neurone. Ihre Gesamtheit bezeichnet man als Gedächtnis im engeren, gewöhnlichen Sinne des Wortes. Diese Spuren assoziieren sich mit denjenigen früher aufgenommenener Sinneseindrücke. Die räumliche Anordnung der anatomischen Substrate dieser Gedächtnisspuren ist eine der Vorbedingungen dieses Verknüpfungsvorganges. Aber, wie oben bemerkt, nicht die einzige. Vielmehr ist die Wahl der assoziativen Verknüpfung von sensorischen Erinnerungen unter sich und von solchen mit höheren Derivaten der psychischen

Rezeptivität abhängig von der Bahnung der örtlich verbundenen Neurone. Sie geht in den verschiedenen (zeitlich koordinierten) Bewußtseinsstufen nach verschiedenen Kriterien vor sich. Die assoziative Werbekraft eines und desselben Sinneseindruckes ist nicht die gleiche, wenn er nur bis zu den tieferen Stufen des Bewußtseins vordringt, und wenn er bis in die Assoziationssphäre des Oberbewußtseins gelangt. In der letzteren sind zwei für alle Assoziationsvorgänge maßgebende Instanzen erkennbar, eine phylogenetisch junge: die Logik, und eine phylogenetisch alte: die Affektivität. Ihr gegenseitiges Machtverhältnis während des Wachbewußtseins ist individuell und beim gleichen Individuum nach einer Menge von Umständen variabel. Je tiefer wir aber bei einem Individuum in das unterbewußte Ich einzudringen vermögen, desto mehr und schneller sehen wir beim Assoziationsvorgang die Affektivität allein die Oberhand gewinnen und die in den oberen Bewußtseinsschichten temporär vorherrschende Logik jeglichen Einfluß verlieren. Die oberbewußte Assoziation kann von dem richtenden Pol der Logik, die unterbewußte muß von dem Gegenpol der Affektivität aus dirigiert werden. Außerdem unterscheiden sich aber die Bewußtseinshöhen auch durch die Dauer der assoziativen Verknüpfungen. Sie ist eine Folge des Tonus im Moment der Reizempfängnis (besonders des durch Bahnung beeinflußten), der Neurone, die wir als ihr anatomisches Substrat anzunehmen haben. Der optimale Tonus der Neurone des Oberbewußtseins muß sich anders äußern als der optimale Tonus derjenigen des Unterbewußtseins. Die Norm ihres gegenseitigen Größenverhältnisses scheint sich darin zu zeigen, daß in der gleichen Tonushöhe die Erregungskomponenten der höchstdifferenzierten Neurone in einem andern gegenseitigen Verhältnis zueinander stehen, als die der Neurone tieferer Ordnung. Diese gehen normalerweise losere Verbindungen ein, was auf ein weniger starkes Hervortreten der Gedächtniskomponente der Erregbarkeit zurückzuführen sein wird. Ist aber diese Komponente unproportioniert stark entwickelt, so usurpieren die unterbewußten Assoziationen einen störenden Einfluß auf das gesamte psychische Leben. Daraus resultiert eine Gleichgewichtsstörung zwischen Ober- und Unterbewußtsein, deren Wirkung graduelle Abstufungen von der Breite der Norm über die Neurosen bis in die Geisteskrankheiten aufweist. Hypermesie für im Unterbewußtsein, also ohne Kontrolle der Logik und nur unter der Regie der Affektivität geknüpft Assoziationen ist eine bestimmte Äußerung einer Asthenie. Nicht vergessen zu „können“ erscheint einer apriorischen Betrachtung schon als Schwäche. Ich proponiere für sie den Terminus der Alethie. Die Alethie ist die physiopathologische Bedingung zum Bestehenbleiben der unterbewußten gefühlsbetonten Komplexe. Jeder Mensch trägt außer ihm wohl bewußten affektbeladenen Vorstellungsaggregaten solche in sich, die ihm nicht bewußt sind. Auf ihre eminent hohe Bedeutung für das psychische Leben überhaupt und die Gesundheit im besonderen hat vor mehr als einem Dezennium ein englischer Autor L. Waldstein in einem Essay aufmerksam gemacht, aus dessen deutscher Übersetzung die folgende

uns hier besonders interessierende Stelle zitiert sein möge: „Hysterie wie Neurasthenie sind die Wirkungen einer Schwäche des bewußten Ichs und ein entsprechendes Vorwiegen aller impulsiven, emotionellen und ausgesprochen egoistischen Offenbarungen dessen, was das unterbewußte Ich ausmacht. Die Hoffnungen und Befürchtungen des hysterischen und des neurasthenischen Individuums, seine Gedanken und Taten stehen in genauem Verhältnis zu den Eigentümlichkeiten des unterbewußten Teiles seines Geistes. Aber hier hört die Ähnlichkeit dieser zwei nervösen Krankheiten auf. Ihre Symptome haben einen gemeinsamen Ursprung, aber sie variieren in der Entwicklung.“

Ehe wir auf diesen letzteren Punkt, die psychopathologische Verwandtschaft der Neurasthenie mit der Hysterie näher eintreten, sei indes die Frage untersucht, ob sich die Idee von der Rückführbarkeit neurasthenischer Anomalien auf unterbewußte Instanzen als erkennbarer Angelpunkt auch in den modernen Verschiebungen der Auffassung der Neurasthenie findet.

Ich zitiere aus Dubois' Referat über die neurasthenischen Zustände vom Jahre 1907:

„... il est plus important encore de réformer la mentalité primitive.

Nos défauts mentaux: irritabilité, tendance au découragement, pusillanimité vis-à-vis de la maladie, de la mort, impressionabilité, etc. existent dans notre disposition d'esprit innée et acquise, due à l'hérédité et à l'éducation. Si la santé générale est bonne, ces tares natives restent plus ou moins cachées, semblables à des rochers au fond de la mer recouverts à marée haute. Qu'il survienne quelque influence débilitante: fatigue physique, intellectuelle et surtout émotionnelle, ces défauts se découvrent comme les rochers à marée basse.

Nous avons tous, si normaux que nous pensions être, ces débilites psychiques et, quand nous sommes fatigués, affaiblis, nous réagissons dans le sens de cette mentalité primitive. La fatigue rend l'un irritable, l'autre triste, elle réveille l'esprit de contradiction qui sommeille en nous, diminue notre patience, nos sentiments d'altruisme, fait naître des craintes hypocondriaques, des inquiétudes, alors que l'idée de la maladie, de la mort, nous laissait assez indifférentes dans l'euphorie physique. C'est pourquoi l'homme le plus sain est susceptible de devenir momentanément neurasthénique, quand les facteurs débilitants agissent sur lui d'une façon intense et continue.

Le vrai neurasthénique se trouve d'emblée dans un état d'infériorité; les rochers, auxquels j'ai comparé les défauts mentaux, sont plus superficiels et montrent leur surface dès le début de la marée descendante. Des causes qui seraient insuffisantes pour provoquer un état maladif chez l'homme mieux doué font naître aussitôt les troubles psychopathiques et physiologiques. La plus petite fatigue, la plus minime émotion, annihilent le potentiel du sujet, l'amènent à l'impuissance, au découragement, voire même au suicide. Souvent aussi le moindre événement favorable, une bonne nouvelle, une parole reconfortante,

produisent avec la même facilité l'effet inverse, et la force succède à l'impuissance, l'enthousiasme courageux à la veulerie.“

Bedarf es eines besonderen Hinweises, daß das, was Dubois' beredete Worte als *mentalité primitive* beschreiben, allgemeine und moralphilosophische Bezeichnungen für Konstituenten des Unterbewußtseins, daß seine rochers dans la marée basse die unterbewußten gefühlsbetonten Komplexe sind?

Ich pflege meinen Patienten, falls ich sie über den psychischen Mechanismus ihres Zustandes aufzuklären nötig finde, durch ein stets vorhandenes Anschauungsmittel das Verhältnis von Oberbewußtsein und primitiver Mentalität zu demonstrieren: Man spreizt die Finger beider Hände, hält die linke Hand senkrecht, Ellbogen auf den Tisch gestützt, Finger aufwärts, und die rechte Hand wagerecht darüber. Die linke Hand stellt das Unterbewußtsein, ihre Finger gefühlsbetonte Komplexe dar; die rechte Hand das bewußte Ich, dessen Niveau sich heben und senken kann. Es kann so tief sinken, daß die Konstituenten des Unterbewußtseins zum Vorschein kommen — im Schlaf und Traum, in der Ermüdung usw.: die gespreizten Finger der rechten Hand senken sich zwischen die Fingerspitzen der linken, die nun über jene herausragen. Das Bild ist weniger poetisch als das starrender Felsen im ebbenden Meere. Es hat aber außer der immer bereiten Vorführbarkeit einen weiteren Vorzug. Felsen im Meer sind schwer zu beseitigen, die Finger meiner linken Hand können aber leicht gebogen werden.

Sind die Komplexe, die den Neurastheniker krank machen, von der Festigkeit von Felsen oder von der Biagsamkeit von Fingern?

Jeder normale Beobachter wird an sich selbst bestätigen können, daß wir alle in unserem Unterbewußtsein gefühlsbetonte Vorstellungskomplexe haben. Infolge seiner erhöhten Empfindlichkeit mag der Neurastheniker deren mehr beherbergen als der Normale: das unterbewußte Ich wuchert um so leichter, je rezeptiver die zuführenden Neurone sind. Sicher ist nur, daß diese unterbewußten Aggregate ihn häufiger, intensiver und nachhaltiger stören als den Gesunden die seinigen. Klinisch äußert sich dies in der bekannten Egozentrität der Neurastheniker, in ihren Stimmungen, die „sine materia“ kommen und oft ohne ersichtlichen Grund wieder verschwinden, in den Hemmungen, die seine Tätigkeit ihres Schwunges berauben und schließlich besonders deutlich in der sog. Gedächtnisschwäche der Patienten. Neurasthenische klagen sehr oft über die Unfähigkeit im geeigneten Moment die richtige Bezeichnung eines Ortes, Gegenstandes, einer Person usw. vorzubringen: ihr Gedächtnis sei schlecht geworden. Prüft man den so angeklagten Mangel, so findet man nicht selten eine sehr gute Merk- und Reproduktionsfähigkeit — zum mindesten eine Qualität derselben, die in scharfem Gegensatz zu den vorgebrachten Klagen steht. Es handelt sich bei den Störungen nicht um echte Gedächtnisschwäche, wie sie etwa dem Senium eigen sein mag, sondern um Sperrungen vom Unterbewußtsein, von einem affektbelasteten Vorstellungskomplex her. Daß diese „Psychopathologie des Alltagslebens“ aus der Wirkung des unterbewußten Gedächtnisses heraus zu verstehen ist, hat Freud in einer Schrift dargetan, deren Scharfsinnigkeit auch der bewundern muß, der einzelne seiner Schlüsse nur mit Reserve akzeptiert. Er weist darin auf das Vergessen, sich Versprechen, sich Vergreifen hin, das jeder

„Zerstreute“ dann aufweist, wenn eben in die Kontinuität des Oberbewußtseins ein Loch vom Unterbewußtsein her gestoßen wird. Neurastheniker zeigen diese Eigentümlichkeit häufiger und intensiver als die Normalen. Ein anderer Unterschied mag in der subjektiven Stellungnahme zu dem Phänomen liegen: den Neurastheniker deprimieren solche Vorkommnisse gewöhnlich, er fühlt sie mehr oder weniger deutlich als Stigma seiner Krankheit; die Selbstironie, die der Gesunde dafür etwa noch haben mag, ist ihm abhanden gekommen.

Normal ist nun ein Komplexträger dann, wenn seine Komplexe nicht von zu großer Tenazität und von zu starker (dauernder) Einwirkung auf die Assoziationen des Oberbewußtseins sind.

Die Hartnäckigkeit eines Komplexes ist identisch mit dem Widerstand, den er dem logischen und affektiven Urteil des Oberbewußtseins entgegensetzt. Es gibt neuerdings ein Mittel, experimental-psychologisch sie zum wenigstens annähernd erkennbar zu machen. Gewisse Resultate der psychogalvanischen Untersuchung, auf die weiter unten zurückzukommen sein wird, berechtigen zu dieser Aussicht.

Die lösende Kraft des Oberbewußtseins eines Komplexträgers gegenüber krankmachenden Komplexen ist durch die Psychotherapie par *raisonement* zu erhöhen.

Wir können also *ex juvantibus* auf die Größe der Gleichgewichtsstörung zwischen Unter- und Oberbewußtsein schließen. Am besten verdeutlichen dies die Erfahrungen, die jeder Arzt mit Zwangs- und Angstneurotikern macht. Jeder logischen Überlegung — die eigene Logik des Patienten ist ja oft in beständigem Kampf mit der überwertigen Idee, und es gehört zum Charakteristischsten an diesen Neurosen, daß diese Kranke ein gut Teil spontaner Krankheitseinsicht haben — die eigene wie die überredende Logik des Therapeuten stößt auf einen „felsfesten“ Widerstand. Bei längerer Beobachtung sieht man, unter günstigen Umständen freilich, Zwangsgedanken und Angst zurücktreten, so daß der Kranke sich befreit fühlt. Ist dem aber so, weil seine Komplexe aufgelöst sind oder weil durch Ruhe und Verbesserung der Gehirnernährung das Niveau des oberbewußten Ichs gestiegen ist? Die nicht so seltenen Rezidive mit Wiederkehr derselben bizarren Äußerungen der Gleichgewichtsstörung lassen das letztere vermuten.

Der neurasthenische Komplexträger aber kann gelehrt werden — meines Erachtens freilich nicht nur durch „seelsorgerischen“ Zuspruch — seine krankmachenden unterbewußten Vorstellungen selbst auszugraben. Das Unterscheidungsmerkmal zwischen Komplex des Zwangs- und Angstneurotikers und des Neurasthenischen besteht also in einer besseren Wahlverwandtschaft zu Logik und affektivem Urteil des Oberbewußtseins (Ethik).

An die so erstellte Reihe: Normaler, Neurastheniker — Zwangs- und Angstneurotiker — schließt sich, vom Gesichtspunkte der Wirkung unterbewußter Vorstellungskomplexe aus betrachtet, der Hysteriker an. Sein Unterbewußtsein beherbergt Produkte seiner Alethie, die zum Oberbewußtsein keinen spontanen Auftrieb aufweisen. Sie sind deshalb der

auflösenden Einwirkung der höheren psychischen Instanzen nicht zugänglich und können tiefere und dauerndere Wirkungen auf das übrige Nervensystem ausüben, als die Konstituenten des Unterbewußtseins der anderen Patienten. Die Bleulersche Schule vertritt mit plausiblen Argumenten den Standpunkt, daß ein ähnlicher gradueller Unterschied zwischen Hysterie und *Dementia praecox* bestehe.

Es ist eine roh schematische Vorstellung, wenn man solche Neurone, deren gegenseitige Beeinflussung das Substrat eines gefühlsbetonten Komplexes ausmacht, mit einem organischen Herd im Cortex vergleicht. Und doch haben die beiden Veränderungen ein frappantes Gemeinsames: die Distanzwirkung im Nervensystem im Sinne der *Diaschisis*. Unter diesem Terminus versteht v. Monakow, der ihn in die Lehre von den neuen Prinzipien der Lokalisation im Gehirn eingeführt hat, eine vorübergehende Übertragung der Funktionsstörung eines Gliedes in einem Funktionsverband auf den ganzen Funktionsverband („Trennung in einzelne Teile durch Ausschaltung eines dirigierenden Verbindungsgliedes“). Wie nun ein Funktionsausfall durch einen Herd im organisch kranken Gehirn *Diaschisis*wirkungen erregen kann, so im normalen Gehirn eine bloße Vorstellung.

Ein hübsches Beispiel hierfür bietet ein Experiment, daß V. Henri in seinen Studien über den Muskelsinn bekanntgegeben hat. Man stelle einen Spiegel etwas nach vorn geneigt auf einen Tisch, lege ein Blatt Papier mit einem von links oben nach rechts unten laufenden schrägen Bleistiftstrich davor. Dieses Blatt wird der direkten Besichtigung der Versuchsperson entzogen durch einen Schirm, der zwischen Auge und Papier gestellt, das letztere abdeckt, sein Spiegelbild aber freiläßt. Und nun hat die Versuchsperson die Aufgabe, mit einem Bleistift der vorgezeichneten Linie unter Direktion des Spiegelbildes zu folgen. Sie kann es nicht, sondern fährt, obwohl sie es im Spiegel sieht, immer im rechten Winkel zur vorgezeichneten Linie ab. Man hat, wenn man selbst die Versuchsperson ist, das Gefühl der absoluten Unmöglichkeit der Bewegung in der vorgezeichneten Richtung: die dazu nötigen Koordinationsbewegungen sind zufolge der falschen optischen Vorstellung lahmgelegt.

Die *Diaschisis*wirkung des hysterischen Komplexes äußert sich nun außer in den psychischen Symptomen der Hysterie auch in den sog. somatischen Stigmen, so daß man meinen könnte, sie erstrecke sich bis tief in die untersten Instanzen der Peripherie. Wenn z. B. ein Hysterischer an einer Hautstelle gebrannt und gestochen werden kann, ohne durch Fluchtbewegung irgend eine Schmerzempfindung zu verraten, so liegt die Annahme am nächsten, daß die Zuleitung schon in der Peripherie gestört sei, im Sinne der *Diaschisis*lehre gesprochen: daß die *Diaschisis* bis zur Peripherie reiche.

Daß dem nicht so ist — daß vielmehr der Reiz an beträchtlich hohe psychische Instanzen übermittelt wird und nur nicht in das Oberbewußtsein des Hysterischen gelangt, konnte ich durch die psychogalvanische Kontrolle der hysterischen Anästhesien experimentell beweisen. Wird ein organisch Anästhetischer in den Stromkreis des psychogalvanischen Apparates eingeschaltet, und an den kranken Stellen unter Beobachtung der nötigen Kautelen gereizt, so bleibt der Ausschlag des Galvanometers aus, der sich einstellen würde, wenn er *ceteris paribus* an normal fühlender Stelle gleich gereizt würde. Reizen wir aber unter den gleichen Umständen einen hysterisch Anästhetischen, so reagiert das Galvano-

meter wie bei einem Gesunden, obwohl die übrigen Ausdrucksvorgänge, die wir bei diesem auf Reiz beobachten würden, ausbleiben. Da der psychogalvanische Reflex ein Indikator für den durch den Reiz entstandenen Affekt ist, so erhellt aus dem Experiment mit dem hysterisch Anästhetischen, daß der Reiz psychische Instanzen in Affekt versetzt, die nicht identisch sind mit dem Oberbewußtsein. Die sensiblen Bahnen des hysterisch Anästhetischen leiten also vielleicht so gut wie die eines Normalen. Aber zufolge der intercorticalen Diaschisis — als deren Ausgangspunkt wir die Neurone betrachten, die das Substrat eines übermächtigen gefühlsbetonten Komplexes sind — ist trotz ihrer Intensität die Zuleitung der Reize bis ins Oberbewußtsein verunmöglicht.

Nach der eben skizzierten Auffassung weist die Hysterie drei psychopathologische Eigentümlichkeiten auf: die Alethie, die daraus entstehende Tenacität unterbewußter Vorstellungskomplexe und deren Diaschisiswirkungen.

Wenn diese drei psychopathologischen Phänomene in der Hysterie am sichtbarsten ausgeprägt sind, so erkennen wir ihre weniger ausgesprochenen Korrelate doch auch schon in der Norm. Die neurasthenische Psyche weist sie in einer Deutlichkeit auf, die die Mitte hält zwischen diesen Extremen.

Zu der relativ schwachen und nie lange dauernden intercorticalen Diaschisiswirkung der Komplexe des Neurasthenikers gesellen sich nun die verstärkten und andauernden Irradiationen der Affekte peripherwärts, im Sinne der Ausdrucksvorgänge. Sie sind zurückzuführen auf die besonders niedere Reizschwelle der efferenten Neurone, eine Eigentümlichkeit, die dem hysterischen Nervensystem nicht zukommt.

Die Frage, ob es auch subcorticale Störungen gebe, die für das Nervensystem des Neurasthenikers charakteristisch seien, ist nur für eine rein klinische Betrachtung mit dem Hinweis auf die alte Aufstellung von zirkulatorischer, digestiver, sexueller neben der cerebralen Unterart der Neurasthenie beantwortet. Die physiopathologische Fragestellung nach der Natur dieser peripheren Störungen dagegen hat zu untersuchen, welche Tonuskomponenten an den Neuronen des gesamten, also auch des subzentralen Nervensystems geschädigt sein können. Der exklusive Psychotherapeut würde, falls er meine Nomenklatur akzeptiert, sagen: ausschließlich der Psychotonus. Es heißt aber nicht die Wichtigkeit dieser Hauptkomponente verkennen, wenn man die übrigen auch zur Betrachtung heranzieht. Einer direkten Prüfung des Tonuszustandes sind die Neurone der Peripherie zugänglicher als zentrale; auf die Möglichkeit einer solchen werden wir im II. Kapitel zurückzukommen haben.

Wollen wir hier versuchen, die mit dem Psychotonus konkurrierenden Möglichkeiten der schädlichen Beeinflussung des Zustandes der Neurone des Nervensystems nach physiopathologischen Gesichtspunkten zu ordnen, so ergeben sich etwa folgende Überlegungen.

Was zunächst die strukturellen, endogenen Dauereigentümlichkeiten der Nervelemente (Anlage) betrifft, so kann meines Erachtens nicht genug betont werden, wie viel über hereditäre Einflüsse behauptet wird und wie wenig wir darüber wissen. Haben doch erst

kürzlich die Ausführungen Martius' über die Notwendigkeit der Ahnentafel (statt des Stammbaumes) bei der Aufnahme von Familienanamnesen erwiesen, auf wie wenig gesichertem Boden bis dahin die klinischen Hypothesen über Hereditätsfragen überhaupt gestanden haben. Es wird von gewiegten Neurologen immer wieder gemahnt, den Standpunkt zu verlassen, von dem aus man nur die degenerativen Momente in der Ahnenreihe eines Individuums bei der Beurteilung seiner biologischen Erbmasse in Betracht zieht und die regenerative Kraft außer acht läßt, deren Vorhandensein dadurch bewiesen ist, daß es doch eine beträchtliche Anzahl von Fällen gibt, bei denen ein nachweisbar gesundes älteres Individuum in seiner Ahnenreihe schwer „belastende“ Daten aufweist. Und was die zeitlichen Verhältnisse der Wirksamkeit irgend eines über das Individuum hinaus die Deszendenz beeinflussenden Momentes betrifft, haben doch wohl die vor einigen Jahren ausgegrabenen Mendelschen Gesetze erwiesen, daß selbst bei nieder differenzierten Geschöpfen und mit Bezug auf nur ganz einzelne morphologische Eigentümlichkeiten die Übersicht über viele Generationen nötig ist, um Schlüsse zu gestatten. Unsere Erhebungen über die biologische Erbmasse eines Menschen aber, mögen sie der Breite nach auch richtig entlang den Linien einer lückenlosen Ahnentafel erhoben sein, hören in der überaus größten Mehrzahl der Fälle bei der zweiten Generation auf, zuverlässige Daten festzustellen.

In der ganzen Hereditätsfrage der Neurasthenie, wie übrigens auch der verwandten Neurosen, scheint mir nur eine klinische Tatsache gesichert: die offenbare Wirkung der „Blastophtherie“ bei einem oder mehreren Vorfahren. Unter diesem Ausdruck hat Forel die verschiedenen Formen der Keimvergiftung zusammengefaßt, die durch exogene Noxen, vorab das Syphilisgift und den Alkohol, im Organismus des Vorfahren vor sich gehen und dann als Disposition zu Krankheit bei den Nachkommen nachwirken. In der Tat kann man sich dem Eindruck nicht verschließen, daß in der Aszendenz ungemein vieler Neurastheniker (mehr noch der schwereren Neuroseformen) Lues und Alkoholismus nachgewiesen werden kann. Mit Bezug auf den letzteren ist ja die Schwierigkeit zuzugeben, daß über die Begrenzung dieses Begriffes gestritten wird. Aber auch der nichtabstinente Arzt wird seine Skepsis in dieser Beziehung aufgeben, wenn der Patient selbst bei der Erhebung der Anamnese einen seiner Vorfahren als Trinker einschätzt. Und solcher Fälle gibt es allzu viele.

Es soll freilich nicht außer acht gelassen werden, daß auch die Einwirkung wenigstens des Alkohols (in vielen Fällen auch anderer Gifte) auf den Vater die Kinder nicht nur auf dem Wege der hereditären Beeinflussung schädigen kann, sondern auch, und zwar in vielen Fällen offenkundig, erst nach ihrer Geburt, auf psychischem Wege. Nicht am wenigsten in ihrer frühen Kindheit, zur Zeit nämlich, da die kindliche Psyche das Material des späteren Unterbewußtseins sammelt.

Damit berühren wir das Gewicht, das am schwersten in die Waagschale fällt, in die wir, bei der Einschätzung der Heredität, alles das legen, was in postkonzeptioneller und postnataler Lebensphase das Indi-

viduum zur Neurose führen kann. Es ist ein nicht gering zu schätzendes Verdienst Waldsteins, auf diese Dinge in seinem Essay ausdrücklich aufmerksam gemacht zu haben. In gleichem Sinne sind alle ernstlich gesichteten Ergebnisse der Kinderpsychologie äußerst wichtige Beiträge negativer Art zum Studium der Hereditätsfrage.

Die Reize nun, welche außer der neurotonischen Komponente die Nervelemente treffen und die übrigen Komponenten seines Tonus ausmachen, kann man einteilen in solche, die für eine krankmachende Dauerwirkung außer Betracht fallen, weil die Neurone gegen sie mehr oder weniger geschützt sind. Die hydrotonische Komponente ist Lebensbedingung für das Neuron, die thermotonische darf nur innerhalb geringer Grenzen schwanken, ohne ebenfalls sofort mit der Funktionsfähigkeit auch das Leben des Elementes zu gefährden; gegen mechanische Reize überschwelliger Art ist das Zentralnervensystem durch seine Hüllen und sind die peripheren Nerven durch ihre Lage zu Skeletteilen mehr oder weniger geschützt. Wesentliche Schwankungen der elektrotonischen Komponente verhindern die in die Membranen lokalisierten Widerstände. Dagegen können unmöglich für die Genese der Tonusveränderungen der Neurone Zahl und Art der chemischen Reize gleichgültig sein. Als Hauptvermittler kommt dabei das Blut in Betracht.

Wir hätten also zu untersuchen, inwieweit Blutmenge und Blutmischung in ihrer Wirkung auf das neurasthenische Nervensystem analysierbar sind.

Die „Anämie“ wurde häufig als Ursache der Neurasthenie genannt. Hat doch Marie nachgewiesen, daß die „anémie cérébrale“ in der französischen Literatur bis 1880 einer der Vorläufer des Beard'schen Krankheitsbegriffes war. Wenn heute diese Ätiologie gelegentlich noch als allgemein gültig hervorgehoben wird, so ist freilich meistens unklar, welche Befunde im einzelnen Falle zu dieser hämatologischen Diagnose geführt haben. Die absolute Blutmenge eines Individuums zu messen, sind wir noch nicht imstande; ebensowenig in vivo die relative Blutmasse, die in der Zeiteinheit einem gewissen Volumen der Nervensubstanz, z. B. dem Gehirn, zufließt. Diese hängt in erster Linie ab von der Weite der Arterien, die in das Schädelinnere führen, sodann auch von der Aktion der Vasomotoren. Erstere kann in Leichenuntersuchungen neurasthenisch Gewesener studiert werden. Löwenfeld hat hierüber an Hand eines großen Vergleichsmaterials festgestellt, daß das Verhältnis der Arterienweite zum Gehirngewicht schon in der Norm sehr erheblichen Schwankungen unterliegt und daß eine Unterentwicklung der Gehirngefäße als selbständige Erscheinung bei im übrigen wohl ausgebildetem Arteriensystem auftreten kann. „Mangelhafte Entwicklung der Gehirngefäße begründet daher eine Disposition zu allen den Erkrankungen, welche im Gefolge nervenerschöpfender, die Ernährung des Gehirns beeinträchtigender Momente auftreten.“ In den Befunden Löwenfelds ist zugleich die Unmöglichkeit festgestellt, aus dem Zustand der einer Untersuchung zugänglichen Arterien am Lebenden einen Schluß auf die quantitative Blutversorgung des Gehirns zu ziehen. Überdies sind die zuführenden Blutgefäße im

Leben nicht starre Röhren von konstantem Lumen, wie diejenigen der Leiche. Vielmehr verändert der Einfluß einer in letzter Linie wieder nervösen Instanz das Lumen insbesondere der feinen Arteriolen beständig. Ob also nicht, selbst bei unternormalem Lumen der Gefäße, der Schaden wenigstens teilweise durch vasomotorisch bedingte erhöhte Schnelligkeit des Blutzufflusses ausgeglichen wird, bleibt eine offene Frage. Lassen doch die von Mosso, Burckhardt, in letzter Zeit besonders von Brodmann und Berger, in einem bescheidenen Beitrag auch vom Referenten untersuchten Pulsationen des Schädelinhalts nie die starken „Undulationen“ vasomotorischen Ursprungs vermissen. Von besonderem Interesse ist hier ein Befund Bergers, der nachgewiesen hat, daß bei einem Patienten mit zwei Schädeldefekten die vasomotorischen Wellen an den beiden nicht synchron auftreten, sondern in einem vermutlichen Zusammenhang mit einer besonderen funktionellen Beanspruchung der einzelnen Cortexpartien. Für unsere Frage kommen hier auch die oben zitierten Experimente Anjels in Betracht, wonach die Vasomotoren-erregung bei Neurasthenikern länger andauert, als bei Normalen. Vielleicht liegt darin eine Kompensationseinrichtung zum Ausgleich einer Unterentwicklung der Arteriolen in ihrer Weite. Freilich beziehen sich die Anjelschen Versuche auf Gefäßprovinzen der Peripherie, nicht des Gehirns; Übertragung der Resultate auf diese darf nur mit größter Reserve geschehen.

Aktuell wird die Frage nach der quantitativen Blutversorgung des Gehirns, wenn wir Veranlassung haben, bei einem Patienten sklerotische Veränderungen der Arterien zu vermuten. Solange in solchen Fällen keine gröberen Störungen der Gehirntätigkeit nachzuweisen sind, wohl aber funktionelle Unzulänglichkeiten, die klinisch in den Rahmen einer Neurasthenie sich fügen, haben wir nicht das Recht, von einer Hirnarteriosklerose zu reden, sondern tun gut daran, den Fall als Neurasthenie eines Arteriosklerotikers im Auge zu behalten. Denn auch hier gilt die Erfahrung, daß arteriosklerotische Veränderungen in einer bestimmten Gefäßprovinz, z. B. am Arm, nicht gleiche Veränderungen in einer anderen, z. B. im Gehirn, zu involvieren braucht.

Die Frage, ob „Anämien“ in der Genese der Neurasthenie die präponderante Rolle spielen, die ihnen vielfach noch zugeschrieben wird, hat Dubois auf Grund von Blutkörperchenzählung und Hämoglobinbestimmungen verneint. Die Veranlassung, Blutarmut zu diagnostizieren, wird offenbar oft in der blassen Gesichtsfarbe, die bei Neurasthenikern vorkommen kann, gesucht. Besonders Sexualneurastheniker zeigen dies Symptom nicht selten. Gött hat an einigen solchen Fällen nachgewiesen, daß dieselben keineswegs unternormale Erythrocyten- und Hämoglobinzahlen aufwiesen. Dagegen fiel ihm eine Disproportion dieser beiden Werte auf, indem der Hämoglobingehalt bedeutend höher war, als die Erythrocytenzahl es hätte vermuten lassen. Er führt das Phänomen auf ungleiche Zusammensetzung der untersuchten Blutstropfen zurück, die ihrerseits durch abnorm labile Vasomotorenreaktion während der Blutentnahme zur Untersuchung zu erklären wäre.

Von den Noxen, die das Blut dem Nervensystem zuführen kann und deren deletäre Wirkung auf das letztere je nach der Kombination der übrigen Tonuskomponenten mehr oder weniger deutlich sich zeigen, sind in erster Linie die exogenen Gifte zu nennen. Es ist bekanntlich geradezu ein Stigma der Neurasthenie, daß die Patienten „keinen Alkohol ertragen“ und daß das Rauchen ihnen schlecht bekommt, selbst wenn sie früher weder Alkohol- noch Tabakabstinenten gewesen sind. Über Neurasthenie nach Vergiftung mit Gasen berichtet Snoy, der Berufsfeuerwehrlente mit neurasthenischen Symptomen erkrankten sah, nachdem sie Kohlenoxydeinwirkungen ausgesetzt gewesen waren. Durch Einatmung von Xyloldämpfen entstandene Neurasthenie will Rosenblath beobachtet haben.

Große Wichtigkeit in der Genese der Neurasthenie wird von vielen Seiten den Abbauprodukten des Stoffwechsels zugeschrieben. Besonders häufig wird die Nahrung, die den Purinstoffwechsel in besonderem Grade in Anspruch nimmt, schädlicher Einwirkung auf das neurasthenische Nervensystem angeklagt. Eine Verwandtschaft zwischen arthritischer und neuropathischer Disposition gilt in der französischen Literatur schon seit langem als nachgewiesen. Unzweifelhaft beeinflussen das Nervensystem vieler Individuen in ungünstigem Maße chemische Stoffe, die nach Obstipation entstehen und die man in Ermangelung genauerer Kenntnis vielfach als Darmtoxine bezeichnet. Kopfschmerz, Druck „hinter den Augen“, objektiv nachweisbare passagere Akkomodationsstörungen u. dgl. sind die Äußerungen, die man auf solche Einwirkung zurückführt. Lange Zeit hat die Glénardsche Enteroptose als eine Hauptursache der Neurasthenie gegolten. In ihrer Exklusivität ist diese Hypothese, wonach Atonie des Magendarmkanals und folgerichtige Darm-„vergiftung“ des Nervensystems das primum nocens der Neurasthenie sei, heute natürlich nicht mehr haltbar. Es heißt aber das Kind mit dem Bade ausschütten, wenn man jeglichen Anteil der durch Atonie entstandenen Stoffwechselstörung an der Ätiologie der Neurasthenie verkennen will.

Schließlich seien die Gifte der inneren Sekretion namhaft gemacht, über deren Anteil an den feinen Schädigungen des asthenischen Nervensystems wir freilich noch wenig Verwertbares wissen. Deshalb mag genügen, daran zu erinnern, daß man den Ausscheidungen der Thyreoidea, Parathyreoidea, der Nebennieren, der chromaffinen Substanz überhaupt weitgehende Affinitäten zum Nervensystem teils nachgewiesen, teils vermutungsweise zugeschrieben hat. Ein besonderes Interesse verlangen in dieser Beziehung die Hypothesen von Jastrowitz und Löwenthal über die innere Sekretion der Genitaldrüsen. Ersterer nennt Stoffe, die aus den Keimdrüsen stammen und im Blute kreisen sollen, erogene, letzterer Autor, in engerer Einkreisung, libidogene Körper. Löwenthal macht auch auf die wahrscheinliche Korrelation zwischen solchen Stoffen und der Thyreoideafunktion aufmerksam. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Hypothesen manche Erscheinungen der Sexualneurasthenie erklären können. Es sei nur an die Exacerbation neurasthenischer

Zustände zur Zeit der Menses bei Frauen und gewisse periodische Schwankungen des Befindens bei sexualabstinenten Neurasthenikern erinnert.

In einer relativen Wehrlosigkeit der Neurone gegen schädigende Reize auch anderer als psychischer Provenienz sehe ich ein Charakteristikum der Neurasthenie, ein Stigma, das dem psychischen Stigma koordiniert ist. Beiden Kategorien der Neurasthenieäußerung ist gemeinsam ihre Rückführbarkeit auf dieselbe Art physiopathologischer Tonusveränderung von Neuronen.

Dabei verhehle ich mir die Schwierigkeit nicht, im einzelnen Falle die Größenordnung der beiden Grundphänomene der Neurasthenie zu erkennen. Wir können von ihr nur das eine in jedem einzelnen Falle behaupten, daß sie nicht eine konstante ist. Denn psychische und außerpsychische Komponente der Tonusstörung im ganzen Nervensystem bilden zu einem wesentlichen Teil einen *circulus vitiosus*. Wenn der Neurastheniker aus psychischen Gründen Dyspeptiker wird — kürzlich sind solche Fälle aus der Heidelberger Klinik für innere Medizin publiziert worden, — so leidet die Chemie der Ernährung seines ganzen Organismus, so auch des Nervensystems, dieses aber wird entsprechend der Anomalie der chemotonischen Komponente in seiner Erregbarkeit geschädigt, auch in den Teilen, die der Innervation der Digestivdrüsen und -Muskeln vorstehen usf. Der Hauptgrund der Schwierigkeit der Feststellung dieser Größenordnung liegt darin, daß bei der herabgesetzten Reizschwelle in den peripheren und zentralen Neuronen viele Reize im neurasthenischen Nervensystem höher zentralwärts geleitet werden, als unter normalen Verhältnissen, in denen sie unbewußt bleiben. Eine weitere, ebenfalls wichtige Schwierigkeit liegt darin, daß sich die in höhere Bewußtseinsstufen eingedrungenen Organempfindungen dort assoziativ verankern können, so daß ihre Erinnerung von anderen Sphären des Nervensystems aus kann wachgerufen werden, als nur von den entsprechenden Organen aus. Es kann aber zufolge assoziativer Verknüpfung mit Sinnesempfindungen nicht nur die Erinnerung an Organempfindungen, sondern auch die Tätigkeit der betreffenden Organe angeregt werden. Die neuen Versuche von Pawlow, die Dressurexperimente von Kalischer, der Versuch Bogens mit einem Magenfistelkind weisen darauf hin, wie eminent wichtig die von Bickel sog. bedingten Reflexe für die funktionellen Störungen des Nervensystems werden können. Bickel versteht unter unbedingtem Reflex den nervösen Mechanismus, der in Funktion tritt, wenn z. B. bei einem Hund die Speicheldrüsen sezernieren, wenn bestimmte Reize die Mundschleimhaut treffen. Ein bedingter Reflex dagegen tritt in Aktion, wenn man einen unbedingten häufig wiederholt und gleichzeitig mit der Reaktion auslösenden Reizung einen anderen Reiz (*Olfactorius*, *Opticus*, *Acusticus*, Hautreize usf.) einwirken und später nur diesen zweiten Reiz, ohne Mitwirkung des primären (adäquaten) fortwirken läßt.

Für unsere Betrachtung besonders interessant ist der Nachweis, daß der Reiz, der einen bedingten Reflex auslösen kann, nicht notwendigerweise bewußt geworden zu sein braucht.

II.

Im vorigen Abschnitt ist versucht worden, eine Auffassung der Neurasthenie als einer Krankheitsentität darzulegen. Danach wäre ihre physiopathologische Grundlage eine Störung einer oder mehrerer oder aller Komponenten der Erregbarkeit der Nervenzellen. Diese Störungen sind der Ausdruck eines abnormen Tonus der Neurone. Die Ursachen der chronischen Abweichung vom optimalen Tonus können zum Teil in der Struktur der Neurone präformiert sein (Disposition), sie müssen aber immer, selbst im Falle der konstitutionellen Neurasthenie, auch aus der Nachwirkung von Reizen entstehen, die nach Quantität, Qualität, Dauer und Kombination tonusschädigend gewirkt haben. Die Tonusanomalie ist bei der Neurasthenie in allen Neuronen anzunehmen, aber nicht in allen gleich stark ausgeprägt, nach ihrer Präponderanz in einzelnen Neuronprovinzen unterscheiden sich die klinischen Unterarten der Krankheit. Diesen allen gemeinsam aber ist eine Schädigung des Tonus der höchstdifferenzierten Neurone, deren Funktion das psychische Geschehen involviert. Die neurasthenische Anomalie der Psyche betrifft die ober- und die unterbewußten Sphären, erstere durch übernormal ausgedehnte Depression der logisch- und affektiv-kritischen Fähigkeiten, letztere durch Begünstigung der Bildung gefühlsbetonter Komplexe von relativer Tenazität.

Aus dieser Auffassung ergeben sich für die Diagnostik einige Gesichtspunkte, die im folgenden besprochen werden sollen. Dabei sei zunächst die praktische Frage berücksichtigt: Welche klinischen Befunde berechtigen uns zu einer Diagnose im obigen Sinne? Sodann mögen einige Vorschläge für einen Ausbau der Semiotik der Neurasthenie der Kritik der Leser vorgelegt werden.

Das Paradoxon, daß jede Diagnose das größte Hindernis sei, den einzelnen Fall richtig zu erfassen — weil sie, wie jede Abstraktion eine Vergewaltigung der Wahrheit ist —, dieses Paradoxon hat nirgends mehr Berechtigung, als wenn es uns vor der voreiligen Diagnose der Neurasthenie warnt. Es ist unnötig aufzuzählen, was alles mit dieser Etikette versehen wird und nachher sich als etwas ganz anderes entpuppt. Wichtiger ist, den Gründen solcher Irrtümer nachzugehen. Sie können zunächst in der Unzulänglichkeit der Untersuchung liegen. In vielen Fällen läd die Menge der subjektiven Beschwerden des Patienten schon zu seiner gründlichen Durchuntersuchung ein. Aber auch wenn dies nicht der Fall ist, dürfen wir kein der Untersuchung zugängliches Organ und keine beurteilbare Funktion zu untersuchen vergessen. Wohl ist es nicht notwendig, in jedem Fall den ganzen Körper zu explorieren und in alle zugänglichen Schächte der Seele zu steigen — es wäre da, wo es unnötig ist, oft ein Kunstfehler und überdies auch

zeitökonomisch unmöglich. Aber die Unterlassung irgend einer Komplettierung des Krankenexamens ist nur dann gerechtfertigt, wenn sie bewußt und überlegt geschieht. Denn die Neurasthenie ist fast nur per exclusionem zu diagnostizieren.

Aber die Ausschließung muß eine vollständige sein, denn die Neurasthenie kann das Vorläuferstadium und kann Begleiterin einer organischen Erkrankung, sei es des Nervensystems, sei es anderer Organe sein. Aus dem ersten Grunde ist es auch notwendig, die Diagnose einer länger dauernden Neurasthenie immer wieder zu revidieren durch Nachuntersuchung des Patienten auf eventuelle Zeichen, die den Rahmen der gestellten Diagnose überschreiten. Es ist Sache der psychotherapeutischen Geschicklichkeit, diese wiederholten Revisionen nicht beängstigend und vertrauenraubend, sondern beruhigend wirken zu lassen.

Die Differentialdiagnose der Neurasthenie gegen Vorläuferstadien organischer Krankheiten ist am schwierigsten, wenn vager Verdacht auf beginnende progressive Paralyse oder auf einen an „stummer“ Hirnstelle wachsenden Hirntumor sich meldet.

Bei Fehlen der Pupillenstarre und der anderen klinischen Zeichen der progressiven Paralyse waren wir bislang nur auf die Feinheiten der psychischen Untersuchung angewiesen, deren Aufzählung die Autoren gewöhnlich mit dem Geständnis schließen müssen, daß trotz alledem in gewissen Fällen der Entscheid eine Zeitlang nicht mit Sicherheit zu treffen sei. Hoffnungen, die in dieser Beziehung auf das Assoziationsexperiment (s. u.) gesetzt worden sind, müssen nach meinen Erfahrungen fallen gelassen werden. Diese Untersuchung fördert bei zweifellos Paralytischen in Frühstadien Resultate zutage, die m. E. nichts Pathognomonisches erkennen lassen. Gewarnt werden muß auch vor dem Kriterium der subjektiven Stellungnahme des Patienten zu seiner Krankheit. Es gibt viele Paralytiker, die weit davon entfernt sind, im Vorstadium ihrer Krankheit ihren Zustand mit der Gleichgültigkeit oder gar der Euphorie zu tragen, die ihre spätere psychische Verfassung charakterisiert.

Günstige Aussichten für die Präzision der Differentialdiagnose Neurasthenie oder progressive Paralyse eröffnen die modernen Nachweise der ehemaligenluetischen Infektion. Inwieweit die Wassermannsche Reaktion in dieser Beziehung eindeutige Resultate ergibt, bleibt abzuwarten. Falls sie die Frage scharf entscheidet, ob ein Individuum je einmal mit Spirochäten infiziert worden ist, so beantwortet sie damit freilich die uns hier interessierende Spezialfrage nicht. Denn es gibt genug Neurastheniker, von denen wir wissen, daß sie luetisch gewesen sind, und wenn uns ein solcher Fall vor das Problem stellt, ob sein Zustand eine beginnende Paralyse sei, hilft die biologische Bestätigung der Infektion nichts. Mehr können wir von der neuen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis erwarten. Es scheint doch bei der schon stattlichen Kasuistik recht wahrscheinlich, daß das Auftreten der Globulinvermehrung (Phase I-Reaktion) und einer Pleocytose ein Zeichen einer organischen Anomalie im Nervensystem eines einmal luetisch infiziert Gewesenen bedeutet. Freilich warnen gerade die

Untersucher mit der größten Erfahrung vor einer voreiligen Einschätzung der Entscheidungskraft dieser Untersuchungsmethoden. — Über auf Grund der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis und der Wassermannschen Reaktion konstatierte Fälle von Hirnlues, die wegen negativer Anamnese mit Neurasthenie verwechselt und nach entsprechender Behandlung prompt geheilt worden waren, ist kürzlich von Marbé berichtet worden.

Für die Entscheidung, ob Neurasthenie oder Hirntumor an stummer Stelle, gilt wenn die klassischen Symptome eines raumbeschränkenden Herdes noch fehlen, immer noch nur die allgemeine Regel, daß man immer wieder nach den Symptomen suchen soll, die auf den Hirntumor hindeuten. Diese Sachlage ist nicht verändert durch die Einführung der neuen Exploration des Schädels durch die Hirnpunktion. Denn einstweilen entschließen wir uns zu dieser Maßnahme nur zur Sicherung der Lokal- und Artdiagnose eines im übrigen jedoch schon mit guten Gründen vermuteten Tumors.

Die Neurasthenie als Begleiterscheinung ist besonders häufig neben Arteriosklerose zu beobachten, vielleicht deshalb, weil die gleiche Noxe Gefäße und Nervensystem zugleich im Laufe der Zeit schädigt. Lokalisiert sich die Gefäßerkrankung im Gehirn in isolierter Ausprägung, so ist die Diagnose nicht leicht zu stellen. Blutdruckmessungen am Arm oder am Finger geben in solchen Fällen Resultate von nur relativem Wert. Haben wir dagegen Anhaltspunkte für die Diagnose einer Arteriosklerose bei einem Neurastheniker, so entspricht es der üblichen Ausdrucksweise, den Zustand nach der organischen Erkrankung zu benennen. Dies ist indes nur dann zu rechtfertigen, wenn das funktionelle Übel darüber nicht vergessen wird, zumal da es in solchen Fällen wohl meistens das ältere ist.

Orschansky hat eine „Pseudoarteriosklerose“ beschrieben, einen Zustand, bei dem Rigidität der Arteria brachialis und radialis eine echte Arteriosklerose vortäuscht. Denn diese Starrheit des Arterienrohres ändere sich nach der Lage des Armes, verschwinde zuweilen bei vertikal erhobenem Arm, nehme zu bei gesenktem, sie sei meist auf einer Körperhälfte deutlicher als auf der anderen. Dabei ergebe die Tonometrie herabgesetzte Werte, besonders auf der Seite, wo die Rigidität erscheine. Solche Befunde erhob der Autor bei konstitutioneller Neurasthenie, nicht aber bei erworbener.

Die psychische Untersuchung im Verdachte der Neurasthenie stehender Patienten ergibt das Material zur Differentialdiagnose gegenüber der Dementia praecox, Hysterie und den andern Nachbargebieten. Gegen die ausgeprägten Formen der zwei ersteren Krankheiten ist die Grenze gezogen mit der Feststellung der gröberen Diaschisisphänomene, die ja freilich zum Teil schon bei der „körperlichen“ Untersuchung zutage treten: Lähmungen, Contracturen und Konvulsionen auf motorischem, fixierte Anästhesien auf sensoriellem Gebiet gehören nicht zu dem Bilde der Neurasthenie. Gegen alle andern Psychoneurosen, die zwei genannten insbesondere, grenzt sich die Neurasthenie ab durch den

Befund bei der Erforschung des Unterbewußtseins. Finden sich dabei Komplexe von mehr oder weniger totaler Unzugänglichkeit für die Logik des Oberbewußtseins, so handelt es sich um eine der schwereren Formen; zeigen die Komplexe Äußerungen, die der eigenen Logik des Patienten sich beständig als Unbegreiflichkeiten aufzwingen, so dürfte darin das Kriterium der Angst- und Zwangsneurosen liegen. Die neurasthenischen Komplexe dagegen sind in der Großzahl bei geeigneter Behandlung einer logischen Beeinflussung zugänglich. Der Übergang zu den schwereren Formen ist ein fließender. Täuschungen ist man hier besonders ausgesetzt in den ungemein häufigen Fällen von Remissionen einer *Dementia praecox*, besonders wenn diese selbst in ihren Exacerbationen nicht sehr ausgeprägt ist. Soweit meine Erfahrung hierin reicht, sind aber solche Fälle durch das Assoziationsexperiment zu entlarven, von dem, um Wiederholungen zu vermeiden, am Ende dieses Abschnittes die Rede sein soll.

Neben den Überlegungen, die durch Ausschließung die Feststellung einer Neurasthenie erlauben, haben wir auf einige positive Zeichen zu achten, die von Zeit zu Zeit als Stigmata der Krankheit bezeichnet werden. Der Ausdruck verspricht zu viel, indem diese Symptome nicht den Wert charakteristischer Zeichen beanspruchen dürfen. Ihr Fehlen beweist wenig gegen die Annahme einer Neurasthenie, ihr Vorhandensein unterstützt nur die *per exclusionem* gestellte Diagnose. Nie dürften wir so weit gehen, aus ihrem Vorhandensein allein die Neurasthenie zu diagnostizieren.

Solche Zeichen sind nachzuweisen in der Funktion von Endorganen und in gewissen Erscheinungen des „Allgemeinbefindens“. Zur ersteren Kategorie gehören zunächst solche, bei denen die Muskeln das Ausdrucksorgan der Tonusstörung der kranken Neurone darstellen. Hier ist in erster Linie das Rosenbachsche Phänomen zu nennen. Fordert man einen Neurastheniker auf, aufrecht, mit zusammengestellten Füßen und geschlossenen Augen zu stehen, so stellt sich in der Mehrzahl der Fälle ein Flattern der Augenlider ein; Patient ist nicht imstande, die Augen ruhig geschlossen zu halten. Es ist schwer zu sagen, wäre aber eines genaueren Studiums wert, worin diese Störung ihren letzten Grund hat. Ist es eine Dissoziation der Synergie des *Levator palpebrae* und des vom Sympathikus innervierten Müllerschen Muskels, deren gleichzeitige Entspannung dem *Orbicularis oculi* den Lidschluß normalerweise ermöglichen? Ist der Abfluß nervöser Energie aus den motorischen Neuronen des betreffenden Aktes für den *Orbicularis oculi* in den Muskel ein beständig um die Schwelle oscillierender? Ist der Zufluß von höheren Instanzen zu den Kernen der in Frage kommenden motorischen Nerven ein regelwidrig unterbrochener?

Ein anderes Phänomen an den Augen, das bei Neurasthenikern sehr häufig zu sehen ist, besteht in der chronischen leichten Divergenz der *Bulbi*, die Möbius als Zeichen der Basedowschen Krankheit beschrieben hat. Es dürfte aber ein typisches Erschöpfungssymptom sein; sehen wir es doch auch beim gesunden Menschen mit ziemlicher Regel-

mäßigkeit nach akuter Erschöpfung, bei Soldaten nach überanstrengenden Märschen, bei Bergsteigern nach Parforcetouren, bei vielen Individuen, wenn sie gegen den Schlaf ankämpfen. Es ist für den geübten Blick sofort zu erkennen. Von einem echten Auswärtsschielen unterscheidet es sich durch die erhalten gebliebene Möglichkeit zu konvergieren. Freilich ermüdet diese Anstrengung schnell, so daß der Patient nur schwer längere Zeit einen nahen Punkt fixieren kann. Dieses Phänomen dürfte mit ein Grund sein, weshalb viele Neurastheniker nicht oder nur ganz beschränkte Zeit lesen können; wahrscheinlich aber nicht der einzige, da vorübergehende akkommodative Störungen bei Neurasthenie, beispielsweise nach Obstipation, nicht selten beobachtet werden.

Ein Phänomen seitens der Skelettmuskeln, das Neurastheniker nicht selten aufweisen, sind fibrilläre Contractionen einzelner Muskelbündel. Besonders oft sind die Gesichtsmuskeln der Sitz dieser Erscheinungen. An denjenigen der Extremitäten und des Rumpfes können diese irregulären Contractionen bis zum sogenannten Muskelwogen sich steigern. Von den ominösen fibrillären Muskelzuckungen der beginnenden Amyotrophien unterscheiden sich diese Myokymien durch die Unregelmäßigkeit ihrer Verteilung, durch Inkonstanz, durch die elektrischen Erregungsverhältnisse und durch das Fehlen der begleitenden oder nachfolgenden Atrophien.

Auf Muskeln des Halses (Sternocleidomastoideus und die Ansätze der kurzen Muskeln am Occiput) als den Sitz von Myalgien haben Rosenbach und neuerdings Peritz aufmerksam gemacht. Diese Autoren führen einen Teil der „Kopfdruck“-erscheinungen der Neurastheniker auf solche im Muskel lokalisierte Störungen zurück.

Das Gefäßsystem als Ausdrucksorgan neurasthenischer Störungen ist von jeher der Gegenstand lebhaften Interesses gewesen. Es möge hier nur noch auf ein wenig hervorgehobenes Zeichen neurasthenischer Veranlagung in der besonderen Reizbarkeit der Arteriolen der Conjunctivae hingewiesen werden, die sich nach gestörter Nachtruhe oder nach Aufenthalt im Tabakrauch in heftigem Augenbrennen äußert. Im Gegensatz zu entzündlich bedingten Augenschmerzen verschwinden diese schnell, sobald das *primum nocens* wieder ausgeglichen oder aufgehoben ist.

Ein noch sehr unabgeklärtes Kapitel bilden die Puls- und Herzphänomene der Neurasthenie, so daß es richtiger ist, hier bei der jetzigen Kenntnislage nicht nach Stigmen der Krankheit zu suchen. Die Abgrenzung gegen die *Formes frustes* der Basedowschen Krankheit, wenn es sich um konstante Tachykardien handelt, die pathognomonische Bewertung beständiger Bradykardien und vor allem die Einschätzung der Arythmien, bei denen man glaubt, organische Erkrankungen des Herzmuskels ausschließen zu müssen (Extrasystolen, „Ordnung in der Unordnung“) — dies alles sind Fragen, die zurzeit so sehr im Flusse sind, daß ihre Besprechung über den Rahmen dieses Essays hinausreichen würde. Als bezeichnend für neurasthenische Herzstörung dürften immerhin zwei Punkte gelten: die Häufigkeit der Kombination, herz-

funktionellen Störungen mit sexuellen Anomalien, auf die Löwenfeld besonders aufmerksam gemacht hat, und zweitens ihre Abhängigkeit von psychischen Vorgängen, die von intelligenten Patienten selbst konstatiert werden kann.*)

Auch bei den Drüsen als Endorganen sucht man vergeblich nach Stigmen der neurasthenischen Tonusstörung. Es sei nur an die Verschiedenheiten der chemischen Störungen bei der nervösen Dyspepsie erinnert.

Störungen des Allgemeinbefindens, die bei der Neurasthenie so häufig vorkommen, daß sie in die Kategorie der charakteristischen positiven Zeichen gerechnet werden dürfen, sind die allerdings nicht leicht einwandfrei zu kontrollierenden Beeinflußbarkeiten durch bestimmte Reize. Zunächst gehört hierher die oben zitierte Intoleranz der Neurastheniker gegen leichte Gifte, gegen den Alkohol, gegen Nikotin in kleinen Dosen, gegen Gasbeimengungen in die Atmungsluft, wie sie etwa in altmodischen Häusern zustande kommen, wenn zu Hause geplättet, oder in modernen Wohnungen, wenn die Zentralheizung angelassen wird, die Empfindlichkeit gegen leichte Temperaturerhöhung im Schlafzimmer, oder etwa gegen schnelle Barometerstürze, die nördlich der Alpen den Föhn zu begleiten pflegen. Gewiß ist auch bei all diesen Erscheinungen eine psychische Quote nicht zu verkennen; aber mit ihr ist nicht die befriedigende Erklärung all der Konsequenzen dieser Einwirkungen gegeben; es bleibt ein Rest von wohl in letzter Linie chemotonisch bedingter Störung der Neurone. Das deutlichste Zeichen der Neurasthenie in der Gruppe der Allgemeinerscheinungen dürfte die Empfindlichkeit gegen Schlafdefizite sein. Es gibt wohl keinen Neurastheniker, der nicht, nachdem er einige Zeit am Schlaf Abbruch erlitten hat, eine deutliche Exacerbation seines Zustandes aufweisen würde. Freilich dürfen wir auch hier den individuellen Maßstab nicht gegen einen verallgemeinernden vertauschen. Es gibt auch Neurastheniker, die mit relativ wenig Schlaf auskommen. Aber eine Beeinträchtigung

*) Es sei gestattet, ein frappantes Beispiel hierfür kurz zu skizzieren: Ein 22jähriger Neurastheniker, der durch die bisherigen, zum Teil irrümlichen, zum Teil pessimistischen Beurteilungen seines Zustandes bis zur vollständigen Arbeitsunfähigkeit und zur beinahe gänzlich reduzierten Bewegungsunfähigkeit gelangt war, klagte u. a. hauptsächlich über ein enormes Herzklopfen bei geringen Anstrengungen. Er zählte bis zu 160—180 Pulsschlägen, mit starken Unregelmäßigkeiten, wenn er nur einige Treppentritte hinaufsteige. Nach Feststellung der Diagnose und nachdem klar geworden war, daß in dem intelligenten jungen Mann eine Menge unbenutzter psychischer Spannungen bereit lagen, wurde mit psychotherapeutischer Behandlung begonnen und im Verlauf derselben ihm die Aufgabe gestellt, einen 160 m hohen Punkt auf einem bequemen Spazierweg zu erreichen und während dieser Zeit mir einen Apparat zu einer optischen Untersuchung, für die ich sein Interesse geweckt hatte, auszudenken. Erst wenn er oben angelangt sei, dürfe er seinen Puls zählen. Er befolgte das Geheiß und zählte an dem Zielpunkt zu seiner Überraschung 92 Pulse. Durch das Gelingen dieser „Abklemmung“ des psychischen Einflusses war die erste Bresche gelegt in das Gefüge der neurasthenischen Herzbeschwerden. Der Patient ist im Laufe der Zeit wieder zur Arbeitsfähigkeit gelangt.

dieses Quantum erträgt das neurasthenische Nervensystem nicht, ohne sofort zu reagieren. Andererseits gibt es auch eine glückliche Kategorie von Neurasthenikern die mit einigen Stunden Schlafes über das gewohnte Quantum hinaus sich längere Zeit dauernde Erleichterung verschaffen können. Ein beachtenswertes Kriterium scheint mir auch das Erwachen des Neurasthenikers zu sein, wenn wir darunter den Übergang verstehen aus der Bewußtlosigkeit des Schlafes auf die tägliche Kulmination der Funktionsfähigkeit des Gehirnes. Beim Gesunden vollzieht er sich in einer mehr oder weniger steilen Kurve.*) Er beobachtet gewöhnlich, daß er in den Morgenstunden — nicht sofort nach dem Schlaf — für geistige Tätigkeit rezeptiver wie produktiver Art am besten befähigt ist. Von Neurasthenikern hört man dagegen mit Regelmäßigkeit die Klage, daß für sie der Tag erst nachmittags beginnt: da seien sie leistungsfähig und bleiben es bis tief in den Abend hinein. Bis dahin aber fühlt der Patient sich mehr oder weniger gehemmt, ähnlich wie der noch nicht gänzlich Erwachte.

Die klinische Diagnose der Neurasthenie, für welche soeben einige hauptsächlichliche Gesichtspunkte hervorgehoben worden sind, hat insofern etwas Unbefriedigendes, als sie einer scharfen Charakterisierung der Krankheit nicht gerecht wird. Es sei deshalb versucht, einige Fragestellungen zu formulieren, die etwa einer künftigen experimentell-psychologischen Diagnostik der Neurose dienlich sein könnten.

Wenn die Neurasthenie eine Tonusstörung der Nerven Elemente ist und der Tonus sich äußert durch die Reizfolgen, so muß der Ausgangspunkt für dergleichen Untersuchungen derselbe sein wie bei jeder experimentellen Untersuchung nach der Methode der Reizverwertung. Wir haben dann in den Gleichungen mit vielen Unbekannten wenigstens eine bekannte und unter Kontrolle variable Größe: den Reiz. Freilich ist auch diese nur dann nach Qualität, Größe und Dauer abstufbar, wenn wir sinnesphysiologische Reize, nicht mehr oder doch nicht mehr in demselben Grade, wenn wir höhere psychische Reize anwenden.

Zu solchen Untersuchungen laden die Ergebnisse der Sinnesphysiologie da ein, wo der Reiz eben meßbar ist. Dazu würden die olfaktometrischen Befunde, die wir besonders Zwaardemaker verdanken, deswegen weniger geeignet sein, weil der Geruchssinn schon normalerweise eine besondere Ermüdungstendenz zeigt. Dagegen darf man von Studien über den Gesichtssinn positive Resultate erwarten. Es sei nur an die Försterschen Ergebnisse der photometrischen Prüfung des Lichtsinns und an die mit den gleichen Autorennamen verknüpften Resultate über das Ermüdungsgesichtsfeld erinnert. Indes ist bei diesen Untersuchungen die Objektivität dadurch beeinträchtigt, daß wir auf die Angaben des zu Untersuchenden angewiesen sind. Dieser Übelstand wird umgangen, wenn die Antwort auf den Lichtreiz von niederen In-

*) Schwer affektbeladene aktuelle Erlebnisse pflegen z. B. nicht sofort nach dem Aufhören des Schlafes einem einzufallen, sondern erst nach einigen Sekunden oder Minuten. Mörike hat diese psychologische Beobachtung in einem seiner schönsten Gedichte „Das verlassene Mägdelein“ poetisch verwertet.

stanzen abgegeben wird. Schlesinger hat solche Versuche gemacht und ist zu bemerkenswerten Resultaten gelangt. Er hat einen Pupillenprüfungsapparat gebaut, der erlaubt, eine bestimmte Lichtmenge, die eben die Schwelle der Reflexauslösung überschreitet, in einem bestimmten Einfallswinkel eine bestimmte Zeit lang auf ein Auge einwirken zu lassen und diesen Reiz in bestimmter Zeitfolge zu wiederholen. Dabei fand er, daß die Pupillen der Normalen auf gleichen, eben überschwelligen Reiz lange Zeit mit gleicher Contraction des Sphincter iridis antworten, während *ceteris paribus* diejenigen der Neurastheniker schon nach einigen Wiederholungen aufhören zu reagieren. Es ist nicht anzunehmen, daß wesentliche Fehlerquellen von anderen pupillenverengernden Ursachen her nicht ausgeschaltet werden könnten.

Aus der Sinnesphysiologie des Gehöres sind mir bisher keine Experimente bekannt, die sich zu einer Anwendung für unsere Fragestellung eignen würden. Die Schwierigkeit liegt hier in der Dosierung des Reizes.

Dagegen mag bei dieser Gelegenheit betont werden, daß die Häufigkeit der mit einem schlechten Namen als Gesellschafts-Taubheit bezeichneten Gehörsanomalie bei Neurasthenikern so häufig vorzukommen scheint, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen diesem Symptom und der Krankheit nicht unwahrscheinlich ist. Das Phänomen besteht darin, daß Menschen, deren Gehör an und für sich nicht sehr scharf ist, — die Otologen sind genötigt, in solchen Fällen meistens eine beginnende Otosklerose anzunehmen — einem Gespräch nicht folgen können, wenn mehrere Menschen zugleich reden, oder wenn dasselbe in einem rollenden Wagen, in der Eisenbahn oder sonstwo stattfindet, wo mit dem gesprochenen Worte viele andere Geräusche konkurrieren.

Es ist unwahrscheinlich, daß es sich dabei lediglich um eine periphere Affektion handle, vielmehr dürfte eine Kombination einer solchen mit zentraler Ermüdung im Spiele sein, bei der die Tenazität der Aufmerksamkeit gegenüber ihrer Vigilität (Ziehen) in dem Mißverhältnis steht, das wir auch sonst bei Neurasthenikern finden. Beweis dafür scheint mir besonders auch die Tatsache, daß dieses Phänomen sehr starken Schwankungen unterworfen ist, zuzeiten vollständig verschwindet, zuzeiten besonders allgemein nervöser Depravation sich wieder einstellt.

Statt der adäquaten Sinnesreize können auch andere experimenti causa angewendet werden. Die schon von Arndt aufgegriffene Fragestellung, ob der nervös Erschöpfte andere Erregungsverhältnisse an den elektrisch gereizten Nerven aufweise, als der Normale, ist neuerdings von Löwenthal zum Ausgangspunkt von Untersuchungen mit dem unterbrochenen Strom gewählt worden. Er stellt fest, daß die Minimalempfindung für faradocutane Reizung mit einer Erbschen Elektrode von der minimalen Schmerzempfindung *ceteris paribus* durch ein Intervall getrennt ist, für das die Zahlen des Induktionsschlittens einen Maßstab abgeben. Dieses faradische Intervall stelle bei Gesunden annähernd eine Konstante dar, bei gewissen Formen der Neurasthenie aber sei es bedeutend kleiner. Versuche mit galvanischer Reizung der Nerven dürften mit einer besonderen Schwierigkeit insofern rechnen müssen, als kleine Abstufungen der Erregbarkeit der Nerven in viel geringeren Amplituden schwanken, als schon in der Norm beim gleichen Individuum der Widerstand der Epidermis variiert, durch die hindurch

der Strom geschickt werden soll. Vollends ist dies zu berücksichtigen, seit wir wissen, daß die Leitfähigkeit der Haut, freilich nicht an allen Stellen der Körperoberfläche gleich, abhängig ist von psychischen Einflüssen.

Eine experimentelle Variation des Mechanotonus der peripheren Nerven läßt sich denken, indem man solche Zweige, die relativ geringe Weichteilbedeckung und eine harte Unterlage haben (ulnaris an der Ellbogenbeuge, supraorbitalis) meßbarem Druck bestimmten Zeiten aussetzt und Zeitpunkt des Beginnes und Dauer der so provozierten Parästhesien bestimmt. Dazu läßt die bekannte Erscheinung ein, daß Neurastheniker schon beim Aufstützen der Hände auf die Hüfte Parästhesien im Ulnaris aufweisen können. Absolute Zahlen werden freilich auch auf diese Weise nicht zu erzielen sein, relative nur durch Vergleich der Resultate am gleichen Individuum zu ungleichen Zeiten.

Unter den Experimenten mit höher psychischem Reiz als Ausgangsenergie sind zunächst die ergographischen Untersuchungen Weygandts zu nennen. Dieser Autor hat konstatiert, daß, wenn Patienten befohlen wird, ergographische Arbeit zu verrichten, Neurasthenische sich zu erkennen geben durch eine typische Kurve, bei der die Ermüdung sich sofort geltend macht. Im Gegensatz hierzu hat jedoch Dubois festgestellt, daß die ergographischen Kurven seiner Patienten alles andere eher als charakteristisch seien. Er führt große Variation in den Kurven der Neurastheniker, wohl mit Recht, auf die Wirkung des jeweiligen Seelenzustandes des Untersuchten zurück. Es ist auch naheliegend, daß Fehlerquellen dieser Experimente, die in den höheren psychischen Instanzen lokalisiert und deshalb nur zu geringem Teil dem Einfluß des Untersuchers zugänglich sind, die größte Reserve bei der Beurteilung der Resultate auferlegen.

Eine experimentelle Studie zur Feststellung der Aufmerksamkeitsverhältnisse des Neurasthenikers müßte meines Erachtens bemerkenswerte Verhältnisse ergeben. Die mangelhafte Konzentrationsfähigkeit der Patienten ist ein Symptom, dessen Häufigkeit dazu auffordert. Die neurasthenische Störung der Aufmerksamkeit zeigt für eine summarische Beobachtung den Charakter der Reizbarkeit und Schwäche, wie jede neurasthenisch veränderte Funktion. Infolgedessen ist von den zwei Komponenten, die Ziehen an der Aufmerksamkeit unterscheidet, die Vigilität beim Neurastheniker, entsprechend der Herabsetzung der Reizschwelle der Neurone, meist erhöht, die Tenazität — die Fähigkeit „bei der Stange zu bleiben“ herabgesetzt. Ein geeignetes Mittel zu einer Prüfung der Aufmerksamkeitstenazität bietet die Bourdonsche Probe, von der man fälschlicherweise verlangt, daß sie einem Auskunft über die Intelligenz des Exploranden geben soll. In einem sinnvollen Text enthalten die Worte eine Anzahl des Buchstabens n. In einem Konglomerat sinnloser Silben ist dieselbe Anzahl des gleichen Buchstabens vorhanden. Der zu Untersuchende hat in beiden Texten alle n anzustreichen. Ist die Tenazität seiner Aufmerksamkeit gut, so kann er sich auch bei dem sinnvollen Text auf die Aufgabe kon-

zentrieren, ohne vom Inhalt abgelenkt zu werden; ist dies nicht der Fall, so wird ein wesentlicher Unterschied zwischen der Anzahl der gefundenen n im sinnlosen Text sich finden. Die Schwierigkeit für den wenig Geübten, Druckfehlerkorrekturen vorzunehmen, beruht auf demselben psychischen Mechanismus.

Sind andere Formen der Affektivität, außer der Aufmerksamkeit, einer experimentellen Untersuchung zugänglich, deren Resultate eventuell der Erkenntnis der neurasthenischen Psychopathologie nützlich sein könnten? Etwelche Perspektive in dieser Richtung eröffnet sich in gewissen Resultaten über das psychogalvanische Phänomen. Dieses bietet uns nämlich ein Mittel, über das Abklingen von Affekten die an eine Erinnerung geknüpft sind, wenigstens ein relatives Urteil uns zu verschaffen.

Während ein Individuum in bestimmter Elektrodenanordnung in einen Stromkreis eingeschlossen ist, der aus zwei Leclanché-Elementen und einem empfindlichen Drehspulengalvanometer besteht, werden ihm gewisse Worte zugerufen. Unter etwa 50 solchen Reizworten seien solche, von denen der Untersucher weiß, daß sie die betreffende gefühlsbetonte Vorstellung des Patienten wachrufen. Jedesmal nachdem dieser solche Worte gehört hat, wird das Galvanometer bedeutend größere Ausschläge aufweisen, als wenn er ihm gleichgültige Worte vernommen hat. Wird nun dieses gleiche Experiment in gleicher Weise öfters, in relativ kurzen Intervallen (von mindestens einem Tag) wiederholt, so werden die Ausschläge auf die kritischen Worte immer kleiner, bis sie sich dem Nullpunkt nähern. Geschieht dies schnell, so ist mit etwelcher Reserve der Schluß gestattet, daß der betreffende Affekt schnell abgeklungen sei, geschieht dies erst in ausgedehnter Zeit, so ist damit die Tenazität des betreffenden affektbeladenen Vorstellungsaggregates erwiesen. Ein traumatischer Hysteriker z. B. zeigte noch nach Monaten große elektive Ausschläge auf immer dieselben kritischen Reizworte. Meine Erfahrungen bei Neurasthenikern in dieser Sache sind noch zu wenig zahlreich, um zu bindenden Schlüssen zu berechtigen.

Bei der großen Bedeutung, die dem Unterbewußtsein bei der Genese und dem Verlauf einer Neurasthenie zukommt, ist es wichtig, die Mittel zu kennen, die uns einen Einblick in diese psychischen Sphären gestatten. Die Freudsche Schule legt das Hauptgewicht auf die Psychoanalyse im allgemeinen und auf die Traumdeutung im besonderen. Zweifellos ist der Traum eine Äußerung des unterbewußten Ichs, und wer immer es ernstlich versucht hat, „psychanalytisch“ vorzugehen, wird zugeben müssen, daß mit dieser Methode eine Menge Daten zu Tage gefördert werden, die ohne sie dem Arzte unbekannt bleiben. Soweit kann man ohne Zögern den Lehren Freuds folgen. Aber wo die Kunst der Interpretation der so gewonnenen Resultate beginnt, erinnern sich denn doch noch die überwiegende Mehrzahl der Neurologen der Tatsache, daß die assoziative Tätigkeit des Unterbewußtseins ihre eigene Logik hat, die sich von der unterscheidet, welche wir im naturwissenschaftlichen Denken anzuwenden für unsere Pflicht halten. Die Reserve

gegen die letzten Konsequenzen der neuen Neurosenlehre läßt sich auf eine einfache Formel reduzieren: sie gründet sich auf die Tatsache, daß es viele Interpretationsmöglichkeiten, aber keine Interpretationssicherheit gibt es für die Resultate der Psychoanalyse.

Erhöhte Aufmerksamkeit verdienen die mannigfachen physiognomischen Äußerungen, durch welche auch unterbewußte Vorgänge sich verraten können. Freilich sind die hier einem guten Beobachter auffallenden Einzelheiten noch nicht in der Weise gesammelt und gesichtet, daß sie als ein diagnostisches Hilfsmittel ausgebeutet werden dürften.

Von Wichtigkeit scheint mir für die Psychopathologie auch der Neurasthenie das Assoziationsexperiment zu sein, wie es in den letzten Jahren von den Schülern Bleulers, besonders von Jung ausgebaut worden ist. Es kommt ihm für unsere Frage eine doppelte Bedeutung zu (ähnlich wie dem psychogalvanischen Experiment): eine heuristische, für die Aufdeckung gefühlsbetonter Vorstellungen und zweitens, was freilich noch mit Reserve gesagt sein soll, eine solche vielleicht zur Gewinnung eines für die Neurasthenie, wenigstens die „cerebrale Form“, charakteristischen Assoziationsbildes. Die Methode ist folgende: Der Untersuchende ruft dem Patienten in gewissen Zeitabschnitten eine Anzahl einzelner Worte, z. B. Tisch, grün, Wasser, spazieren usw. zu und der Patient hat so schnell wie möglich jeweils mit demjenigen Worte zu antworten, das sich ihm auf die Zunge drängt, wenn er das Reizwort vernommen hat. Man notiert sich die Reaktionszeit (d. h. die Zeit, die zwischen Reizwort und Reaktionswort verstreicht) und das Reaktionswort. Am Ende einer solchen Assoziationsreihe von etwa 50—100 Worten angelangt, kann man noch den Reproduktionsversuch anschließen: die Reizworte werden noch einmal gerufen und der Patient hat die Reaktionsworte, deren er sich noch erinnert, noch einmal anzugeben. Jung hat festgestellt, daß das Assoziationsexperiment gewisse „Komplexmerkmale“ aufdeckt. Die wichtigsten darunter sind die verlängerte Reaktionszeit und die mangelhafte Reproduktion. Bei einiger Übung ist man imstande, die meisten Fehlerquellen auszuschalten. Meine eigenen Nachprüfungen (über zirka 250 Fälle zu etwa 100 Einzelversuchen) haben mich von der Richtigkeit dieser Angaben überzeugt. Es ist nicht zu leugnen, daß durch häufige Vornahme des Assoziationsexperimentes unsere Feinhörigkeit für die Dynamik der Äußerungen seelischer Vorgänge in den Nebenmenschen in hohem Grade gewinnt. Dies ist ein subjektiver Vorteil, den kein für Psychologie interessierter Arzt sich entgehen lassen sollte. Der objektive Gewinn wird zunächst in der Aufdeckung von gefühlsbetonten Komplexen bestehen, die auf andere Art eventuell nicht oder mit viel mehr Zeitverlust zu eruieren gewesen wären. Der Einwand, daß jedes Gespräch zum selben Ziele führe, ist meines Erachtens lange nicht für alle Fälle richtig. Man kann ja den Assoziationsversuch als eine gehackte Konversation betrachten. Aber sie hat vor einer gewöhnlichen Wechselrede den unschätzbaren Vorteil, daß sie in kurzer Zeit viel weitere Erinnerungsfelder durchstreift, als der geordnete Gedankengang einer Diskussion. Auch ist dem Antwortenden im Asso-

ziationsversuch die Möglichkeit genommen, „mit Worten die Wahrheit zu verbergen“, denn für die Aufdeckung von affektiven Zuständen sind gerade nicht die gesprochenen Worte der bezeichnende Teil der Reaktion.

Sind nun bei einem zu Untersuchenden, auch bei Wiederholung der gleichen Versuchsreihe unter mehreren Malen eine größere Anzahl gleicher Worte durch enorm lange Reaktionszeiten, eventuell durch totale Fehlreaktion (Ausbleiben einer Reaktion) ausgezeichnet, so scheint mir der Patient nicht ein Neurastheniker, sondern ein an Dementia praecox Leidender zu sein. *) Dieses Zeichen ist deshalb wichtig, weil, wie oben angedeutet, die Zahl derer nicht gering ist, die während länger dauernder Remissionen ihrer Dementia praecox allgemein, auch den Ärzten, als Neurastheniker imponieren.

Die Möglichkeit, ein charakteristisches Assoziationsbild für die cerebrale Neurasthenie zu finden, scheint mir nicht so fernab zu liegen. Soviel ich bis jetzt feststellen konnte, ist es, wie eben gesagt, nicht so sehr ein gehäuftes Vorkommen von langen Reaktionszeiten, was uns beim Neurastheniker auffällt, im Gegenteil, dieselben sind meist von sehr niedrigem Mittelwert, ähnlich wie bei ermüdeten Normalen. Dagegen frappiert das Vorwiegen von klanglichen Assoziationen (Alliterationen, Reime, Gleichheit des Wortstammes). Man erhält den Eindruck, daß das neurasthenische Gehirn sich von einer kurz vorher angetönten klanglichen Erinnerung loszumachen Mühe habe. Diese Abhängigkeit besonders auch von innerlich (beim Schreiben) wahrgenommenen Klangbildern äußert sich übrigens in einem stilistischen Phänomen, das dem Ermüdeten eigen ist und über das Neurasthenische sehr oft spontan klagen: beiden drängten sich, beim Abfassen eines Entwurfes besonders, mit lästiger Beharrlichkeit in kurzen Intervallen immer wieder gleiche, gleichklingende oder von gleichem Stamme entsprungene Worte in die Feder. Wenn das neurasthenische Assoziationsbild ein Charakteristikum besitzt, so ist es diese klangliche Perseveration.

III.

Als Leitsatz für die Überlegungen, welche die Therapie der Neurasthenie zum Gegenstand haben, möge die Ansicht eines Mannes zitiert sein, der unter den jetzt lebenden Ärzten wohl das umfangreichste Material zu diesen Fragen gesammelt haben dürfte. Erb resümiert eine Betrachtung dieses Gegenstandes in der Betonung der Notwendigkeit, „den Kranken alle nur erreichbaren Hilfsmittel für ihre Heilung zugänglich zu machen“.

Die Erfahrung spricht also für Mannigfaltigkeit, nicht für Einseitigkeit des Behandlungsplanes. Gegen die letztere zu protestieren, mag zurzeit besonders am Platze sein, da hauptsächlich Vertreter der Psycho-

*) Dieses Kriterium gilt allerdings nur beim Assoziationsversuch mit erwachsenen Versuchspersonen. Bei Kindern kommen noch andere Gründe für verlängerte Reaktionszeiten in zu großer Dichtigkeit in Betracht.

therapie glauben, der übrigen Mittel nicht nur völlig entraten, sondern von ihnen abraten zu können. Freilich muß hervorgehoben werden, daß auch führende Psychotherapeuten in den gleichen Arbeiten, welche die Wirkungskraft ihrer Behandlungsmethode zum Gegenstand haben, nicht verhehlen, daß sie in vielen Fällen auch anderer als rein psychisch wirkender Agentien sich bedienen.

Aber damit in der Vielheit der anzuwendenden Mittel zielstrebige Auswahl möglich sei — planlose Polypragmasie wirkt freilich mindestens so schlimm wie Einseitigkeit der Behandlung — ist nicht nur eine bis in die Einzelheit individualisierende Erkennung eines jeden Falles nötige Vorbedingung, sondern muß auch jegliche therapeutische Waffe in jedem einzelnen Fall mit Überlegung ausgewählt und angewendet werden.

Jene Forderung erfüllen wir, wenn wir den Patienten ärztlich, nicht nur psychologisch, psychologisch, nicht nur ärztlich, genau untersuchen, der zweiten werden wir gerecht in Anwendung, Abstufung und Gruppierung von Reizen.

Mit der Reduktion der Therapieformen auf Reizregulierung ist freilich zunächst nicht viel gesagt, denn es läßt sich jede Therapie bei jeder Krankheit auf diese Formel zurückführen: von der Psychotherapie bis zu ihren Antipoden — etwa zur chirurgischen Encheirese — immer bedeutet die ärztliche Intervention einen Eingriff in das Getriebe der Wechselwirkung von Zellgruppen des Organismus. Aber es ist bei Skizzierung der Therapie der Neurasthenie nicht überflüssig, besonders darauf hinzuweisen, weil gerade die Empfänglichkeit für Reize in dem primär erkrankten Gewebe eine abnorm gesteigerte ist und weil diese erhöhte Rezeptivität der Nervenlemente für die übrigen neuron-physiologischen Erscheinungen Vorbedingung ist. Mit besonderer Deutlichkeit drängt sich also hier die Forderung der Wahl und Dosierung der Reize als therapeutischer Agentien auf.

Die Reizregulierung in der Therapie der Neurasthenie hat zwei Direktiven: die eine nach der Einschränkung und Korrektur der a priori vorhandenen exogenen und endogenen Reize, die andere nach der Zuführung neuer, vom Arzte gewählter Reize, die teils somatische, teils die höher psychischen Instanzen des kranken Organismus treffen sollen.

Die Hygiene der thermischen und mechanischen Reize, denen der Körper als ganzes und die Nerven als rezipierendes Organ im besonderen zufolge der Lebensweise des Individuums ausgesetzt sind, ist zurzeit Gegenstand weitverbreiteten Interesses in Laien- sowohl als in Fachkreisen. Bei aller Anerkennung für vernünftige Vorschriften über Wasser-, Luft-, Sonnenstrahlenanwendungen und über Massagegebrauch kann man sich bei dieser jetzigen Sachlage des Eindrucks nicht erwehren, daß Übertreibungen der Bewertung auf diesem Gebiet nicht nur bei medizinisch Ungebildeten sich geltend machen und daß sie, wenn nicht anders, so doch ganz sicher in psychischer Richtung schaden. Oder heißt es nicht ein Übel an das andere austauschen, wenn aus einem sonstigen Neurotiker durch übermäßige Betonung all der im Grunde selbstverständlichen und von einer sachlichen Hygiene längst geforderten Maßnahmen

eine neue Form der psychischen Minderwertigkeit züchtet — den Wasser-, Luft- und Lichthyochonder — dessen Zustand in seinen fortgeschrittensten Stadien am Kopf sich mit langen Haaren und an den Füßen mit Kneipp-sandalen äußert?

Die therapeutische Anwendung der thermischen und mechanischen Reize (Sonnen-, Luft-, Wasserbehandlung, Massage, zum Teil auch die Gymnastik) ist meines Erachtens meistens zu ausschließlich unter dem Gesichtspunkt der alleinigen reflektorischen Wirkung auf die Vasomotoren und die folgerichtige Blutverteilung gestellt. Schon Goldscheiders oben zitierte Schrift macht auf die Einwirkung der durch diese Therapien gesetzten Reize auch auf die anderen Neurone aufmerksam. Die vasomotorische „Reaktion“ der Hydrotherapeuten nach einem Bad z. B. ist doch wohl nur eine Wirkungsweise der angewendeten thermischen und mechanischen Reize; diejenige der Bahnung zunächst peripherer Neurone und die daraus entstehende Wirkung auf zentrale Instanzen des Nervensystemes ist freilich weniger leicht zu konstatieren, aber gerade deswegen eines besonderen Studiums bedürftig. Ähnliches gilt von der elektrischen Beeinflussung des Nervensystemes, wo es verständlicher ist, weil die vasomotorische Reaktion hier weniger offensichtlich sich in den Vordergrund drängt, als bei hydrotherapeutischen Maßnahmen.

Über die einzelnen Formen der physikalischen Beeinflussung sich ausführlich auszusprechen, liegt nicht in dem Rahmen dieser Arbeit. Es sei aber gestattet, wenigstens auf einen Punkt hinzuweisen: darauf, daß die rein physikalische Wirkung mit einfachen Mitteln ebensogut zu erreichen ist, wie mit hochkomplizierten Apparaten. So scheint mir die Anwendung des richtig applizierten Halbbades alle andern hydrotherapeutischen Maßnahmen an Abstufbarkeit und Wirksamkeit in einer Weise zu übertreffen, daß diese „Hydrotherapie in nuce“ für die meisten Fälle von Neurasthenie vollauf genügen dürfte. Von den elektrischen Anwendungen entspricht der Aufgabe der dosierten Reizung der Peripherie wohl die allgemeine Faradisation am ehesten.

Sei dem wie ihm wolle — jeder Therapeut wird bei dem materiell so reichen Angebot und der prinzipiell noch wenig aufgeklärten Sachlage seine eigenen Ansichten haben — aber keiner sollte vergessen, daß gute wie unbefriedigende klinische Resultate dieser Behandlungsweisen ungemein schwierig zu analysieren sind. Die dauernden objektiven Zeichen ihrer Wirkung sind wenig zahlreich — Herabsetzung der arteriellen Hypertonie nach längerer allgemeiner Faradisation ist vielleicht eines — und wo wir zweifellos solche finden, ist es beinahe unmöglich, die ausschließliche Ursächlichkeit der physikalischen Behandlung zu beweisen. Denn vor allem ist bei fast jeder therapeutischen Maßnahme (solche bei Säuglingen, Geisteskranken, Narkotisierten und Ohnmächtigen etwa ausgenommen) eine psychisch wirkende Komponente anzunehmen, deren Größenverhältnis zu den anderen Wirkungskomponenten in jedem einzelnen Falle wieder anders, und meistens sehr schwer zu beurteilen ist.

Ein Gleiches gilt *mutatis mutandis* von der chemischen Beeinflussung

der Neurone. Auch hier ist selten das suggestive Moment völlig auszuschalten. Daraus aber zu schließen, daß dies das einzig wirkende sei, ist ebenso einseitig, wie seine gänzliche Negierung.

Die Beeinflussung der Quantität und der Qualität der chemischen Reizzufuhr zu den Neuronen hat als primäres Ziel eine Veränderung des Blutes als des vermittelnden Organes. Es wird deshalb, wenn schon grobe Störungen des Blutes bei der Neurasthenie gewöhnlich nicht nachzuweisen sind, doch auch für die Therapie der Neurosen wichtig sein, die Fortschritte der Hämatologie in den Bereich der Erwägungen zu ziehen. Vorderhand fallen von den reichen Ergebnissen dieser Forschungen für die neurologische Betrachtung nur die Untersuchungen über die Wirkung der verschiedenen Klimata auf die Morphologie des Blutes in Betracht. Sie geben einen Anhaltspunkt zur Beurteilung, seit erwiesen ist, daß die Zunahme der Erythrocytenzahl im Beginn eines Gebirgsaufenthaltes eine tatsächliche, nicht nur eine durch Eindickung des Blutes vorgetäuschte ist. Vielleicht wird die Therapie einmal auch aus dem zeitlichen Ablauf dieser Vorgänge nützliche Schlüsse ziehen können, die dann auch manche Eigentümlichkeit der klimatischen Wirkung auf das Nervensystem dem Verständnis näher bringen kann.

Auch die Strömungsenergie des Blutes ist einer therapeutischen Beeinflussung zugänglich — die Vasomotorenwirkung der Hydrotherapie, die den venösen Rücklauf steigernde Massage und die im gleichen Sinne und durch Anregung der Herzaktion auf anderen Wegen tätige Gymnastik gehören hierher.

Die Qualität der chemischen Reize, welche die Neurone treffen, können wir insbesondere nach der negativen Seite beeinflussen, da wo es sich um als Nervengifte erkannte Substanz handelt, deren Einführung in den Organismus verhindert werden kann. Wenn erwiesen ist, daß Neurongruppen eine ausgesprochene Affinität zu gewissen chemischen Körpern besitzen und daß diese Eigentümlichkeit sich in krankhafter Veränderung der Funktion dieser Neuronengruppen äußert, so ist damit die Indikation klar gegeben, die Einführung dieser chemischen Agentien in „giftiger“ Dosis zu vermeiden.

In diesem Sinne empfiehlt sich bei Behandlung der Neurasthenie der Rat zur Abstinenz vom Alkohol, von dem chemischen Körper, von dem heute kein berufener Beurteiler mehr ernstlich wird leugnen wollen, daß er zu den Elementen vielleicht des gesamten Nervensystems, am deutlichsten und in feinsten Abstufung aber zu den höchst entwickelten Neuronen, deren Funktion die psychischen Leistungen bedingen, eine besondere Wahlverwandtschaft besitzt. Ebenso ist dem Neurastheniker das Rauchen zu verbieten, wenn nachgewiesen werden kann, daß er von der Nikotinwirkung Schaden an der Tätigkeit gewisser Nerven erleidet (Herzstörungen, Kopfschmerz, Darmspasmen usw.). Ein Gleiches gilt vom Kaffee- und Teegenuß. Nur scheint mir, daß man bei der Empfehlung der Abstinenz von diesen Genußmitteln nicht alle auf die gleiche Stufe setzen sollte. Denn Coffein und Nikotin besitzen doch

in der Hauptsache zu weniger hoch differenzierten Neuronen eine besondere Wahlverwandtschaft, als der Alkohol.

Komplizierter ist die Aufgabe der Beeinflussung der chemischen Reize, die das asthenische Neuron treffen, weil sie aus der eingenommenen Nahrung stammen. Die Schwierigkeit beruht darauf, daß wir die Wirkung der bis jetzt bekannten Stoffwechselabbau- und Endprodukte auf das Nervensystem nur mangelhaft kennen. Kommt den Stufen des Purinstoffwechsels tatsächlich eine ebenso schädliche Wirkung auf einen nervös wie auf einen arthritisch disponierten Organismus zu? Ist es gerechtfertigt, Neurasthenikern den Genuß von rotem Fleisch zu untersagen, sie wochenlang auf eine bald zum Überdruß werdende Mehlspeisenkost zu setzen, von anderen Outrirungen der Ernährungstherapie nicht zu reden?

Im ganzen besehen, und in vorläufiger Ermangelung von für unsere Fragestellung eindeutigen Stoffwechselresultaten, ergeben sich aus dem Widerstreit der Ansichten, die in der Literatur niedergelegt sind, nur einige bescheidene, aber nicht unwichtige Schlußfolgerungen. Erstens der Rat, daß man den Neurastheniker nicht zu einem Stoffwechselhypochoonder machen soll, dem Beefsteak und Salz oder etwa rohe Äpfel wie der Anfang vom Ende vorkommen und für den die Harnsäure als der Inbegriff des Feindlichen erscheint. Es ist unglaublich, was für Ideen Patienten in dieser Beziehung im Schatze ihrer Vorstellungen beherbergen. Wer sie ihnen als unfehlbare Gesetze imputiert hat, gehört nicht immer Laienkreisen an. Freilich ist wohl zu unterscheiden: wenn organisch bedingte Indikationen zu bestimmter Regelung der Kost vorliegen, darf man sich über sie nicht hinwegsetzen; ist dies aber, wie bei echten Neurasthenikern, nicht der Fall, so ist eine Übertreibung diätetischer Ängstlichkeit ebenso schädlich wie jede andere. Zweitens ist allgemein bekannt, daß an vielen Orten, wo Neurastheniker ihrer Erholung wegen sich aufhalten, die Kost nun allerdings so unphysiologisch wie möglich zusammengestellt und gekocht wird. Einseitigkeit der Eiweißzuführung und Überladung mit Reizmitteln charakterisieren die bekannten Speisenfolgen aller der Hotels und derjenigen Sanatorien, in denen rein administrative Rücksichten gegenüber rein ärztlichen Überlegungen, nach mehr oder weniger Kampf, die Oberhand behalten. Durch energisches Eintreten aller in diesen Fragen interessierten Ärzte für eine vernünftige Verköstigung ihrer Patienten wäre viel zu erreichen, zumal da die betreffenden Administratoren leicht zu überzeugen sein müssen, daß eine rationelle Kost auch das Ausgabenbudget bedeutend erleichtert.

Für die pharmakologische Beeinflussung der Neurasthenie wählen wir die Mittel hauptsächlich aus der Gruppe der Tonica und der Nervina. Die Anwendung von geeigneten Eisen- und Arsenpräparaten empfiehlt Erb aufs Neue in dem eingangs zitierten Artikel, seine reiche Erfahrung gibt diesen Medikamenten den Vorzug vor der Unmasse der anderen, in steter Erneuerung sich präsentierenden Präparate zur Stärkung des Nervensystems. Gegen die Anwendung von Nervinis bei der Behandlung der

Neurasthenie hat sich eine Strömung geltend gemacht, die als Reaktion gegen einen früheren übertriebenen Gebrauch dieser Mittel am Platze gewesen sein mag, aber ihrerseits auch nicht zu weit führen sollte. Denn es ist nicht zu rechtfertigen, wenn man etwa von der doktrinären Anschauung ausgehend, alle neurotischen Symptome seien ja doch psychogen, von der elektiven Wirkung gewisser Medikamente keinen Gebrauch macht. Denn mit der Unterdrückung der Gewohnheit eines quälenden Symptomes ist der Heilung oft der Weg geebnet.

Auch hier sollte das Bessere nicht der Feind des Guten sein: symptomatische Therapie hat ihre Existenzberechtigung neben derjenigen der Beseitigung der Grundursachen ganz besonders auch bei der Neurasthenie, wo alle Anomalien die Neigung zeigen, unter sich mehr oder weniger enge Zirkel zu schließen. Ein Zusammenarbeiten der Pharmakologie und der experimentellen Psychologie könnte in diesen Fragen ersprießliche Resultate zeitigen. In der pharmakodynamischen Natur der Nervina einerseits und in der konstanten psychischen Komponente der Neurasthenie andererseits liegt die Mahnung begründet, daß der sorgfältige Arzt keines dieser Mittel dem Patienten zur freien Disposition überläßt, auch nicht die „gänzlich harmlosen“, wie Pyramidon u. dergl., von dem für das ärztliche Denken (?) vielfach im Vordergrund der Neurosenbehandlung stehende Brom und dem mit häufiger Kritiklosigkeit verschriebenen Veronal und den anderen Schlafmitteln nicht zu reden. Daß in dieser Beziehung auch Undichtigkeiten des Apothekergewissens eine deletäre Rolle im Befinden der Neurastheniker spielen, ist ein offenes Geheimnis. Vor unentwegtem Gebrauch der starken Narkotica, wie des Morphiums und seiner etwas weniger gefährlichen Verwandten bei der Behandlung der Neurasthenie warnen zu müssen, kommt der heutigen neurologischen Überlegung fast wie ein Anachronismus vor. Und doch erfährt man nur zu oft aus der Anamnese schon längere Zeit behandelter Fälle, daß die Patienten auch in jüngster Vergangenheit gänzlich kritiklos der Wirkung solcher Medizinen ausgesetzt worden sind.

Wie die psychotonische Komponente eine präponderante Rolle im Mechanismus der neurasthenischen Veränderung spielt, so muß naturgemäß der Psychotherapie zentrale Bedeutung für die Behandlung des Neurasthenikers beigemessen werden. Es rechtfertigt sich deshalb, wenn diese Fragen hier mit etwas größerer Ausführlichkeit besprochen werden.

Die Grenzen des Begriffes der Psychotherapie sind weit — bedeutend weiter als sie gewöhnlich gesteckt werden. Dabei rechnen wir alles das nicht dazu, was die Psyche des Patienten in günstigem Sinne beeinflusst, ohne daß diese Beeinflussung vom Arzte zielstrebig herbeigezogen wird. Dazu gehören u. a. die oben berührten psychischen Neben- (oft Haupt-) Wirkungen anderweitiger therapeutischer Maßnahmen, dazu sind alle die unzählbaren und unkontrollierbaren Einflüsse auf das unterbewußte Ich des Patienten zu rechnen, die sich neben den bewußt aufgenommenen beständig in das Gehirn eindringen. Alle diese Reize mag man unter dem Sammelbegriff der ungewollten psychischen

Beeinflussung subsummieren, um durch diese Hervorhebung den Gegensatz zu dem bewußt therapeutisch, in zielstrebigere Absicht vorbereiteten und durchgeführten psychischen Behandlung ins Licht zu setzen. Es ist aus einem ganz besonderen Grund nützlich, die Möglichkeiten der seelischen Beeinflussung in dieser Weise nach dem Kriterium der therapeutischen Absicht zu unterscheiden: weil auch keine Form der beabsichtigten Psychotherapie restlos nur mit den Mitteln wirkt, die der Arzt bewußt auswählt. Vielmehr fallen auch hier stets ungewollte (darum nicht immer ungünstige) Nebenbeeinflussungen der Psyche des Patienten mit ins Gewicht.

Die Psychotherapie im engeren Sinne umfaßt heute 1. die Therapie der Verminderung der psychischen Reize in der Ruhekur, 2. diejenige der Herbeiziehung und Regelung seiner Milieureize, 3. die sprachliche Beeinflussung der einer logischen Verarbeitung zugänglichen krankhaften Vorstellung, 4. die mit diesem und anderen Mitteln vorgehenden Methoden der Beeinflussung des Unterbewußtseins, und 5. die Arbeitstherapie.

Alle diese fünf Kategorien machen den Begriff der modernen Psychotherapie aus. Wenn die Vertreter der einzelnen in ihren literarischen Darstellungen den Eindruck erwecken, als wäre nur die von ihnen verteidigte Stellungnahme die allein Heilung bringende, so mag dies viele Gründe haben. Erstens haben alle diese Bestrebungen sich innerhalb kurzer Zeit mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Expansionskraft entwickelt und deshalb liegen sie vorderhand noch im Konkurrenzkampf. Ein solcher bringt naturgemäß auch eine beträchtliche Erregung mit ins Spiel, so daß tatsächliche, aber ungerechtfertigte Mißachtung der übrigen Kategorien in der Affektivität des einzelnen Psychotherapeuten begründet sein kann. Andererseits gebietet aber auch die Taktik des Vertreters irgend einer Richtung so starke Hervorhebung der eigenen Ansichten, daß die tatsächlich koordinierten Möglichkeiten, wenn nicht unerwähnt bleiben, so doch mehr oder weniger absichtlich in den Schatten gestellt werden. Schließlich ist auch nicht zu übersehen, daß die Einteilung in verschiedene Provinzen der Psychotherapie, die oben aus didaktischen Gründen vorgeschlagen ist, naturgemäß etwas Arbitrarisches haben muß, indem jede der einzelnen psychotherapeutischen Behandlungsweisen bewußt oder unbewußt auch Elemente der anderen in ihrem Begriffe in sich faßt.

Das Urbild der Ruhekur ist in der Kombination mit gewissen Ernährungsbeeinflussungen bekannt als die Weir-Mitchellsche Kur, die beinahe so alt ist wie der Neurastheniebegriff Beards. Der Ruhekur sind alle diejenigen Neurastheniker bedürftig — aber nur diese — bei denen zu große Zahl und zu starke Intensität der somatisch sensorischen und der exogenen psychischen Dauerreize als präponderante Krankheitsursache nachzuweisen sind. Für die anderen ist die Ruhekur in ihrer striktesten Form — Isolierung und Bettruhe — kontraindiziert. Ihre Dauer muß individuell sehr genau abgewogen werden.

Denn es gibt bei jeder Ruhekur einen Zeitpunkt, wo sie anfängt, schädlich zu wirken. Über die schlimmen Konsequenzen überlang ausgedehnter Liegekuren kann man sich bei Patienten überzeugen, die aus nicht nervösen Ursachen zu solchen genötigt worden sind: geheilte Lungenkranke benötigen oft eines monatelangen Trainings, bis sie wieder eine normale nervöse Energie entwickeln können, auch wenn die Schwere der durchgemachten Lungenaffektion diese zögernde Restitution keineswegs erklärt. — Ruhetherapie ist wie Ruhe selbst relativ und bis zu einem gewissen Grade willkürlich abstufbar. Absolute Ruhe ist im lebenden Nervensystem nicht denkbar. Großmögliche Ruhe erzielt man in erster Linie durch Abhaltung vermeidbarer Sinnesreize. Deshalb ist meistens, nicht immer, Versetzung des Patienten in ein anderes als das gewohnte Milieu notwendig. Denn es darf nicht übersehen werden, daß nicht nur die Sinnesreize als solche das Nervensystem des Kranken ungünstig beeinflussen, sondern — und hauptsächlich — der Affektbetrag, der sich an sie anknüpft. In der Umgebung des Patienten aber, in der er krank geworden ist, sind viele der bewußt werdenden wie der unbewußt bleibenden Sinneseindrücke Affekterreger. Eingehende Psychopathologie des einzelnen Falles deckt in dieser Beziehung oft merkwürdige Schächte in das Unterbewußtsein auf: an das Ticken der Stubenuhr zu Hause, an das Bellen des Nachbarhundes, an die Farbe einer Tapete, an den Geruch eines Treppenhauses — an lauter Dinge, mit denen sich eventuell das bewußte Ich des Kranken nie befaßt hat, können affektive Erinnerungsvorgänge sich anknüpfen, die den anormalen Zustand des Kranken verschärfen. Auch ist in der alltäglichen Umgebung des Patienten die Möglichkeit oft ausgeschlossen, schon dem nötigsten Minimum an Bedürfnis nach Ruhe zu gewissen Stunden der Nacht (und des Tages) Rechnung zu tragen. Unnötiger Lärm in der weiteren Umgebung und ungeschickte Tageseinteilung sind die nächstliegenden Ursachen solcher Unzulänglichkeiten. Man versetzt also, wenn irgend tunlich, solche Kranke, die der Ruhe bedürftig sind, in die Krankenhäuser, die je nach ihrem Charakter verschiedene Bezeichnungen tragen. Allen diesen Aufenthalten gemeinsam ist die Notwendigkeit eines größeren oder kleineren finanziellen Opfers. Man sollte deshalb dem Kranken nur dann dazu raten, wenn die finanzielle Schwächung nicht als schwere psychische Schädigung den eventuellen Nutzen des Anstaltsaufenthalts beeinträchtigt. Für die große Überzahl der unbemittelten und besonders der wenig bemittelten Neurastheniker beginnt man jetzt da und dort zu sorgen mit der Errichtung besonderer Anstalten, auf die später noch zurückgekommen werden soll.

Erfüllen nun die bis jetzt gebräuchlichen Aufenthalte die Indikationen einer Ruhekur? Jedenfalls nicht alle. Kliniken, in welchen Neurastheniker mit chirurgischen und anderen Kranken zusammen beherbergt werden, sind ein Notbehelf, dessen Unzulänglichkeit jeden Moment wieder klar zutage tritt. Aber auch in Sanatorien und Kur- etablissemments sind oft schon die baulichen Einrichtungen (Schalldichte der Böden, Wände und Türen) weit davon entfernt, die nötige Ruhe

zu garantieren. Die Schwierigkeit, geeignetes feinfühliges Wartepersonal zur Verfügung zu haben, bei dem womöglich auf Grund einer guten Erziehung in der Kindheit Rücksichtnahme für die Patienten vorausgesetzt werden kann, ist vielleicht nicht überall gleich verbreitet, aber nirgends unbekannt.

Forderung für die ausgesprochenste Form der Ruhekur ist die Isolierung im Einzelzimmer. Wandschirme vor einem Bett im allgemeinen Krankensaale sind ungenügende Mittel. Zum Begriff eines guten Sanatoriums ist Abstufungsmöglichkeit in der Ruhetherapie notwendige Bedingung. Eine mildere Form der Ruhekur besteht in der Unterbrechung der Isolierung durch Liegekur in gemeinsamen Räumen, eine weitere reduziert sich auf eine möglichst ungestörte Ruhezeit in der Nacht, aber mit prinzipiell durchgeführtem Frühaufstehen und eventuellem Abliegen unter Tag für allmählich verkürzte Zeitdauer. Den Zeitpunkt des Überganges von einer zur anderen Stufe nicht zu verpassen, ist eine ebenso wichtige Aufgabe wie die, ihn nicht zu früh zu wählen.

Schon während der absoluten Phase einer Ruhekur können wir den Einfluß des Milieus nicht nur im negativen, sondern auch im positiven Sinne therapeutisch verwenden. Unter diese Kategorie gehört, und wenn er sich's noch so sehr einbilden sollte, nicht nur der Arzt mit seinem Einfluß allein. Zunächst darf nicht außer acht gelassen werden, daß das Wartpersonal im allgemeinen längere Zeit mit dem Patienten in Kontakt ist, als der Arzt. Sodann verdient die Ausstattung des Krankenzimmers eine besondere Aufmerksamkeit. Man hat heute größere Leichtigkeit, als dies früher der Fall gewesen sein mag, ein Milieu zu schaffen, das zum mindesten nicht durch Geschmacklosigkeit oder lieblose Leere den feinfühligsten Kranken beleidigt. Die mächtige Strömung zur Läuterung des Geschmackes in Baukunst und Handwerk sollte auch der Krankenkunst zugute kommen. Mit relativ bescheidenen Auslagen sind heute Möbel, Tapeten und Bilder zu beschaffen, die durch keine outrierte Form oder Farbe stören. Aus dem Krankenzimmer des Neurasthenikers braucht kein hygienisches Dogma jeden nicht leicht desinfizierbaren Gegenstand zu verbannen. Der Raum soll nicht nach Art des klassischen Spitalzimmers von heute dem Patienten beständig wiederholen: hier bist du krank! Eine ausgesprochen optimistische Note zu vermitteln, sind ja nicht nur gute und heitere Bilder — Moritz Schwind, Richter, Spitzweg — u. a. Reproduktionen geeignet, sondern es kann, wer in dieser Richtung seinem eigenen Geschmack nicht traut, zum immer sicheren Mittel des Blumenschmuckes greifen. Stammt nicht vom scharfen Denker Möbius der Ausspruch, daß ein Rosenstock im Krankenzimmer oft weit mehr wirke, als alle Arzneien?

Während der Kranke in sein Zimmer gebannt bleibt, ist seine Rezeptivität, weil auf Weniges beschränkt, bald besonders bereit, günstige Eindrücke aufzunehmen. Gehört doch das Wiedererwachen des Interesses an der Umwelt zu den sichersten Zeichen der Emanzipation der Psyche vom Banne der krankmachenden Komplexe.

Sobald der Neurastheniker sein Zimmer verlassen kann, oder, falls er keine strikte Ruhkur durchzumachen hatte, von Beginn an, ist er den Reizen auch des weiteren Milieus ausgesetzt. Wer nun Gelegenheit hat, solche Patienten in verschiedenen gelegenen Anstalten zu beobachten, kann eine merkwürdige Erscheinung nicht lange verkennen: schöne Gegenden, in denen z. B. eine Anstalt situiert sein mag, beeinflussen die meisten Patienten lange nicht in dem Maße, wie es erwartet werden sollte. Der Grund hierfür liegt nicht nur in der Krankheit, die in gewissen Stadien eine beschauliche Kontemplation verunmöglicht, sondern vor allem in der geringen Genußfähigkeit der Großzahl der zivilisierten Menschen für die Reize der Natur. Aus dieser in ihrem Umfang dem Kundigen erschreckenden Tatsache erwächst für den Arzt eine dankbare Aufgabe, die Empfänglichkeit für die Milieureize bei seinen Patienten zu steigern, eine Aufgabe, die vielleicht mit der Zeit erleichtert werden wird, wenn die große Bewegung zur Förderung der ästhetischen Genußfähigkeit, die allenthalben eingesetzt hat, auch dem Neurastheniker der Zukunft in dieser Beziehung zugute kommen wird. — Bezüglich der akustischen Einwirkung des Milieus auf die Neurastheniker ist eine Beobachtung so auffällig, daß sie keinem Nervenarzt unbekannt bleibt: in gewissen Stadien der nervösen Erschöpfung ist die Stimmung der Neurastheniker gegenüber der Musik völlig widerstandsunfähig. Ein paar Akkorde können genügen, um den Patienten zum Weinen zu bringen. Diese enorm gesteigerte Empfindlichkeit für Musik wäre eines besonderen Studiums würdig. Ich bin, bessere Belehrung vorbehalten, geneigt, sie auf die direkte Wirkung der Musik auf das Unterbewußtsein und ihre relative Unkontrollierbarkeit durch die Logik zurückzuführen. Es ist interessant, feststellen zu können, daß es durchaus nicht der Charakter der Musik ist, der die Wirkung bestimmt: nicht etwa nur schlechte oder schlecht vorgebrachte Musik wirkt in dieser Weise durch den begreiflichen Ärger, den sie dem Musikalischen verursacht, sondern auch gute (und zwar auch heitere). In einem vorgeschrittenen Stadium der Besserung kann gute Musik als therapeutisches Hilfsmittel nicht geringe Dienste leisten, vorausgesetzt, daß Auswahl in Art, Ausführung und Zeit richtig getroffen wird. Im allgemeinen wird man nie fehlgehen, wenn man selbst bei musikalisch Ungebildeten, ja bei sog. Unmusikalischen, am ehesten günstige Wirkung erwartet von den leichter verständlichen Kompositionen der Klassiker — der alten Italiener, der Deutschen von Bach bis Beethoven —, als von der modernen Musik, die auch in den besten Äußerungsformen alles andere eher als beruhigend und stärkend wirkt. —

Die Psychotherapie, die durch Überredung auf den Patienten wirken will, findet in Dubois und seinen Schülern ihre Hauptvertreter. Sie geht von der Vorraussetzung aus, daß der nervöse Mensch krank ist, weil er falsch denkt. Die Gleichgewichtsstörung seiner psychischen Energien müßte also von den Instanzen aus wieder beseitigt werden können, in denen die Überredung, d. h. die bessere Logik des Arztes und dessen dialektische Fähigkeit, dieser Denkweise Ausdruck zu geben,

wirken kann. Das wäre doch wohl das Oberbewußtsein. Es besteht nun kein Zweifel, daß eine große Menge Neurastheniker in ihrer Logik, besonders ihrem Zustand gegenüber, beeinträchtigt sind. Insbesondere jene, die durch unbegründete Angst und Sorge über ihren angeblich gefährlichen Zustand das Steuer im Chaos ihrer Empfindungen verloren haben. Typus hierfür sind die vielen, denen das Konversationslexikon und populäre Medizinbücher die Hölle heiß gemacht haben. Der logische Fehler, als dessen Endresultat dann die krankmachenden Vorstellungen imponieren, ist meist leicht aufzufinden und zu beseitigen: durch vernünftiges Zureden ist solchen Kranken oft so schnell und gründlich zu helfen, daß irgendwelche Maßnahmen anderer Art nicht notwendig sind. Dann gibt es eine andere Gruppe Neurastheniker, bei denen ein seinerzeitiger Denkfehler, d. h. eine ungenügende Geltendmachung der eigenen Logik irgend einer Affekterregung gegenüber zeitlich weit entfernt liegen kann, durch öftere Wiederholung aber so fest eingesessen ist, das daraus eine Gleichgewichtsstörung entstanden ist: auch unter den „gebildeten“ Neurasthenikern sind nicht wenige, die z. B. einem Aberglauben krassester Art unterworfen sind, gegen den ihr „gesunder Menschenverstand“ als gänzlich ohnmächtig sich erweist. Auch gehören in diese Gruppe der „logisch nicht ausgeglichenen“ alle jene Fälle, in denen Unterlassungen in der frühen Kindererziehung Gewohnheiten und Verstellungsaggregate geschaffen haben, welche in späteren Jahren gesundheitsschädlich wirken, die Maßlosen im Genuß: die morgens zu lange Schlafenden, die zu viel Essenden, Trinkenden; die sexuell Übermäßigen. Auch bei diesen kann, aber schon mit weniger Aussicht auf Erfolg, an die Vernunft allein appelliert werden. Man kann sie auf den Ausspruch Raymonds verweisen, wonach „ceux qui savent se maîtriser“ selbst bei hereditärer Veranlagung der Neurasthenie sich entwinden können.

In letzter Linie hat die logische Beeinflussung zum Ziel eine philosophische Weltanschauung. Einer solchen benötigen Kranke einer nächsten Gruppe in besonderem Grade: diejenigen, bei denen Daueraußertraumen in Form von wirklichem, nicht eingebildetem Mißgeschick — Eheunglück ist die häufigste Veranlassung — ständig deprimierend wirken. Auch hier hat die Psychotherapie par *raisonnement* ein weites und oft lohnendes Feld vor sich.

Wenn aber bei Neurasthenikern die krankmachenden Vorstellungskomplexe nicht ohne weiteres bewußtseinsfähig sind, heißt es wohl tiefer tauchen, um sie in das Bereich der auflösenden Logik zu bringen, als es die einfache Persuasion kraft der ihr innewohnenden Denkrichtigkeit vermag. Bei diesen Fällen hört meines Erachtens die Wirkungssphäre der reinen Vernunftpsychotherapie auf und beginnt diejenige, deren Absehen auf die Komponenten des Unterbewußtseins gerichtet ist. Wenn bei solchen Patienten die Vertreter der Psychotherapie par *raisonnement* auch Erfolge erzielen — woran niemand zweifelt —, so geschieht dies eben nicht nur durch die Kraft der überredenden Logik des Arztes, sondern durch die Mitwirkung anderer psychischer Agentien, die bewußt oder unbewußt vom Arzt aus den Patienten beeinflussen. Nicht ver-

gebens heben alle Rezensionen der Schriften Dubois' und seiner Schüler die Warmherzigkeit, den Fonds an Menschenfreundlichkeit und an unentwegtem Optimismus dieser Autoren hervor — Wirkungskräfte also, die der Affektivität des Therapeuten entspringen und von ihr aus wirken, die er selbst vielleicht zum Teil gar nicht kennt — die sogar auch deswegen wirken, weil er ihrer nicht bewußt wird und die ihre Wirksamkeit verlören, sobald er sie bewußt und absichtlich zur Anwendung bringen wollte. *C'est le ton qui fait la musique.* Und er dringt nur in die Tiefe, wenn er echt ist.

Nun ist ja außer Zweifel, daß diese affektiven Eigenschaften des Therapeuten, gepaart mit seiner Logik, ihn selbst zu einer Weltanschauung bringen können, zu der Stoizismus, eine gesunde Mischung von Altruismus und Egoismus die Grundlage bilden, und es ist nicht unmöglich, daß durch wiederholte, in der Redaktion variierte, aber immer wohl durchdachte Äußerung dieser eigenen Ansichten des Arztes auch Weltanschauung des Patienten selbst dann eine Wandlung erfahren kann, wenn seine unterbewußten Komplexe damit nicht im Einklang stehen. Aber es ist zu befürchten, daß solche Patienten mehr theoretische, als praktische Stoiker zu werden Gefahr laufen, und daß, wenn das hypertrophierte Unterbewußtsein aus irgendwelcher Ursache — Ermüdung — Intoxikation — übermächtigen Affekt — sich wieder geltend macht, die Fehler des alten Menschen — *les rochers dans la marée basse* — sich wieder zeigen.

Unbeschadet dieser Einwände ist der hohe Wert des psychotherapeutischen Appelles an die Vernunft um so weniger zu verkennen, als bei jedem Falle, auch bei solchen, deren Komplexe tiefer als im Bereiche der Logik liegen, eine größere oder kleinere Menge von Angriffspunkten für die logische Beeinflussung gleichwohl auch vorhanden sind. Insofern ist die Psychotherapie *par raisonnement* bei jedem Fall von Neurasthenie angezeigt — sie wird auch im Grunde genommen wohl von jedem Nervenarzt mehr oder weniger bewußt vorgenommen. Freilich schöpft nicht jeder aus dem gleichen Born von Geduld und superiorem Optimismus.

Aber nicht in allen Fällen der Neurasthenie genügt sie. Es gibt deren viele — ihre Zahl hängt für den einzelnen Beurteiler besonders davon ab, wie weit er den Begriff der Neurasthenie ausdehnen will in der Richtung der Angst- und Zwangsneurosen — es gibt genug Neurastheniker, bei denen die psychotonische Komponente ihrer Störungen tiefere Wurzeln als nur solche hat, die aus der Schicht ihre Nahrung saugen, wo die klärenden und lösenden Einflüsse der Logik hingelangen können. Die „primitive Mentalität“ des Menschen ist sein unterbewußtes Ich. Ist dieses Sitz von Erinnerungen, die Kraft ihres Affektbetrages und ihrer Assoziationstendenz das seelische Gleichgewicht stören, so gibt es zwei Arten seiner Beeinflussung: die hypnotische Therapie in der älteren Form, die unter Verzicht auf analytisches Eindringen einfach „das Verschwinden“ von Symptomen suggeriert, und die aktuellen Methoden, die sich aus der Breuer- und Freudschen kathartischen Behandlung entwickelt haben.

Der Indikationskreis, den einzelne Neurologen noch für die einfache hypnotische Behandlung gelten lassen wollen, scheint zusehends kleiner zu werden, vermutlich weil dieses therapeutische Vorgehen der heutigen psychopathologischen Fragestellung nicht mehr genügt — was bei aller Anerkennung des Hypnotismus für gnostische Zwecke festgestellt werden kann. Ein Stigma dieser Wandlung finde ich in der letzten Auflage des Forelschen Buches über den Hypnotismus, worin besonders die Psychosynthesen Bezzolas eine volle Anerkennung erfahren — eine Behandlungsmethode also, bei der die hypnotische Beeinflussung zu einer durchaus sekundären Rolle reduziert ist. Dieser Gebrauch des Hypnotismus zur Einleitung des psychanalytischen Vorgehens wird teils noch als indiziert, teils als unnötig beschrieben.

Die Psychotherapie des Unterbewußtseins erstrebt zunächst die Ausdehnung der Selbsterkenntnis des Patienten auch auf das, was als krankhafte Ursache dem Patienten nicht mehr bewußt werden kann, ohne daß analytisch vorgegangen wird. Ausgangspunkt für die Erkenntnis der Komponenten des Unterbewußtseins sind keine verschiedenen Äußerungen in den Träumen und, während des Wachzustandes, in störenden Irradiationen in das Getriebe der oberbewußten Tätigkeit und in anderweitige Begleiterscheinungen derselben. Eine eingehende Kritik der Grundidee der verschiedenen Methoden würde den Rahmen dieses Exposés überschreiten. Es sei, bei der relativen Neuheit der Sache, nur gestattet, auf einige auch bei dem jetzigen Entwicklungsstadium klarliegende Gefahren aufmerksam zu machen:

Die erste ist in der Aufgabe begründet, Unterbewußtes in einem anderen Individuum, was nach prinzipiell andersartigen Gesetzen assoziiert ist, in Oberbewußtes des Untersuchers zu übertragen. Das führt notgedrungen zur Symbolik. Sobald wir aber diese in das Bereich unserer Betrachtung ziehen, begeben wir uns auf die offene See der unbegrenzten Möglichkeiten. Es ist nun wohl denkbar, daß die Fortschritte der Psychopathologie mit der Zeit uns zuverlässigen Kompaß für ihre Durchquerungen bieten werden. Der in der Freudschen Schule gebotene, wonach im letzten Grunde in der Sexualität der Pol für alle symbolischen Äußerungen des Unterbewußtseins liegen soll, wird noch von der Mehrzahl der Neurologen abgelehnt. Irgend ein vereinheitlichender Standpunkt in der Interpretation der Äußerungen des Unterbewußtseins birgt die Gefahr der Insinuation in sich. Diese zu umgehen, hat Bezzola eine Methode angegeben, wonach nicht der Arzt, sondern der Patient selbst zu interpretieren hätte, was aus der Tiefe seines unterbewußten Gedächtnisses heraufsteigt.

Es sei hier darauf aufmerksam gemacht, daß in nuce schon die Waldsteinsche Untersuchung über das unterbewußte Ich die Forderung der autoanalytischen Therapie der Neurotischen enthält: „Laßt ihn selber“ — so rät der Autor — „mit Regelmäßigkeit und Ausdauer die Tiefen, möchte ich sagen, seines unterbewußten Ichs durchsuchen, laßt ihn sich bemühen, die verborgenen Ursachen seiner eigentümlichen Gefühle und Emotionen zu entdecken und derart durch Hervorheben

und Umwandeln in bewußte Eindrücke ihren verderblichen Einfluß zuschanden zu machen. Er wird nach und nach das Überwiegen der emotionalen Eindrucksfähigkeit reduzieren und den bewußten Teil seines Geistes stärken. Es wird durch solche Selbstbeichten eine stärkere und länger dauernde Wirkung erreichen, als er von den vertraulichen Mitteilungen an den Freund oder Arzt erhoffen darf oder im Beichtstuhl der Kirche finden würde.“

Dieser Rat des englischen Autors, den Patienten zum richtig selbstanalysierenden Psychologen zu erziehen, erhält besonderes Relief durch Hinweis auf eine zweite Gefahr des passiven Verhaltens des Patienten bei der Psychoanalyse, einer Gefahr, deren Äußerung die Freudsche Lehre zu einem ihrer Bestandteile gemacht hat. Sie liegt in der für eine solche Behandlung notwendigen Intensität des psychischen Kontaktes zwischen Arzt und Patient, welche zur Folge hat, daß in letzterem die Persönlichkeit des Arztes, in vielen Fällen in unerwünschter Weise, mit der freigewordenen Affektivität umgeben wird. („Konversion“ auf den Arzt.) Daraus resultiert im besten Fall eine mehr oder weniger dauernde Abhängigkeit des Patienten vom Arzt, die von dem Ideal der Freiheit, die wir ihm verschaffen sollen, weit entfernt ist. Es mag ja dem Ruhm des Arztes und seiner eigenen Egozentrität zuträglich sein, wenn diese Folge aus der Psychotherapie recht oft entsteht — ob es für die Patienten von Vorteil ist, sei dahingestellt.

Übrigens ist diese Folge der Psychotherapie auch bei anderen Formen derselben, wenn auch nicht so naheliegend, vorhanden.*)

Eine Form der Psychotherapie, bei der die persönliche Intervention des Arztes etwas in den Hintergrund tritt und wo der Patient selbst, und in günstigen Fällen in zunehmendem Grade, die Führung übernimmt, ist von Möbius und Forel ungefähr zu gleicher Zeit empfohlen worden: die Arbeitstherapie. Die ersten praktischen Erfahrungen sind am Grohmannschen Institut in Zürich gemacht wurden, das dann aber leider durchwegs mit ungeeignetem Krankenmaterial versehen worden ist und nach einiger Zeit einging. Seither sind anderwärts gemachte Beobachtungen vereinzelt — zu wenig zahlreich im Verhältnis zur Wichtigkeit des Gegenstandes — zur Veröffentlichung gelangt.

Die Arten der Arbeit, die therapeutisch verwendet werden können, sind übersichtshalber einzuteilen in 1. solche mit muskulärer

*) Dies mag eine der Ursachen sein, weshalb der Kultus des Begriffes von der „Persönlichkeit des Arztes“ in der Literatur Dimensionen angenommen hat, mit denen wir uns vor der Kritik künftiger Generationen lächerlich machen. Ich kann mir nicht versagen, hier eine Stelle aus einem Aufsatz wörtlich zu zitieren — der Autor wird mir verzeihen, wenn ich ihn in diesem Zusammenhang nicht besonders nenne —: „als 'mal eine Patientin fragte: Croyez-vous, Docteur, à vos remèdes? antwortete ich: pas du tout, Madame, mais à ma personnalité.“ — Tableau! — Es sei übrigens nur an das oft wiederholte Wort erinnert, daß nur ein guter Mensch ein guter Arzt sein könne. Als ob wir wüßten, was alles am Arzt auf den Patienten wirkt, ob das, was auf ihn günstig wirkt, auch immer „gut“ ist. Mancher, der von seiner Persönlichkeit nicht wenig hält, würde an einer Analyse der an ihm wirksamen Komponenten dieses Begriffes keine große Freude haben.

Kraftabgabe und produktiven Charakters (z. B. Gärtnerei und Schreinerei), oder ohne produktiven Charakter (verschiedene Arten des Sportes); 2. solche vom Charakter vorwiegend geistiger Betätigung in Kunst, Literatur und Wissenschaft.

Die Arbeiten der ersten Gruppe sind im allgemeinen solche, wie sie der Patient bei einem Handwerker lernen kann. Zu ihrer Nutzbarmachung muß der Arzt also Werkstätten als Räume und gute Handwerker als Subalterne zur Verfügung haben. Die Arbeitsräume sollen, um Patienten dienlich zu sein, hygienischen Anforderungen genügen, die Handwerker, welche die Arbeiten zu leiten haben, müssen nicht nur ihr Gewerk verstehen, sondern dem Zustand ihrer Lehrlinge ein gewisses Verständnis entgegenbringen. Das alles sind Vorbedingungen, welche in ihrer Kombination solche Arten der Arbeitstherapie in der gewöhnlichen Praxis außerordentlich erschweren, und einen zentralisierten Komplex fast voraussetzen. Motorische Krafterleistungen dagegen ohne produktiven Charakter sind nicht an gleich erschwerte Bedingungen gebunden. Besonders empfehlen sich Tennis, Florettfechten, Reiten und die vernünftigen Formen des Wintersportes. Alle diese Betätigungen sind den vielerorts üblichen Frei- und Geräteturnübungen vorzuziehen, weil sie alle ein erheblich intensiveres Lustmoment in sich beherbergen, als das Turnen, dem etwas Abstraktes, etwas wie eine beständige Mahnung: „Tu das, denn es ist gesund!“ anhaftet.

Von den therapeutischen Wirkungskomponenten dieser Gruppe ist eine ohne weiteres ersichtlich: die aktive Muskelanstrengung. In ihr liegen auch die Kontraindikationen begründet, die sie eventuell verbieten. Aber nicht jede Form der Ermüdung ist Gegenanzeige gegen diese Betätigungen: geistig Überanstrengte sind im Gegenteil ihre besten Objekte und es ist nicht zu viel gesagt mit der Behauptung, daß für ihrer viele diese Form der Psychotherapie unter sonst günstigen Verhältnissen zur Heilung ausreicht. Über die physiologische Rolle der kräftigen Muskelaktion auf das Nervensystem detaillierte Auskunft zu geben, dürfte eine schwierige und vielseitige Aufgabe sein. Zwei klinische Beobachtungstatsachen mögen aber erwähnt werden: erstens ist energische Anstrengung der Körpermuskulatur ein zweifelloses Mittel zur Dämpfung der sexuellen Übererregbarkeit in sehr vielen Fällen und zweitens weicht hartnäckige Obstipation nicht selten auf regelmäßig betriebene Anstrengung der Gesamtmuskulatur.

Schon diese Wirkungen sind zum Teil auf das durch die Muskelinnervation beeinflusste Nervensystem zurückzuführen. Die direkte psychische Beeinflussung durch die Arbeiten mit muskulärer Kraftabgabe ist schwer anders zu bezeichnen, als mit allgemeinen Ausdrücken: Anregung der Energie durch das richtig ausgewählte Arbeiten begleitende Lustmoment, Hebung des Mutes und Selbstvertrauens durch Erzielung zuerst kleiner, nachher größerer Erfolge (die eventuell bleibende Form annehmen bei Arbeiten produktiven Charakters), Bahnung der Aufmerksamkeit für außer dem Ich liegende Dinge und ihre Fixierung auf solche, dauernde Fesselung des Interesses für eine an sich gesunde Be-

wegung, die dem geheilten Neurastheniker später ein Bedürfnis bleiben soll, dessen Befriedigung ihn vor Rückfällen schützt, und schließlich temporäre Befreiung von Unlustaffekten durch kräftige motorische Entladung in Arbeitsform.

Unter den therapeutischen Betätigungen rein geistiger Art, bei denen die muskuläre Anstrengung zurücktritt, kann man zwei Gruppen unterscheiden: die rezeptive und die produktive. Erstere — ihr Prototyp ist die Lektüre — ist weniger zu empfehlen als letztere. Zuhören und Zusehen ohne aktive Reaktion ermüdet leichter. Besonders empfehlenswert erscheint das Zeichnen, das jedermann lernen kann und das die Fähigkeit zu sehen enorm steigert, sodann die Beschäftigung mit der *scientia amabilis* der Botanik, sofern die Anleitung dazu sich nicht in öder Systematik erschöpft.

Eine Hauptaufgabe in der richtig durchgeführten Arbeitstherapie ist die Erziehung des Neurasthenikers zur Zeitausnützung. Er soll lernen, seinen Tag für die Arbeit fruchtbringend einzuteilen. Solange nicht die Arbeit, wie im gewöhnlichen Leben, in dieser Beziehung Befehle erteilt, muß der Genesende auf die Gelegenheit aufmerksam gemacht werden, die Betätigung seinem Zustande anzupassen: rezeptive Arbeit zu Zeiten vorzunehmen, da er rezeptiv aufgelegt ist, muskuläre zu Zeiten, da er sich nicht ausschließlich geistig anstrengen will. Und vor allem soll der Neurastheniker bei systematischer Arbeitskur lernen, was so viele Gesunde zu ihrem Schaden nicht können: zur rechten Zeit sich von der Arbeit zu *dégagieren*.

Hat der Patient all dies gelernt in dem Stadium der Wiederherstellung, in welchem die Arbeitstherapie sich gradatim aus der vorherigen Ruhetherapie heraus entwickelt — wo also zuerst die gewissenhafteste Ruhe, nachher die gewissenhafteste Arbeit zur Hauptsache wird — so ist nicht nur der Übergang aus der Behandlung in das praktische Leben vermittelt, sondern der Genesene wird für das Weiterarbeiten in der Gesundheit nützliche Erfahrungen der Selbsterkenntnis mit sich nehmen, die ihre Vorteile als Schutz vor Wiedererkrankung nicht verleugnen werden.

Die Indikationen zur Arbeitstherapie sind im einzelnen Falle genau abzuwägen, auch ist die Art der gewählten Arbeit und die darauf verwendete Zeitdauer vom Arzt zu kontrollieren. Der Rat, sich für diese oder jene Arbeit zu entschließen, ist erst zu geben, wenn man den Patienten so weit gekräftigt sieht, daß die Gefahr einer Übermüdung ausgeschlossen ist. Die Wahl der Arbeit muß dem Patienten überlassen bleiben. Immerhin sei hervorgehoben, daß viele Patienten gar nicht wissen, welche unbenutzten Spannungen, die in lustvolle Arbeit umgesetzt werden könnten, in ihnen verborgen liegen. Solche im Verlaufe der Beobachtung des Patienten zu entdecken, ist eine psychologische Aufgabe, die für den Arzt ebensoviel Reiz haben sollte, als z. B. das rein gnostische Aufwühlen sexueller Assoziationsmöglichkeiten.

Wenn oben gesagt worden ist, daß die Persönlichkeit des Arztes bei der Arbeitstherapie in den Hintergrund tritt, so ist dies also nicht

so zu verstehen, daß er sich um diesen Zweig der Psychotherapie nur oberflächlich zu kümmern habe. Im Gegenteil, der Arzt hat sich um alle Arbeitsangelegenheiten für seine Patienten zu interessieren, er soll ihre Zahl vergrößern, ihre Wahl beaufsichtigen, ihre Ausführung kontrollieren. Aber alles dieses kann geschehen, ohne daß der Kontakt mit dem Patienten diejenigen Grenzen konstant überschreitet, die wir in Rücksicht auf die zu erzielende Selbständigkeit des Neurasthenikers sobald als möglich respektieren sollen.

Die Arbeitstherapie ist auch diejenige Form der psychischen Behandlung, die am ehesten Erfolge verspricht, wenn viele Neurastheniker auf einmal der Sorge der Ärzte anvertraut sind — also bei den Massenansammlungen solcher Kranker. Sie ist deshalb einer der ersten Programmpunkte der Nervenanstalten für Wenigbemittelte und arme Neurotiker, wie sie in verschiedenen Ländern zum Teil schon bestehen, zum Teil eben geschaffen werden. Die offenbare Gefahr, daß hier nivellierende Maßnahmen ohne Rücksicht auf das Individuum den Nutzen der Arbeitstherapie reduzieren, ist groß. Individualisierendes Vorgehen verlangt ein Verständnis seitens der Ärzte für diesen Zweig der Therapie, das in der Literatur sich noch recht spärlich manifestiert hat. Auch liegt die andere Gefahr nahe, daß in solchen Anstalten unter den Psychotherapie nur die Arbeitstherapien berücksichtigt werde, was natürlich der jetzigen Sachlage der Erkenntnis der Neurosen keineswegs entspräche.

Die dringliche Notwendigkeit solcher Anstalten wird allmählich erkannt. Die ungeheure Überzahl der unbemittelten und wenig bemittelten Nervenkranken — die schon von Charcot festgestellt worden war — ist eine beständige Mahnung an die soziale Pflicht, da, wo sie schon bestehen, das Äußerste an Leistungsfähigkeit aufzuweisen, damit das Interesse anderweitig für die gleiche Idee geweckt wird, und da wo sie noch nicht bestehen, an ihrer Schaffung tätig zu sein. —

Eine Übersicht über die Therapie der Neurasthenie wäre nicht vollständig, würde nicht der Ideen gedacht, die in der Literatur über die Möglichkeit der Prophylaxe der Krankheit niedergelegt sind. Wie schon oben angedeutet, verschiebt sich der Schwerpunkt dieser Überlegungen von der einseitigen Betonung der Heredität zu einer intensiven Berücksichtigung der Erziehung des Kindes zu einem nervengesunden Menschen. Darin liegt schon deshalb ein entschiedener Fortschritt, weil jede neue Erkenntnis einer Verhütungsbeeinflussung dem Pessimismus über zunehmende Nervosität Boden strittig macht. Aber es wird zugleich auch das Verantwortungsgefühl gegenüber kommenden Geschlechtern geschärft, wenn dargetan ist, daß vieles von der neurasthenischen Misère nicht den Anforderungen des Kulturfortschrittes an das Individuum, sondern einem korrigierbaren Einflusse — der Erziehung — zuzuschreiben ist. Der psychologische Zielpunkt einer solchen Neurasthenie verhütenden Erziehung ist die Harmonie zwischen Unter- und Oberbewußtsein. Einsetzen sollte sie schon beim Säugling, aufhören erst mit dem Tode.

XII. Störungen der Synergie beider Herzkammern.

Von
Dimitri Pletnew-Moskau.

Literatur.

Das nachstehende Literaturverzeichnis berücksichtigt nur die wichtigsten Arbeiten. Auf Vollständigkeit erhebt es entsprechend den Grundsätzen dieses Werkes keinen Anspruch.

- Alexandrow, F. A., Über die Entstehung des Lungenödems. Moskau 1892.
- Arloing, P., Modifications rares ou peu connues de la contraction des cavités du cœur sous l'influence de la section et des excitations des nerfs pneumogastriques. Arch. de physiol. norm. et path. 5. Série. 6. 1899.
- Remarques sur quelques troubles du rythme cardiaque. Ibidem.
- Basch, S. v., Über Lungenschwellung u. Lungenstarrheit. Wiener med. Presse 1888.
- Allgemeine Physiologie und Pathologie des Kreislaufs. Wien 1892.
- Bezold, A. v., Von den Veränderungen des Herzschlages nach Verschließung der Coronararterien; Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium in Würzburg. Leipzig 1867.
- und Breymann, E., Von den Veränderungen des Herzschlages nach dem Verschuß der Coronarvenen. Ibidem. 1867.
- Botkin, S. P., Auscultatorische Erscheinungen bei Stenose des linken venösen Ostiums und die Dämpfung im oberen Teile der linken Parasternallinie. Jeschened. klin. Gazeta 1881.
- Bozzolo, Arch. per le scienze med. 1. 1876.
- Charcelay, Mémoire sur plusieurs cas remarquables de défaut du synchronisme des battements et des bruits des ventricules du cœur. Arch. général de méd. 3 et nouv. série. 3. 1838.
- Chirac, P., De motu cordis, adversaria analitica. 1698.
- Coats, J., Wie ändern sich durch die Erregung des N. vagus die Arbeit und die inneren Reize des Herzens? Berichte der königl. sächs. Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig 1864, und Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig, mitgeteilt durch C. Ludwig. Jahrg. 4. 1870.
- Cohnheim, J., und Schultess-Rechberg, Über die Folgen der Kranzarterienverschließung für das Herz. Virch. Arch. 85. 1881.
- Dobroklonski, W., Zur Frage über die Innervation der einzelnen Herzhöhlen bei warmblütigen Tieren. Jeschened. klin. Gazeta 1886.
- Engelmann, Th. W., Über die Wirkung der Nerven auf das Herz. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.
- Ehrlich, Zur Frage über die Wirkung des Digitalis auf das Herz des Menschen. Wratsch. 1894.
- François-Franck, A., Critique de la théorie de l'hémisystole dans l'insuffisance mitrale. Arch. de physiol. norm. et path. 1895.
- Frank, O., und Voit, F., Über die sogenannte Hemisystolie. Arch. f. klin. Med. 65. 1900.

- Gaskell, W. H., On the rhythm of the heart on the frog on the nature of the action of the vagus nerve. *Proceedings of the royal society* 1881.
- On the innervation of the heart, with especial reference to the heart of the tortoise. *The Journ. of Physiol.* 4. 1884.
- Großmann, M., Das Muscarin-Lungenödem. Ein Beitrag zur Lehre von der Entstehung des akuten allgemeinen Lungenödems. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1887.
- Experimentelle Untersuchungen zur Lehre vom akuten Lungenödem. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1889.
- Heidenhain, R., Untersuchungen über den Einfluß des N. vagus auf die Herz-tätigkeit. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 27. 1882.
- Hering, H. E., Über Pseudohemisystolie beim Menschen. *Prager med. Wochen-schrift* 1896.
- Pseudohemisystolie und postmortale Hemisystolie. *Deutsche med. Wochenschr.* 1903.
- Über zeitweilige partielle Hyposystolie der Kammern des Säugetierherzens. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908.
- Hofmann, F. B., Über die Funktion der Scheidewandnerven des Froschherzens. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 60. 1895.
- Beiträge zur Lehre von der Herzinnervation. *Ibidem.* 72. 1898.
- Die Innervation der Kreislauforgane in Nagels Handbuch der Physiologie. 1905.
- Hofmohl, Untersuchungen über die Druckverhältnisse im großen und kleinen Kreislaufe. *Med. Jahrb., redig. v. Stricker.* 1875.
- Huber, Über den Einfluß der Kranzarterienerkrankung auf das Herz und die chronische Myocarditis. *Virch. Arch.* 89. 1882.
- Jarotzki, A., Über die Möglichkeit der Inkongruenz der beiden Ventrikeln des Herzens. *Compt. rend. du XII. Congrès Intern. de Méd.* 3. 1897. Moscou.
- Jouanno, F., Essai sur les conditions pathogéniques du dédoublement des bruits du cœur. Thèse de Paris. 1876.
- Knoll, Ph., Der Blutdruck in der Art. pulmonalis bei Kaninchen und seine respirator. Schwankungen. *Wiener Sitzungsber.* 97. III. Abt. 1888.
- Die Inkongruenz in der Tätigkeit der beiden Herzhälften. *Ibidem.* 99. 1890.
- Graphische Versuche an den vier Abteilungen des Säugetierherzens. *Ibidem.* 103. 1894.
- Über die Wirkung des Herzvagus bei Warmblütern. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 67. 1897.
- Kraus, Fr., Vereinsbericht des Berliner Vereins für innere Medizin. *Deutsche med. Wochenschr.* 1903.
- und Nicolai, Über die funktionelle Solidarität der beiden Herzhälften. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908.
- Leyden, E. v., Ungleichzeitige Contraction beider Ventrikel. *Virch. Arch.* 44. 1868.
- Zwei neue Fälle von ungleichzeitiger Contraction beider Herzkammern. *Virch. Arch.* 65. 1875.
- Über Hemisystolie. *Deutsche med. Wochenschr.* 1903.
- und Bassenge, L., Über ungleichzeitige Contraction der beiden Herzventrikel (Hemisystolie). *Zeitschr. f. klin. Med.* 64. 1907.
- Lukjanow, G. M., Zur Lehre von den Funktionsstörungen in einzelnen Herz-höhlen. Petersburg 1883 (russ.), und im *Zentralbl. f. med. Wissensch.* 1882.
- Mac Callum, J. B., On the muscular architecture and growth of the ventricles of the heart. *Jons Hopkins Hosp. Rep.* 9. 1900.
- Mackenzie, J., Die Lehre vom Puls. Übers. von A. Deutsch. Frankfurt a. M. 1904.
- Maixner, E., Zur Pathogenese der Herzarhythmie. Prag 1903.
- Malbranc, M., Über halbseitige Herzcontraction. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1877.
- Marey, J., La circulation du sang à l'état physiologique et dans les maladies. 1881.
- Mayer, S., Über ein Gesetz der Erregung terminaler Nervensubstanzen. *Wiener Sitzungsber.* 81. 1880.
- Zur Lehre von der Herz-tätigkeit. *Prager med. Wochenschr.* 1880.
- Moritz, E., Ein Fall einseitiger Bradykardie. *St. Petersburger med. Wochenschr.* 1897.

- Murri, A., Bigeminismo clinico e Bigeminismo sperimentale. *Rivista critica di clinica medica* 1901.
- Risposta al Prof. Cavazzani. *Ibidem*. 1901.
- Obermaier, Über das wiederkehrende Fieber. *Virch. Arch.* 47. 1869.
- Openchowski, Th. v., Über die Druckverhältnisse im kleinen Kreislaufe. *Wiener Sitzungsber.* 84. 1881, und *Arch. f. d. ges. Physiol.* 27. 1882.
- Das Verhalten des kleinen Kreislaufs gegenüber einigen pharmak. Agentien, besonders gegen die Digitalisgruppe. *Zeitschr. f. klin. Med.* 16. 1889.
- Über die Prognose bei Herzkrankheiten. *Charkow* 1893 (russ.).
- Zur Frage über verschiedene Formen der funktionellen Dissoziationen des Herzens und ein Versuch der Klassifikation derselben. *Compt. rend. du XII. Congrès Intern. de Méd.* 3. 1897.
- Panum, P. L., Undersøgelser over negle af de Momenter som have Indflydelse paa Hjertebevægelseserne, paa derer Stillstand etc. *Bibliothek for Lager* 1857.
- Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. *Virch. Arch.* 25. 1862.
- Pasternatzki, F. J., Ein Fall sichtbarer ungleichzeitiger Contraction beider Herzhälften bei doppeltem Herzfehler. *Jeschened. klin. Gazeta* 1881.
- Pavlow, J. P., Über den Vagus als Regulator des allgemeinen Blutdruckes. *Ibidem*. 1883.
- Die zentrifugalen Nerven des Herzens. *Petersburg* 1883 (russ.).
- Über den Einfluß des Vagus auf die Arbeit der linken Herzkammer. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1887.
- Über die zentrifugalen Nerven des Herzens. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1887.
- Pletnew, D., Über Herzarhythmie. *Therap. Monatsh.* 1908.
- Über den Einfluß der Vagusreizung auf die Synergie beider Herzkammern. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.* 1908.
- Potain, C., Note sur les dédoublements normaux des bruits du cœur. *L'union médicale* 1866.
- Pressat, Thèse de Paris. 1837.
- Radzewski, Über die Muskelerkrankungen der Vorhöfe des Herzens. *Zeitschr. f. klin. Med.* 27. 1895.
- Riegel, Fr., und Tuczek, Fr., Zur Frage von der Hemisystolie. *Berliner klin. Wochenschr.* 1879.
- und Lachmann, B., Beiträge zur Lehre von der Herztätigkeit. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 27. 1880.
- Beitrag zur Lehre von der Herztätigkeit. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 28. 1881.
- Beitrag zur Lehre von der Herzirregularität und Inkongruenz in der Tätigkeit der beiden Herzhälften. *Wiesbaden* 1891.
- Über Arrhythmie des Herzens. *Volk. klin. Vortr.* 1898. Nr. 227.
- Rosenstein, G., Einleitung zu den Krankheiten des Herzens. *Ziemßens Handbuch d. spez. Path. u. Ther.* 1876.
- Roussy, B., Recherches cliniques et expérimentelles sur la pathogénie de l'angor pectoris par rétrécissement ou occlusion des artères coronaires du cœur. *Thèse de Paris.* 1881.
- Roy, Ch. J., On Two Heart Cases which presented a Rare Form of Irregularity. *Edinburgh med. Journ.* 1878.
- On the influences modifying the work of the heart. *Journ. of Physiol.* 1879.
- Salaghi, S., Riordinamento del capitolo sulle alloritmie cardiache (aritmie regolari) e spiegazione della emisistolia apparente. *Rivista critica di Clinica medica* 1903.
- Über das Wesen verschiedener Störungen des Herzrhythmus. *Berliner Klinik* 1904.
- Samuelson, B., Über den Einfluß der Coronararterien-Verschließung auf die Herzaktion. *Zeitschr. f. klin. Med.* 2. 1881.
- Schatiloff, P., Über die verschiedenartigen Formen der funktionellen Dissoziationen des Herzens. *Russkij Archiv Patologii, klitscheskoj Medicin i Bacteriol.* 1897.
- Deutsch. *Idem in Zeitschr. f. klin. Med.* 37. 1898.

- Schrötter, L., Die Lageveränderungen des Herzens und die Krankheiten des Herzfleisches. Ziemßens Handbuch d. spez. Path. u. Therap. 1876.
- Schmidt-Nielsen, Du prétendu synchronisme de la systole ventriculaire et de la systole de deux oreillettes. Arch. intern. de Physiol. 4. 1906.
- Schreiber, J., Über den pulsus alternans. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 7. 1877.
- Sihle, Über Ventrikeldissoziation nervösen Ursprungs und dessen klinische Bedeutung. Rousskij Wratsch. 1908.
- Skoda, Joseph, Abhandlung über Perkussion und Auscultation. 3. Aufl. Wien 1844.
- Idem. 6. Aufl. 1864.
- Stassen, M., De l'ordre de succession des différentes phases de la pulsation cardiaque chez le chien. Arch. intern. de Physiol. 5. 1907.
- Tarchanoff, J., Innervation de l'appareil modérateur du cœur chez la grenouille Travaux du laboratoire de Marey. 2. 1871.
- Tigerstedt, R., Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1905.
- Trautwein, Jos., Zur Frage des Galopprrhythmus und der Hemisystolie. Virch. Arch. 189. 1907.
- Unverricht, Über abwechselnde Zusammenziehung der beiden Herzhälften. Systolia alternans. Berliner klin. Wochenschr. 1890.
- Welch, W., Zur Pathologie des Lungenödems. Virch. Arch. 72. 1878.
- Wenckebach, K. F., Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. Leipzig 1903.
- Witwicki, Zur Frage über die funktionellen Erkrankungen des Herzens in seinen einzelnen Höhlen. Wratsch. 1894.
- William, Mc., On the rhythm of the mammalian heart. Journ. of Physiol. 9. 1888.

Jede pathologische Erscheinung folgt denselben Gesetzen, die auch unter denjenigen Bedingungen, welche wir uns als normal vorstellen, herrschen. Deswegen haben auch die meisten pathologischen Phänomene ihren Prototypus in physiologischen, resp. physiologisch gedachten Bildern. In vollem Maße gilt dieser Satz für die Störungen der Synergie der Herzkammern.

Man pflegt zu sagen, daß die beiden Herzventrikel gleichzeitig, synchron sich zusammenziehen. „Si l'on compare“, schreibt Marey, „au point de vue de rapports chronologiques, les phases systoliques des deux ventricules, on constate, que tous les deux commencent et finissent en même temps; il y a donc synchronisme parfait entre les systoles des deux ventricules.“ Ebenso schreibt Tigerstedt in seinem bekannten Lehrbuche der Physiologie des Menschen, daß die Contraction bei beiden Ventrikeln gleichzeitig erfolgt.

Und doch existiert weder eine dynamische noch eine zeitliche absolute Synergie in der Contraction beider Herzkammern. In der Tat, bringt man zwei mit Hebeln vereinigte Blasen in beide Ventrikel hinein, so ersieht man aus den auf diese Weise bekommenen Kurven, daß die Systole der linken Kammer stärker als die der rechten erscheint und daß die Anstrengung der linken Kammer länger als die der rechten andauert. Beides ist sehr gut zu lesen an den von Chauveau und Marey abgebildeten Kurven.

Die Erscheinung läßt sich so deuten, daß die entsprechende Herzabteilung mehr Energie zu verlieren braucht beim Eröffnen der Aorten-

als der Pulmonalklappen, — der in der Aorta herrschende Blutdruck ist ist ungefähr dreifach so groß, wie derjenige in der Arteria pulmonalis.

Bei genauer Ausmessung der Aufeinanderfolge der Contraction beider Herzkammern hat Stassen gefunden, daß die Contraction der rechten Kammer 0,03 bis 0,04 Sek. nach dem Beginn der linken anfängt.

In den angeführten Erscheinungen ist eine physiologische Grundlage zum Ausbau der Lehre von der Asynergie beider Herzkammern gegeben. Der Unterschied im dynamischen sowie im zeitlichen Verlaufe der Contraction der Ventrikel ist ein physiologischer Prototypus für zweierlei Typen der pathologischen Erscheinungen — für die phasische*) und die dynamische Dissoziation beider Herzkammern.

Ohne hier des Weiteren auf die Geschichte der Lehre der Dissoziationen verschiedener Herzabteilungen einzugehen, weise ich auf Charcelay und Pressat, welche als erste die Möglichkeit einer Ventrikeldissoziation betont haben. Charcelay**) kommt nach einer Analyse der von ihm beobachteten klinischen Erscheinungen zum Schluß, „que parfois le ventricule droit, puis le gauche, opérant isolément leur systole et leur diastole avec leurs bruits concomitants, ceux-ci seraient portés au nombre de quatre bruits simples“. Nicht immer aber gibt es eine volle Isolierung der Contraction beider Herzventrikel. Öfters noch schlägt der linke Ventrikel seltener als der rechte, weshalb die Verdoppelung der Töne dem verdoppelten Rhythmus der rechten Kammer korrespondiert — „c'est à dire qu'il (Verdoppelung der Töne) n'existe que pour un seul ventricule, le ventricule pulmonaire, qui ainsi vient interposer ses battements particuliers entre les battements simultanés des deux ventricules; rarement donc c'est le ventricule gauche qui bat isolément“.

Diese Schlüsse, die Charcelay aus klinischen Beobachtungen folgert, werden unterstützt durch den Hinweis auf verschiedene Störungen der Contraktionskoordination verschiedener Herzabteilungen, die man bei Tieren nach Thoraxeröffnung beobachten kann. Der Autor spricht mit voller Entschiedenheit über den „hétérochronisme des contractions ventriculaires“.

Im Jahre 1844 in der Abhandlung über Perkussion und Auscultation bei der Analyse verschiedener auscultatorischer Erscheinungen erklärt Joseph Skoda den doppelten Ton während der Systole durch „eine irreguläre Aktion des Herzens — wahrscheinlich die ungleichzeitige Contraction der Ventrikel“. Die Hypothese scheint Skoda ganz plausibel und in einer neuen (sechsten) Auflage des Buches, die

*) In der im Arch. f. (Anat. u.) Physiol. i. J. 1908 erschienenen Arbeit „Über den Einfluß der Vagusreizung auf die Synergie beider Herzkammern“ ist es bereits erwähnt, daß ich den Ausdruck „phasische“ statt „rhythmische“ Dissoziation deswegen gebrauche, weil unter dem letzten Ausdrucke zwei verschiedene Rhythmen der Herzkammern zu verstehen sind.

**) Aus Raummangel unterlasse ich die Charcelaysche Beschreibung. Die Geschichte dieser Frage findet man in den Arch. générales de médecine 3, et nouv. Série 3. 1858. S. 393.

nach mehreren Jahren weiterer Beobachtungen erschienen ist, verteidigt Skoda seine Meinung: „Ein doppelter Ton wird erzeugt, wenn sich beide Ventrikel jedoch nicht gleichzeitig contrahieren, alsdann muß auch die Diastole ungleichzeitig erfolgen, und dann wird der Fall eintreten, wo einem Pulsschlage vier Töne entsprechen.“

Trotz der Scharfsinnigkeit der Beobachtungen und deren Auslegung, trotz der großen Autorität des Wiener Klinikers fand die vorausgesetzte Herzerscheinung weder Anerkennung noch Interesse, und erst im Jahre 1868 gelang es E. v. Leyden, die Aufmerksamkeit der Ärztekreise für die genannte Eigentümlichkeit zu erwecken. Es folgte bis in die letzte Zeit eine große Anzahl von Arbeiten, wo die Frage über die Möglichkeit von Dissoziation der Ventrikelcontractionen diskutiert wurde und sowohl Anhänger als auch Gegner fand.

Die Entscheidung dieser Frage gehört dem Experiment. Die Klinik allein, so exakt auch die Beobachtungen sein mögen, kann diese Frage nicht beantworten. Das grundlegende, tatsächliche Material gehört dem Experimentator, und nur von großem experimentellen Material unterstützt kann der Kliniker seine Ausführungen bauen. Sicher ist es unmöglich, ohne weiteres die Resultate, die man auf experimentellem Wege gewinnt, direkt in die Klinik zu übertragen, aber das Experiment erlaubt dem Forscher Einsicht nicht nur in das Geschehene, das anatomisch Fixierte, sondern auch in das Geschehen und Werden, nicht nur in die Statik, sondern auch in die Dynamik des krankhaften Prozesses. Die klinische Beobachtung, die sich mit solchem tatsächlichen Material verknüpft, macht die Ausführungen des Klinikers sicher und unbestreitbar.

Die Störungen der Synergie beider Herzkammern, die man im Tierexperiment gewinnt, können nach der Art der Entstehung in vier Gruppen geteilt werden: hämatodynamische, toxische, nervöse und auf unmittelbare Wanderregung gewonnene Dissoziationen.

Hämatodynamische Dissoziationen.

In diese Gruppe gehören Fälle, bei welchen normale Bedingungen des Kreislaufs, insbesondere die des Coronarkreislaufs gestört sind.

Chirac hat als erster gegen Ende des XVII. Jahrhunderts die Unterbindung der Coronararterien unternommen und die Tatsache festgestellt, daß die Hunde dabei längere Zeit am Leben bleiben können. Erichsen (1842) und Schiff (1850) wiederholten diese Versuche und fanden dabei, daß infolge Unterbindung einer Coronararterie das Herz in zwei funktionell verschiedene Teile geteilt wird. Schiff zieht aus den Versuchen Schlüsse, die er auf die Klinik überträgt. Er ist nämlich der Meinung, daß vollständiger rascher oder langsamer Verschluß der Coronararterien raschen Tod bedingt, während ein teilweiser Verschluß nur Ohnmachtsanfälle hervorruft.

Panum hat bei seinen Versuchen mit Verschluß der Coronararterien vermittelt einer Emulsion aus Fett, Wachs, Öl und Ruß, die er in die genannten Gefäße injizierte, transversale Dissoziation

und Contractionen des rechten Ventrikels bei Stillstand des linken beobachtet.

v. Bezold hat unter verschiedenen Bedingungen die Coronararterien mit einer Pinzette zugeklemmt und konnte dabei verschiedene Herzdissoziationen beobachten. Insbesondere betrafen die Veränderungen des Herzschlages den Rhythmus des linken Ventrikels, der sich seltener als die übrigen Herzabschnitte contrahierte. In seiner ausführlichen Arbeit hat v. Bezold leider die Frage unbeantwortet gelassen, ob es einen wesentlichen Unterschied bei Abklemmung der rechten und der linken Coronararterie gibt und wie stark die Veränderungen der Herztätigkeit nach Verschuß kleiner Herzgefäßäste sind. Bei Abklemmung der Coronarvenen, wie sie v. Bezold und E. Breymann vorgenommen, haben diese Forscher wiederum eine transversale, sowie auch longitudinale Dissoziation konstatieren können. Dabei haben die Autoren einen ziemlich günstigeren Verlauf für das Herz infolge des Verschlusses der Venen im Vergleiche mit dem der Arterien beobachtet, woraus sie folgern, daß eine Thrombose der Coronarvenen weniger als eine Embolie der Coronararterien die Herztätigkeit schädigt.

Samuelson, Cohnheim und Schultheß-Rechberg haben ihrerseits beim Verschuß der Kranzarterien funktionelle Dissoziationen der Herztätigkeit, dabei ungleichmäßige Contractionen beider Ventrikel beobachtet.

Lukjanow hat die Frage der funktionellen Dissoziationen verschiedener Herzabteilungen einer speziellen Untersuchung unterzogen und die Resultate seiner Versuche, die an 160 Tieren (Kaninchen, Hunden und Katzen) angestellt wurden, in einer ausführlichen Monographie niedergelegt. Ohne näher auf das große Material betreffs verschiedener Formen funktioneller Herzdissoziationen einzugehen, werden hier nur die Ergebnisse der Versuche, die speziell die Störungen der Synergie der Ventrikel betreffen, angeführt.

Bei eröffnetem Thorax wurden an Tieren verschiedene Äste der Kranzarterien mit einer Pinzette abgeklemmt. Dabei hat Lukjanow beobachtet, daß die Tiere sich verschieden gegen Abklemmung der linken und rechten Coronararterie verhalten. Während der Verschuß der rechten Kranzarterie bis zu einer halben Stunde ertragen wurde, hielten die Tiere den Verschuß des Hauptastes der linken nur 2—3 Minuten aus. Dieser Unterschied erklärt sich gewissermaßen aus der anatomischen Verteilung beider Kranzgefäße. Die linke Coronararterie ernährt einen viel größeren Teil des Herzens, als die rechte. Die linke Arterie gibt drei Äste ab, von denen der erste — Ramus anterior s. descendens — im vorderen sinus longitudinalis verlaufend, den linken Ventrikel und den nebenbei liegenden vorderen Teil des rechten ernährt. Infolge solcher Ausbreitung gehört der rechte Ventrikel, nämlich der sog. Conus arteriosus dexter, zum Bassin der linken Coronararterie. Der zweite Ast — Ramus transversus s. circumflexus — in der Querfurche verlaufend, ernährt den linken Vorhof und die Hinterfläche des linken Ventrikels. Der dritte Ast — ramus septi ventriculorum —

ernährt das Septum ventriculorum. Die rechte Kranzarterie gleicht der Größe nach einem der Äste der linken Arterie, weshalb sie Art. coronaria parva im Vergleiche mit der linken (Art. coronaria magna) genannt wird. Diese Arterie versorgt den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel mit Ausnahme des Conus arteriosus dexter.

Aus der anatomischen Verteilung beider Kranzgefäße erhellt auch die Differenz des Verschlusseffektes für das Herz.

Die Verteilung der Gefäße ist bei allen Tieren, die für Versuchszwecke gebraucht wurden, die gleiche.

Bei Abklemmung der linken Coronararterie stellt sich rasch eine Abschwächung des linken Ventrikels ein. Als erstes Zeichen dieser Abschwächung, die nur anfangs auf die linke Kammer sich ausbreitet, bevor sich weitere Veränderungen an verschiedenen Teilen des Herzens abspielen, erscheint die Reaktion auf das Froschschenkelpräparat. Bringt man nämlich den Nerven eines Frosch-Nerven-Muskelpräparates an den rechten Ventrikel, so kann man am Froschmuskel energische Contractionen beobachten, während beim Auflegen des Nerven auf den linken Ventrikel und auf den vorderen Teil des rechten (Conus arteriosus dexter), gemäß der Blutversorgung mit der linken Arteria coronaria, die Contractionen des Froschmuskels bedeutend schwächer erscheinen (dynamische Dissoziation) und nach kurzer Zeit ganz verschwinden. Rechts verschwinden die sekundären Contractionen bedeutend später.

Was die morphologische Veränderungen anbetrifft, so tritt zuerst eine Vergrößerung des linken Herzohres und sodann des linken Vorhofes ein. Sie nehmen eine röttere Farbe an, wahrscheinlich infolge einer Ausdehnung und Verdünnung der Wände, durch welche das Blut besser durchschimmert. Der linke Ventrikel erschlafft, wird träger, dehnt sich aus, es sinkt der Druck in der Aorta, es tritt wenig Blut in die rechte Kranzarterie ein. Somit tritt die rechte Herzhälfte in gleiche Bedingungen wie die linke, und es entwickeln sich in ihr gleiche Erscheinungen.

Bei Abklemmung der rechten Kranzarterie entwickeln sich analoge Herzerscheinungen wie die gleich geschilderten, nur mit dem Unterschiede, daß die pathologischen Erscheinungen von rechts anfangen und sich nicht so rasch entwickeln. Man kann ebenfalls zuerst eine dynamische, späterhin eine phasische Dissoziation beobachten, indem die Störung der Synergie sowie transversal (zwischen Vorhöfen und Kammern), auch longitudinal (zwischen beiden Ventrikeln) sein kann. Bei Aufhebung der Klemmpinzette kehrt das Herz viel leichter zur Norm zurück, falls die rechte Kranzarterie abgesperrt gewesen ist. Die Gründe hierfür sind, wie oben erwähnt, in der Verteilung und Größe der betreffenden Gefäße gegeben.

Es muß noch auf eine Eigentümlichkeit, die Lukjanow bei seinen Versuchen beobachtet hat, besonders hingewiesen werden. Außer dem Asynchronismus verus unterscheidet er noch einen Asynchronismus falsus. Er versteht unter diesem Namen folgende Erscheinung: Wenn man nach Abklemmung der rechten Kranzarterie den gewisser-

maßen „passiven“ rechten Ventrikel sensu proprio verfolgt, so kann man beobachten, daß, während die linke Kammer in der Phase der systolischen Contraction, der Ventriculus dexter proprius in diastolischer Erweiterung sich befindet. Beim Zusammenfallen des Ventriculus dexter proprius geht die linke Kammer in eine echte Diastole über. Zieht man dabei den Conus arteriosus dexter nicht in Betracht, so könnte man vermuten, daß beide Ventrikel sich alternierend contrahieren, dagegen in Wirklichkeit der ischämische Teil der rechten Kammer nur paralytische Vorwölbungen bei energischer Contraction der linken Kammer und des Conus arteriosus dexter (Herzteile mit unverändertem Kreislaufe) darbietet.

Aus den Versuchen der hier angeführten Autoren ist die Möglichkeit einer Dissoziation beider Herzventrikel bei Verschuß der Kranzarterien zulässig. Solch ein Verschuß führt nicht unbedingt zum Tode. Die Tiere können sich nach ihm erholen, besonders wenn nur die rechte Kranzarterie oder einer der Äste der linken Kranzarterie abgeklemmt gewesen.

Auf andere Weise haben Welch und Alexandrow eine Dissoziation beider Herzventrikel erzielt. Beide beschäftigten sich mit dem Lungenödem und haben, um letzteres auf mechanischem Wege zu bewerkstelligen, die Blutzirkulation geschädigt. Ohne detailliert auf die theoretischen Ausführungen genannter Autoren, die viele Einwürfe hervorgerufen haben, einzugehen, soll hier nur das tatsächliche Material betreffs der Asynergie beider Herzkammern angeführt werden.

Welch drückte bei Kaninchen mit den Fingern den linken oder den rechten Ventrikel zusammen. In manchen Fällen führte das Zusammendrücken der linken Kammer zum plötzlichen Stillstand des Herzens, in anderen Fällen folgte diesem Zusammendrücken eine gleichmäßige Abschwächung der Contractionen beider Ventrikel, In einer dritten Reihe der Fälle contrahierte sich nur die linke Kammer schwächer oder blieb ganz stillstehen ohne jegliche Veränderung der Contractionen der rechten Kammer. Gleiche Resultate gewann Welch beim Zusammendrücken der rechten Kammer. Bei Abschwächung des linken Ventrikels hat Welch das Entstehen eines Lungenödems beobachtet, während die Abschwächung des rechten Ventrikels zu diesen Resultaten nicht führte, weshalb Welch sich für berechtigt hält, folgenden Schluß zu ziehen: „In Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Versuche dürfen wir ohne Bedenken linksseitige Herzparalyse als eine Causa efficiens vom Lungenödem beobachten.“

Es konnte also Welch bei seiner Versuchsmethode eine dynamische Dissoziation beider Herzventrikel, welche in manchen Fällen in eine phasische überging, beobachten.

Alexandrow hat bei seinen Versuchen an Hunden über Entstehung des Lungenödems auf verschiedene Weise die Tätigkeit beider Herzventrikel erschwert. Er erzielte Lungenödem bei Vergrößerung der für die linke Kammer zu überwindenden Widerstände. Er führte nämlich zu diesem Zwecke in den linken Ventrikel durch die Arteria

subclavia eine Blase mit einem Katheter ein. Durch den Katheter wurde die Blase bis auf 20 ccm Umfang aufgeblasen. Unter diesen Bedingungen bekam Alexandrow bei den betreffenden Tieren Lungenödem, während bei Vergrößerung der für den rechten Ventrikel zu überwindenden Widerstände er nie Lungenödem eintreten sah. Auf Grund seiner Versuche kommt er zum Schlusse, daß Lungenödem, welches sich bei Blutstauung im kleinen Kreislaufe entwickelt, in direkter Beziehung zur funktionellen Schwäche der linken Herzkammer bei normaler Tätigkeit der rechten steht, d. h. er kommt zum Schlusse auf die Möglichkeit einer dynamischen Dissoziation beider Herzventrikel.

Toxische Dissoziationen.

Die Asphyxie gehört zu denjenigen Erscheinungen, welche dem Arzte häufig begegnen. Man beobachtet nämlich beim Menschen eine chronische Intoxikation mit dyspnoischem Blute, wenn die Atmung dauernd beeinträchtigt ist, z. B. durch Larynx- oder Trachealstenose, Tumoren des Mediastinums usw. Dieses Blut unterscheidet sich nur quantitativ vom Erstickungsblute. Deswegen ist es wichtig, den Einfluß der allgemeinen Asphyxie auf die Herztätigkeit experimentell zu verfolgen.

Schon im Jahre 1875 hat Hofmokl die Ergebnisse seiner Beobachtungen über allgemeine Asphyxie publiziert: „Läßt man“, sagt er in seiner Abhandlung, „das Tier (Hund) bei durchschnittenem Vago-sympathicus längere Zeit hindurch ohne Atmung, und zwar so lange, bis der Druck im großen Kreislauf absinkt, so stellt sich die eigentümliche Erscheinung heraus, daß der rechte Ventrikel eine größere Frequenz bietet als der linke, und zwar ergibt sich, daß auf je zwei Schläge des rechten je ein Schlag des linken Ventrikels kommt.“

Leider sind die Angaben von Hofmokl nicht genug überzeugend, da er seine Kurven, die die Pulswellen in der Arteria carotis et pulmonalis wiedergaben, mittels Quecksilbermanometers gewonnen hat. Wegen seiner Trägheit gibt das Quecksilbermanometer kleinere Wellen nicht an, und mit Recht behaupten Schreiber und Knoll, daß die scheinbar einfachen, seltenen Pulse der Carotis nichts anderes als Bigemini sind, deren zweite Wellen ungenügend zur Ausprägung gekommen sind.

S. Mayer hat mit den Augen per visum den Einfluß der Asphyxie auf das bloßgelegte Herz bei Kaninchen und Ratten nach Unterbindung beider Arteriae carotis und subclaviae verfolgt. Er beobachtete dabei in einem gewissen Stadium der Dyspnoe das linke Herz mächtig anschwellen mit Intermissionen seiner Schläge, während das rechte Herz normal weiterarbeitet, was Mayer darauf bezieht, „daß der Einfluß der lokalen Erstickung des Herzens sich etwas früher an der linken als an der rechten Herzhälfte geltend macht“.

v. Openchowski hat die Druckverhältnisse im großen und kleinen Kreislaufe unter Einfluß allgemeiner Asphyxie studiert und die Veränderungen der Herztätigkeit selbst bei eröffnetem Thorax durch In-

spektion verfolgt. Er sah dabei, daß, „sobald der Druck in der Carotis sein Maximum überschritten hatte, das Volumen des linken Ventrikels eine bedeutende Vergrößerung erfuhr; gleichzeitig schwoll auch der linke Vorhof und die linke Auricula an; dabei wurden die Exkursionen des Ventrikels immer geringfügiger, und als die Ausdehnung desselben ihren Höhepunkt erreicht hatte, war mit dem Auge kaum mehr eine Contraction an demselben wahrzunehmen, nur der aufgelegte Finger fühlte noch, wie sich der Ventrikel über seinem Inhalte zusammenzuziehen versuchte“ „Ich muß ausdrücklich hervorheben, daß die gleichen Erscheinungen am rechten Herzen nicht zu beobachten waren. Dasselbe erfuhr zwar auch eine geringe Volumenzunahme, seine Contractionen waren aber noch energisch zu einer Zeit, wo am linken Ventrikel das oben geschilderte Bild zur vollkommenen Ausbildung gelangt war.“

Als Erklärung für die beobachtete Erscheinung spricht v. Openchowski die Vermutung aus, „daß der linke Ventrikel unter dem Einflusse der Sauerstoffverarmung und des hohen Druckes früher erlahmt, als der rechte“.

Analoge Beobachtungen führen Lukjanow und Knoll an. Letzterer hat den Asynchronismus der Kammern, resp. Hemisystolia cordis an Tieren beobachtet bei insuffizienter Ventilation und beim Aussetzen der spontanen oder künstlichen Atmung, eventuell bei gleichzeitigem Verschuß der Hirnarterien oder Reizung sensibler Nerven.

Mit der ihm eigentümlichen Vorsicht spricht Knoll bei Beurteilung der von ihm gesehenen Herzhemisystolie: „Ob es sich um das vollständige Ausbleiben von Systolen am linken Herzen handelt, also um einen wirklichen Pulsus deficiens, oder ob die Systolen immer nur so abgeschwächt sind, daß sie keine durch den Pulswellenzeichner wiedergebbare Blutbewegung mehr erzeugen, vermag ich bis jetzt nicht zu entscheiden.“

Das Wesentliche der Frage besteht aber nicht darin, ob die linke Kammer sich gar nicht contrahiert oder bloß seine Contractionen nicht wahrnehmbar sind. Mit Recht sieht den Schwerpunkt dieser Erscheinung Knoll selbst darin, „daß die Pulscurven der Pulmonalis eine nach Rhythmus und Schlagvolumen vollständig gleichmäßige Schlagfolge des rechten Ventrikels anzeigen können, während am linken Ventrikel außergewöhnlich kräftige mit bis zur Unkenntlichkeit abgeschwächten Systolen abwechseln“.

Eine dynamische Dissoziation beider Herzkammern steht also außer allem Zweifel.

Ausgeprägte Inkongruenz in der Tätigkeit der beiden Herzhälften kann man bei Vergiftung mit Helleborein und überhaupt der Digitalisgruppe finden. Entscheidende Beweise liefern dazu die Versuche von Openchowski und Knoll.

Openchowski hat die Wirkung der genannten Gifte an ausgeschnittenen Herzen und an lebenden Tieren beobachtet. Im ersten Falle schnitt er ein warmblütiges Herz heraus und legte dasselbe in

eine 0,6 proz. Kochsalzlösung (37°). Dabei konnte er beobachten, daß der rechte Ventrikel länger als der linke schlägt. „Ganz umgekehrt verhalten sich die mit Digitalein und Helleborein vergifteten Herzen.“ Openchowski illustriert seine Ausführungen mit folgenden Beispielen:

Nr. 1. Normales Katzenherz, Der rechte Ventrikel schlägt 7 Min., der linke Ventrikel 3 Min.

Nr. 2. Katzenherz (Helleborein). Nach der Ausschneidung schlägt der rechte Ventrikel 1 Min., der linke — 8 Min.

Nr. 3. Normales Kaninchenherz (Curare, künstliche Atmung). Rechtes Herz schlägt 25 Min., linkes Herz 10 Min.

Nr. 4. Kaninchenherz (Digitalein). Das rechte Herz schlägt 12 Min., das linke 28 Min.

Weiter hat Openchowski Versuche an curarisierten Tieren (Hunden, Katzen und Kaninchen) angestellt und das Verhalten beider Ventrikel unter Helleborein- und Digitaleinwirkung durch Inspektion verfolgt. Er konnte „dabei konstant beobachten, daß nach Einspritzung der genannten Substanzen das rechte Herz schneller zu schlagen begann als das linke, welches fast um die Hälfte langsamer schlug . . . Man beobachtet weiter, daß die Contractionen des rechten Herzens an absoluter Stärke nicht zugenommen haben, denn dasselbe ist merklich dilatiert, während der linke Ventrikel starke Systolen, fast bis zum Erblassen und Einziehen einiger Teile desselben ausführt“.

Die verschiedene Reaktion beider Ventrikel bezieht Openchowski auf verschieden reagierende Kranzarterien — „daher können wir mit dem Satz schließen, daß, wenn dem rechten Herzen eine physiologisch selbständige Stellung eingeräumt werden muß, eine solche Stellung auch seinem Gefäßgebiete, gebührt“.

Knoll hat Openchowskis Versuche mit Helleboreinvergiftung an Kaninchen wiederholt. „Bei unmittelbarer Betrachtung des Herzens ergab sich dabei eine in der Regel ganz deutliche, mit Erblassen verknüpfte Verengerung des linken und des gegen die Herzspitze zu gelegenen Teiles des rechten Ventrikels, der dabei manchmal nur wie ein Anhängsel des linken Ventrikels erschien, während der Rest des rechten Ventrikels und namentlich die beiden Vorhöfe erweitert waren . . . In diesem Zustande waren gewöhnlich schon ausgeprägte Ungleichmäßigkeiten in der Zusammenziehung, namentlich an den Vorhöfen, und die Inkongruenz dieser Ungleichmäßigkeiten am linken und rechten Ventrikel erkennbar“.

In gewissen Stadien der Vergiftung, wie gesagt, beobachtete Knoll einen Asynchronismus beider Herzhälften, aber gegenüber der Angabe Openchowskis stellte in den einen Fällen das linke, in anderen das rechte Herz seine Tätigkeit zuerst ein. Insbesondere vermochte Knoll die Behauptung Openchowskis nicht zu bestätigen, daß das linke Herz nach Helleboreinvergiftung fast um die Hälfte langsamer als das rechte schlägt.

Die Widersprüche beider Autoren haben für die uns interessierende Frage keine wesentliche Bedeutung. Wichtig ist, daß beide, Open-

chowski und Knoll, darin übereinstimmen, daß bei gewissen Vergiftungen ein Asynchronismus wie in bezug auf die Kraft, so auf den Rhythmus der Ventrikelcontractionen existiert, Ob dieser Asynchronismus dem von Openchowski geschilderten Schema folgt oder sich auf andere Weise entwickelt, ist für die Frage der Möglichkeit einer Dissoziation beider Herzkammern von untergeordneter Bedeutung.

Ein gewisser Unterschied in der Wirkung auf beide Herzventrikel ist auch bei Muscarinvergiftung wahrnehmbar. „Das Muscarin erzeugt eine primäre Insuffizienz beider Ventrikel mit Vorwiegen der des linken“ (v. Basch).

Nervöse Dissoziationen.

Arloing und Pletnew haben die Synergie beider Herzkammern unter Einfluß der Vagusreizung untersucht. Beide haben dabei eine Dissoziation der Ventrikel beobachtet. Arloing beschreibt aber die von ihm beobachtete Hyposystolie bis zu voller Asystolie nur der rechten Kammer. Die Zahl seiner Versuche ist jedoch nicht groß genug, um die Veränderung im Contractionsablauf der rechten Kammer allein als unbestrittene Tatsache annehmen zu lassen.

Pletnew hat das Herz bei Reizung mit Induktionsströmen gewisser Stärke des peripheren Teils der freigelegten rechten und linken (N. n. vagorum) nach ihrer Durchschneidung beobachtet (Endo- und Myocardiogramme) und dabei „wenig frequente, abwechselnd starke und schwache Systolen der beiden Ventrikel eintreten sehen. Diese dynamischen Erscheinungen erstrecken sich nicht symmetrisch auf beide Herzkammern — dynamische Dissoziation. Mit der dynamischen Dissoziation kann auch eine Verspätung im Eintreten der rechten Kammercontraction beobachtet werden — phasische Dissoziation.“

„Bei stärkerer Reizung werden die Kammersystolen schwach und wenig frequent. Diese Hyposystolie geht manchmal in eine scheinbare, vielleicht echte Asystolie über. Letztere Erscheinung ist durchaus nicht symmetrisch, so daß man den Eindruck gewinnt, daß von Zeit zu Zeit eine Herzkammer (links oder rechts) in ihrer Contraction ganz versagt — dynamische Dissoziation.“

Stassen hat bei Tetanisation des N. vagus an ermüdeten Herzen verschiedene Formen der Dissoziation der Herzabteilungen beobachtet, so daß er zum Schluß kommt, daß „l'action inhibitrice de la tétanisation du pneumogastrique se fait sentir d'une façon inégale dans les différentes parties du cœur“.

Stassen und Pletnew haben beide bei ihren Versuchen gesehen, daß bei Vagusreizung das Zeitintervall zwischen der Systole des linken Ventrikels und der des rechten sich vergrößert.

Dissoziationen durch direkte Reizung der Ventrikel.

Stassen hat weiter die Synergie beider Herzkammern mit Extrareizen der betreffenden Ventrikel bei fortdauernder Tetanisation des N. vagus verfolgt. Er hat dabei gefunden, das bei Extrareizung der

linken Kammer das Zeitintervall zwischen den Systolen beider Ventrikel gleich der Norm bleibt. Bei der Extrareizung der rechten Kammer erscheint die Kurve des linken Ventrikels weniger deutlich als die des rechten. Man kann an ihr Oscillationen bemerken, als ob die linke Kammer in ihrer Zusammenziehung „zögert.“

Kraus und Nikolai konnten sich ihrerseits bei Tierexperimenten überzeugen, „daß bei Auslösung künstlicher ventrikulärer Extrasystolen durch entsprechend abgestufte elektrische Reize, auch bei sonst ganz normalen Herzen, alle Grade der schwächeren Beteiligung der nicht direkt gereizten Kammer bis zum gelegentlichen völligen Ausfall jedes schreibbaren Druckablaufes feststellbar sind.“

Kraus und Nikolai haben gleichzeitig in Übereinstimmung mit Stassen alle möglichen Formen von Dissoziationen am sonst normalen Hundeherzen im Vagusstillstand, wenn dessen einzelne Abschnitte elektrisch gereizt werden, beobachtet.

Hering hat Verschiedenheiten in der Größe der Extrasystolen der beiden Ventrikel bei künstlicher Reizung einer Kammer bei Affen, Hunden, Katzen und Kaninchen vielmals beobachten können.

Die auf experimentellem Wege gewonnenen Tatsachen lehren, daß man am Herzen alle Grade schwächerer Beteiligung der einen Kammer im Vergleiche mit der anderen bis zum gelegentlichen völligen Ausfall wahrnehmen kann. Bemerkenswert ist, daß eine Verlängerung der Aufeinanderfolge der Ventrikelsystolen eine ziemlich untergeordnete Rolle spielt. Das Hauptgewicht fällt in die dynamische Dissoziation. Der Koeffizient der Elastizität und der Contractilität der Muskulatur beider Ventrikel ändert sich nicht in demselben Maße. Diese Erscheinung ist leicht zu verstehen bei Abklemmung z. B. einer Coronararterie, oder bei Vergrößerung der zu überwindenden Hindernisse für einen Ventrikel. Viel schwerer ist diese Eigentümlichkeit zu erklären bei allgemeinen Vergiftungen, bei Reizung der N. vagi. Aber im ersten Falle muß man nie vergessen, daß das Herz im Leben seine Funktion in Gemeinschaft mit den Gefäßen ausführt und daß man deswegen bei Zirkulationsstörungen im kardiovaskulären System nicht mit dem Herzen allein rechnen muß, daß man bei verschiedenen schädlichen Einflüssen immer ihre Wirkung auf die Gefäße des kleinen und großen Kreislaufs (mitbegriffen die Coronargefäße) berücksichtigen muß. Unter solchen Umständen erscheint die Reaktionsdifferenz beider Herzhälften begreiflich.

Was die Dissoziation unter nervösen Einflüssen betrifft, so muß die Mannigfaltigkeit nicht nur verschiedener Nerven, sondern auch funktionell verschiedener Fasern ein und desselben Nerven beachtet werden. Seit den Arbeiten von Coats, Roy, Sewall and Donaldson, R. Heidenhain, Dastre et Morat, François-Frank, besonders aber seit den sorgfältigen und genauen Untersuchungen von Gaskell, Pawlow, Dobroklonski und F. Hofmann an Kalt- und Warmblütern steht es fest, daß der N. vagus funktionell verschiedene Äste enthält, die auf das Herz eine verlangsamende, beschleunigende,

abschwächende und verstärkende Wirkung üben. Qualitativ und quantitativ sind diese funktionell verschiedenen Äste nicht auf beide N. vagi gleichmäßig verteilt.

Nach Untersuchungen von Gaskell und besonders von Hoffmann am Froschherzen endigen die chronotropen Vagusfasern im Sinus, die inotropen und dromotropen besorgen dagegen die Vorhöfe und Kammern. „Wenn daher in einem Vagus mehr Fasern für den Ventriculus und weniger für den Sinus enthalten sind, als im anderen, so wird der erstere mehr eine inotrope Wirkung auf die Kammer, der letztere mehr eine chronotrope entfalten.“ Beim Frosch übt in der Regel der rechte Vagus eine starke chronotrope Wirkung und eine geringe inotrope Hemmung auf den Ventrikel aus, beim linken Vagus ist das Verhältnis gewöhnlich umgekehrt (Tarchanoff, Hofmann). „Hier kann man direkt nachweisen, daß der vorwiegend die Fortsetzung des rechten Vagus zum Ventrikel hin bildende vordere Scheidewandnerv meist viel dünner ist, als der hintere, hauptsächlich dem linken Vagus entstammende. Die Dicke der Nerven variiert aber, woraus sich die Inkonstanz der Versuchsergebnisse erklärt“ (Hofmann).

Solche Variabilität in der Verteilung der funktionell verschiedenen Äste muß auch bei Warmblütern vorhanden sein. Nur auf solche Weise kann die Differenz der Ergebnisse der Vagusreizung in bezug auf dynamische Dissoziation bei Arloing einerseits und Stassen, Kraus und Nicolai, Pletnew andererseits erklärt werden.

Pawlow hat bei Warmblütern im Vagus verlangsamende, beschleunigende, abschwächende und verstärkende Äste isoliert. Er unterscheidet im Gebiete des unteren Halsganglions und niedriger zwei Gruppen von Nerven: innere Zweige, die wieder vier Gruppen untergeordneter Zweige abgeben, und äußere Zweige, die sich in zwei Gruppen teilen. In ein und denselben Leitern können, nach Pawlow Fasern von ungleicher Funktion enthalten sein. Der Mehrzahl der isolierten Zweige kommen gewisse Funktionen beständig, andere dagegen bloß zufällig zu. „In dem starken inneren Zweige befinden sich beständig, oft auch ausschließlich (d. h. wenn er allein dieselben enthält) die verstärkenden Fasern der Ventrikel. Zu ihnen gesellen sich einzeln oder zusammen alle übrigen Herznervenfasern. Am häufigsten und bedeutendsten ist die Beimischung der beschleunigenden Fasern. Die verlangsamenden Fasern kommen beständig und in bedeutender Anzahl in den nächstfolgenden unteren inneren Zweigen vor, in welchen zuweilen auch die beschleunigenden Fasern angetroffen werden. Die äußeren Zweige besitzen eine beständige und sehr starke beschleunigende Wirkung. Bloß in seltenen Fällen enthält der obere äußere Zweig noch verstärkende Fasern, wobei derselbe dann eine mehr vordere Lage annimmt. Der obere innere Zweig, wenn er vorhanden ist, enthält gewöhnlich beschleunigende Fasern entweder allein, oder in Gemeinschaft mit verlangsamenden oder verstärkenden Fasern. Die schwächenden Fasern findet man unbestimmt in den inneren Ästchen verteilt, am häufigsten jedoch trifft man dieselben im starken inneren Zweige an.“ (Pawlow.)

Die Wirkung verschiedener Äste hat einen lokalen Charakter, d. h. bei Reizung des betreffenden Zweiges spielt seine Wirkung sich nicht am ganzen Herzen, sondern nur an dessen bestimmten Teilen ab. — „In seltenen Fällen bewirkt der starke innere Zweig rhythmische Contractionen der Ventrikel en masse. In der Regel ruft der rechte Zweig lokale (rhythmische oder peristaltische) Bewegungen des rechten Ventrikels und des vorderen kleinen Abschnittes des linken hervor, während der linke entsprechende Zweig dasselbe in bezug auf die Hauptmasse des linken Ventrikels bewirkt.“

Dobroklonski hat Pawlows Versuche nachgeprüft und hat seine Ausführungen bestätigt. Er kommt zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die Herzinnervation wird von vier Arten von Nervenfasern hergestellt.

2. Es gibt eine gesonderte Innervation der einzelnen Herzhöhlen.

3. Die Vorkammern und die Kammern besitzen alle vier Arten von Nervenfasern.

Die angeführten Ergebnisse der genannten Autoren erklären gewissermaßen, warum bei Reizung der N. vagi die Herzteile nicht auf gleiche Weise reagieren. Bei Reizung des ganzen Stammes werden alle seine funktionell verschiedenen Äste in Erregung gesetzt und vom Überwiegen der einen oder anderen Art, von dessen Beharrlichkeit hängt es ab, wie der betreffende Herzteil sich verhält.

In pathologischen Fällen, in der Klinik erscheint die Frage noch verwickelter. Es können lokal gewisse Äste mehr als die übrigen gereizt werden, und da man eine gesonderte Innervation einzelner Herzhöhlen zulassen muß, ist es klar, daß auf diese Reize das Herz nicht gleichmäßig reagiert. Ebenso können, analog mit pharmakologischen Giften, verschiedene im kranken Organismus vorhandene Gifte in ungleichmäßiger Weise die Nervenzweige beeinflussen.

Es bleiben noch die Fragen zu beantworten: Ist eine Dissoziation der beiden Herzventrikel eine mit dem Leben vereinbare, oder bloß eine prämortale Erscheinung? Haben wir es in gewissen Fällen mit einer Hemisystolie zu tun?

Die erste Frage ist leicht zu beantworten, wenn man die Versuchsprotokolle verschiedener Autoren durchmustert. In den Fällen mit Abklemmung der Coronararterien, wenn die Pinzette zeitig aufgehoben wurde, stellte sich bald wieder die regelmäßige und rhythmische Tätigkeit des Herzens ein. Ein gleiches Ergebnis erzielt man bei Reizung der Nerven, bei Asphyxie. Eine Dissoziation der Ventrikel ist also eine mit dem Leben vereinbare Erscheinung. Die Wiederherstellung zur Norm hängt nur von der Stärke und Dauer des Reizes, wie von der individuellen Widerstandsfähigkeit des Herzens ab. Mit Recht sagt Knoll: „Die Beobachtungen lehren, daß nicht nur eine ungleichzeitige Tätigkeit der beiden Ventrikel am fortlebenden Herzen keineswegs eine physiologische Unmöglichkeit ist, sondern daß den beiden Herzhälften sogar ein nicht unerheblicher Grad von Selbständigkeit hinsichtlich ihrer Tätigkeit zukommt.“

Gibt es eine Hemisystolie? Wenn man die Kurven verschiedener Autoren, die nicht nur durch Verzeichnungen des Druckablaufes in den Gefäßen, sondern durch direkte Verzeichnung der Ventrikelbewegungen — Endo- und Myokardiogramme (Knoll, Arloing, Pletnew) — betrachtet, so findet man Fälle, wo eine Feder eine gerade Linie schreibt, während die Feder der anderen Kammer eine entsprechende Vorwölbung verzeichnet. Handelt es sich in solchen Fällen um eine Asystolie, um ein volles Versagen der Contraction des Ventrikels? Vorläufig ist diese Frage kaum zu beantworten. Wir haben keinen Beweis dafür, daß der Ventrikel in diesen Fällen sich gar nicht zusammenzieht, daß einzelne von seinen Fasern nicht in Contraction geraten sind. Konnte doch Openchowski in seinen Versuchen feststellen, daß, während in der Kurve des Carotidenpulses nicht die geringste Andeutung zu bemerken war, der auf den Ventrikel aufgelegte Finger doch betreffende Schläge verspürte. Unsere Methoden der Verzeichnung der Herztätigkeit sind nicht fein genug, um die geringsten Contractionen der einzelnen Muskelfasern des Ventrikels wiederzugeben. Bei Inspektion entgehen auch solche Erscheinungen dem Beobachter. Nur die Methode des Elektrokardiogramms, die zuerst in die Physiologie von Einthoven eingeführt, später von Samojloff studiert und mit großem Erfolg in der Klinik von Kraus und Nicolai angewandt worden ist, kann hier ihr entscheidendes Wort sprechen.

Für den Kliniker ist vorläufig die Entscheidung dieser Frage nicht so wichtig. Die Tierversuche stellen die Tatsache fest, daß man am Herzen alle Grade der schwächeren Beteiligung der einen Kammer bei genügender Tätigkeit der anderen beobachten kann.

Mit Recht legt Hering das Hauptgewicht auf die Hyposystolie. Bei gewissen Graden der Hyposystolie muß der Kliniker sie als Hemisystolie deuten, denn wenn die Hyposystolie so schwach ist, daß auch der Physiologe in Zweifel kommt, ob hier nicht eine Asystolie des Ventrikels vorliegt, ist es unmöglich, klinisch die Hyposystolie von einer Hemisystolie zu trennen*).

Pletnew vertritt die Meinung, daß die echte oder die scheinbare Asystolie, die man bei Reizung des N. vagus beobachtet, auf das Versagen des Contractilitätsvermögens zu beziehen ist. Bei Annahme dieser Hypothese kann in Fällen, die als Asystolie gedeutet werden, wenn auch nur eine schwache Contraction des betreffenden Ventrikels konstatiert wird, letztere auf die für beide Kammern gemeinsame Muskulatur bezogen werden.

Mac Callum hat gefunden, daß nahezu alle Muskellagen an der ringförmigen Atrioventrikularöffnung des einen Ventrikels beginnen und in den Papillarmuskeln des anderen Ventrikels endigen. Bei solcher Architektur der Herzkammern wäre es möglich, daß in Fällen einer Asystolie auch die zweite Kammer sich gewissermaßen zusammenzieht,

*) Die Methode des Elektrokardiogramms ist dabei ausgeschlossen, da sie aus vielen Gründen noch keine weite Verbreitung hat finden können.

nämlich durch Vermittlung derjenigen Fasern, die im contrahierten Ventrikel beginnend in die Papillarmuskeln des anderen übergehen. Die übrige Muskulatur kann aber bei der Contraction unbeteiligt bleiben. Auf diese Weise wäre der von Kraus und Nicolai verteidigte Gedanke, „daß trotz der teilweise gemeinsamen Muskulatur eine auf die eine Kammer beschränkte Abschwächung, ja Sistierung der Tätigkeit des Herzens keineswegs eine physiologische Unmöglichkeit ist“, be-rechtigt.

Bei Übertragung der vorgeführten Versuche auf die Klinik muß noch eine pathologische Möglichkeit berücksichtigt werden, — eine ungleiche Verteilung der destruktiven Prozesse auf verschiedene Herzabteilungen. So fand z. B. Radezewsky in seinen genau untersuchten Fällen myokarditische Erscheinungen hauptsächlich in den Vorhöfen. Ich verdanke es der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Aschoff und des Herrn Dr. M. Nagayo, daß ich die ausgezeichneten Präparate Nagayos im pathologischen Institut in Freiburg durchsehen konnte, in denen letzterer die Verteilung des pathologischen Prozesses bloß auf den linken Ventrikel begrenzt gefunden hat. Fälle mit ungleicher Ausdehnung des krankhaften Prozesses auf die Herzkammern müssen öfters vorkommen. Es ist begreiflich, daß unter solchen Umständen die Contractilität und Elastizität der Muskulatur der betreffenden Kammer sich von der der gesunden unterscheidet. Deswegen werden auch beide Kammern gewisse Anforderungen nicht mit isodynamischen Contractionen beantworten. Hier bleibt ein breites Feld für die Entstehung verschiedener Dissoziationen.

Eine andere Möglichkeit für die Störungen der Synergie der Herzkammern oder der funktionellen Solidarität derselben nach Kraus und Nicolai, die experimentell nicht erfolgt ist, ist das Vorhandensein verschiedener Klappenfehler. In gewissen Stadien der Krankheit werden die Reservekräfte der betreffenden hypertrophierten Herzabteilungen erschöpft und die ermüdete Muskulatur büßt in seiner Leistungsfähigkeit ein, während die gesunden Teile noch vollkommen arbeitsfähig sind. Es kommt zu einer dynamischen Dissoziierung, zu einer Hypostolie, eventuell Asystolie der mehr affizierten Kammer.

Von dem Grade der Veränderungen, resp. der funktionellen Fähigkeit der erkrankten Abteilungen, vom allgemeinen Zustande des ganzen Organismus hängt es ab, ob eine Wiederherstellung der normalen Herz-tätigkeit noch möglich ist oder bereits nicht mehr.

XIII. Die biologische Bedeutung der Lipoidstoffe.

Von
Ivar Bang-Lund.

Literatur.

- Arbeiten und Werke, in denen ausführliche Literaturangaben zu finden sind:
Bang, Biochemie der Zellipoide I. Ergebnisse d. Physiol. 6.
— Biochemie der Zellipoide II. Ergebnisse d. Physiol. 8.
Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902.
Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 2. Aufl. Leipzig 1906.
Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.
— Resorption und Sekretion. Nagels Handbuch der Physiol. 2. Heft 2.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Einleitung	447
I. Die Chemie der Lipoide	450
1. Definition	450
2. Systematik der Lipoidstoffe	451
II. Die Bedeutung der Lipoidstoffe, insbesondere der Lipoidmembran für die lebendige Zelle	455
1. Die Permeabilität der Lipoidmembran	455
2. Die Erregbarkeit der Lipoidmembran	462
3. Die Funktion der Zellipoide bei Intoxikationen	464
III. Die biologische Bedeutung der einzelnen Lipoidstoffe	471
A. Die Bedeutung der Lipoidstoffe für die Fermentlehre	471
1. Lipoidstoffe als eigentliche Enzyme	471
2. Lipoidstoffe als Enzym-Aktivatoren	472
3. Lipoidstoffe als Kinasen	473
4. Lipoidkörper, die Fermentbildung hervorrufen	474
5. Lipoide als Hemmungskörper	475
B. Die Bedeutung der Lipoidstoffe für die Immunitätslehre	477
1. Die Lipoide als Gifte	478
2. Lipoidstoffe als Kinasen- bzw. Aktivatoren	482
3. Die übrigen Hämolytica tierischen Ursprungs, welche von Lipoidstoffen aktiviert werden	489
4. Die Hämolyse des Blutes	490
5. Die Lipoide als Hemmungskörper	495
6. Lipoidkörper können eine Lysinbildung hervorrufen	501

Einleitung.

Obwohl wir bereits seit lange über die eigentliche Chemie der Lipoidkörper mehr weniger gut orientiert sind, ist man erst in den

letzten Jahren auf deren biologische Bedeutung aufmerksam geworden. Trotzdem ist — hauptsächlich in den letzten fünf Jahren — bereits ein reichliches Material von Tatsachen publiziert worden, welches eine eminente Bedeutung der Lipoidstoffe nicht allein für die eigentliche Physiologie, sondern auch für die Pathologie anzeigt.

Eine zusammenfassende Übersicht hierüber dürfte deswegen auch für das Publikum dieser Ergebnisse seine Berechtigung nicht entbehren.

Es fragt sich dann erst prinzipiell, auf welchem oder welchen Gebieten diese postulierte große biologische Bedeutung der Lipoidkörper zu suchen ist.

Es ist nicht lange her, daß man von der Aufklärung des Baues der Eiweißkörper die weitestgehenden physiologischen Aufschlüsse erwartete. „Die Analyse und Untersuchung der reinen Eiweißkrystalle und ihrer sämtlichen Spaltungsprodukte würde das Fundament der ganzen physiologischen Chemie bilden“ (Bunge 1887).

Wir haben jetzt gelernt mehrere Eiweißkörper krystallinisch darzustellen, und wir sind auch besonders dank Fischers glänzenden Untersuchungen ziemlich gut über die Konstitution derselben orientiert, mit der Folge aber, daß jede Hoffnung fallen gelassen werden muß, auf diesem Wege das Rätsel des Lebens zu erklären.

Da nun weiter sicher auch das „lebendige“ Eiweiß dieselbe Konstitution besitzt, wird es überhaupt fraglich, ob das Eiweiß das Problem des Lebens darstellt oder, mit anderen Worten, ob der Satz, „nur das Eiweiß ist lebendig“ (Pflüger), richtig sein kann.

Besonders für eine und zwar die höchstorganisierte Zelle läßt sich schon mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß ihr Eiweiß jedenfalls nicht das Wesen des Lebens enthalten kann. Die Spermatozoenköpfchen von Fischen und anderen Tieren enthalten nämlich die einzige Eiweißverbindung Protamin, einen der einfachsten Eiweißkörper, die wir überhaupt kennen, welcher zudem auch einer der stabilsten, widerstandsfähigsten Eiweißkörper ist. Die Eiweißbase Protamin kommt ferner auch intravital als salzartige Verbindung mit einer substituierten Phosphorsäure (Nucleinsäure) vor, welche Verbindung in vielen Beziehungen mit den gewöhnlichen anorganischen Salzen wie z. B. NaCl übereinstimmt. Dies Eiweißsalz, welches sich übrigens wahrscheinlich mit unveränderten „vitalen“ Eigenschaften rein darstellen läßt, kann unmöglich das Problem des Lebens enthalten.

Vom naturwissenschaftlichen Standpunkte aus ist es aber unzweckmäßig, von dem Leben selbst zu sprechen, indem nur die Lebenserscheinungen als Objekt der Beobachtung zugänglich sind, und das Leben an sich stellt hier eigentlich nur eine metaphysische Abstraktion dar. Nur die Körper oder Verbindungen, welche diese Lebenserscheinungen beherrschen, sind für uns lebendig.

Beim ersten Anblick konnte es eine unlösliche Aufgabe erscheinen, die Lebenserscheinungen in bestimmte Atomkomplexe zu verlegen. Denn teils müssen wir, um die Verbindungen zu charakterisieren, die Zellen erst zerlegen, und es ist nicht abgemacht — nicht einmal wahrschein-

lich —, daß die gefundenen Bruchteile genau mit den intravitalen Verhältnissen übereinstimmen. (Für die Nucleoproteide trifft diese Voraussetzung jedoch zu.) Teils läßt sich auch voraussagen, daß die Bestandteile in der Zelle nicht frei vorkommen, sondern miteinander intim verbunden sind. Einige Forscher stellen sich sogar jede Zelle als ein Riesemolekül vor.

Einige dieser Schwierigkeiten sind aber durch die Einführung der physikalischen Chemie in der biologischen Versuchstechnik überwunden, und es ist seitdem in erster Linie dank Overtons glänzenden Untersuchungen gelungen, bestimmte Lebenserscheinungen auf bestimmte Zellverbindungen zurückzuführen.

Die betreffenden Zellverbindungen stellen die Lipoidkörper dar und es fragt sich also, welche Lebenserscheinungen damit in Verbindung stehen. —

Außer der mehr weniger hervortretenden anatomischen Abgrenzung der Zelle gegen die Umgebung — Bindegewebsmembran, Zellulosemembran u. dgl. — besitzt auch jede Zelle (vielleicht mit Ausnahme der Fettzellen) eine physiologische Abgrenzung gegen die Außenwelt, auch eine Membran, welche zwar kaum histologisch erwiesen werden kann, welche aber trotzdem nachweisbar vorkommt und welche aus Lipoidkörpern bestehen muß (Overton).

Alles, was in die Zelle geht und aus der Zelle wandert, ist von der Lipoidmembran, welche eine halbdurchlässige semipermeable Grenzschicht darstellt, abhängig. Die Membran bildet sozusagen den Verschluß der Zelle, durch welche alle diese Verbindungen ein- und auswandern. Andererseits ist dieser Verschluß für gewisse Stoffe nicht passierbar, und dieselben können demgemäß nicht in die Zelle eindringen. Zuletzt ist bei gewissen Zellen der Verschluß für bestimmte Stoffe nur in einer Richtung passierbar: diese Stoffe können z. B. ohne Schwierigkeit eindringen, dagegen nicht auswandern — oder vice versa.

Die Lipoidmembran ist deshalb ein außerordentlich wichtiger biologischer Faktor der Zelle, deren Integrität von vitaler Bedeutung ist. Wird die Lipoidmembran vernichtet, so ist hiermit das Leben der Zelle kompromittiert. Umgekehrt zerfällt die Lipoidmembran selbst mit dem Tode der Zelle.

In der Lipoidmembran haben wir also ein exquisit lebendiges Gebilde, welches die Nahrungsaufnahme und alle Se- und Exkretionen beherrscht. Alle Intoxikationen in weiterem Umfang und also die Wirkung der Narkotika, Antipyretika, Antiseptika, Toxine usw. sind von der Lipoidmembran abhängig. Denn eine Vergiftung können nur diejenigen Stoffe bedingen, welche in die Zelle einzuwandern vermögen. Die Osmose der Salze, Säuren, Alkalien und des Wassers in die Zelle wird durch die Lipoidmembran regiert. Hiermit in intimstem Zusammenhang steht das elektrische Verhalten der Zelle und ihre Erregbarkeit überhaupt.

Die Lipoidkörper kommen auch sonst in der Zelle vor, oft sogar in erheblicher Menge. Überhaupt kann man davon ausgehen, daß nur

der geringste Teil der Zellipide sich in der außerordentlich zarten Lipidmembran befindet. Über die Verteilung derselben in Protoplasma und Zellkern ist nur wenig bekannt.

Wahrscheinlich besitzen diese intracellulären Lipidstoffe auch große Bedeutung für das Zelleben, indem es bekannt ist, daß die Aufnahme von fremden Stoffen in die intracellulären Lipidkörper markante Änderungen des Zellebens hervorruft. Diese Änderungen sind teils irreversibel, teils aber auch von reversibler Natur. Weiter ist aber erwiesen, daß die Lipidkörper einen hervorragenden Einfluß auf verschiedene Zellfunktionen ausüben können. Es ist denkbar, ja sogar bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich, daß die Zelle ihre intracellulären Lipidstoffe, welche vielleicht im Ruhezustand als inaktive Verbindungen mit anderen Zellbestandteilen vorkommen, mobilisieren und hierdurch vitale Vorgänge entweder in Gang setzen oder zum Stillstand bringen kann.

Dieses Problem läßt sich experimentell erforschen, indem man reine Lipidstoffe auf Zellen, Organismen oder aktive Zellkomplexe (Enzyme) einwirken läßt.

Unser Thema zerfällt demgemäß in zwei Abschnitte. Der eine Abschnitt umfaßt die Permeabilität und Reaktionsfähigkeit der Lipidmembran und der zweite die biologische Bedeutung der einzelnen Lipidkörper.

Läßt aber auch das Problem sich genügend scharf formulieren, so muß man augenblicklich zugestehen, daß die wissenschaftliche Bearbeitung der großartigen Aufgaben bis jetzt höchst unvollständig und lückenhaft ist. Dies darf jedoch nicht wundernehmen, wenn man bedenkt, daß das Thema kaum 5—10 Jahre auf der Tagesordnung gestanden hat, während z. B. die Eiweißchemie und Biochemie 100 Jahre bearbeitet worden ist.

Aber schon aus dem, was auf diesem Gebiete geerntet worden ist, läßt sich ohne Übertreibung voraussagen, daß die Biochemie der Lipoide für die Zukunft in der ersten Linie steht.

Außer den zwei erwähnten Abschnitten müssen wir noch einen dritten aufstellen, indem es notwendig ist, erst die reine Chemie der Lipoide kurz zu besprechen, ehe wir zum Studium der biologischen Bedeutung übergehen.

I. Die Chemie der Lipoide.

1. Definition.

Dem Namen nach sind Lipoide fettähnliche Stoffe. Und die Ähnlichkeit ist nach Overton, welcher die Bezeichnung eingeführt hat, von physikalischer Natur, nämlich in bezug auf Lösungsvermögen für gewisse Stoffe (hauptsächlich die Narkotica der aliphatischen Reihe). Für solche Stoffe besitzen die Lipoide dasselbe Lösungsvermögen wie Fett. Weiter aber vermögen die Lipoide auch bestimmte andere Körper (besonders basische Anilinfarbstoffe), welche nicht in Fetten

löslich sind, zu lösen. Also können sie nicht mit Fett (allein) identisch sein. Es ist klar, daß diese Definition erstens nichts über die Natur der Lipoidkörper aussagt (ebendeshalb ist der Name Lipoidstoff von Overton gewählt worden, indem er nichts Bestimmtes über deren chemische Natur aussagen wollte), und zweitens sind die ausgegebenen Identitätsreaktionen für die Lipoide keineswegs zufriedenstellend, indem man zur Feststellung des Lösungsvermögens derselben für andere Stoffe reichliche Quantitäten braucht, während jedenfalls einzelne Lipoide nur in sehr geringer Menge vorkommen.

Der Verfasser hat deswegen vorgeschlagen, den reziproken Wert als Identitätsreaktion zu benutzen, nämlich die Löslichkeit der Lipoide in denselben Stoffen (Narkotica der Fettreihe).

Diese Definition lautet also: Lipoide sind solche Verbindungen, welche in den organischen Solventien wie Äther, Alkohol, Chloroform und Benzol löslich sind.

Alles was man durch solche Lösungsmittel aus Zellen, Organen oder Flüssigkeiten extrahieren kann, sind Lipoidstoffe, sofern die Löslichkeit nicht eine indirekte, durch die Gegenwart anderer Substanzen bedingte ist. Es ist ganz klar, daß diese Definition nicht fordert, daß ein jeder Lipoidstoff in sämtlichen Lösungsmitteln löslich sein soll, und in der Tat kommen auch solche Lipoidkörper vor, welche z. B. in Benzol, nicht aber in Äther oder Alkohol löslich sind. Weiter sind mehrere Lipoide bekannt, welche in Äther, nicht aber in Alkohol löslich sind usw.

2. Systematik der Lipoidstoffe.

Wenn wir nach dieser Definition zu der Frage über die chemische Natur der Lipoidkörper übergehen, ist es a priori ganz klar, daß man unter Körpern mit übereinstimmender Löslichkeit sehr verschiedenartige Verbindungen finden muß, besonders wenn man von den quantitativen Lösungsverhältnissen absieht. So ist es auch mit den Lipoidstoffen der Fall. Trotzdem brauchen wir nicht an ihr gemeinschaftliches intravitales Vorkommen und ihre ebensolche Bedeutung als einzige Berechtigung für eine zusammenfassende Darstellung zu verweisen, indem man auch vom rein chemischen Standpunkte aus seit langem die in Äther- und Alkoholextrakten aus Zellen bzw. Organen vorkommenden Körper als ein abgeschlossenes Ganzes behandelt hat.

Die vollständige Trennung der Lipoidkörper in diesen Extrakten ist lange nicht vollständig gelungen und die Schwierigkeiten, denen man hierbei begegnet, sind auch ganz erheblich viel größer als z. B. bei der Darstellung der Eiweißkörper.

Diese Schwierigkeiten sind teils durch die Unbeständigkeit vieler Lipoidkörper bedingt. Teils zeigen manche Lipoide eine beinahe vollständig übereinstimmende Löslichkeit und teils besitzen sie oft die Fähigkeit andere Verbindungen in Lösung zu halten. Hierdurch werden die Löslichkeitsverhältnisse beider Körper erheblich verändert. In solchen Fällen ist es sehr schwer zu beurteilen, inwieweit eine prä-

formierte Verbindung von zwei (oder mehreren) Körpern, eine Mischung oder ein Kunstprodukt (eine Verbindung durch die Behandlung entstanden) vorliegen. Als Beispiel hierfür brauche ich nur an das Jekorin oder die Lecithinglucose zu erinnern.

Besonders dank Thudichums eingehenden Untersuchungen sind wir aber imstande, die Lipoide in drei Fraktionen zu trennen, welche gegeneinander scharf charakterisiert sind.

Die erste Gruppe umfaßt phosphor- und stickstoffhaltige Verbindungen: die Phosphatide.

Die zweite Gruppe enthält phosphorfreie, aber stickstoffhaltige Substanzen: die Cerebroside.

Die dritte Gruppe besteht aus Verbindungen, welche weder Stickstoff noch Phosphor enthalten: die Cholesterine, das Neutralfett und die Fettsäuren u. a.

Die erste und zweite Gruppe besteht nur aus Verbindungen, die einander nahe chemisch verwandt sind. Auch zwischen den Körpern der ersten und zweiten Gruppe besteht eine nahe Verwandtschaft. Dagegen umfaßt die dritte Gruppe sehr verschiedenartige Verbindungen.

Sämtliche Lipoide sind reich an C und enthalten zudem H und O, einige (wahrscheinlich nur die Phosphatide) auch S. Die S-haltigen Verbindungen sind noch nicht studiert worden.

Die Phosphatide werden in mehreren Abteilungen je nach der relativen Proportion von P und N eingeteilt: 1. Die Monamino-Monophosphatide, 1 Atom N:1 Atom P. 2. Die Monamino-Diphosphatide, 1 Atom N:2 Atome P. 3. Die Diamino-Monophosphatide, 2 Atome N:1 Atom P.

Außer diesen relativ wohlcharakterisierten Verbindungen kommen auch viele andre Phosphatide — bis 5 Atome N — vor. Diese sind jedoch bis jetzt nur sehr unvollständig studiert worden.

Sämtliche Phosphatide besitzen prinzipiell dieselbe Konstitution. Sie sind organische Phosphorsäuren mit einem Alkohol, einem (oder mehreren) Alkaloiden und einer (oder mehreren) Fettsäureradikalen substituiert.

Dagegen kommen bei verschiedenen Phosphatiden verschiedene Fettsäuren, sowohl gesättigte als ungesättigte und Oxyfettsäuren vor. Weiter sind verschiedene Alkohole gefunden, obwohl gewöhnlich Glycerin vorkommt. Zuletzt existieren auch mehrere Alkaloide.

Hieraus ist ersichtlich, daß eine große Menge Phosphatide vorkommen muß: Besonders im Gehirn sind sie reichlich repräsentiert. In den Organen dagegen kommen gewöhnlich nur verhältnismäßig wenige Repräsentanten der verschiedenen Abteilungen vor. Es ist wahrscheinlich, daß einzelne Phosphatide allgemein in allen Zellen vorkommen, während andere nur in bestimmten Zellen bzw. Organen existieren. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die einzelnen Phosphatide bei verschiedenen Tierklassen bzw. Pflanzen eine gewisse — vielleicht weitgehende — Spezifität besitzen.

Von den Phosphatiden ist die erste Abteilung am besten studiert. Hier sind auch die einfachsten Verhältnisse vorgefunden, indem — soweit bis jetzt bekannt — die Monaminomonophosphatide überall denselben Alkohol (Glycerin) und dasselbe Alkaloid (Cholin) enthalten. Nur die Fettsäureradikale sind infolgedessen verschieden.

Die verschiedenen Monaminomonophosphatide werden demgemäß durch ihre Fettsäureradikale charakterisiert. Sie sind alle ungenügend erforscht. Das am meisten bekannte Phosphatid dieser Gruppe, das Lecithin, bildet in dieser Beziehung keine Ausnahme. Es ist überhaupt zweifelhaft, ob die Reindarstellung des Lecithin schon gelungen ist. Jedenfalls ist alles bis zu der letzten Zeit gestellte und untersuchte Lecithin sicher eine Mischung von mehreren Phosphatiden gewesen, wovon das Lecithin selbst wahrscheinlich den geringsten Teil ausgemacht hat. Die meisten Untersuchungen über die biologische Bedeutung des Lecithins sind weiter hauptsächlich mit Handelspräparaten vorgenommen. Schon aus dem Darstellungsverfahren dieser Präparate läßt sich mit Bestimmtheit erklären, daß hier kein natives Lecithin liegen kann, und die Analysen der Handelspräparate bestätigen diese Auffassung. Sie enthalten hauptsächlich nur dekomponierte Phosphatide, indem man keine Rücksicht auf die große Zersetzlichkeit dieser Verbindungen genommen hat.*)

Die Phosphatide sind nämlich sehr unbeständige Körper. Sie werden meistens schon durch Wasser zersetzt. Gegen Erhitzung sind sie sehr empfindlich, ebenfalls gegen Einwirkung von äußerst verdünnten Säuren und Alkalien. Mit den Salzen der schweren Metalle gehen sie unter Dekomposition (Abspaltung von Fettsäure) Verbindungen ein.

Die Phosphatide besitzen eine exquisite Fähigkeit mit verschiedenen Körpern Verbindungen einzugehen. Diese Verbindungen zeigen aber keine konstante Zusammensetzung und man ist über die chemische Natur derselben nicht orientiert. Besonders die Verbindungen mit Eiweiß und Zucker sind viel untersucht worden. Ohne Erfolg.

Die Phosphatide, welche ungesättigte Fettsäuren enthalten, sind autooxydabel (was man bis in die letzte Zeit übersehen hat). Es ist nicht ausgeschlossen, daß dieser Autooxydation eine biologische Bedeutung zukommt, oder daß diese Phosphatide infolge derselben eine Rolle als „Sauerstoffüberträger“ spielen können.

Einige Phosphatide (vielleicht sämtliche) sind optisch aktiv. Das asymmetrische C-Atom befindet sich beim Lecithin in der Glycerinphosphorsäure.

Auf die Chemie der einzelnen Phosphatide kann hier nicht näher eingegangen werden. (Ich erlaube mir die Interessierten an meine oben

*) Wenn im folgenden von Lecithin die Rede ist, ist hiermit, wo nicht anders ausdrücklich bemerkt wird, solches Lecithin verstanden. Inwieweit aber auch das Lecithin tatsächlich für die betreffenden Wirkungen verantwortlich ist, bleibt zu erforschen. Nach des Verfassers Auffassung sind die Wirkungen nicht die der Phosphatide, sondern der immer beigemischten ungesättigten Fettsäuren.

zitierte Arbeit, welche eine detaillierte Darstellung der neueren Ergebnisse der Phosphatide enthält, zu verweisen.)

Die zweite Gruppe besteht aus dem stickstoffhaltigen, aber phosphorfreien Cerebrosiden. Wie die Phosphatide sind diese Körper auch sehr unvollständig studiert worden und eine Aufteilung der Gruppe in mehrere Unterabteilungen ist zwar (von Thudichum) versucht, aber sicher verfrüht. Am besten studiert ist das Cerebron (von Thudichum, Thierfelder u. a.).

Auch die Cerebroside besitzen höchstwahrscheinlich eine gemeinsame Konstitution. Sie enthalten 1. Fettsäuren, 2. Alkaloide und 3. Zucker. Bei den verschiedenen Cerebrosiden sind die Fettsäuren und die Alkaloide (wahrscheinlich höhere Aminofettsäuren) verschieden, dagegen kommt immer derselbe Zucker vor, nämlich Galaktose. Die Cerebroside stimmen gewissermaßen mit den Glykosiden überein.

Die Cerebroside sind meistens wasserunlöslich, dagegen in mehreren organischen Solventien löslich. Einige krystallisieren, was die Phosphatide gewöhnlich nicht tun. Sie sind lange nicht so zersetzlich wie die Phosphatide.

Eine Mischung von Phosphatiden und Cerebrosiden stellt das sog. Protagon dar. Daß das Protagon lange als chemisches Individuum anerkannt wurde, illustriert gut, wie die Phosphatide und Cerebroside ihre Löslichkeitsverhältnisse beeinflussen.

Die dritte Gruppe umfaßt die Fettsäuren, das Neutralfett und das Cholesterin.

Die Fettsäuren kommen teils als Seifen, teils als Neutralfett vor. Weiter gehen sie mit Alkoholen (Glycerin) Verbindungen (Ester) ein. Von solchen sind mehrere Cholesterinfettsäureester bekannt, welche normal im Blute vorkommen. Sodann sind Fettsäuren Bestandteile von Phosphatiden und Cerebrosiden. Hier kommen außer den gewöhnlichen auch andere sonst nicht im Organismus nachgewiesene, wie Linolsäuren und Linolensäuren, vor.

Das Cholesterin ist ein Alkohol, welcher eine Doppelbindung und eine sekundäre Alkoholgruppe enthält. Das Cholesterin ist wahrscheinlich ein Terpendderivat und besteht aus fünf hydrierten Ringen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß im Organismus mehrere etwas verschiedene Cholesterine vorkommen. Aus Pflanzen und niedrigen Tierarten sind auch von dem gewöhnlichen verschiedene Cholesterine dargestellt worden.

Außer diesen relativ wohlcharakterisierten Verbindungen sind auch unter den Lipoiden mehrere Substanzen bekannt, deren Zusammensetzung und Konstitution völlig unbekannt sind, indem sie nur in minimaler Menge vorkommen. Ob alle diese in einer der drei Gruppen einrangiert werden können, ist selbstverständlich ganz unbekannt. Einige von diesen Verbindungen spielen tatsächlich eine wichtige biologische Rolle.

II. Die Bedeutung der Lipoidstoffe, insbesondere der Lipoidmembran für die lebendige Zelle.

1. Die Permeabilität der Lipoidmembran.

Bekanntlich üben die Gase bei einer gegebenen Temperatur einen Druck aus, welcher sich umgekehrt wie das Volum verhält. Der Gasdruck ist weiter von der Natur des Gases unabhängig, und es läßt sich hieraus folgern, daß nur die Zahl der Gasmoleküle in Betracht kommt.

Ein Stoff übt auch in Lösung einen Druck aus, welcher mit dem Gasdruck übereinstimmt. Dieser Druck ist auch von der Natur des Stoffes unabhängig. Auch dieser Druck verhält sich umgekehrt wie das Volum. Nun läßt sich aber die Flüssigkeit nur unwesentlich direkt komprimieren, und der Beweis läßt sich demgemäß nur indirekt führen, indem man durch Verdampfen oder Ausfrieren die Lösung konzentriert. In beiden Fällen übt der Stoff einen Widerstand gegen die Volumverminderung aus, was sich aus der Erhöhung des Siedepunktes bzw. Depression des Gefrierpunktes kundgibt. Zuletzt kann man auch den Druck direkt messen, indem man die Lösung in einen Behälter bringt, welcher zwar für das Lösungsmittel, nicht aber für den Stoff durchgängig ist. Der Stoff hat das Bestreben, das größtmögliche Volum einzunehmen und zieht demgemäß Lösungsmittel durch die Wände des Behälters an. Wird diese Ausdehnung verhindert, so übt der gelöste Stoff einen Druck aus, welcher mit dem Gasdruck übereinstimmt. Solche „halbdurchlässige“ Membranen lassen sich bekanntlich in verschiedener Weise verfertigen.

Jede lebendige Tier- und Pflanzenzelle ist von einer solchen halbdurchlässigen, semipermeablen Membran umgeben, welche Membran aus Lipoidstoffen besteht, und weil diese Membran ein auswählendes Diffusionsvermögen besitzt, kann sie ein hervorragendes biologisches Interesse beanspruchen. Wenn eine solche halbdurchlässige Membran für einige Stoffe permeabel, für andere undurchlässig ist, fragt es sich, welche Umstände oder Eigenschaften der Membran und des Stoffes die Permeabilität bedingen. Die Antwort ist, daß nur solche Stoffe permeabel sind, welche sich in der Membran lösen. Ist z. B. eine Membran für Wasser durchgängig und für Salze impermeabel, so wird Wasser in die Membran imbibiert. Da aber die Salze auf der anderen Seite der Membran einer Volumvermehrung zustreben, ziehen sie das imbibierte Wasser wieder aus der Membran. Die jetzt wasserarme Membran kann dann wieder Wasser aus der Wasserlösung aufnehmen usw. In dieser Weise wandert das Wasser durch die Membran in die Salzlösung. Befinden sich auf beiden Seiten der Membran Salzlösungen, muß Wasser aus der verdünnteren Salzlösung wandern, bis Gleichgewicht der Salzkonzentrationen eingetreten ist.

Hier ist der Einwand möglich, daß auch die Salze der verdünnten Lösung eine wasseranziehende Kraft ausüben, und demgemäß dürfte überhaupt kein Wasser in die Membran eindringen. Dies wäre ganz richtig, wenn die

Membran sich ganz passiv bei der Imbibition des Wassers verhielte. Dies ist aber nicht der Fall, indem die Membran selbst Wasser mit beträchtlicher Kraft anzieht. Dieser „Quellungsdruck“ kann nach Overton unter Umständen eine bedeutende Größe betragen. Und selbst wenn nur sehr wenig Wasser aufgenommen wurde, müßte doch nach und nach Wasser bis zum Gleichgewichtszustand hindurchgehen, nur wird in diesem Falle die Diffusion länger dauern.

Die Richtigkeit dieser Auffassung läßt sich auch in einer anderen Weise demonstrieren. Die Lipoidmembranen der Zellen enthalten Bestandteile, welche mit Wasser quellen und also Wasser auflösen. Tatsächlich ist auch Wasser für alle Zellen permeabel. Andererseits ist die Membran von Tier- und Pflanzenzellen für die meisten Salze undurchgängig oder schwer durchgängig. Die Bestandteile der Lipoidmembran, mit viel Wasser zersetzt, verteilen sich und bilden feine Suspensionen (opaleszierende Lösungen). Setzt man aber Salze hinzu, werden die Lipoide ausgeflockt, wenn die Salze nicht permeabel sind. Die Salze ziehen Wasser aus den extrem gequollenen Lipoiden, bis sie als wasserarme (nicht aber wasserfreie) Verbindungen ausgeschieden werden.

Die physikalische Lösung des Stoffes in der Membran ist also die Bedingung der Permeabilität. Neben diesem Vorgang bleibt aber noch eine andere Möglichkeit zu berücksichtigen; Die Permeabilität kann durch eine chemische Affinität zwischen dem permeablen Stoff und den Bestandteilen der Membran bedingt sein. Diese Möglichkeit hat noch des Verfassers Anschauung eine nur allzu geringe Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Denkt man sich, daß der Stoff mit einer Komponente der Lipoidmembran eine dissoziabile Verbindung eingeht, so ist also das Bestehen der Verbindung von dem Partialdruck des Stoffes abhängig. Nun ist aber auf der einen Seite der Membran der Partialdruck gleich Null, und folglich findet eine Dissoziation der Verbindung mit folgender Diffusion statt, bis der Partialdruck des Stoffes auf beiden Seiten der Membran gleich geworden ist.

Gegen diese Möglichkeit könnte man erwidern, daß sie ein begrenztes, topographisches Vorkommen von dem beteiligten Lipoidbestandteil voraussetzt, während man sonst (wenn überhaupt) sich die Komponenten in gegenseitiger Lösung denkt. Und da wir hier mit einer festen Lösung zu tun haben, ist eine Dissoziation ohne allgemeine Löslichkeit des Stoffes in der Membran schwer verständlich.

Gegen eine solche Erwiderung läßt sich aber nachweisen, daß jedenfalls gewisse permeable Stoffe absolut nicht sich ganz allgemein in der Membran lösen, sondern daß sie im Gegenteil nur dank ganz bestimmter Verbindungen der Lipoidmembran passieren können.

Zum Beispiel ist Wasser für die Lipoidmembran der Blutkörperchen sehr leicht durchgängig. Werden die Blutkörperchen aber mit Osmiumsäure oder „Protektin“, einem Bestandteil des Kobragiftes (nicht mit dem Hämolyisin identisch), beladen, sind die Blutkörperchen für Wasser ganz undurchlässig geworden. Solche Blutkörperchen können in reines Wasser übergeführt werden, ohne daß sie platzen, während gewöhnliche

Blutkörperchen dank der in ihnen enthaltenen Salze augenblicklich Wasser aufnehmen, bis sie des Überdruckes wegen bald platzen. Die Möglichkeit ist hierbei zu berücksichtigen, daß vielleicht das Wasser nicht unpermeabel, sondern die Salze permeabel geworden wären. Dies ist aber unzutreffend, indem Noguchi für das Protektin gezeigt hat, daß diese Substanz eine in Wasser unlösliche Verbindung mit einem Bestandteil der Lipoidmembran eingeht. Durch Auswaschen von protektinbeladenen Blutkörperchen mit NaCl-Lösung wird weiter das Protektin wieder ausgelöst und die Blutkörperchen sind wieder für Wasser permeabel geworden. Ebenfalls bewirkt NaCl-Lösung ein Auflösen der isolierten Protektin-Lipoidverbindung.

Die einfachste Erklärung dieser Tatsachen ist, daß das Wasser durch diese ganz bestimmten Lipoidstoffe passiert. Treten dieselben mit anderen Stoffen unter Bildung wasserunlöslicher Verbindungen zusammen, ist hiermit eine Diffusion des Wassers ausgeschlossen.

Inwieweit aber das Wasser als dissoziabile Verbindung oder einfach gelöst hindurchgeht, steht natürlich ganz offen. Dagegen zeigen die Tatsachen mit Wahrscheinlichkeit an, daß die Lipoidmembran keine homogene Zusammensetzung besitzt, sondern daß bestimmte Stoffe an bestimmten Stellen ausschließlich vorkommen oder jedenfalls prädominieren. Nur die Bezirke, wo die für Wasser permeablen Lipide gruppiert sind, vermitteln die Osmose des Wassers.

Für andere permeable Verbindungen läßt sich aber mit Bestimmtheit behaupten, daß sie mit Bestandteilen der Membran dissoziabile Verbindungen eingehen und infolgedessen durchtreten können.

Die Lipoidmembran ist überall für Säuren durchgängig. Die Permeabilität ist aber sehr verschieden. Die organischen Säuren sind sehr leicht durchgängig, besonders die normalen und ungesättigten Fettsäuren, Oxyssäuren dagegen viel weniger. Von den Mineralsäuren sind Borsäure und Kohlensäure leicht, die übrigen viel langsamer und schwieriger permeabel. Demgemäß sind die schwachen Säuren, wie Borsäure und Fettsäuren, viel stärkere Protoplasmagifte als die starken Mineralsäuren.

Wird Rohruckerblut, welches von den Serumsalzen vollständig befreit ist, mit Säuren versetzt, so tritt Agglutination ein. Und diese Agglutination löst sich wieder auf, wenn alle Säure wieder ausdiffundiert ist. Bei salzsäurebeladenen Blutkörperchen tritt aber die Desagglutination viel langsamer ein als bei CO₂-haltigen. Ebenso kann man die Säuren durch Behandlung mit sehr schwachen Alkalien wieder auslösen. Da nun die meiste aufgenommene Säure von dem überschüssigen Alkali im Innern der Blutkörperchen neutralisiert und trotzdem nach dem Zusatz von (impermeablem) Alkali zur Außenflüssigkeit wieder so gut wie vollständig und sehr rasch ausgelöst wird, ist nur eine Möglichkeit gegeben: Die Säuren werden zwar größtenteils von dem intracellulären Alkali aufgenommen, ein Teil aber bleibt mit einem (oder mehreren) Bestandteil der Membran, welche basische Eigenschaften besitzen muß, in Verbindung. Setzt man jetzt Alkali zu, wird die Säure aus der

Lipoidverbindung gelöst, der Lipoidstoff nimmt aufs neue etwas Säure aus dem Innern, wo also weniger Alkali vorkommt, auch, diese Säure wird dann à son tour aus dem Alkali der Außenflüssigkeit neutralisiert usw., bis die Alkalikonzentration auf beiden Seiten der Membran gleich geworden ist. Das wieder gebildete Alkali im Zellinnern bleibt aber nicht frei, sondern geht augenblicklich mit dem Eiweiß Verbindung ein, und demgemäß muß alle Säure wieder auswandern, bis sämtliche Affinitäten im Innern der Zelle gesättigt sind. Diese Erklärung des tatsächlichen Verhältnisses von der Auswanderung der aufgenommenen Säure setzt also voraus, daß die Säuren mit den Lipoiden der Membran Verbindungen eingehen. Und wenn also die verschiedenen Säuren mehr oder weniger leicht permeabel sind, wird dies aus der mehr weniger starken Dissoziation der Säure-Lipoidverbindung erklärt. Und daß eben die starken Säuren weniger dissoziierte Verbindungen darstellen, stimmt mit dem gut überein, was sonst bekannt ist. Z. B. ist Salmiak nicht oder äußerst wenig dissoziiert, Ammoniumcarbonat dagegen stark.

Diese Auffassung, welche nach meiner Überzeugung die einzig mögliche ist, läßt sich noch weiter sicherstellen. Kobragift wird von Rohruckerblut aufgenommen und bewirkt hier Hämolyse. Das Hämolyisin ist wahrscheinlich eine Säure. Dagegen wird das Gift nicht von salzsäurebeladenen Blutkörperchen fixiert und beim CO_2 -Blut nur da, wenn wenig Kohlensäure vorkommt. Die Salzsäure hält also die Lipoidverbindung fest, durch welche das Gift aufgenommen werden sollte. Und daß diese Verbindung tatsächlich in der Membran selbst vorkommt, geht aus der Tatsache hervor, daß das Gift durch Auswaschen mit Kochsalzlösung wieder schnell entfernt werden kann, was sonst unmöglich stattfinden könnte. Ebenfalls durch Auswaschen mit äußerst verdünnter Salzsäure oder Durchleiten von CO_2 . Und daß die Säure derartige Änderungen der Zusammensetzung von der Lipoidmembran, ohne damit in chemische Verbindung zu treten, fertig gebracht hatte, daß das Gift nicht mehr fixiert werden konnte, ist aus dem Grunde ausgeschlossen, weil die Blutkörperchen nach Entfernung der Säure durch Alkali wieder für Kobragift empfindlich werden. Umgekehrt kann man auch durch Alkali die „Kobrasäure“ selbst entfernen.

Ich glaube mich deswegen zu der Folgerung berechtigt, daß Säuren mit Bestandteilen der Lipoidmembran dissoziabile Verbindungen eingehen, welche die Einwanderung der Säuren ins Innere der Zelle vermitteln.

Wie schon bemerkt, geben kohlenensäurebeladene Blutkörperchen in Kochsalzlösung Kohlensäure ab, welche durch Salzsäure ersetzt wird. Man kann dies auch so ausdrücken, daß die stärkere Säure die schwächere austreibt, weil die letzte eine stärkere dissoziierte Verbindung mit den Lipoiden bildet. Hiermit ist auch das Verhalten des Kobragiftes als einer schwachen Säure erklärt. Wenn aber salzsäurebeladene Blutkörperchen in eine Salzlösung mit einer anderen starken Säure übergeführt würden, dürfte man dem Massenwirkungsgesetze nach erwarten, daß ein aliquoter Teil der Salzsäure mit der betreffenden

Säure des Salzes ausgetauscht wurde. Dies ist auch der Fall. Digeriert man salzsäurebeladene Blutkörperchen mit einer isotonischen Lösung von Kaliumsulfat, so treten beträchtliche Mengen Chlor in der Lösung auf und es wird wahrscheinlich eine etwas geringere Menge Schwefelsäure aufgenommen. Während aber der Umtausch von CO_2 und HCl sehr rasch stattfindet, braucht derselbe von HCl mit H_2SO_4 viel längere Zeit (ca. 24 Stunden), und die Erklärung hierfür ist, daß die HCl -Verbindung viel schwerer dissoziabel ist. —

Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß andere Gase als Kohlensäure und andere Körper als Wasser und Säuren durch Bildung von dissoziablen Verbindungen mit Lipoidmembranbestandteilen aufgenommen werden. Bekanntlich bildet Sauerstoff mit Hämoglobin eine dissoziabile Verbindung. Der Sauerstoff diffundiert in die Blutkörperchen hinein und wird hier von dem Hämoglobin aufgenommen. Nun enthält aber die Lipoidmembran Phosphatide, von welchen einige Affinität zum Sauerstoff besitzen (wenn sie nämlich ungesättigte Fettsäuren enthalten). Es wäre also denkbar, daß diese Phosphatide als Sauerstoffüberträger fungieren könnten. Tatsächlich hat der Verfasser unter den Lipoiden der Blutkörperchen eine Verbindung nachgewiesen, welche als Sauerstoffüberträger bei der Guajakreaktion fungieren kann.

Denkt man sich ferner, daß man die betreffende präsumierte Verbindung auf die eine oder andere Weise für Sauerstoff nicht reaktionsfähig machen könnte, so wäre hiermit eine Oxyhämoglobinbildung bzw. Sauerstoffabgabe an die Gewebe kompromittiert. Es ist nicht ausgeschlossen, daß man durch vorsichtige Osmiumsäurebehandlung dies erzielen könnte, indem die Osmiumsäure eine bleibende Oxydation bewirkt.

Während Overton u. a. die Lipoidmembran der meisten Zellen für Alkali impermeabel gefunden hat, glaubt Hamburger erwiesen zu haben, daß die Blutkörperchen für Alkali durchlässig sind. Der Verfasser hat aber gezeigt, daß die Versuche Hamburgers ganz bestimmt gegen seine Auffassung sprechen und einige Versuche des Verfassers haben dies, wie ich glaube, endgültig festgelegt.

Inwieweit aber eine absolute Impermeabilität vorliegt, ist nach meiner Ansicht unsicher. Vielmehr neige ich der Auffassung zu, daß das Alkali aber nur langsam durchgeht und stütze mich in dieser Beziehung auf die Verhältnisse bei den Salzen. Dagegen geht Ammoniak schnell hindurch.

Nach den übereinstimmenden Angaben aller Untersucher sind die Salze ganz impermeabel mit Ausnahme des Ammoniumcarbonats, welches schnell durchgeht. Für die Blutkörperchen ist aber auch eine schnelle Permeabilität für Salmiak nachgewiesen worden. Nach des Verfassers Anschauung aber mit Unrecht. Man hat das Blut in einer isotonischen Salmiaklösung aufgefangen. Die Kohlensäure diffundiert nun aus und bildet Ammoniumcarbonat, während Salzsäure einwandert, und das gebildete Carbonat bewirkt nun eine schnelle Hämolyse. Diese Auffassung läßt sich experimentell bestätigen. Wird das Blut zuerst mit Rohrzuckerlösung zur Entfernung der CO_2 ausgewaschen und nun

in Salmiaklösung übergeführt, so blieben die Blutkörperchen recht lange (oft länger als eine Stunde) unverändert. Schließlich tritt doch Hämolyse ein. Wird dagegen das Blut direkt mit Salmiaklösung verdünnt, so lösen sich die Blutkörperchen augenblicklich auf: Das Carbonat geht schnell, das Chlorid nur langsam hindurch.

Diese Tatsache besitzt eine hervorragende Bedeutung. Bekanntlich wird in den Zellen das Eiweiß bis zum Ammoniak verbrannt und das Ammoniak geht als Carbonat oder Carbamat (welches dem Carbonate sehr nahe steht) zu der Leber, wo eine Harnstoffsynthese stattfindet. Daß das Ammoniumcarbonat deswegen schnell ausdiffundieren kann, ist deshalb wichtig, denn sonst wäre eine Ammoniakvergiftung nicht zu vermeiden. Daß aber das AmCl nur langsam durchgehen kann, schützt die Zellen vor einer Verarmung an Chlor. Diffundierten das Chlorid und Carbonat gleich schnell hinaus, müßte selbstverständlich beinahe alles Ammoniak die Zellen als Chlorid verlassen. Wenn aber das Carbonat viel schneller ausdiffundiert, wird zwar der Acidität der Säuren nach immer nur wenig Carbonat sich in den Zellen gegenüber dem Chlorid befinden, das gebildete Carbonat diffundiert aber gleich hinaus und ein Gleichgewicht kann nicht entstehen (ich sehe hierbei von dem fixen Alkali ab, welches wahrscheinlich nur spurenweise als freies Alkali vorkommt).

Gegenüber der gewöhnlichen Auffassung über die Impermeabilität von Neutralsalzen hat Gürber nachgewiesen, daß man durch viele (30!) Auswaschungen mit Rohrzuckerlösung schließlich alles Chlor und Natrium entfernen kann. Gegen die Versuchsanordnung lassen sich aber Einwendungen machen und die Gürbersche Beobachtung hat keine Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Dagegen hat der Verfasser gezeigt, daß gewöhnliches Rohrzuckerblut nach relativ kurzer Zeit beträchtliche Quantitäten Kochsalz abgeben kann, besonders bei 37° kann man schon nach einer halben bis einer Stunde dies sehr deutlich analytisch nachweisen. Und es kann also kein Zweifel darüber herrschen, daß Kochsalz permeabel ist. Zwar geht die Diffusion viel langsamer als beim Wasser, dagegen ist der Unterschied im Vergleich mit Glycerindiffusion nicht so groß.

Wenn man die Diffusion der Salze früher übersehen hat, ist dies sehr wohl begreiflich, indem bei einer Salzlösung das Wasser unverhältnismäßig viel schneller durchgeht. Blutkörperchen in hypotonischer Salzlösung z. B. nehmen augenblicklich so viel Wasser auf, daß Gleichgewicht der Salzkonzentration auf beiden Seiten der Membran eintritt, und dann gibt es natürlich für eine Diffusion des Salzes keine Veranlassung. Daß nämlich der osmotische Druck des Salzes für die Diffusion maßgebend ist, läßt sich leicht zeigen. Werden die kochsalzarm gewordenen Blutkörperchen wieder in Kochsalzlösung übergeführt, so nehmen sie wieder Salz auf. Wir können demgemäß folgern, daß beim zirkulierenden Blut der Kochsalzgehalt der Blutkörperchen zu dem des Plasma in intimer Beziehung steht.

Ganz anders verhalten sich aber die Kalisalze. Diese kommen zuzusagen ausschließlich in den Zellen vor, indem die Gewebeflüssigkeit

und das Plasma nur Spuren enthalten. Da nun trotzdem kein Kalisalz ausdiffundiert, müssen die Kalisalze sich von den Natriumsalzen ganz verschieden verhalten. Spritzt man aber Kalisalze ins Blut, verschwinden sie augenblicklich aus der Flüssigkeit. Bekanntlich sind die Kalisalze, trotzdem sie in reichlicher Menge in allen Zellen vorkommen, starke Gifte.

Dies verschiedene Verhalten der Na- und K-Salze setzt ein elektives Vermögen der Lipoidmembran denselben gegenüber voraus, was sich aber nicht mit einer einfachen Diffusion durch die Membran vereinigen läßt. Wir stehen also schon hier gegenüber recht verwickelten Verhältnissen, die wir augenblicklich nicht überblicken können.

Wenn das Kochsalz aus dem Rohrzuckerblut auswandert, dürfte man annehmen, daß entweder eine entsprechende Quantität Rohrzucker aufgenommen wurde oder andererseits, daß die Blutkörperchen des entstandenen Überdruckes wegen schrumpfen sollten. Nun wird aber kein Rohrzucker aufgenommen und trotzdem findet keine Schrumpfung statt, trotzdem die Blutkörperchen sich jetzt in einer stark hyperisotonischen Flüssigkeit befinden. Werden die Druckverhältnisse deswegen nur langsam verändert, so vermögen die Zellen sich dem veränderten Drucke anzupassen. Wie dies geschieht, bleibt noch zu erforschen.

Wenn die Nahrungsstoffe von den Zellen aufgenommen werden müssen und tatsächlich auch aufgenommen werden, ist es ganz klar, daß sie permeabel sein müssen. Tatsächlich ist die Membran aber sowohl für Zucker als Eiweiß (auch Aminosäuren) vollständig undurchgängig. Die Zellen können z. B. beliebig lang in einer isotonischen Zuckerlösung aufgeschwemmt werden, ohne daß Hämolyse oder Quellung auftreten.

Wenn also trotzdem sicher sowohl Zucker als Eiweiß aufgenommen werden, muß entweder die Lipoidmembran kein unverändertes Gebilde darstellen, oder auch die Nahrungsstoffe müssen in einer anderen Form als lösliche Verbindungen resorbiert werden.

Besonders für den Zucker hat man darüber gestritten, inwieweit er frei oder als komplexe Verbindung im Blute vorkommt. Obwohl man jetzt allgemein der Auffassung zuneigt, daß der Blutzucker ausschließlich als freier Zucker vorkommt, ist doch die Möglichkeit nicht gänzlich von der Hand zu weisen, daß trotzdem derselbe als eine labile Verbindung im Blute existieren kann. Besonders spricht hierfür die Tatsache, daß man bei der Darstellung immer etwas Zucker als Lipoidverbindung („Jekorin“, Lecithinglucose) bekommt. Es soll zugegeben werden, daß diese Lecithinglucose ein Kunstprodukt sein kann. Andererseits wäre es doch denkbar, daß eine labile Verbindung von beiden auch existieren und daß der Zucker durch Paarung mit dem Lipoid die Fähigkeit der Permeabilität bekommen könnte.

Aber auch die Möglichkeit bleibt zu berücksichtigen, daß die Zellen die Fähigkeit besitzen könnten, ihre Lipoidmembran in dem gegebenen Momente der Nahrungsaufnahme in einer Weise zu verändern, daß sie für den Nahrungsstoff durchlässig wird. Wie später gezeigt werden soll, muß

man bei bestimmten Zellen mit einer solcher periodischen Veränderung der Durchlässigkeit rechnen. Weiter hat der Verfasser gesehen, daß die Permeabilität der Blutkörperchen für Glycerin keine konstante ist, indem wahrscheinlich salzsäurebeladene Blutkörperchen das Glycerin leichter durchgehen lassen als Rohrzuckerblut.

Soviel geht jedenfalls hervor, daß wir über einen prinzipiell wichtigen Punkt des Stoffwechsels nur sehr unvollständig orientiert sind.

Und besser sind wir nicht über die Verhältnisse der Se- und Exkretion der Zelle unterrichtet. Hier sind die Schwierigkeiten aber noch viel größer, indem die Sekrete oft Salze enthalten und zwar in einer Konzentration, die ganz erheblich von den gewöhnlichen der Zellsäfte abweicht. Wie die Zellen die zur Überwindung des großen osmotischen Druckunterschiedes notwendige Arbeit leisten können, ist ganz unbekannt. Vielleicht hat man hierbei an den Quellungsdruck der Lipidmembran zu denken.

2. Die Erregbarkeit der Lipoidmembran.

Oben ist die Möglichkeit angedeutet worden, daß die Lipoidmembran ein veränderliches Gebilde darstellen könnte. Als Argument dieser Auffassung wurde die Permeabilität säurehaltiger und nicht säurehaltiger Blutkörperchen für Glycerin angeführt.

Auf einem ganz anderen Gebiete besitzen wir Beobachtungen, welche interessante Wirkungen von verschiedenen Stoffen auf die Lipoidmembran zeigen, nämlich Loeb's Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Salze auf die Entwicklung von Eiern der Meertiere.

Der Teleostier *Fundulus heteroclitus* ist sehr unempfindlich gegen Schwankungen des osmotischen Druckes und lebt im Meerwasser ebensogut wie in destilliertem Wasser, dagegen geht er in reiner Kochsalzlösung rasch zugrunde. Funduluseier verhalten sich ganz gleich. Setzt man aber der Kochsalzlösung Calcium-, Zink- oder Aluminiumsalze zu, wird die Giftwirkung des Kochsalzes aufgehoben. Das Kochsalz kann umgekehrt die Giftwirkung der reinen Zinksulfat- (oder Calciumsulfatsalz-) lösung aufheben, und es liegt demgemäß hier eine antagonistische Salzwirkung vor. Und diese Wirkung muß auf die Lipoidmembran stattfinden. Denn daß es sich hier nicht um Aufnahme von Salzen handelt, geht daraus hervor, daß die frisch befruchteten Funduluseier in destilliertem Wasser ebenso wie im Seewasser sich entwickeln. Eine ähnliche Wirkung wie die Salze der mehrwertigen Metalle besitzen auch Säuren und Alkalien.

Weiter ist es Loeb gelungen, verschiedene Eier durch Zusatz von bestimmten Salzen nicht nur zur parthenogenetischen Teilung anzuregen, sondern auch ihre ganze Entwicklung in bestimmter Weise zu beeinflussen. Z. B. werden unbefruchtete Eier von Anneliden zur Entwicklung gebracht, wenn man dem Seewasser kleine Mengen von Kalisalz beifügt. Es entstehen schwimmende, anscheinend normale Larven. Daß aber die Kalisalze durchgehen, ist gänzlich ausgeschlossen. Die Kalikonzentration im Inneren des Eies ist viel größer.

Wenn aber dies der Fall ist, muß also die Wirkung auf die Membran selbst ausgeübt werden. Die Salze stellen also einen Reiz auf die Membran dar und die dadurch bedingte Erregung der Lipoidmembran bringt die folgende Entwicklung zu statten. Die Membran fungiert also hier etwa analog dem Nervensystem. Daß sie beide reich an Lipoiden sind, verdient auch Beachtung. Und die Erregung muß in bestimmten, entweder vorübergehenden oder dauernden Änderungen der Zusammensetzung bestehen. Auch auf die Lipoidmembran der Blutkörperchen bewirken bestimmte Salze Änderungen. Besonders die nicht permeablen Aluminiumsalze bedingen bestimmt nachweisbare irreversible Veränderungen der Membran. Ebenso verhalten sich einige Lipoidstoffe (z. B. Lecithin), und es ist von Loeb nachgewiesen, daß dieselben auch eine parthenogenetische Entwicklung anregen können.

Wie für die Eier ist auch eine reine Kochsalzlösung für den Muskel ein Gift, und die Giftwirkung wird durch eine kleine Calciummenge aufgehoben. Denselben Effekt kann man durch Kaliumsalze erzielen. Das einwertige Kalium hat eine dem Natriumion entgegengesetzte Wirkung.

Andererseits verliert der Muskel in Lösungen von Kalium-(Rubidium-, Caesium- und Ammonium-)salzen seine Erregbarkeit. Ebenso bleibt der Demarkationsstrom aus. Setzt man aber ein wenig Natrium Salz hinzu, kehrt die Erregbarkeit wieder zurück. Daß aber diese kleine Natriummenge eindiffundieren soll, ist ausgeschlossen. Nun enthalten aber die Muskelfibrillen selbst hauptsächlich Kaliumsalze, welche durch die Lipoidmembran von den Natriumsalzen der Außenflüssigkeit getrennt sind. Für die Etablierung der Erregbarkeit ist es deswegen notwendig, daß verschiedene Kationen sich auf beiden Seiten der Lipoidmembran befinden; nicht aber nur verschiedene Kationen, indem nach Overton Ammonium-, Rubidium- oder Caesiumsalze nicht das Natrium ersetzen können, sondern Kationen mit verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit. Dementsprechend kann das salzsaure Trimethylamin sehr wohl das Kochsalz ersetzen und ebenso Lithiumsalze, welche beide dieselbe Wanderungsgeschwindigkeit wie das Natrium besitzen. Eine solche verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit muß zu einer Bildung von Flüssigkeitsketten (und also Elektrizität) führen, wenn wir uns denken, daß die Membran einen Augenblick für Kationen permeabel würde (Overton). Der aktuelle Zustand der Membran betreffs Permeabilität ist für die Erregbarkeit maßgebend. Im Ruhezustand für die Salze impermeabel bedingt der Reiz eine schnell vorübergehende Permeabilität, und die verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen kann sich geltend machen.

Ebenso wie der Muskel durch Verlust an Natriumsalzen in der umgebenden Flüssigkeit die Erregbarkeit vorläufig verliert, geht auch nach Overton die Erregbarkeit und das Leitungsvermögen des Nervensystems bei Mangel an Natriumsalzen in der Außenflüssigkeit verloren. Auch hier ist das Verhältnis reversibel: das Leitungsvermögen kehrt nach Zusatz von Na-Salzen wieder zurück. Demgemäß ist anzunehmen,

daß eine schnell vorübergehende Änderung der Permeabilität den elektrisch bedingten Nervenstrom bedingt. Und diese Änderung wird durch den Reiz zustande gebracht.

Wir haben also gesehen, daß die Salze usw. teils eine Reizwirkung auf die Lipoidmembran ausüben können — welche Erregung sich durch die intracellulären Lipoide fortpflanzen kann. — Teils treten sie nach der Erregung der Membran wirksam auf. In beiden Fällen ist aber die Wirkung von der Existenz der Lipoidmembran abhängig, deren biologische Bedeutung hierdurch ersichtlich wird.

3. Die Funktion der Zellipoide bei Intoxikationen.

Im vorgehenden haben wir uns wesentlich mit der Membran selbst beschäftigt, indem wir hauptsächlich nicht oder nur schwer permeable Verbindungen und deren Wirkung auf die Membran betrachtet haben.

Im folgenden werden wir einige leicht permeable Verbindungen und ihre Wechselwirkung auf die Zellipoide besprechen und wollen mit den indifferenten narkotisch wirkenden Verbindungen anfangen.

Die Theorie der Narkose durch indifferente Narkotica von Overton und H. Meyer läßt sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Alle indifferenten Stoffe, welche für Lipoide löslich sind, müssen auf lebendiges Protoplasma, sofern sie darin sich verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die narkotische Wirkung muß an den lipoidreichsten Zellen am ersten und stärksten hervortreten: in erster Linie also an den Nervenzellen.

3. Die Wirkungsstärke eines Narkoticums muß von seiner mechanischen Affinität zu den Lipoidstoffen im Verhältnis zu der Affinität zum Wasser abhängen, oder von dem Teilungskoeffizienten, der seine Verteilung in einem Gemisch von Wasser und Lipoiden bestimmt. Die narkotische Wirkung ist also von der relativen und absoluten Löslichkeit des Stoffes in Lipoiden abhängig.

Während wir also bis jetzt stillschweigend davon ausgegangen sind, daß der permeable Stoff dieselbe Löslichkeit in Membran und angrenzenden Flüssigkeiten besitzt (sofern nicht von einer chemischen Verbindung die Rede war), müssen wir jetzt die Verteilung der Verbindung in zwei Medien mit ungleichem Lösungsvermögen berücksichtigen.

Das läßt sich experimentell und theoretisch feststellen. Untersucht man die Verteilung eines Stoffes in zweien nicht mischbaren Lösungsmitteln bei einer bestimmten Temperatur, so teilt sich die Verbindung völlig unabhängig von der Konzentration stets in der Weise, daß nach Eintreten des Gleichgewichtes die Stoffmengen in gleichen Volumina der Lösungsmittel ihrer Löslichkeit in den beiden Lösungsmitteln proportional sind. Ist z. B. eine Verbindung zehnmal löslicher in Benzol als in Wasser, wird bei jeder beliebigen Konzentration (innerhalb gewisser Grenzen) das Benzol zehnmal mehr Substanz als das Wasser enthalten. Dies konstante Verhältnis ist der Teilungskoeffizient. In dem erwähnten Falle ist also der Teilungskoeffizient der

Verbindung zwischen Benzol und Wasser bei allen Konzentrationen 10:1 \approx 10.

Theoretisch läßt sich der Teilungskoeffizient als eine Folge des Henryschen Gesetzes der Gasabsorption ableiten. Nach dem Henryschen Gesetze ist die Gasabsorption dem Dampfdrucke proportional. Der Dampfdruck ist aber umgekehrt der Löslichkeit proportional. Bei einer schwerlöslichen Verbindung bewirkt schon eine kleine Menge denselben Dampfdruck wie eine entsprechend viel größere Quantität einer leichtlöslichen Substanz. Die Verbindungen verteilen sich also in zwei nicht mischbaren Lösungsmitteln nach dem Dampfdrucke.

Der Narkosetheorie nach ist die Verteilung eines Narkoticums zwischen Lipoiden und Wasser für seine Wirkung bestimmend. Aus praktischen Gründen verwendet man als Lipoide überall Fett (Öl). Ist also der Teilungskoeffizient Öl: Wasser groß, so soll der Theorie nach die Wirkungsstärke des Narkoticums groß sein und umgekehrt.

Die Experimentaluntersuchungen haben auch der Theorie eine glänzende Bestätigung gegeben. Als „physiologische Methode“ wurde die geringste narkotisch wirkende Konzentration der Narkotica festgestellt, durch welche Kaulquappen in Wasser narkotisiert werden könnten („die kritische Konzentration“ des Narkoticums). (Overton, H. Meyer.)

Diese kritische Konzentration mit dem Teilungskoeffizienten zusammen geben uns die Data zur Beurteilung der Theorie. Von den vielen Bestimmungen Overtons hierüber sollen die Versuche mit einwertigen Alkoholen mitgeteilt werden.

Name der Verbindung	Kritische Konzentration des Narkoticums 1 Gewichtsteil des Narkoticums in Gewichtsteilen Wasser	g-Molekul in Liter	Teilungskoeffizient Wasser: Öl resp. die ungefähre Löslichkeit des Narkoticums in diesen beiden Lösungsmitteln
Methylalkohol	50—60	0,52—0,62	∞ : über 50 Teile Öl
Äthylalkohol	70—80	0,27—0,31	{ Teilungskoeffizient 1:30
Propylalkohol (normal) .	150	0,11	{ Teilungskoeffizient 1:8
Isopropylalkohol	130	0,13	
Butylalkohol (normal) . .	350	0,038	12: ∞ Öl
Isobutylalkohol (Gärungs-)	300	0,045	{ Teilungskoeffizient ca. 6
Tertiärer Butylalkohol .	100	0,13	{ ∞ : ∞ Teilungsverh. weniger zugunsten des Öls als bei den beiden vorigen
Gärungsamylalkohol . . .	500	0,023	{ Löslichkeit in Aq 2 Pr: ∞ Öl
Amylenum hydratum . . .	200	0,057	8: ∞
Caprylalkohol	20000	0,0004	2000: ∞
Cetylalkohol	keine Narkose (gesättigte Lösung)		{ In Wasser äußerst wenig löslich, in kalt. Öl ziemlich schwer löslich.

Man sieht aus der Tabelle, daß die narkotische Kraft mit dem Molekulargewichte rasch zunimmt und daß zugleich der Teilungskoeffizient immer mehr zugunsten des Olivenöls sich bewegt. Der Cetylalkohol besitzt unzweifelhaft einen Teilungskoeffizienten zugunsten des Öls, indessen ist eine absolute Löslichkeit in Lipoiden zu gering, um Narkose zu bewirken. Ebensovienig wie Cetylalkohol bewirken die noch höheren Alkohole Narkose. Die Verteilung eines Narkoticums zwischen Wasser und Kaulquappen und zwischen Wasser und Öl ist also im großen und ganzen dieselbe.

Wenn Zellen (oder Organismen) in einer Flüssigkeit aufgeschwemmt sind und die Flüssigkeit, z. B. Blutplasma, ein Narkoticum enthält, wird das Narkoticum von den Lipoidstoffen der Membran aufgenommen, bis Gleichgewicht der Drücke in Membran und Plasma eingetreten ist.

Nun befindet sich aber auf der anderen Seite der Membran im Innern der Zelle auch eine Flüssigkeit. Das in der Membran gelöste Narkoticum übt selbstverständlich auch einen Druck hier aus, und das Narkoticum muß dem Gasgesetz nach weiter ins Innere der Zelle, bis Gleichgewicht des Drucks in Lipoidmembran und Zellinneren erreicht ist. Nun aber ist gegenüber der Lipoidmembran in der Außenflüssigkeit ein Überdruck entstanden. Es diffundiert weiter Stoff in die Lipoidmembran und von hier ins Zellinnere, bis Gleichgewicht des Gasdruckes in der Außenflüssigkeit, Membran und Zellinnere, eingetreten ist.

Nun besteht wahrscheinlich das Zellinnere aus mehreren Phasen, von welchen die Lipoide des Protoplasma und des Zellkernes nicht zu vernachlässigen sind. Und die Verteilung ins Zellinnere ist deshalb keine homogene, sondern der Löslichkeit nach auf die verschiedenen Phasen verteilt.

Dagegen sind die indifferenten Narkotica hier überall nach Overton und H. Meyer physikalisch absorbiert. Und die Absorption ist überall von dem Partialdrucke des Narkoticums (in letzter Instanz der Gaskonzentration des Narkoticums in der Alveolarluft) abhängig.

Bei der Narkose wird der Dampfspannung nach das Narkoticum von allen Zellen bis zum Druckgleichgewicht aufgenommen. Hierbei müssen die lipoidreichsten Zellen eine größere Quantität aufnehmen, da hier der Teilungskoeffizient der größte ist. Die lipoidreichsten Zellen stellen aber die Nervenzellen dar. Durch die hierbei eingetretene physikalische Änderung werden die meisten vitalen Eigenschaften der Nervenzellen augenblicklich aufgehoben und zugleich das Bewußtsein. Obwohl wir hierdurch keinen größeren Einblick in das Wesen des Bewußtseins bekommen, ist es nichtsdestoweniger eine bedeutsame Tatsache, daß eine physikalische Absorption des Narkoticums hauptsächlich in den Zelllipoiden einen derartigen Erfolg aufzuweisen vermag.

Wenn wir der Theorie nach von einer allgemeinen gleichmäßigen Absorption der Narkotica in den Zellen gesprochen haben, ist dies strictissime dictu nicht ganz richtig, indem wir ja wissen, daß verschiedene Nervengebiete sich gegenüber dem Narkoticum etwas verschieden verhalten und daß verschiedene Narkotica sich in dieser Beziehung verschieden verhalten. Zwar kommen hier nur quantitative

Unterschiede in Betracht, indem man bekanntlich nach der Narkose des großen Gehirns und des Rückenmarks zuletzt auch zur Narkose der Oblongata kommt.

Wenn aber die verschiedenen Narkotica besondere Individualitäten aufweisen können, liegt es nahe, anzunehmen, daß nicht allein die physikalische Absorption, sondern auch besondere chemische Affinitäten mit im Spiele sind.

Diese elektive Wirkung der Gifte (wir können ja die Narkotica auch als Gifte bezeichnen) treten bekanntlich bei verschiedenen Alkaloiden besonders hervor.

Schon die allgemeine narkotische Wirkung der Alkaloide ist von derjenigen der indifferenten Narkotica recht verschieden. Während bei den indifferenten Körpern die kritische Konzentration einer gegebenen Verbindung, bei den verschiedensten Zellen, Pflanzenzellen, Infusorien, Flimmerzellen, Muskelfasern usw. nur wenig von einem Mittelwert abweichen, ist dies nach Overton bei den basischen Narkotica durchaus nicht der Fall, indem die erforderliche Menge um mehr als den zehnfachen Wert differieren kann. Die Ursache hierzu ist, daß die Alkaloide mit Bestandteilen der Zelle chemische dissoziierbare Verbindungen eingehen. Zwischen beiden Kategorien kommen — wie überall in der Natur — Übergänge vor. Bei leicht dissoziierbaren Verbindungen, wie die Coffeingerbsäureverbindung der Pflanzenzellen, wird, wenn der Partialdruck auf Null sinkt, das Coffein schnell ausdiffundieren, während anderseits das Strychnin als eine mit Gerbsäure schwer dissoziierbare Verbindung nur sehr langsam ausdiffundiert, obwohl sowohl Coffein wie Strychnin selbst leicht durchlässig sind.

Bei Tieren bildet sich in den Zellen keine Alkaloidgerbsäureverbindung. Dagegen hat man Grund anzunehmen, daß die Alkaloide mit den Lipoidstoffen in Verbindung treten. Ebenso wie bei Pflanzenzellen ist auch bei Tierzellen die Dissoziation der Alkaloidverbindungen bei den verschiedenen Alkaloiden recht verschieden, wie z. B. aus der Kummulation der Wirkung ersichtlich ist.

Wenn also einige Alkaloide auf die motorischen, andere auf die sensiblen Nerven und Nervenzellen einwirken, ist dies auf verschiedene Affinität zurückzuführen. Infolgedessen müssen die verschiedenen Nerven spezifische Lipoidstoffe enthalten, welche mit speziellen Alkaloiden zu reagieren vermögen.

Aber ebenso wie bei den indifferenten Narkotica mit hauptsächlich allgemeiner und dazu einer wenig hervortretenden spezifischen Wirkung, finden wir auch bei den Alkaloiden bei der genaueren Analyse wesentlich nur quantitative Unterschiede gegenüber verschiedenen Nervenzellen. Strychnin z. B., ein Gift par excellence der motorischen Nerven, besitzt zudem auch eine anästhesierende Wirkung.

Wir dürfen deswegen annehmen, daß bestimmte Nervenzellkomplexe relativ große Quantitäten von einigen Verbindungen besitzen, während dieselben Verbindungen bei anderen Nervenzellenkomplexen in weit geringerer Menge vorkommen. Da nun weiter die Alkaloide als leicht

diffusibel große Affinität zu den Lipoidstoffen besitzen, was übrigens auch die Verteilung derselben hauptsächlich zugunsten des Nervensystems beweist, darf man annehmen, daß die Prädilektion bestimmter Nervengebiete durch das prädominierende Vorkommen bestimmter Lipoidstoffe bedingt ist.

Wir kommen infolgedessen zu der wichtigen Folgerung, daß die Nervenzellen des Organismus außer den gleichmäßig vorkommenden Lipoidstoffen auch solche besitzen müssen, welche im großen und ganzen für die bestimmten Nervenzellen spezifisch sind.

In Übereinstimmung hiermit dürfen wir annehmen, daß andere Zellen bzw. Zellenkomplexe auch ihre mehr weniger spezifischen Lipoidstoffe besitzen müssen, welche sozusagen die Individualität dieser Zellen bedingen. Und endlich läßt sich diese Erscheinung noch mehr verallgemeinern. Bestimmte Zellen von verschiedenen Tieren und Pflanzen dürfen auch ihrer artspezifischen Individualität das Gehalt von artspezifischen Lipoidstoffen verdanken, was auch tatsächlich der Fall ist (hierüber weiter unten). Hiermit soll doch nicht gesagt werden, daß die artspezifische und organspezifische Individualität ausschließlich von den Lipoidstoffen bedingt ist.

Für die Alkaloide besitzen wir Untersuchungen, welche die oben entwickelte Auffassung bestätigen. Brunner, Widal und Nobecourt, Czylharz und Donath und Sano zeigten, daß das Gehirn und Rückenmark die Fähigkeit besitzt, mit Strychnin verrieben dessen Giftwirkung abzuschwächen. Sano außerdem, daß überhaupt die motorischen Elemente des Zentralnervensystems vorwiegend strychninentgiftend wirken. Die Gehirnpartien der sensorischen Sphäre wirken im Gegensatz hierzu in weit geringerem Ausmaße entgiftend. Andererseits hat Sano für Cocain gefunden, daß die sensorische Sphäre des Rückenmarks viel stärkere entgiftende Eigenschaften besitzen.

Zwar hat Sano nicht erwiesen, daß bei dieser Entgiftung die Lipoide in erster Linie in Betracht kommen. Dieser Beweis ist aber für ein anderes Toxin (Alkaloid?), nämlich Tetanustoxin, welches in seiner Wirkung dem Strychnin nahesteht, geliefert worden. Nachdem Wassermann eine ähnliche entgiftende Fähigkeit des Gehirns gegenüber Tetanustoxin erwiesen hatte, wies Takaki nach, daß hierbei nur die Cerebroside in Betracht kommen (hierüber weiter unten). Das Tetanustoxin besitzt demgemäß eine besonders große Affinität zu Cerebroside, und die Vermutung liegt auf der Hand, daß, wenn das Tetanustoxin hauptsächlich die motorischen Nervengebiete angreift, diese Erscheinung aus einem prädominierenden Gehalte derselben an Cerebroside erklärt werden kann. Die Beziehung zwischen bestimmten Alkaloiden und entsprechenden Lipoidstoffen des Nervensystems trifft aller Wahrscheinlichkeit nach auch für Körper mit spezieller Wirkung zu, wie z. B. die Antipyretica und Schlafmittel. Auch für diese darf man annehmen, daß sie von bestimmten Lipoidstoffen zur Bildung dissoziabler Verbindungen aufgenommen werden. Da die Dissoziation hier langsam stattfindet, ist anzunehmen, daß die Bildung der ge-

sättigten Verbindung einen nur geringen Dampfdruck fordert, etwa in Analogie mit der Bildung von Kohlenoxydhämoglobin.

Mit dem Sinken des Partialdruckes diffundieren also die Stoffe wieder aus der Zelle, wo eine Restitutio ad integrum stattfindet. Wie bekannt jedoch nicht immer, indem z. B. eine lange Narkose oder eine zu große Menge des Narkoticums die Zellen direkt schädigen. Hierbei werden teils Lipoidstoffe abgespalten und aus der Zelle gebracht; in solchen Fällen findet man im Blutplasma einen größeren Lipoidgehalt als normal. Teils bleiben die Lipoidstoffe fortwährend in der Zelle, nicht aber in ihrem normalen Zustande. Normalerweise müssen nämlich die intracellulären Lipoidstoffe mit anderen Zellenbestandteilen intim verbunden vorkommen, was sich aus der Tatsache mit Bestimmtheit folgern läßt, daß man durch die gewöhnlichen Lipoidreaktionen, z. B. Osmiumsäure, dieselben nicht direkt nachweisen kann. Bei der Zerstörung dieser Verbindungen werden aber die Lipoidstoffe frei und direkt tingierbar (Fettdegeneration). Bei einer solchen Fettdegeneration braucht nicht eine Einwanderung von Fettstoffen vorzukommen und trotzdem kann das betreffende Organ makro- und mikroskopisch eine ausgesprochene Fettdegeneration darbieten, was zu falschen Vorstellungen betreffs des Ursprungs dieses Fettes verleitet hat. Man hat ja übersehen, daß die Organe viel reicher an Lipiden sind als gewöhnlich den Reaktionen nach angenommen wird. Und genauere Analysen hierüber — das einzig zuverlässige Kriterium — stammen nur aus der letzten Zeit her.

Einen überzeugenden Beweis dieser Auffassung liefern die Analysen von Rubow, von welchen hier einige angeführt werden sollen.

A. Normale Herzen von Hund	Ätherextrakt	Davon Phosphatide	Davon Fett
1	11,3 Proz.	6,78 Proz.	4,55 Proz.
2	12,3 „	7,55 „	4,71 „
3	11,8 „	7,94 „	3,83 „
4	13,5 „	8,01 „	5,22 „
5	11,4 „	8,37 „	3,03 „
6	10,7 „	7,05 „	3,59 „
7	12,8 „	8,80 „	3,99 „
8	10,9 „	7,54 „	3,31 „
9	12,1 „	8,36 „	3,79 „
10	14,6 „	8,46 „	6,12 „
B. Hundeherzen nach Chloroformvergiftung			
1	13,5 „	8,60 „	4,88 „
2	14,7 „	8,91 „	5,71 „

Der Lipoidgehalt von Hundeherzen nach Chloroformvergiftung liegt also durchaus innerhalb der physiologisch normalen Werte, trotzdem in beiden Fällen eine ausgesprochene intrafibrilläre Fettdegeneration vorgefunden wurde.

Die Tatsache, daß eine solche Vergiftung eine markante Änderung der Lipoidverbindungen nach sich zieht, verdient eine besondere Auf-

merksamkeit. Dies auch in Beziehung auf die chronischen Vergiftungen, z. B. Syphilis. Die Wassermannsche Syphilisreaktion zeigt unzweifelhaft Veränderungen der Lipoiden an sowohl intra- wie extracellulär.

Auch bei der aktiven Immunisation spielen ähnliche Verhältnisse mit. Takaki hat bei Pferden während Immunisation mit Diphtherie- und Tetanustoxin einen vermehrten Lipoidgehalt des Blutplasmas nachgewiesen, was eine Ausscheidung desselben aus den Zellen wahrscheinlich macht.

Wir befinden uns also hier auf einem Gebiet, welches viel für die zukünftige Forschung verspricht. Es ist auch schon ersichtlich, daß die Ergebnisse System und Zusammenhang von verschiedenen jetzt einander ziemlich fernstehenden Abschnitten der Pathologie versprechen.

Ich habe hier versucht anzudeuten, welche große biologische Bedeutung besonders die Lipoidmembran besitzen muß. Leider erlaubt der Platz keine ausführliche Darstellung. Hoffentlich aber geht es aus dem Angeführten hervor, daß ich die biologische Bedeutung in dieser Beziehung nicht in der Einleitung übertrieben habe.

Hiermit ist aber lange nicht die biologische Bedeutung der Lipoidkörper erledigt.

Bekanntlich führt der Organismus oder die Zelle die große Arbeit des Stoffwechsels durch die chemischen Werkzeuge, die wir Enzyme nennen, aus. Hauptsächlich intracellulär, aber auch extracellulär, geht diese enzymatische Arbeit, nämlich Spaltungen und Oxydationen fort, wahrscheinlich stellen auch Synthesen eine enzymatische Arbeit dar. Es muß frappieren, wie zweckmäßig überall diese Arbeit abgestuft ist. Zum Beispiel wird von dem großen Glykogenvorrat der Leber nur soviel in Zucker übergeführt, wie es der augenblickliche Bedarf verlangt. Mit einem veränderten Bedarf richtet die Leberzelle aber augenblicklich ihre Zuckerproduktion darauf ein. Überhaupt findet man eine durchgeführte Ökonomie. Die Zelle besitzt also Regulationsvorrichtungen der Enzymwirksamkeit. Aller Wahrscheinlichkeit nach kommen hierbei hauptsächlich die Lipoiden in Betracht.

Lipoiden können teils als Enzymaktivatoren auftreten, teils hemmen sie die Enzymwirkung. Sie können weiter eine Enzyymbildung anregen, und zuletzt ist die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß die Lipoiden selbst Enzyme darstellen können. Jedenfalls als Co-Enzyme kommen sie sicher vor. Genau dieselbe Rolle spielen die Lipoidstoffe für die vielen Vorgänge der Immunitätslehre. Sie treten selbst als Toxine auf. Sie bilden Antitoxine. Sie sind Aktivatoren und zuletzt können sie eine Antikörperbildung hervorrufen. Wenn ich deswegen die Bedeutung der Lipoiden gern auf Kosten der Eiweißchemie anfangs hervorgehoben habe, glaube ich deswegen, daß ich das Postulat teils schon bewiesen habe, teils durch die folgende Besprechung der Bedeutung der Lipoiden für Fermentlehre und Immunität den Beweis um so mehr anführen kann.

III. Die biologische Bedeutung der einzelnen Lipidstoffe.

A. Die Bedeutung der Lipidstoffe für die Fermentlehre.

Ehe ich zu meiner Darstellung übergehe, möchte ich zwei Verhältnisse hervorheben.

Erstens ist die chemische Individualität der zur Untersuchung verwendeten Lipidstoffe beinahe immer schlecht charakterisiert — besonders trifft dies für die Phosphatide — vor allem das Lecithin — zu. Nicht nur, daß diese Körper selten rein gewesen sind, sondern man kann meistens davon ausgehen, daß z. B. das benutzte Lecithin überhaupt kein Lecithin oder kein natives Phosphatid gewesen ist. Die Bedeutung dieser Tatsache liegt auf der Hand und die Beeinträchtigung der Versuchsergebnisse aus diesem Grunde ist ohne weiteres ersichtlich.

Zweitens möchte ich zuerst meine Definition einiger Begriffe präzisieren. Unter Aktivatoren unterscheide ich a) solche, welche Zymogene in Enzyme überführen und b) solche, die die Wirkung eines Enzyms verstärken. Die Lipide treten, soweit wir wissen, nur als Repräsentanten der letzten Kategorie auf. Die Kinasen oder Ko-Enzyme dagegen treten mit dem Enzym in der Weise in Verbindung, daß nur diese Verbindung aktiv ist, während sowohl das Enzym als die Kinase für sich nie wirksam ist. Der Aktivator dagegen verstärkt nur eine Wirkung, welche auch ohne Aktivator in geringerem Grade nachweisbar ist. Denkbar wäre aber, daß ein aktives Enzym wegen einer Hemmungsvorrichtung sich nicht geltend machen kann, bevor die Hemmung durch den Aktivator überwunden ist. In solchem Falle wäre es schwer zu beurteilen, inwieweit ein Aktivator oder eine Kinase vorliegt. Es soll hervorgehoben werden, daß die Grenze zwischen beiden auch sonst keine scharfe ist.

1. Lipidstoffe als eigentliche Enzyme.

Diese Möglichkeit ist eigentlich noch nicht berücksichtigt worden. Wenn man z. B. überall die Angaben findet, daß die Enzyme von organischen Solventien vernichtet werden, hat man doch nimmer die Möglichkeit in Betracht genommen, daß das Enzym vielleicht nur in die alkoholische, ätherische usw. Lösung übergegangen ist. Allerdings soll zugegeben werden, daß die Möglichkeit gerade nicht wahrscheinlich ist, jedenfalls für die gewöhnlichen hydrolytischen Enzyme, obwohl auch die Lipide wie die Enzyme in Wasser aufgeschwemmt sicher Suspensionen darstellen. Dagegen ist es für die Oxydationsenzyme, welche wahrscheinlich als Sauerstoffüberträger wirken, sehr plausibel, daß sie als autooxydable Verbindungen die Oxydation vermitteln könnten. Dementsprechend wäre es nicht undenkbar, daß der Sauerstoff auch dank einer solchen dissoziablen chemischen Verbindung durch die Plasmahaut die Blutkörperchen passieren könnte und also nicht durch reine physikalische Lösung.

Eben der Umstand, daß der Verfasser aus dem Blutkörperchen einen in Alkohol löslichen, aber sowohl in Äther als Aceton unlöslichen

Lipidstoff gefunden hat, spricht für eine solche Auffassung. Interessant ist auch, daß man (z. B. v. Fürth) angenommen hat, daß die Peroxydase durch Alkohol (konzentrierten!) zerstört würden, wenn die tatsächlich nur hierdurch ausgelöst werden. Man hat gänzlich diese Möglichkeit außer acht gelassen.

2. Lipidstoffe als Enzym-Aktivatoren.

Die wichtigsten Untersuchungen auf diesem Gebiete sind Küttners Versuche über die Einwirkung des Lecithins auf die Wirkung des Pepsins und andere proteolytisch wirkende Enzyme.

Es wurden hierbei zwei entgegengesetzte Lecithinwirkungen nachgewiesen: kleine Dosen zeigten eine Hemmungswirkung auf Pepsin, etwas größere eine befördernde und noch größere wieder eine Hemmungswirkung. Prinzipiell wichtig ist, daß Lecithin bei einer bestimmten Konzentration als Aktivator auftritt und ferner, daß dieser Lipidstoff je nach der Konzentration eine konträre Wirkung aufweist, eine Tatsache, die wir auch anderswo begegnen sollen.

Bei der genaueren Analyse der aktivierenden Wirkung des Lecithins wurde erwiesen, daß diese zum Teil in einer Aufhebung der Hemmungswirkung fremder Stoffe besteht. Teils wurde der störende Einfluß von Kochsalz durch Lecithin beseitigt und umgekehrt hebt Kochsalz die Hemmungswirkung einer größeren Lecithinquantität auf — teils ließen sich Pepsinlösungen ohne NaCl, welche beim Stehen abgeschwächt waren, durch Lecithinzusatz wieder aktivieren, obwohl die ursprüngliche Wirkung nicht erreicht wurde. Es ist also wahrscheinlich, daß gewisse Hemmungskörper beim Stehen der Pepsinlösung gebildet worden sind, welche von Lecithin paralytisch werden. Demgemäß dürfte vielleicht überhaupt die aktivierende Wirkung des Lecithins in dieser Weise erklärt werden. Jedenfalls ist eine solche Definition begreiflich, während sonst die aktivierende Rolle des Lipidstoffes so ziemlich unbegreiflich ist. Hiermit ist natürlich nicht erwiesen, daß die Definition die richtige ist. Dagegen stellt sie eine Arbeitshypothese dar.

Ebenso wie wir Alexander Schmidt die exakte Erkenntnis der Blutkoagulation als eine Fermentation und die Darstellung des Fibrinfermentes verdanken, hat er auch die Faktoren, welche sein Auftreten bedingen, genau präzisiert. Hierbei spielen die sogenannten zymoplastischen Substanzen, d. h. die äther- und alkohollöslichen Extraktivstoffe der Gewebe, eine hervorragende Rolle. Besonders genau studiert ist ihre Wirkung als Aktivatoren. „Ein die Gerinnung beförderndes Mittel stellen die zymoplastischen Substanzen dar“ (A. Schmidt). Schmidt zeigte z. B., daß man das „Salzplasma“, welches zwar Fibrinferment enthält, aber trotzdem wegen des Salzgehalts nicht gerinnen kann, durch die Lipide zur Koagulation bringen konnte — also ganz analog den Küttnerschen Versuchen mit Pepsin, NaCl und Lecithin. Diese Übereinstimmung wird um so größer durch die Tatsachen, teils daß die zymoplastischen Substanzen der Darstellung nach hauptsächlich Phosphatide

und ungesättigte Fettsäuren enthalten müssen, teils weil Wooldridge diese Substanzen durch Lecithin selbst ersetzen konnte.

Ebenso wie beim Pepsin kann das durch Stehen inaktivierte Fibrinferment durch die zymoplastischen Substanzen reaktiviert werden. Ich halte auch hier die Auffassung als die wahrscheinlichste, daß verschiedene Hemmungsvorrichtungen, welche beim Stehen sich geltend machen können, beseitigt werden.

Zuletzt besteht auch zwischen Pepsin-Lecithin und Fibrinferment — zymoplastischen Substanzen die Übereinstimmung, daß ein Überschuß von den letzten eine direkte Hemmungswirkung auf die Fermentation ausübt.

3. Lipoidstoffe als Kinasen.

Bekanntlich hat man für mehrere Enzyme eine komplexe chemische Natur angenommen. Als klassisches Beispiel darf an Pawlows Entdeckung von Trypsinogen und Enterokinase erinnert werden. Eine genauere Analyse der beiden Bestandteile eines komplexen Enzyms ist nur bei der Zymase, dem alkoholbildenden Enzym der Hefe, ausgeführt. Und eben hier hat es sich herausgestellt, daß das Ko-Ferment einen Lipoidstoff darstellt.

Harden und Joung stellten zuerst fest, daß gekochter Preßsaft der Hefe die Gärwirkung eines aktiven Preßsaffes bedeutend — etwa um das Doppelte — verstärken kann. Harden und Joung und Buchner fanden ferner, daß man den Preßsaft mehrmals aktivieren kann. Wenn der erste Effekt abgeklungen war, ruft ein neuer Zusatz eine Gärung hervor etc.

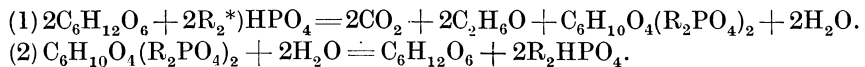
Die nähere Analyse des Kochsaffes lehrte, daß der Aktivator diffusibel war. Es ließ sich weiter nachweisen, daß Alkaliphosphate dieselbe aktivierende Wirkung wie Kochsaft besaßen (Harden und Joung). Später zeigten Buchner und Antony für das Lecithin eine ähnliche Wirkung.

Die Wirkung von Phosphat und Lecithin ist aber trotzdem nicht mit derjenigen von Kochsaft identisch, indem, wie Harden und Joung zeigen konnten, der aktive Preßsaft durch Dialyse in einen „inaktiven Rückstand“ und ein unwirksames Dialysat zerlegt werden konnte. Dieser Rückstand ließ sich zwar von Kochsaft oder Dialysat aktivieren, nicht aber von Phosphat oder Lecithin. Der Kochsaft enthält demgemäß sowohl einen Aktivator, „welcher die Wirkung der aktiven Zymase verstärken kann, als auch eine Kinase, ein Co-Ferment, welches mit dem Zymaserückstand zusammen das aktive Ferment konstituiert.“ Wie die Zusammensetzung oder Wirkung dieser beiden Komponenten stattfindet, ist unbekannt. Dagegen scheint es sehr wahrscheinlich, daß das Co-Ferment ein Lipoidstoff sein muß, indem Buchner und Klatte gefunden haben, daß dasselbe von Lipase, nicht aber von proteolytischen Enzymen zerstört wird. Weiter haben Buchner und Ducháček darauf aufmerksam gemacht, daß der aktive Preßsaft mit unveränderten Eigenschaften von Aceton niedergeschlagen

wird, dagegen durch Fällung mit Alkohol und besonders Alkohol und Äther sehr geschädigt wird, wahrscheinlich weil das Co-Enzym in Lösung bleibt. Weiter ist das Co-Ferment also koktostabil und dialysabil.

Beim Stehen und bei der Gärung wird die Zymase zerstört und zwar die Kinase viel schneller als die eigentliche Zymase („der Rückstand“), wahrscheinlich weil der Saft selbst Lipase enthält. Ein solcher inaktivierter Saft läßt sich anfangs vom Kochsaft, nicht aber vom inaktiven Rückstand reaktivieren.

Über die Rolle der Phosphate (bzw. des Lecithins) als Aktivatoren sind wir dank den letzten Untersuchungen von Harden und Joung unterrichtet. Es scheint, als ob diese Aktivatoren mit dem Zucker zusammen eine Hexosephosphorsäure (bzw. Lecithinzucker?) bilden, welches mit der Alkoholbildung in Zusammenhang steht. Die Verfasser stellen folgendes Übersichtsschema auf:



Die Gegenwart von Phosphat oder Lecithin ist also nach den Verfassern eine notwendige Bedingung für das Stattfinden der Gärung.

Die erste Reaktion soll nur bei Gegenwart von Zymase und Co-Enzym stattfinden können. Phosphate sind ohne Co-Enzym nicht imstande, die Fermentation mit Zymase zu bewirken. —

Ebenso wie bei der Zymase hat man für das Fibrinferment auch eine komplexe Natur des Fermentes nachgewiesen (Trombogen und Trombokinase). Während das Trombogen einen Bestandteil des zirkulierenden Blutes darstellt, wird die Trombokinase nur bei der Koagulation gebildet. Daß diese Trombokinase aber ein Lipoidstoff ist, bleibt zu beweisen. A. Schmidt hat sie allerdings mit den zymoplastischen Substanzen identifiziert, was aber sicher ein Irrtum ist. Der Fehlschluß Schmidts ist aber recht verständlich, indem die zymoplastischen Substanzen eine Kinasebildung hervorrufen können.

4. Lipoidkörper, die Fermentbildung hervorrufen.

Spritzt man eine Aufschwemmung von zymoplastischen Substanzen oder von Lecithin selbst ins Blut, so tritt eine ausgedehnte intravasculäre Koagulation auf. Da nun diese Substanzen an sich kein Enzym oder Kinase darstellen, so bleibt nur die Möglichkeit übrig, daß sie die Fermentbildung d. h. die Bildung von Trombokinase hervorrufen.

Gegen diese Auffassung läßt sich anführen, daß die Körper auch extravasculär auf Salzplasma wirken. Hier stellen sie aber Aktivatoren dar, vielleicht weil sie die Hemmung der Salze überwinden. Andererseits wäre auch denkbar, daß im Salzplasma unwirksame Vorstadien der Kinase vorliegen können, welche — wie die Lab- oder Pepsin-Zymogene durch Säuren — aktiviert werden. Zweitens ist zu berücksichtigen, daß die Koagulation beinahe momentan nach der Einspritzung statt-

*) R_2 kann Glycerinfettsäuren + Cholin bedeuten.

findet. Diese Tatsache darf doch nicht befremden, wenn man sich die schnelle Sekretion verschiedener anderer Enzyme erinnert. Ganz überzeugend sind aber einige Versuche von Schmidt, in welchen die Lipoide subcutan injiziert wurden. Das Maximum des Fermentgehaltes trat hier erst am folgenden Tage ein, war aber dann „auf eine fast ungläubliche Höhe“ gestiegen. Wenn es hier trotzdem zu keiner intravasculären Koagulation kam, muß dies so erklärt werden, daß zur selben Zeit sich entsprechende Antifibrinfermente gebildet hatten. Solche Antienzyme werden auch tatsächlich bei intravenöser Injektion der Lipoide gebildet. Das meiste Blut koaguliert, etwas bleibt aber flüssig, und dies Blut läßt sich überhaupt nicht zur Koagulation bringen. Die einfachste Erklärung dieser Erscheinungen ist, daß die Lipoide eine Kinasebildung angeregt haben, ebenso wie Sekretin die Pankreassaftabsonderung bewirkt.

Das gebildete Fibrinferment regt à son tour eine Antifibrinfermentbildung an. Dies ist schon von A. Schmidt durch Einspritzung reiner Fermentlösungen bewiesen.

Die Tatsache, daß Lipoidstoffe eine Enzyymbildung hervorrufen können, verdient eine besondere Berücksichtigung, indem wir auf dem Gebiete der Immunität ähnliche Verhältnisse nachgewiesen haben. Und die Analogiefolgerung muß heißen, daß auch die Antikörperbildung eine wahre Sekretion darstellt, also einen physiologischen Vorgang.

5. Lipoide als Hemmungskörper.

Wie bemerkt, ist bei der negativen Phase der Koagulation das Fibrinferment nicht verschwunden, sondern ist dessen Wirkung durch eine entsprechende Hemmungsvorrichtung aufgehoben. Diese Hemmungswirkung der Lipoide ist aber von indirekter Natur.

Dagegen können auch die zymoplastischen Substanzen selbst als Hemmungskörper auftreten, wenn sie extravasculär in größerer Menge zum Salzplasma gesetzt werden. Diese Eventualität kommt aber für die intravasculäre Koagulation nicht in Betracht.

Weiter haben wir für Pepsin gesehen, daß Lecithin in etwas größerer Menge als Hemmungskörper auftreten kann. Die Verhältnisse sind also ganz analog denselben beim Fibrinferment: kleine Quantitäten sind aktivierend, während größere Hemmung bewirken.

Eine ähnliche Wirkung wie beim Fibrinferment hat auch Küttner für andere Enzyme, besonders Trypsin nachgewiesen. Die Beobachtungen Küttners über die Hemmungswirkung des Lecithins auf Trypsin sind von Neumann bestätigt. Weiter zeigte Neumann, daß Seifelösungen denselben Effekt besitzen, was um so wertvoller ist, als das verwendete Lecithin sicher nur Dekompositionsprodukte von Phosphatiden enthielt.

Besonderes Interesse beanspruchen Ausführungen von Pribram, welcher mit Pick zusammen zeigte, daß man durch Ätherextraktion die antitryptische Wirkung genuinen Serums aufzuheben vermag. Die Verfasser schließen hieraus, daß die antitryptische Wirkung des

Serums, welche eine hohe biologische Bedeutung besitzt, durch Lipidbestandteile bedingt ist. Aller Wahrscheinlichkeit nach müssen diese Lipide Fettsäuren und Seifen sein, indem die Phosphatide des Serums nicht durch Äther ausgelöst werden können. Weiter weist Pribram auf den hohen Fettsäuregehalt des von Weinland stark antitryptisch befundenen Ascarisextraktes hin und glaubt hier ein causales Verhältnis annehmen zu dürfen.

Die antitryptische Wirkung der Seifen ist aber in Betracht der normalen Trypsinverdauung im Darne nicht gut verständlich. Tatsächlich wird im Duodenum usw. alles Fett in Fettsäuren übergeführt und man hat keinen Grund anzunehmen, daß die Fettresorption schneller fortgehen soll als die Eiweißresorption, welche letztere eine vollständige Hydrolyse des Eiweißes voraussetzt. Da nun tatsächlich die Trypsin- (und Erepsin-)digestion im Darne unbehindert fortgeht, müssen also hier noch unbekanntere Regulationsvorrichtungen existieren. Neumann macht auf die gute Wirkung einer fettarmen bzw. fettfreien Diät bei Säuglingen mit akuten und chronischen Ernährungsstörungen aufmerksam und deutet an, daß der Erfolg in den mitgeteilten Versuchsergebnissen seine Erklärung finden kann.

Faßt man die Ergebnisse dieses Abschnittes zusammen, so hat es sich herausgestellt, daß die Lipoidstoffe auf viele Weise die Fermentation beeinflussen können. Sie können die Wirkungen verstärken oder hemmen, sie können eine Enzyymbildung hervorrufen oder sie können mit den Enzymen zur Bildung des Vollfermentes zusammentreten. Wenn man weiter in Betracht nimmt, daß dies Gebiet nur gelegentlich bearbeitet worden ist, kann man wohl schon jetzt mit guten Gründen annehmen, daß die Lipoidstoffe für die Fermentlehre von der größten Bedeutung sind. Fragen wir zuletzt, welche Bedeutung die Lipide für die intracelluläre enzymatische Arbeit besitzen, kommen sicher die intracellulären Lipide größtenteils nicht frei in der Zelle vor, sondern als komplexe Verbindungen mit anderen Substanzen. Der Beweis hierfür ist, daß der direkte mikrochemische Nachweis nicht gelingt. Andererseits sind die Lipide außerordentlich reaktionsfähige Körper, wie z. B. die Salzwirkung und Narkoselehre zeigen können. Wenn man vorher auf die labile Konstitution der Eiweißkörper zur Erklärung der Lebenserscheinungen verwiesen hat, so trifft eben die Labilität in viel höherem Grade für die Lipide zu. Aber hier sind die labilen Änderungen jedenfalls innerhalb gewisser Grenzen reversibel.

Es ist also plausibel, daß ein Reiz eine veränderte Zusammensetzung der intracellulären Lipide bewirken kann und es ist sehr wohl möglich, daß eine veränderte Zusammensetzung dieser Lipide die verschiedensten Enzymwirkungen anregen kann. Hierfür sprechen die Beobachtungen von Loeb, daß verschiedene Einwirkungen auf der Lipidmembran z. B. von Lecithin und Salzen zu einer Cytolyse führen kann. Diese Cytolyse setzt aber ein Auftreten autolytischer Fermente wahr-

scheinlich voraus. Wenn wir uns weiter erinnern, daß die Erregbarkeit mit der Lipoidmembran zusammenhängt und daß die Erregung der Nerven und des Muskels vielleicht eine Änderung der Lipoidmembran (denn sonst kann die verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit der intracellulären K-Ionen und extracellulären Na-Ionen sich nicht geltend machen) mitführt, ist die Möglichkeit einer Erklärung der Sekretions-erregung vorhanden, welche jedenfalls uns große Perspektive für die zukünftige Forschung öffnet. —

Daß zuletzt eine Fortpflanzung des Reizes von der Lipoidmembran bis zu dem Zellinnern stattfinden kann, zeigen Loeb's Untersuchungen mit Wahrscheinlichkeit an.

Wenn also die Lipoidmembran von einem Reize getroffen wird, bedingt dieser eine Änderung der Zusammensetzung von den labilen Lipoidverbindungen, welche Änderung sich durch die intracellulären Lipide fortpflanzen kann. Hierdurch können die Enzyme in der verschiedensten Weise den Reizen nach mobilisiert bzw. gehemmt werden. Andererseits kann eine veränderte Zusammensetzung des Zellinnern durch die Enzym- bzw. Sekretionstätigkeit einen Reiz für die Lipoidmembran in bezug auf Permeabilität darstellen.

Stellen wir uns weiter vor, daß die Fortpflanzung des Reizes durch die Nerven durch ähnliche Umlagerungen der Lipide bedingt wird, wie Overton's Versuche andeuten, so stellt also der Übergang des Reizes von der Lipoidmembran durch die intracellulären Lipide ins Zellinnere einen analogen Vorgang dar. Diese Lipide wären demgemäß als intracelluläre Nervenfasern zu betrachten.

B. Die Bedeutung der Lipoidstoffe für die Immunitätslehre.

Während die Bedeutung der Lipoidstoffe für die Fermentlehre größtenteils aus zufälligen Beobachtungen hervorgegangen ist, besitzen wir auf dem Gebiete der Immunitätslehre zielbewußte Forschungen, welche schon mehrere bemerkenswerte Ergebnisse gezeitigt haben und zudem für die Zukunft versprechen.

Mit der Erkenntnis der eminenten Bedeutung der Lipoidstoffe für die Immunitätsforschung hat sich hier eine physiologische oder richtiger physiologisch-chemische Richtung gebildet, welche augenblicklich eine leitende Stellung einnimmt.

Allerdings hat man hier mit großen Schwierigkeiten zu kämpfen. Erstens kommt unsere sehr mangelhafte Kenntnis der chemischen Natur, der osmotischen Eigenschaften und des topographischen Vorkommens der Lipoidstoffe in Betracht. Und zweitens ist unseres Wissens ihre physiologische Bedeutung noch sehr lückenhaft.

Der Ausgangspunkt für das Studium über ihre Bedeutung für die Pathologie muß deswegen unsicher sein. Es ist auch für die Entwicklung des Gebietes kein Glück gewesen, daß mehrere auf dem Gebiete arbeitende Pathologen keineswegs die nötigen chemischen Kenntnisse besitzen.

Ebenso wie wir betreffs der Fermentlehre mehrere Abschnitte der Lipoidwirkung aufgestellt haben, ist eine ähnliche Einteilung der Über-

sicht halber auch hier geboten, indem wir sehr verschiedenartige Wirkungen sowohl bei einem und demselben Lipoidstoff, als auch bei den verschieden Lipoiden finden.

1. Die Lipoide als Gifte.

a) Toxisch wirkende Lipoidstoffe. In den zymoplastischen Substanzen sind mir toxisch wirkende Zellipoiden begegnet, welche schnell den Tod durch intravaskuläre Koagulation bewirken.

Zu dieser indirekten Wirkung kommt noch eine direkt toxische hinzu, welche wahrscheinlich nichts mit der koagulierenden zu tun hat, obwohl beides Zellbestandteile sind und durch organische Solventien — unter Umständen zusammen — extrahiert werden können.

Nach Schmidt verursachen schon wasserhämolyalisierte Blutkörperchen Koagulation, während erst bei der Auflösung der Stromata die direkt toxisch wirkenden Lipoidstoffe frei und aktiv werden. Besitzt das Serum des Blutempfängers die Fähigkeit, die injizierten Blutkörperchen aufzulösen, so sind intravenös eingespritzte Blutkörperchen immer giftig (es wird hier von der Kaliwirkung abgesehen). (Batelli und Mioni.) Ebenso sind Stromata bei nicht vorbehandelten anderen Tieren nicht oder wenig giftig, während damit immunisierte Tiere nach intravenöser Einspritzung von Stromata rasch zugrunde gehen.

Hieraus läßt sich die wichtige Tatsache folgern, daß Hämolyse durch Wasser und durch Hämolysin verschieden sein muß, und daß das Hämolysin Lipoidstoffe auslöst, welche durch Wasser allein nicht freigemacht werden.

Nach Gottlieb und Lefmann lassen sich die Toxine durch Äther extrahieren, dagegen sind sie in Alkohol und Chloroform unlöslich. Übrigens sind ihre chemischen Eigenschaften unbekannt. Sie sind koktostabil und lassen sich aus einer Kochsalzemulsion durch Schütteln mit Olivenöl entfernen. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich um Phosphatide handelt.

Sehr interessant sind Lefmanns Versuche an Kaninchen, welche sehr schön zeigen, daß die Lipoidsubstanzen der artgleichen Blutkörperchen ganz ungiftig oder nur wenig giftig sind.

	Tier pro kg	Blutdruck		Dauer der Injektion in Minuten	Verlauf
		vor	nach		
Hundelipoide	6,6	120	0	1,5	tot
Rinderlipoide	12,7	100	0	1,0	tot
Schweinelipoide	14,1	102	46	2,0	verblutet
Katzenlipoide	14,2	120	48	5,0	—
Kaninchenlipoide . .	25,0	90	86	3,0	bleibt am Leben

Die artfremden Lipoidstoffe waren sehr giftig, die artgleichen ungiftig.

In dieser Beziehung — der Artspezifität — und auch betreffs der chemischen Eigenschaften stimmen diese Lipoide mit den Lipoidantigenen der Erythrocyten von Forssman und Bang überein. Besonders interessant ist zu konstatieren, daß in beiden Fällen die Artspezifität eine Funktion der Lipoidkörper ist.

Zuletzt ist interessant daran zu erinnern, daß A. Schmidt eine ähnliche — obwohl weniger ausgesprochene — Artspezifität bei den zymoplastischen Substanzen beobachtet hat, indem er wasserhämolyzierte artgleiche Blutkörperchen weniger giftig (in bezug auf Koagulation) fand als artfremde.

b) Lipoide als lytisch wirkende Gifte. Da die meisten Lipoidkörper einander gegenseitig lösen, kann man erwarten, daß sie, in größerer Menge zugesetzt, die Bestandteile der Lipoidmembran mit folgender Cytolyse auslösen können. Dies ist auch der Fall. Schüttelt man z. B. Blutkörperchen mit Olivenöl, so tritt Hämolyse ein.

Aber auch in weit geringerer Menge bewirken mehrere Lipoidstoffe Cytolyse von Blutkörperchen, Organzellen und Bakterien. Hierbei kann nicht von einer Lösung der Lipoidmembran in den zugesetzten Lipoidstoff die Rede sein. Vielmehr läßt sich ein entgegengesetzter Vorgang, eine Absorption des betreffenden Lipoidstoffes in die Membran bzw. in den Zellinhalt nachweisen.

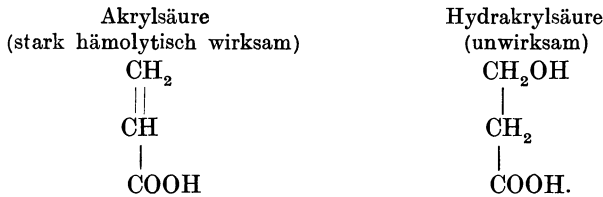
Bei noch geringerer Quantität tritt zwar keine Hämolyse ein, dagegen wirken jetzt die absorbierten Lipoidkörper als Aktivatoren bzw. Kinasen. Soweit wir jetzt wissen, können nur die Lipoidkörper als Aktivatoren-Kinasen auftreten, welche selbst in größerer Konzentration als Lysin wirken können.

Von den Lipoidstoffen, welche als direkt lytische Gifte in Betracht kommen, sind Phosphatide und Fette bekannt.

Nachdem das „Lecithin“ als Aktivator des Kobragifthämotoxins bekannt geworden war, zeigte sich bald, daß dasselbe in etwas größerer Konzentration an sich Hämolyse bewirken konnte. Dies ist nun auch tatsächlich mit den Handelspräparaten der Fall. Dagegen zeigen die rein dargestellten Phosphatide des Eigelbs erst bei viel größerer Konzentration eine schwache hämolytische Wirkung und es dürfte in der Tat überhaupt zweifelhaft sein, ob sie eine solche Wirkung besitzen. Ebenso ist es nach meinen Beobachtungen zweifelhaft, ob sie Aktivatoren sein können. Wenn die Handelspräparate hämolytische Wirkung zeigen, darf man wahrscheinlich dies den Verunreinigungen oder Zersetzungsprodukten zuschreiben. Den Neutralfetten, besonders dem Triolein, sind ursprünglich lytische Wirkungen zugeschrieben, wie spätere Untersuchungen zeigten mit Unrecht. Dagegen sind die freien Fettsäuren und die Seifen hämolytisch wirksam. Von den Fettsäuren und Seifen sind die ungesättigten Säuren wirksam, dagegen haben gesättigte Fettsäuren keine Wirkung.

Ebenso wirksam wie Ölsäure sind nach Faust und Tallquist auch ungesättigte Fettsäuren wie Eruka-, Kroton- und Zimtsäure. Stearinsäure ist dagegen unwirksam. Als eklatantes Beispiel für diesen Gegen-

satz zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren wurde von Faust und Tallquist der auffallende Unterschied zwischen Akryl- und Hydrakrylsäure hervorgehoben.



Interessant ist ferner die Beobachtung von Faust und Tallquist, daß Ölsäurecholesterinester stark hämolytisch wirksam ist, trotzdem das Cholesterin ein starker Hemmungskörper ist. Betreffs Glycerin ist dies nicht bekannt, und trotzdem ist also der Ölsäureglycerinester unwirksam. Die Cholesterinverbindungen von Kroton- und Zimtsäure waren nur schwach wirksam und ihre Alkalisalze ganz unwirksam.

Bekanntlich kommen im Organismus Fettsäuren bzw. Seifen sehr verbreitet vor. Sogar das Blut enthält Seifen und zwar in einer Quantität, welche für die Darstellung der Hämolyse reichlich genügt. Trotzdem tritt also hier keine Hämolyse ein. v. Liebermann und Noguchi haben dafür die Erklärung gegeben, daß Blutserum gegen die lytische Wirkung der Seifen schützt. Nach v. Liebermann stellen die Eiweißkörper den aktiven Bestandteil des Blutserums dar. Interessant ist weiter die Beobachtung v. Liebermanns und Noguchis, daß eine nicht äquivalente Mischung von Seife und Eiweiß zu Serum, welche noch hämolytisch wirkt, beim Erhitzen während einer halben Stunde bis 56° vollständig inaktiv wird, wahrscheinlich weil eine intimere chemische Bindung zwischen beiden entstanden ist. Daß man andererseits durch Schütteln mit Äther die Seifen und Fettsäuren aus dem genuinen Serum entfernen kann, beweist, daß hier die präsumierte chemische Bindung jedenfalls eine leicht dissoziabile sein muß. Trotzdem bedingen also die Seifen hier eine Inaktivierung von Trypsin und werden selbst ihrer hämolytischen Wirkung auf die Blutkörperchen beraubt.

Die Tatsache, daß man eine aktive Eiweiß-Seifemischung durch Erhitzen inaktivieren kann, fordert eine besondere Berücksichtigung. Während man sonst für verschiedene Körper die Thermolabilität als Kriterium ihrer Eiweißnatur, z. B. bei den Fermenten, aufgefaßt hat, zeigen diese Versuche eine andere Erklärung an: das Auftreten einer Hemmungsvorrichtung bzw. Verstärkung einer solchen, welche Möglichkeit bis jetzt gänzlich übersehen worden ist.

Aus mehreren Organen hat man thermostabile Hämolsine extrahieren können, welche als Seifen erkannt worden sind. Eingehend untersucht ist das Hämolsin der Pankreasdrüse. Tarrasewitz u. a. stellen aus Pankreas ein alkohollösliches Hämolsin dar, welches bisweilen koktostabil war. In anderen Fällen war aber das Hämolsin empfindlich gegen Erhitzung. Noguchi hat diesen Widerspruch er-

klärt. Neutralfett ist unwirksam, die Fettsäuren und Seifen wirken hämolytisch. Durch die Lipase der Pankreasdrüse wird das Neutralfett gespalten und die einmal gebildeten Fettsäuren sind selbstverständlich koktostabil, dagegen die Lipase nicht. Wird demgemäß die Lipase zerstört, bevor die Saponifikation stattgefunden hat, so werden keine Fettsäuren, d. h. keine Hämolyse überhaupt gebildet. Hiermit steht in Übereinstimmung, daß ein Pankreasextrakt (Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung) unwirksam ist und bleibt, wenn es von Fett befreit wird. Bringt man es aber mit einem an sich nicht hämolytisch wirksamen Neutralfett zusammen, so tritt Hämolyse ein: Lipolyse und Hämolyse gehen Hand in Hand miteinander.

Mit diesen tatsächlichen Verhältnissen unbekannt, wäre die Folgerung sehr naheliegend, daß das Neutralfett einen Aktivator des Pankreas-hämolytins darstellt, während also der Mechanismus dieser Erscheinung darin besteht, daß aus zusammengesetzten inaktiven Lipoidstoffen aktive Komponenten abgespalten werden.

Von solchen inaktiven Lipoidstoffen kommen außer Neutralfett die Phosphatide in Betracht. Während aber nach Noguchi die Pankreaslipase Lecithin (Handelspräparat!) nicht in nennenswertem Maße spaltet und auch damit kein Hämolytin bildet, haben Friedemann und Wohlgemuth das entgegengesetzte Verhalten für den Pankreassaft gefunden. Dagegen glauben Wohlgemuth und Friedemann, daß ein Bestandteil des Saftes mit Lecithin ein komplexes Hämolytin bildet. Der Saft soll aber nach Friedemann ein besonderes lecithinspaltendes Ferment enthalten. Andererseits glaubt Meyer, daß die gewöhnliche Lipase Lecithin zu spalten vermag, also gegen Noguchis Auffassung. Das Gebiet ist demgemäß zurzeit wenig gut erforscht, was sicher damit in Verbindung steht, daß man verdorbene Lecithinpräparate verwendet hat. Alles solches „Lecithin“ enthält schon von vornherein freie Fettsäuren in größerer oder geringerer Quantität.

Es fragt sich dann zuletzt, ob diese direkt hämolytisch wirkenden Lipoide auch tatsächlich eine biologische lytische Rolle spielen. Nach Tallquist sollen direkt lytisch wirkende Lipoide die Pathogenese der perniziösen Anämie, besonders der Bothriocephalusanämie darstellen. Der Bothriocephalus bildet ein Hämolytin, welches nach Resorption die Anämie durch Auflösung der Erythrocyten bewirkt. Er macht darauf aufmerksam, daß die von den Anämischen herstammenden Parasiten in der Regel größere Substanzverluste aufweisen. Weiter konnten Schaumann und Tallquist durch Fütterung mit Bothriocephalus bei Hunden — nicht aber bei Kaninchen — tödlich verlaufende Anämien hervorbringen. Das betreffende Hämolytin war ein Lipoidstoff, welcher erst nach der Zerlegung der organisierten Masse, in welcher er in den Parasiten vorkommt, freigemacht in volle Tätigkeit tritt. Die Substanz war koktostabil, in organischen Solventien löslich und intensiv hämolytisch wirksam. Die fortgesetzten Untersuchungen von Faust und Tallquist zeigten, daß die Substanz mit Ölsäure identisch war. Glycerin fehlte.

Es ist aber schwer verständlich, daß die Ölsäure die Anämie bewirken kann, da bekanntlich auch nach Fütterung mit freien Fettsäuren (ohne Glycerin!) diese zu Neutralfett in der Darmwand zurückgebildet werden. Faust und Tallquist deuten deswegen die Möglichkeit an, daß der Bothriocephalus eine Substanz abgibt, welche diese Synthese verhindert. Nach Fütterung mit Bothriocephalussubstanz konnten sie auch im Chylus reichliche Mengen von Seifen nachweisen. Hiermit ist jedoch nicht die Sachlage erklärt, indem Blutserum die hämolytische Wirkung der Ölsäure nach v. Liebermann aufhebt.

Fortgesetzte Untersuchungen von Faust zeigten aber, daß eine subcutane Einverleibung von ölsaurem Natrium bei Kaninchen eine akut verlaufende Anämie bewirkt, welche zum Tode führt. Bei einem Hunde konnte er auch durch andauernde Verabreichung von reichlicher Menge Ölsäure per os eine chronische Anämie darstellen. Bei einem anderen Hunde war die Ölsäure ohne Wirkung und eine Vergiftung gelang auch nicht bei gleichzeitiger Fütterung mit Äther erschöpfter Bothriocephalussubstanz.

Die Wirkungsweise dieser Lipide bei der Hämolyse ist unbekannt. Nach Tallquist wird die Ölsäure zuerst von den Blutkörperchen aufgenommen. Dies auch bei 0°, wo die hämolytische Wirkung sehr gering ist. Nach Abzentrifugierung zeigt es sich, daß diese sogar viel mehr Ölsäure aufgenommen haben, als für die totale Hämolyse gerade notwendig ist (was übrigens auch für andere Hämolytica der Fall ist).

Die lytische Wirkung der Ölsäure ist nicht auf die Blutkörperchen beschränkt. Besonders für Bakterien hat Noguchi gezeigt, daß ein Zusatz von Ölsäure die bakterizide Wirkung des Serums erhöht. Aus autolysierten Organen hat weiter Conradi baktericide Körper, welche koktostabil und alkohollöslich waren, isoliert. Nach Bassenge u. a. werden Typhusbacillen von Lecithinemulsion aufgelöst. Derartig behandelte Bacillen sollen durch das Freimachen des Toxins eine bessere immunisierende Wirkung zeigen. Nach Pick und Schwarz verhalten sich die Organlipide in Kombination mit Typhusbakterien analog dem Lecithin. Die Verfasser haben aber auch eine aktive Beteiligung der Lipide beim Immunisierungsprozeß gefunden.

Cholesterin soll nach Hofbauer recht eigentümliche Giftwirkungen besitzen, indem Fütterung mit Cholesterin an graviden Meerschweinchen Abort bewirkt. In der Placenta wurden degenerative Änderungen nachgewiesen, welche für den Fötus deletär sind. Von Hofbauer wurde ferner nach Fütterung mit Cholesterin eine Verkleinerung von Geschwülsten gefunden. Das Cholesterin wird nach Pribram und Morgenroth-Reicher reichlich resorbiert und im Plasma gefunden. Ein schädlicher Erfolg kam nicht vor.

2. Lipidstoffe als Kinasen- bzw. Aktivatoren.

Die Wirkung der Lipide als Aktivatoren bzw. Kinasen — ausschließlich bei Lysinen — darf nicht mit ihrer direkt lytischen Wirkung verwechselt werden. Hier zeigen sie entweder eine verstärkende

Wirkung eines anderen Lysins (Aktivatoren) oder treten sie damit in Verbindung zur Bildung des aktiven Lysins. In dem gegebenen Falle ist es oft schwer zu beurteilen, inwieweit die eine oder andere Möglichkeit vorliegt, und die Auffassungen hierüber differieren erheblich.

a) Anorganische Substanzen, welche von Lipoidstoffen aktiviert werden.

1. Salze. Die hämolytische Wirkung des Sublimats wird nach H. Sachs von Lecithin verstärkt. Hier wirkt also das Lecithin als Aktivator.

2. Säuren. Kieselsäure (Landsteiner und Jagic) und Borsäure (Arrhenius) vermögen mit Lecithin zusammen Rinderblut zu hämolyzieren, ebenso nach Arrhenius Essigsäure und Salzsäure, alles bei einer Konzentration der Säuren, welche für sich keine hämolytische Wirkung besitzt. Interessant ist die Tatsache, daß die schwache Essigsäure bei konstantem Lecithingehalt ebenso große hämolytische Wirkung wie Salzsäure hervorbrachte, trotzdem beide als 0,04 n-Lösungen verwendet wurden; ja es scheint sogar, als ob die äußerst schwache Kieselsäure mit Lecithin zusammen noch stärker als Lecithin-Salzsäure wirkte, obwohl Salzsäure an sich schon bei weit geringerer Konzentration als Kieselsäure die Blutkörperchen zerstört.

Interessant ist auch, daß der Zeitunterschied zwischen Lecithin- und Säurezusatz von Bedeutung ist, indem man um so kräftigere Hämolyse bekommt, je länger man nach dem Lecithinzusatz mit dem Säurezusatz wartet. Das Lecithin braucht eine Zeit, um die Blutkörperchen für die Säurehämolyse zu präparieren und fungiert demgemäß analog dem Immunkörper bei der biologischen Hämolyse. Die Säuren stellen also das Komplement dar.

3. Alkalien und Ammoniak. Bei einer kleinen Alkaliquantität, welche nicht mehr hämolytisch wirkt, werden auch mit Lecithin behandelte Blutkörperchen etwas hämolytisch, obwohl die aktivierende Wirkung hier lange nicht so ausgesprochen ist, wie bei den Säuren. Bei Ammoniak übt das Lecithin eine etwas größere aktivierende Wirkung aus.

b) Organische Substanzen, welche von Lipoidkörpern aktiviert werden.

1. Hämolytica aus Pflanzen. Pascucci hat gefunden, daß das an und für sich nicht hämolytisch wirksame Rizin mit Lecithin zusammen die Blutkörperchen aufzulösen vermag. Das Rizin enthält eine Lipase und die Möglichkeit ist von Neuberg hervorgehoben, daß die aktive Komponente aus Lecithin abgespalten wird. Gewöhnlich wird doch angenommen, daß beide Bestandteile zusammen das komplexe Hämolysin bildete — also eine Wirkung des Lecithins als Kinase.

c) Tierische Hämolsine.

1. Das Pankreashämolysin soll, wie schon erwähnt, nach Friedemann und Wohlgemuth mit Lecithin ein komplexes Hämoly-

lysin bilden. Wir haben schon vorher eine andere Möglichkeit (Abspaltung eines aktiven Bestandteiles) angedeutet. Eine dritte Möglichkeit wäre, daß das Lecithin als Aktivator fungierte. Jedenfalls ist das lytische Vermögen des Pankreassaftes von Interesse, besonders im Vergleich mit dem Kobragifthämolyysin, indem das Giftsekret ebenfalls ein Verdauungssekret darstellt.

2. Das Kobragifthämolyysin. Nach den Untersuchungen verschiedener Forscher enthält das Giftsekret zwei verschiedene Giftstoffe, nämlich das Neurotoxin und das Hämolyysin. Das Hämolyysin soll keine neurotoxischen Wirkungen besitzen und das Neurotoxin umgekehrt keine hämolytischen. Demgegenüber hat Faust für das Neurotoxin — das Ophiotoxin — eine ausgesprochene hämolytische Wirkung gefunden. Nun kann man hierzu bemerken, daß Faust mit dem rein dargestellten Gifte arbeitete, während man sonst das genuine Sekret direkt benutzt. Deswegen sind die Beobachtungen nicht ganz vergleichbar, indem das Sekret sicher eine komplizierte Zusammensetzung besitzt.

Da aber das Hämotoxin unzweifelhaft eine Affinität zu den Lipoiden besitzen muß (sonst könnte es kaum damit betreffs Hämolyse reagieren), so ist es nicht unwahrscheinlich, daß es auch eine Affinität zu den Lipoidstoffen des Nervensystems besitzt. Es wäre demgemäß sehr die Annahme plausibel, daß das Hämotoxin sowohl hämolytische als neurotoxische Eigenschaften besitzt, und dasselbe dürfte mit dem Neurotoxin der Fall sein — ganz in Übereinstimmung mit Faust. Die Konsequenz wäre demgemäß, daß das Hämotoxin und Neurotoxin identisch sind. Hierfür spricht weiter, daß die Giftwirkung nicht auf Blutkörperchen und Nervenzellen beschränkt ist, sondern man findet Cytolyse und Degeneration der meisten Organzellen. Weiter besitzen auch alle andern hämolytisch wirkenden Körper, z. B. Japonin, neurotoxische Eigenschaften, was man nach der Narkosetheorie auch erwarten konnte.

Dies jedoch nur unter der Voraussetzung, daß das Gift mit den Lipoiden entweder eine dissoziabile Verbindung eingeht oder einfach gelöst wurde (die letzte Eventualität ist jedoch wenig wahrscheinlich). Wenn andererseits Hämotoxin und Neurotoxin verschieden sein sollen, müssen beide mit bestimmten Lipoiden (oder anderen Körpern) in feste chemische Verbindung treten. Und weiter können die Lipoide, mit welchen das Neurotoxin reagiert, nicht in den Blutkörperchen vorkommen. Und mit dem Hämotoxin vice versa. Eine solche Eventualität wäre in Analogie mit den Verhältnissen bei der Alkaloidvergiftung denkbar.

Wirkung des Kobragiftes auf Blut. Blutkörperchen verschiedener Tiere zeigen eine sehr ungleiche Empfindlichkeit gegen Kobragift, wenn sie von Serum befreit in Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden. Die Erythrocyten vom Ochsen, Hammel, Ziege und Pferd werden überhaupt nicht gelöst. Unter den empfindlichen Blutsorten ist die Widerstandsfähigkeit auch sehr verschieden. Kaninchenblut fordert zur Hämolyse hundertmal mehr Kobragift als Blutkörperchen vom Frosch. Auch kommen bei Tieren derselben Art große Unterschiede vor. Endlich kann bei

empfindlichen Blutkörperchen ein Überschuß von Gift die Hämolyse verhindern.

Unempfindliche Blutkörperchen werden von Kobragift bei Gegenwart von Normalserum gelöst (Flexner und Noguchi). Das Normalserum enthält also einen Aktivator, welcher nach Kyes alkohol- und ätherlöslich ist und also einen Lipoidstoff darstellt. Fortgesetzte Untersuchungen von Kyes, Noguchi u. a. zeigten weiter, daß Serum mehrere Aktivatoren enthalten muß. Teils lassen sich die Aktivatoren durch Schütteln mit Ather extrahieren, teils gehen sie bei der Fällung des Serums mit Alkohol in die alkoholische Lösung. Der erste ätherextrahierbare Aktivator ist sicher mit Fettsäuren und Seifen identisch, der zweite Aktivator soll nach Kyes und Noguchi das Lecithin darstellen.

Durch systematische Untersuchungen von Noguchi wurde weiter erwiesen, daß die ungesättigten Fettsäuren bzw. ihre Seifen intensiv wirkende Aktivatoren sind, während die gesättigten Fettsäuren nur wenig wirksam bzw. unwirksam waren. Weiter zeigte Kyes, daß Lecithin (Handelspräparat) und Kephalin (ein Monaminomonophosphatid aus dem Gehirn) (Kyes und Sachs) als Aktivator fungieren konnten. Dagegen waren die Cerebroside unwirksam. Cholin und Glycerinphosphorsäure waren ebenfalls unwirksam (Noguchi).

Nach Kyes vereinigt sich das Lecithin mit dem Kobragift zur Bildung des komplexen Hämolsins, das Kobralecithid. Gegenüber dieser Auffassung, welche übrigens Kyes durch die synthetische Darstellung des Kobralecithids zu beweisen versuchte, hat der Verfasser verschiedene Einwände gemacht. Erstens war es der Darstellungsmethode nach a priori unmöglich, daß ein reines Lecithid vorliegen konnte, indem sicher der größte Teil des Lecithids aus Verunreinigungen bestehen mußte. Zweitens enthält das Handelspräparat überhaupt kein natives Lecithin und drittens konnte der Verfasser für das reine Lecithin zeigen, daß dasselbe überhaupt kein aktivierendes Vermögen besitzt. Hierzu kommt ferner, daß v. Dungern für das Lecithid zeigte, daß hier unverändertes Kobragift vorlag. Die ganze Lecithidbildung war ganz einfach so zu verstehen, daß man (durch Abkühlung der ätherischen Lösung) die dekomponierten Phosphatide niederschlägt, und diese Fällung hat dann das Gift mit niedergerissen.

Von den Phosphatiden ist also Lecithin unwirksam. Nach des Verfassers Untersuchungen ist es auch sehr fraglich, ob überhaupt Phosphatide Aktivatoren sind und als einzig unzweifelhaft anerkannte Aktivatoren bleiben nur die ungesättigten Fettsäuren zurück. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Handelslecithin eben seinem Gehalt an freien Fettsäuren seine Wirkung verdankt.

Hiermit wird ebenfalls dem entsprechenden Lecithid aus Pankreassaft von Wohlgemuth der Boden entzogen.

Wie erwähnt, kann man die Blutkörperchen in zwei Kategorien einteilen, nämlich solche die von Kobragift allein hämolysiert werden, und solche, welche dazu einen Aktivator erfordern. Nach Kyes und

Sachs enthalten die Blutkörperchen der ersten Kategorie an sich den Aktivator oder das Endokomplement, welches auch Lecithin sein soll. Kyes und Sachs teilen die Blutkörperchen in solche, welche Lecithin enthalten und solche, welche davon frei sind.

Demgegenüber verteidigt Noguchi die Auffassung, daß das Endokomplement nicht dem Lecithin entspricht. Aus den Stromata der empfindlichen Blutkörperchen ließen sich durch Äther, Fettsäuren und Seifen, welche mit Kobragift zusammen unempfindliche Blutkörperchen auflösen könnten, extrahieren. Auch die Stromata könnten selbst als Aktivatoren dienen; nach Ätherbehandlung waren sie aber unwirksam: die gesamte Aktivatormenge war in die Ätherlösung übergegangen. Dagegen enthielt das Ätherextrakt unempfindlicher Blutkörperchen von Ochs und Ziege keinen Aktivator. Fettsäuren und Seifen sind deswegen nach Noguchi die Aktivatoren der empfindlichen Blutkörperchen.

Es hat ein Interesse, nachzusehen, wie diese Folgerung mit den analytischen Befunden von Fett in verschiedenen Blutkörperchen übereinstimmt.

Blutart	Hund	Schwein	Pferd	Rind
Kobragift mg zur kompl. Hämolyse . .	0,025	0,25	1,0	∞
Gehalt der Blutkörperchen an Fett . .	0	0	0	0
Gehalt der Blutkörperchen an Fettsäuren	0	0,027	0,02	0

Die Werte sprechen nicht zugunsten von Noguchis Auffassung. Doch soll zugegeben werden, daß die betreffenden Werte sowohl für Kobragift als auch für Fett bzw. Fettsäuren ziemlich unsicher sind. Andererseits ist Noguchis Versuchsmethodik nicht über jeden Zweifel gestellt, und wir können auch bald zeigen, daß die Verhältnisse jedenfalls beim Rindsblut etwas anders liegen.

Der Vorgang bei der Kobragifthämolyse. Nach der Auffassung von Ehrlich und Kyes ist dieser Vorgang analog demselben bei den immunisatorisch erzeugten Hämolysins. Nach Ehrlich treten hier Immunkörper und Komplement miteinander in Verbindung zur Bildung des komplexen Hämolysins. Wie schon bemerkt, hat man das Lecithin mit dem Immunkörper, das Gift mit dem Komplemente verglichen. (Einige Forscher auch umgekehrt Lecithin mit Komplement usw.) Das Kobralecithid sollte also das „Vollgift“ darstellen.

Wenn nun nach des Verfassers Anschauung kein Lecithid existiert, ist hiermit jedoch nicht die Möglichkeit ausgeschlossen, daß der Vorgang ein ähnlicher wäre. Das „Lecithin“ bzw. die Fettsäuren könnten sich erst fixieren und das Gift später von den hierdurch veränderten Blutkörperchen aufgenommen werden. Eine solche Hypothese besitzt aber an und für sich keinen Wert und bestimmtere Vermutungen oder Auffassungen lassen sich nur durch Experimentalforschung finden.

Von der Tatsache ausgehend, daß Blutkörperchen in Rohrzuckerlösung von Kobragift allein hämolysiert, während sie bei Gegenwart von Salzen nicht aufgelöst werden, hat der Verfasser ausgedehnte Unter-

suchungen angestellt, von welchen einige der gefundenen Tatsachen hier mitgeteilt werden sollen.

Werden Blutkörperchen in Kochsalzlösung zentrifugiert und nach Entfernung der Salzlösung mit Rohrzuckerlösung versetzt, so sind sie dauernd vollständig unempfindlich gegen Kobragift. Wird das Blut dagegen direkt in Rohrzuckerlösung übergeführt, wird es vom Gifte hämolysiert. Weiter bleibt das Rohrzuckerblut fortwährend empfindlich, wenn es mit NaCl-Lösung behandelt und wieder in Rohrzuckerlösung übergeführt wird. Nur eine präliminäre NaCl-Behandlung ist also von Bedeutung.

Die Ursache hierfür ist aber der CO_2 -Gehalt der Blutkörperchen, indem die CO_2 mit HCl umgetauscht wird; solche salzsäurebeladenen Blutkörperchen sind also unempfindlich wie das Kochsalzblut selbst. Da nun bis jetzt alle hämolytischen Versuche mit NaCl-Blut angestellt worden sind, — und solche Blutversuche sind die gewöhnlichsten Immunitätsuntersuchungen — ist es ganz klar, daß man aus solchen Reagensglasversuchen nicht auf die Verhältnisse im Leben ohne weiteres schließen kann, wie bis jetzt überall geschehen ist.

Es fragt sich dann augenblicklich weiter, warum solche säurebeladenen Blutkörperchen nicht von Kobragift aufgelöst werden (ein größerer CO_2 -Gehalt macht auch unempfindlich. Ebenso kann man die Blutkörperchen mit demselben Effekte direkt mit HCl in kleiner Menge beladen).

Zwei Möglichkeiten stehen offen. Erstens wäre denkbar, daß hierdurch die Aufnahme des Kobragiftes verhindert würde und zweitens wäre es möglich, daß die folgende hämolytische Wirkung des aufgenommenen Giftes hierdurch verhindert würde.

Die Versuche zeigten, daß das Kobragift nicht aufgenommen wurde. Die Säurebeladung verhindert also die Aufnahme des Giftes, bzw. löst schon fixiertes Kobragift wieder aus. Warum verhindert nun die aufgenommene Säure die Fixation des Giftes? Tritt hierdurch eine irreversible Änderung der Zusammensetzung der Lipoidmembran ein? Dies ist nicht der Fall, indem eine Behandlung mit äußerst schwacher Sodalösung (Soda in isotonischer NaCl- oder Rohrzuckerlösung) die ursprüngliche Empfindlichkeit wieder herstellt. Nun haben aber Untersuchungen des Verf. klargelegt, daß man durch Sodabehandlung die Säure z. B. HCl wieder aus den Blutkörperchen herauslösen kann, und die Folgerung ist deswegen berechtigt, daß die Säuren mit den Bestandteilen in Verbindung treten, welche sonst mit dem Kobragift in Verbindung gehen. Hiernach scheint es plausibel, daß das Kobragift selbst eine Säure darstellt. Dies ist auch aus anderen Gründen wahrscheinlich. Erstens hat Morgenroth das native Gift aus der inaktiven Verbindung von Kobragift und Antivenenin durch Einwirkung von Salzsäure regeneriert. Und zweitens hat Faust für das rein dargestellte Ophiotoxin die Säurenatur erwiesen.

Wir sind demgemäß berechtigt anzunehmen, daß die allerdings sehr schwache Säure Kobragift von einer basisch wirkenden Komponente

der Lipoidmembran aufgenommen wird. Wenn dieser Bestandteil einmal von einer anderen, stärkeren Säure aufgenommen, neutralisiert worden ist, ist auch die Fixation des Giftes unmöglich gemacht. Ist aber dieser Bestandteil mit einer kleinen Quantität einer schwachen Säure wie Kohlensäure verbunden, werden die Spuren von CO_2 durch Kobragift ausgedrängt. Hierzu kommt auch, daß die CO_2 -Verbindung leicht, die HCl-Verbindung aber schwer (oder langsam) dissoziierbar sind. Ein etwas größerer Gehalt an Kohlensäure verhindert auch die Kobrafixation.

Hiermit ist also die Nichtaufnahme des Giftes beim Kochsalzblut teilweise erklärt, nicht aber vollständig, indem auch das Rohrzuckerblut nach Diffusion aller Kohlensäure in Kochsalzlösung übergeführt, von Kobragift nicht hämolysiert wird. Ebenso kann man durch Zusatz von Neutralsalzen an Rohrzuckerblut die Hämolysen verhindern. Hierzu müssen relativ große Mengen Neutralsalze (etwa $\frac{1}{25}$ Mol. der Lösung oder ca. 0,1 Proz. NaCl) zugefügt werden, während viel weniger Quantitäten von den Salzen der zweiwertigen und besonders der dreiwertigen Metalle genügen (etwa $\frac{1}{2400}$ Mol. bzw. ca. $\frac{1}{14000}$ Mol.).

Diese Hemmungswirkung ist eine Kationwirkung, was sich besonders überzeugend dadurch beweisen läßt, daß die Alkalisalze der schwachen Säuren wie Kaliumchromat eine größere Hemmungswirkung zeigen als die der starken Säuren, wie Kochsalz, Kaliumsulfat usw. Nehmen wir nun fortwährend an, daß das Kobragift eine Säure darstellt, so ist auch diese Hemmungswirkung leicht zu verstehen. Ebenso wie CO_2 -beladene Blutkörperchen durch Behandlung mit Kochsalz die Kohlensäure mit Salzsäure umtauschen (was man unter Umständen sogar direkt nachweisen kann, indem analytisch nachweisbare Sodaquantitäten gebildet werden), müssen kobragiftbeladene Blutkörperchen sich ebenso verhalten. Tatsächlich werden auch solche giftbeladene Blutkörperchen (in der Kälte wird das Gift ohne Hämolysen aufgenommen) durch Auswaschen mit Kochsalzlösung von dem Gifte vollständig befreit. Und bei Behandlung mit alkalisch reagierenden Salzen wird ganz einfach das Gift ausgelöst, neutralisiert, wie es mit den HCl-beladenen Blutkörperchen der Fall war.

Aus diesen zwei Gründen kann die Kobragifthämolysen von Kochsalzblut nicht stattfinden, gleichgültig, ob das Blut Kohlensäure enthält oder nicht (beinahe alles arterielle Blut enthält beträchtliche Mengen von CO_2).

Gehen wir nach diesen Bemerkungen zur Untersuchung der Frage über, welche Rolle das „Lecithin“ bei der Hämolysen spielt, ist erstens hervorzuheben, daß das Lecithin auch von NaCl-Blut aufgenommen wird, und bei solchem Blut wird das Kobragift aufgenommen und bewirkt Hämolysen. Es scheint also, als ob die Auffassung Ehrlichs doch nicht vollständig grundlos wäre.

Dagegen sind aber folgende Tatsachen hervorzuheben: 1. Bei kobragiftbeladenem Rohrzuckerblut, wo die in Lösung gebliebene geringe Giftquantität entfernt worden ist, besitzt das „Lecithin“ auch eine

aktivierende Wirkung. Hier kann selbstverständlich die Rolle des „Lecithins“ nicht die sein, ein Substrat für die Giftaufnahme zu sein. 2. Die Hämolyse von Kobragift + Lecithin kann durch Zusatz von mehr Salz verhindert werden. Diese gegensätzliche Wirkung von Lecithin und Salzen erinnert an die nämlichen Verhältnisse bei Pepsin und Fibrinferment.

Nach meinen vorläufigen orientierenden Untersuchungen glaube ich folgende Erklärung über die Lecithinwirkung geben zu können: Das Lecithin bewirkt (nach Hämatokritversuchen) eine vermehrte Durchlässigkeit für Kochsalz. Wenn also der Kochsalzgehalt außerhalb und in der Lipoidmembran gleichmäßig geworden ist, ist hiermit die Möglichkeit einer Aufnahme des Giftes in den betreffenden Lipoidbestandteil dargebracht und die Hämolyse kann stattfinden. Für diese Auffassung spricht weiter die Tatsache, daß man alkalibeladene Blutkörperchen in Kochsalzlösung durch Kobragift allein hämolysieren kann. Überhaupt ist es recht wahrscheinlich, daß der Unterschied zwischen unempfindlichen und empfindlichen Blutsorten hauptsächlich nur darin besteht, daß die erstgenannten mehr Alkali enthalten. Wenn weiter mit Lecithin zusammen eine weit kleinere Giftquantität (auch beim Rohrzuckerblut) genügt als beim Rohrzuckerblut mit Gift allein, besitzt auch das Lecithin selbst eine hämolytische Wirkung, welche sich zu derselben des Giftes summiert. Die Ehrlichsche Theorie dürfte demgemäß ganz unzutreffend sein. Besser ist es auch nicht — wie Versuche zeigten — mit der Theorie über das Endokomplement bestellt und die darauf gebaute Hypothese über das Vorkommen bzw. Mangel an Lecithin bei verschiedenen Blutarten ist nicht zutreffend.

Zuletzt soll erwähnt werden, daß das Kobragift nach Flexner und Noguchi dieselbe hämolytische Fähigkeit auf Organzellen wie auch Blutkörperchen besitzt. Die lytische Wirkung ist hier dieselbe wie dort.

3. Die übrigen Hämolytica tierischen Ursprungs, welche von Lipoidstoffen aktiviert werden.

Wie Kobragift verhalten sich die meisten übrigen Schlangengifte. interessant ist, daß das Skorpionengift, dessen nahe Verwandtschaft zu den Schlangengiften auch sonst bekannt ist, diese hämolytische Fähigkeit besitzt (Kyes).

Nach den Untersuchungen von Morgenroth und Carpi enthält auch das Bienengift ein Hämolysin, welches von Lecithin aktiviert wird. Auch von diesem wurde das entsprechende „Lecithid“ dargestellt. Wahrscheinlich enthält auch das Aracheningift ein ähnliches Hämolysin, indem nach Briot dasselbe nicht direkt, wohl aber nach dem Zusatze von erhitztem Pferdeserum eine hämolytische Wirkung zeigt.

Höchst wahrscheinlich kommen ähnlich wirkende Gifte sehr verbreitet im Tierreiche vor.

Nach dem was über Kobragift berichtet ist, darf man davon ausgehen, daß für diese sämtlichen Angaben eine gründliche Revision notwendig ist.

4. Die Hämolyse des Blutes.

Seit lange weiß man, daß das Serum vieler Tiere Blutkörperchen anderer Tiere aufzulösen vermag. Seit Bordets Entdeckung wissen wir auch, daß man durch Immunisation Hämolyse erzeugen kann. Nur die letzten sind spezifisch auf das Blut des Blutgebers gerichtet.

Sowohl das natürlich vorkommende wie das immunisatorisch erzeugte Hämolyse ist komplex und besteht aus Sensibilisatrice, Immunkörper und Komplement oder Alexin, welches letzteres als normaler Blutbestandteil immer präformiert im Blute vorkommt.

Keiner von diesen Körpern ist noch isoliert worden und deren chemische Natur ist gänzlich unbekannt. Wenn ich sie trotzdem hier zur Besprechung aufnehme, findet dies seine Berechtigung in den Tatsachen, daß teils Lipidstoffe vielleicht als Komplement oder Immunkörper auftreten können und daß teils die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß jedenfalls das Komplement selbst einen Lipidkörper darstellt.

a) Die immunisatorisch erzeugten Hämolyse. Der Immunkörper. Das einzige, was wir über die chemische Natur des Immunkörpers wissen, ist die relative Thermostabilität. Daß der Körper sich mit dem Eiweiß aussalzen läßt, sagt sehr wenig. Es läßt sich nicht durch Aceton, Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol extrahieren. Es wird von Trypsin zerstört. Dagegen läßt es sich nicht mit einer bestimmten Eiweißfraktion identifizieren (K. Meyer).

Der Immunkörper dürfte demgemäß kaum ein Lipid sein. Was aber hier interessiert, ist die Beobachtung v. Liebermanns, daß Lipidstoffe, d. h. Ölsäure, als Immunkörper fungieren können. v. Liebermann zeigte, daß eine zur Hämolyse nicht genügende Quantität Ölsäure mit Schweineserum zusammen eine fast momentane Hämolyse von Schweineblutkörperchen bewirkte. Dies doch nur bei einer Versuchsanordnung, bei der die Ölsäure zuerst zu den Blutkörperchen gesetzt wurde und dann nachher das Serum. Wurden Serum und Ölsäure zuerst gemischt, so trat keine Hämolyse ein, indem das Serum zugleich eine entgiftende Wirkung auf die Ölsäure ausübt. Nun war aber natürlich hiermit nicht bewiesen, daß in der Tat das Komplement mit den ölsäurebeladenen Blutkörperchen reagiert, und diese Möglichkeit wird auch nach den Untersuchungen von v. Dungern und Coca, Friedemann und F. Sachs ausgeschlossen. Diese Verfasser zeigten nämlich, daß erhitztes Serum, wo das Komplement zerstört worden ist, dieselbe aktivierende Fähigkeit in dieser Beziehung besitzt trotzdem hier das Komplement zerstört ist. Weiter zeigte F. Sachs, daß ätherextrahierte Sera eine noch stärkere kompletierende Wirkung zeigen als Normalserum. Wahrscheinlich sind durch den Äther gewisse Hemmungskörper entfernt bzw. zerstört worden. Die Verhältnisse erinnern an Pribrams Beobachtungen über die Aufhebung der antitryptischen Wirkung des Serums durch Ätherextraktion.

F. Sachs zeigte weiter, daß auch Lecithin (Handelspräparat) in Beziehung auf Immunkörperwirkung sich genau wie die Ölsäure verhält.

Trotz der augenfallenden Übereinstimmung zwischen Immunkörper- und Ölsäurewirkung ist es jedenfalls geboten, vorläufig die Analogien nur mit großer Vorsicht aufzunehmen. Dies um so mehr, als die Wirkung des Immunkörpers spezifisch ist. Es scheint auch, wie bemerkt, unwahrscheinlich, daß das Komplement mit im Spiele ist (Komplement wird z. B. von Äther zerstört) und damit fallen wohl eigentlich die Analogien weg. Wahrscheinlicher wäre dagegen, daß wir es wie beim Kobragift mit zwei verschiedenen Hämolytinen zu tun hätten, welche an und für sich nicht zur Hämolyse genügen.

Das Komplement. Ebenso wie beim Immunkörper ist die chemische Natur des Komplements unbekannt. Dagegen wissen wir, daß das Alexin sowohl gegen termische wie chemische Einwirkungen in noch höherem Grade als der Immunkörper empfindlich ist. Gerade „die leichte Zerstorbarkeit des Komplements durch fettlösende Mittel dürfte übrigens die Vermutung, daß das Komplement den Lipoiden nahesteht — etwa eine Lipoid-Eiweißverbindung sei —, eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich haben“ (Dautwitz und Landsteiner). Auch einige andere Eigenschaften des Komplements sprechen für diese Auffassung. Andererseits hat Noguchi beobachtet, daß eine durch Zusatz von Serum inaktivierte Seifenlösung die Fähigkeit besitzt, bei Gegenwart von Immunkörpern Hämolyse zu erzeugen.

Die Eigenschaften des Alexins sind folgende: 1. Spontanes Verschwinden mit der Zeit. 2. Inaktivierung durch halbstündiges Erhitzen bei 56° . 3. Unwirksamkeit bei 0° trotz Vorhandensein von Immunkörpern. 4. Wirksamkeit nur an immunkörperbeladenen Blutkörperchen. 5. Absorption durch nicht spezifische Zellelemente, durch sensibilisierte Zellen, und durch kolloidale Substanzen. 6. Hemmung durch gewisse Normalsera, sowohl frische als auf 56° erhitzte. 7. Empfindlichkeit gegen Säuren, Alkalien und Salzen. 8. Resistenz gegen Austrocknen und trockene Wärme. 9. Inaktivierung durch photodynamische Anilinfarbstoffe. 10. Empfindlichkeit gegen organische Solventien wie Alkohol, Äther usw.

Das Komplement verschwindet beim Lagern, wobei doch individuelle und Arteigentümlichkeiten eine Rolle spielen. Wahrscheinlich unterliegt das Komplement hier einer fermentativen Zerstörung. Das Verhältnis erinnert an das nämliche bei der Zymase und dem Fibrinferment. Bei 0° persistiert das Komplement länger als bei höherer Temperatur. Salze schützen wie beim Fibrinferment. Sachs und Teruuchi haben auch direkt beweisen können, daß die Inaktivierung eine fermentativ bedingte ist, indem durch eine Erhitzung bis 51° während 10 bis 15 Minuten das Ferment zerstört wird, dagegen nicht das Komplement, welches also nachher persistiert. Gegenwart von Immunkörpern schützt nach Sachs und Teruuchi auch gegen die fermentative Zersetzung. Durch einige Zeit langes Lagern bei 0° wird es resistenter als vorher. Nach Eintrocknen wird es, in Wasser gelöst, nicht mehr bei 56° zerstört (Friedeberger). Bei Verdünnung mit Wasser wird der Alexingehalt (oder die Wirkung) verstärkt. Solches verdünntes Serum wird ander-

seits leichter von dem Fermente zerstört. Im Serum müssen demgemäß auch antifermentative Vorrichtungen gegen das komplementzerstörende Enzym existieren. Dies auch aus dem Grunde, weil sonst das Komplement wahrscheinlich überhaupt im Serum nicht nachgewiesen werden könnte. Serum von Rind und Pferd enthalten überhaupt kein solches Enzym, dagegen kommt es bei Meerschweinchen und Hund vor. Es wäre von Interesse, zu untersuchen, ob die Lipase das betreffende Enzym darstellt. Im positiven Falle ließe sich hieraus dieselbe Folgerung ziehen wie Buchner und Klatte es für die Zymase gemacht haben. Fettzerstörende Enzyme sind auch im Serum längst bekannt.

Bei der Dialyse soll das Komplement nach verschiedenen Verfassern in zwei Bestandteile zerfallen, welche, für sich unwirksam, zusammen das aktive Alexin darstellen sollen. Die Versuche hierüber sind aber nicht überzeugend und sprechen eher gegen diese Auffassung.

Beim Erhitzen bis auf 56° wird das Komplement zerstört. Nach Ehrlich soll hierdurch das Komplement in ein unwirksames Komplementoid übergehen, welches zwar von dem Immunkörper gebunden wird, nicht aber Hämolyse zu bewirken vermag. Hierbei ist aber — wie übrigens auch beim Fibrinferment — die Möglichkeit nicht berücksichtigt, daß ein Auftreten eines Antikomplementes denkbar wäre, und daß in der Tat das Komplement selbst unverändert persistiere. Ehrlich und Morgenroth haben sogar einmal nach der Erhitzung bis 56° das Komplement unverändert gefunden. Und daß in der Tat auch Antikomplemente im Normalserum und zwar in gebundenem inaktivem Zustande vorkommen, ist sicher (siehe später).

In dem Systeme Komplement + Immunkörper + Kochsalzblut läßt sich die Hämolyse durch Zusatz von mehr Kochsalz verhindern. Dasselbe ist auch bei der Kobragifthämolyse der Fall. Nach Ruffer und Crediropulo soll das Salz die Komplementfixation verhindern. Andererseits verhindert bei Rohrzuckerblut das Salz auch die Aufnahme des Kobragiftes. Eine noch stärkere Hemmung bewirken Ca-, Ba- und Mg-Salze. Diese Hemmung wird durch Oxalat aufgehoben (ebenso bei Kobrahämolyse).

Bei Rohrzuckerblut können auch die bivalenten Metallsalze schon in sehr kleiner Menge die Kobragifthämolyse verhindern. Auch hier geht das Gift — wie das Komplement — mit dem Metalloxyd Verbindung ein. Kobragift und Komplement zeigen demgemäß eine gewisse Übereinstimmung, auch in der Beziehung, daß Rohrzuckerblut vom Komplement allein ohne Immunkörper hämolysiert wird. Dagegen werden immunkörperbeladene Blutkörperchen in Kochsalzlösung nicht von Kobragift hämolysiert.

Von Säuren und Alkalien wird auch das Alexin inaktiviert. Bei kleinen Quantitäten ist die Wirkung reversibel wie bei den Salzen. (Erinnert ebenfalls an die Verhältnisse bei der Kobragifthämolyse.) Von etwas größerer Menge wird das Komplement zerstört.

Wie bemerkt hat Noguchi gefunden, daß eine Seifenlösung bei Gegenwart von Immunkörpern die Rolle des Komplementes spielen kann.

Nach v. Dungern, Coca, Friedemann und Sachs kann die Seife unter gewissen Bedingungen die Komplementwirkung verstärken bzw. in erhitztem Serum selbst die Rolle eines Komplementes übernehmen. v. Dungern und Coca deuten aber ihre Befunde derartig, daß das erhitzte (nur auf 51°) Normalserum fortwährend Spuren von Komplement enthält, dessen Wirkung die Seife verstärkt. Wie schon erwähnt, ist es nicht ausgeschlossen, daß das Komplement beim Erhitzen nicht vernichtet wird, und die Ölsäurewirkung ließe sich dementsprechend aus einer Kompensation der Hemmungsvorrichtung erklären. Hiermit in Übereinstimmung steht, daß v. Dungern und Coca beim Zusatz von Seife zu immunkörperbeladenen Blutkörperchen keine Aktivierung gesehen haben. Im Gegenteil wurde eine Hemmung der Seifenhämolyse durch Interferenz der Immunkörper beobachtet. Friedemann und Sachs bestreiten zwar diese Hemmung, dagegen konnten v. Liebermann und Fenyvessy es bestätigen, glauben aber, daß die Hemmung eine Wirkung der Agglutination ist.

H. Sachs und Altmann fanden bei absteigender Menge Ölsäure (+ Normalserum und Immunkörper nebst Blutkörperchen) erst reine Ölsäurehämolyse (0,25 ccm 1% Ölsäure), dann eine komplette Hemmung der Hämolyse (0,15 ccm), und zuletzt wurde eine reine Komplementhämolyse beobachtet.

Das Komplement ist folglich sicher nicht mit Ölsäure identisch (was auch Noguchi nicht glaubt). Dagegen hat Noguchi auf gewisse Übereinstimmungen zwischen beiden aufmerksam gemacht: 1. Das Ölsäurekomplement verschwindet auch mit der Zeit (das Serum enthält ja fettzerstörende Enzyme). 2. Es wird beim Erhitzen mit Serum bei 56° inaktiviert. Nach v. Liebermann bildet sich hierbei eine inaktive Verbindung zwischen Ölsäure und Eiweiß. 3. Bei niedriger Temperatur ist sie unwirksam. 4. Eine Inaktivierung der mit Serum versetzten Seifen durch Zellelemente findet auch statt. 5. Inaktivierung durch photodynamische Substanzen. 6. Die Wirkung der Säuren, Alkalien und Salze ist auf die mit Serum versetzten Seifen dieselbe wie auf das Alexin.

Nach Kyes soll auch das Komplement einen Aktivator des Kobragiftes wie die Ölsäure darstellen.

Das Verhältnis zum Kalksalze verdient eine Berücksichtigung. Die serumisierte Seife wird von CaCl_2 inaktiviert (und durch Oxalat reaktiviert), nach Noguchi durch Bildung der unwirksamen Kalkseife. Die Richtigkeit dieser Auffassung glaubt Noguchi durch den Vergleich mit der geringen Wirkung der präformierten Kalkseife zu beweisen. Da er aber nicht die quantitativen Verhältnissen und auch nicht die große Dissoziation der Kalkseife berücksichtigt, wäre den Einwand denkbar, daß der Kalk auf das vorhandene Komplement (siehe oben) einwirkte.

Trotzdem sind die Analogien soweit von Bedeutung, daß sie entschieden der Vermutung eine Stütze geben, wonach das Komplement eine ähnliche Struktur besitzt wie die Ölsäure, d. h. daß es wahrscheinlich eine komplizierte organische (fette?) Säure von sehr labiler Konstitution wäre.

Der chemische Vorgang der Hämolyse. Der Immunkörper und das Komplement kommen im Serum getrennt vor. Der Immunkörper wird von Blutkörperchen auch bei 0° aufgenommen, das Alexin überhaupt nicht direkt, sondern nur von sensibilisierten Blutkörperchen bei höherer Temperatur; dagegen nicht bei 0°. Nach Ehrlich soll bekanntlich das Komplement auf dem Immunkörper fixiert werden, wie sein allbekanntes Schema zeigt. Gegenüber dieser Auffassung haben Forßman und Verfasser hervorgehoben, daß die Lipoidmembran zwei Bestandteile enthält, von welchen der eine mit dem Immunkörper, der andere mit dem Komplement reagieren kann. Demgemäß dürften sie auch dasselbe bei der Fixation betreffs Hämolyse tun. Die mit dem Immunkörper reagierende Verbindung ist labil, dagegen die mit dem Komplement reagierende eine stabile Verbindung, welche sowohl in organischen Solventien wie in Wasser- und Kochsalzlösung löslich ist und demgemäß einen Lipoidkörper darstellt. Die letzte — „die neutralisierende Substanz“ — war zudem spezifisch und tritt nur mit dem gegen dieselbe Blutart gerichteten Komplement in Verbindung. Wenn aber nun in der Tat eine Verbindung mit Affinität zum Komplement vorkommt und das Komplement bei intakten Blutkörperchen nicht direkt, sondern nur bei Gegenwart von Immunkörpern damit in Verbindung treten kann, müssen gewisse Hemmungen hierfür vorliegen. Da weiter die Blutkörperchen in Rohrzuckerblut vom Komplement angegriffen werden, ist es nicht unwahrscheinlich, daß das Salz einen Hemmungskörper darstellt in Übereinstimmung mit den Verhältnissen beim Rohrzuckerblut (nicht NaCl-Rohrzuckerblut), Kobragift und Salze. Inwieweit dies aber der Fall ist oder nicht, bleibt noch zu untersuchen. Wenn ich aber meine Auffassung aussprechen darf, glaube ich, daß die Ehrlichsche Hypothese besser als Arbeitshypothese aufgegeben wird, und daß man lieber an eine solche Untersuchung ohne irgendwelche vorausgefaßte Meinung gehe. (Solche Untersuchungen sind von mir geplant, und einige orientierende Versuche sind ausgeführt. Doch möchte ich, bis fortgesetzte Untersuchungen vorliegen, mit der Besprechung derselben warten.)

Zuletzt fragt sich, wie das Alexin die Hämolyse bewirkt, daß die Lipoidmembran in toto nicht aufgelöst wird, ist sicher. Vielmehr darf man eher annehmen, daß die Lipoidmembran durchlässig wird (weil eine Komplement-Lipoidverbindung ausdiffundiert?). Eine solche Auffassung wird von den Beobachtungen Pascuceis einigermaßen gestützt, indem Pascucci bei künstlichen Lipoidmembranen aus „Lecithin“ und Cholesterin eine Durchlässigkeit für Hämoglobin und andere Kolloide nach der Einwirkung verschiedener Hämolytica beobachtet hat. Es lassen sich auch andere Möglichkeiten denken.

b) Präformiert vorkommende Hämolysine des Blutes.

Auch diese Hämolysine sind, wie bemerkt, komplex und bestehen aus Immunkörper und Komplement. Doch existieren zwischen diesen und dem immunisatorisch erzeugten mehrere Unterschiede. Hier soll nur auf

einen solchen aufmerksam gemacht werden. Landsteiner und v. Eisler haben gefunden, daß Ätherextrakte aus Blutkörperchen antihämolytisch gegen ein solches Hämolysin wirken und daß diese Extrakte „in manchen Fällen eine für lipoide Substanzen unerwartete spezifische Wirkung“ zeigten. (Jetzt wissen wir, daß mehrere Lipoide spezifisch sind; vgl. die toxische Wirkung von artfremden Lipoiden etc.) Zuletzt wurde gezeigt, daß das antihämolytische Prinzip gegen den Immunkörper gerichtet war. Dautwitz und Landsteiner bestätigten diese Tatsachen und zeigten weiter, daß das antihämolytische Prinzip in der acetone unlöslichen Fraktion des Ätherextraktes sich befand. Weiter zeigten sie, daß diese Fraktion keinen Antikörper gegen den immunisatorisch erzeugten Immunkörper enthielt. (Und da die Acetonlösung auch keine solche Substanz enthält, ist anzunehmen, daß sie schon durch die Ätherbehandlung zerstört worden ist, wie beim Komplement selbst.) Daraus folgern die Verfasser, daß „es daher nicht geraten ist, die am Immunsorum gewonnenen Resultate auf die analogen Verhältnisse beim normalen Serum direkt zu übertragen und umgekehrt“. Hiermit ist also ein markanter Unterschied zwischen normalem und immunisatorisch erzeugtem Hämolysin nachgewiesen. Nimmt man an, daß das mehr oder weniger spezifische Prinzip auch den Angriffspunkt des Immunkörpers darstellt, was wahrscheinlich ist, so kann man folgern, daß die Wirkungsweise des natürlichen Hämolysins jedenfalls sich anders gestaltet als das immunisatorisch erzeugte.

5. Die Lipoide als Hemmungskörper.

a) Lipoide als Antikörper gegen Toxine.

Nach den Untersuchungen von Wassermann und Takaki besitzt frische Gehirn- oder Rückenmarksemulsion die Fähigkeit, beim Zusammenbringen mit Tetanustoxin (wie mit Strychnin) in kurzer Zeit dessen Wirkung aufzuheben. Nachdem man ohne zwingende Gründe verschiedenen Gehirnbestandteilen, wie Eiweißkörpern, Cholesterin und Protagon diese Wirkung zugeschrieben hatte, zeigten systematisch durchgeführte Untersuchungen von Takaki, daß erstens die giftbindende Wirkung alkohollöslich und zweitens mit den Cerebrosiden identisch war. Zwei Cerebroside, Cerebron und Phrenosin, verhielten sich gleich. Das Cerebron geht mit dem Toxin eine Verbindung ein; diese Bindung ist nach Takaki sehr locker und wird zum Teil wieder im Tierkörper gelöst, aber nicht für eine tödliche Vergiftung genügend. Wir haben es also hier mit einer dissoziablen Verbindung zu tun, was sehr schön mit unseren theoretischen Betrachtungen über die Aufnahme von Alkaloiden etc. übereinstimmt. Als sehr leicht dissoziabel darf diese Verbindung nicht angesehen werden — wie man auch erwarten konnte.

Da nun das Tetanustoxin vorwiegend in dem motorischen Nervengebiete aufgenommen wird, scheint die Folgerung nicht unberechtigt, daß hier entweder ein größerer Gehalt an Cerebrosiden vorkommt oder auch, daß diese hier sich in einer anderen Form befinden. Weiter ist die Tatsache von Bedeutung, daß mit der Bindung der Cerebroside die

Nervenzellen (bzw. Nerven) derartig verändert werden, daß tetanische Zuckungen ausgelöst werden. Hier ist also keine physikalische Absorption bzw. Lösung, sondern eine chemische Verbindung eingetreten. Ich glaube, daß dies Verhalten für eine ähnliche Auffassung über die Aufnahme der Narkotica sprechen kann, nur daß hier die Dissoziation viel größer sein muß.

Das Cerebron zerfällt bei Hydrolyse in Galaktose, Sphingosin (Alkaloid) und eine Fettsäure, Cerebronsäure. Bei der Untersuchung dieser Spaltungsprodukte fand Takaki, daß die Wirkung des Cerebrons auf die Säurenkomponente übergeht. Die freie Cerebronsäure war sehr wirksam. Die antitoxische Wirkung für 1 g Cerebron entsprach 4000 letalen Dosen und für Cerebronsäure 12000 Dosen. Takaki glaubt, daß die stärkere Wirkung der Cerebronsäure von dem Säurecharakter abhängt. Da er nicht die Acidität der Cerebronsäure und Dissoziation derselben untersucht hat, bleibt dies unsicher.

Ausgegangen von der Lipoidnatur dieses Antikörpers untersuchte weiter Takaki, inwieweit Immuneserum einen größeren Gehalt an Lipoiden aufweisen als normale Sera. Dies war auch der Fall. 100 Teile Immuneserum enthielten durchschnittlich 0,576 g Chloroformextrakt gegen 0,487 g bei Normalseris (Wiener Pferde) und 0,361 g (Straßburger Pferde). Dagegen ließ sich keine entsprechende Vermehrung des Antitoxingehaltes der Chloroformextrakte bei Immuneseris nachweisen, und die Frage nach der chemischen Natur der immunisatorisch erzeugten Antikörper bleibt deswegen ebenso dunkel wie vorher.*)

Es ist nicht unwahrscheinlich, daß Lipoidstoffe auch gegen andere Nervengifte als Antikörper auftreten können. Fermi fand, daß normale Nervensubstanz giftbindende Kraft gegen Wut besitzt. Pascucci hat gefunden, daß Cerebron ein Gegengift gegen Kobragift darstellt. Allerdings wurde nur das Hämotoxin geprüft. Diese Tatsache spricht für die Identität des Hämotoxins und Neurotoxins. Morgenroth und Reicher verdanken wir die interessante Untersuchung, daß mit Cholesterineinspritzungen vorbehandelte Tiere geringere Anämie nach Vergiftung mit „Kobralecithid“ zeigten als die Kontrolltiere.

b) Die Lipoidstoffe als Antikörper gegen Lysine.

Beim Stehen mit Blutserum wird die hämolytische Wirkung des Saponins vernichtet. Denselben Effekt üben die Stromata aus. Das Filtrat

*) In seinem Nobel-Vortrag (Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5) führt Ehrlich diese Neutralisation des Tetanustoxins durch Gehirnbrei als Beweis für die Richtigkeit seiner Seitenkettentheorie an: Der Giftrezeptor fixiert das Toxin und die nachher überschüssig gebildeten Rezeptoren werden abgestoßen und zirkulieren als Antitoxine frei im Blute. „Der Zellrezeptor muß mit dem im Serum der immunisierten Tiere in Lösung befindlichen „Antitoxin“ identisch sein.“ „Die Annahme ist kaum von der Hand zu weisen, daß das Antitoxin nichts anderes darstellt als abgestoßene Bestandteile der Zelle.“ Wie oben auseinandergesetzt ist, wird das Toxin jedenfalls hauptsächlich von den Cerebrosiden fixiert und das antitoxische Serum enthält dessenungeachtet keine Cerebroside! Die tatsächlichen Verhältnisse sprechen also bestimmt gegen Ehrlich und ebenso bestimmt für die von Forßman und mir verteidigte Auffassung.

des gekochten Serums war ohne Erfolg. Dagegen ließen sich die wirksamen Substanzen durch Ätherextraktion aus dem Serum entfernen. Von den Körpern des Extraktes war Cholesterin die wirksame Substanz. Durch diese Entdeckung Ransoms war zum ersten Male eine Schutzsubstanz des normalen Serums chemisch dem Verständnis nahegerückt. Die Entdeckung stellt auch den Anfang der Lipoidforschung in rein toxikologischer Beziehung dar. (Die Arbeit Ransoms stammt von dem Jahre 1901. Overtons und H. Meyers Arbeiten über die Narkose sind in demselben Jahre veröffentlicht. Ransom war ein Schüler Meyers.)

Ransom folgert weiter, daß Saponin im Tierkörper deswegen tödlich wirkt, weil eine Aufnahme desselben in die cholesterinhaltigen Nervensubstanzen mit nachfolgender Lähmung stattfindet. Da nun weiter das Cholesterin auch ein Hemmungskörper gegen Kobrahämotoxin ist und weiter nach Morgenroth und Reicher Cholesterinfütterung gegen das Kobraneurotoxin schützt, wird die Auffassung Ransoms betreffs Saponin, welches dieselben beiden Wirkungen und nach Faust auch eine chemische Verwandtschaft zum Kobragift besitzt, ganz wahrscheinlich. Ransom hat doch dieselbe entgiftende Wirkung der Cerebroside nicht berücksichtigt, und die Möglichkeit bleibt noch bestehen, daß die Saponin- bzw. Kobragiftlähmung durch Aufnahme vorzugsweise in den Cerebroside der Nervenzellen und Nerven etabliert wird.

K. Meyer hat Versuche veröffentlicht, aus welchen hervorgeht, daß die Blutkörperchen der Saponinhämolyse gegenüber um so resistenter sind, je mehr Cholesterin (besonders im Verhältnis zum Lecithin s. Phosphatide) sie enthalten. Blutkörperchen aus Pferd, Kaninchen und Schwein enthalten wenig Cholesterin. Sie sind gegen Saponin sehr empfindlich. Dieselben aus Hund, Schaf und Rind enthalten weit mehr Cholesterin und sind demgemäß widerstandsfähiger dem Saponin gegenüber. Interessant ist aber, daß die Blutsorten betreffs der Kobrahämolyse ganz anders sich verhalten. Hier sind (in Kochsalzlösung) Blut aus Pferd, Rind und Schaf unempfindlich, während Blutkörperchen des Hundes, Kaninchens und Schweines direkt hämolysiert werden. Dies Verhältnis macht die Meyerschen Vorstellungen nicht besonders überzeugend.

Die nähere Analyse der Cholesterinentgiftung in chemischer Beziehung hat erwiesen, daß das Vorhandensein der Hydroxylgruppe für die antitoxische Wirkung des Cholesterins notwendig ist (Abderhalden und Le. Count und Hausmann). Wird diese Hydroxylgruppe ausgetauscht z. B. durch Essigsäure (Cholesterinacetat) u. dgl., ist hiermit die Schutzwirkung weg. Daß die Cholesterinwirkung an die Hydroxylgruppe gebunden ist, besitzt insofern ein Interesse, weil die Saponine (und wahrscheinlich das Kobragift) schwache Säuren sind. Nach Minz wird das Kobragift an Cholesterin gebunden. Durch Behandlung mit Salzsäure läßt sich das Hämolysin quantitativ wiedergewinnen. Fausts Ophiotoxin ist eine Säure und wird auch vom Cholesterin entgiftet. Es ist ferner von Interesse, daß die neutrale Verbindung des Kobragiftes mit dem immunisatorisch erzeugten Antitoxin auch von Salz-

säure mit Wiedergewinnung des Kobragiftes zerlegt wird. Das Antitoxin bildet also mit dem Gifte eine chemische Verbindung. In der letzten Zeit hat Windaus für das krystallisierte Saponin, Digitonin, die Cholesterinverbindung rein dargestellt. Die Analysen zeigten, daß ein Molekül Digitonin sich mit einem Molekül Cholesterin ohne Wasseraustritt zu einer Anlagerungsverbindung vereinigten. Die Verbindung wurde von Säuren zerlegt. Nach demselben Verfahren kann man aus nativem Kobragift und Cholesterin eine größtenteils krystallisierte Verbindung darstellen. Inwieweit aber hier das Toxin selbst mit Cholesterin ausgeschieden wird, bleibt noch zu erforschen.

Auch gegen Bakteriolyse übt das Cholesterin eine entgiftende Wirkung aus. Ebenso wird das immunisatorisch erzeugte Hämolysin des Blutes von Cholesterin neutralisiert. Hier wird aber wahrscheinlich das Hämolysin nur mechanisch vom Cholesterin mit niedergerissen.

In den schon erwähnten Versuchen von Sachs und Altmann wurde gezeigt, daß Ölsäure unter Umständen die Hämolyse des spezifischen Hämolysins aufhebt. Diese und ähnliche Hemmungswirkungen spielen eine große Rolle bei dem Komplementablenkungsverfahren für die Syphilisdiagnose.

Unter Komplementablenkung versteht man die Absorption oder Fixation des Alexins in fremden Körpern, wodurch wegen Mangels an Komplement sensibilisierte Blutkörperchen nicht von derartig behandelten Normalseris hämolysiert werden können. Syphilitisches Normalserum löst dank seinem Alexin sensibilisierte Blutkörperchen. Digeriert man aber das Luesserum mit Organbrei oder Aufschwemmung von syphilitischen Organen, so mußte das Alexin (vorausgesetzt daß diese Zellen mit Immunkörpern beladen wurden) absorbiert werden, dagegen nicht von nichtsyphilitischen Organen (welche den Immunkörper nicht aufnehmen). Normale Sera, welche zwar Komplement, nicht aber den spezifischen Immunkörper enthalten, könnten demgemäß nicht ihre Komplemente an syphilitische Organe abgeben. Ginge man deswegen von einem als syphilitisch bekannten Organe, z. B. einer hereditär syphilitischen Leber aus, so hätte man durch die Komplementablenkung das Kriterium, ob das verwendete Serum von einem syphilitischen Individuum her stammt oder nicht (Wassermann). Diese Voraussetzungen haben nun bekanntlich ihre Bestätigung gefunden insofern, als das Komplement von Extrakten derartiger Organe vernichtet wird. Der Vorgang aber ist ein ganz anderer.

Es zeigt sich bald, daß auch ein filtrierter Kochsalzextrakt der syphilitischen Organe dieselbe Ablenkung bewirkte. Einen weiteren Fortschritt stellte die Alkoholextraktion dar, wodurch ersichtlich war, daß die betreffende Substanz, welche die Ablenkung bewirkte, ein Lipoidstoff war. In Übereinstimmung hiermit zeigte auch eine Emulsion von Lecithin (Handelspräparat) dasselbe Ablenkungsvermögen, Ölsäure als Seife besitzt dieselbe Fähigkeit. Sogar so heterogene Körper wie Vasilin und tauro-glykokolsaures Natrium lassen sich dazu verwenden.

Hiermit war es ganz klar, daß die Reaktion keine spezifische war, jedenfalls betreffs der Körper, welche sie auslösen, denn abgesehen von Vasilin usw. enthalten auch normale Organe sowohl Fett wie Phosphatide. Zugegeben, daß man die Wirkung dieser Lipide mit derselben des Kochsalzextraktes von Syphilisleber identifizieren kann — dies ist noch nicht ganz sichergestellt — hat sich die bemerkenswerte Tatsache herausgestellt, daß die Fettsäuren bzw. die Phosphatide jedenfalls verschieden gebunden in normalen und pathologischen Organen vorkommen. Denn es ist mit Sicherheit erwiesen, daß die normale Leber keine Ablenkung verursacht. In syphilitischen Organen kommen also die Lipide — besonders die Ölsäure kommt hier in Betracht — in leicht extrahierbarer Form vor, in normalen dagegen fest gebunden. Interessant ist in dieser Beziehung, an eine Bemerkung von Noguchi über die Hämolytica der Organe (s. Ölsäure) zu erinnern: Die Leberextraktlösung (d. h. Alkoholextrakt der normalen Leber) war so schwach, daß 1 cm nötig war, um denselben Wirkungsgrad hervorzubringen wie 0,1 cm der Blutextraktlösung. Aus der normalen Leber lassen also die Lipide, welche in reichlicher Menge vorkommen, sogar durch (kalten) Alkohol sich sehr unvollständig extrahieren. Wir haben also hier analoge Verhältnisse wie bei fettdegenerierten Organen. Wie Rubows Untersuchungen zeigen, kommt dort dieselbe Quantität Lipide wie in normalen Organen vor und der mikrochemische Nachweis ist doch in den fettdegenerierten Organen leicht und bequem, während normale Organe keine Lipoidansammlung direkt zeigen. Die degenerierten Organe enthalten also die Lipide in einer leicht tingierbaren Form; und bei den Syphilislebern also in leicht extrahierbarer Form. Es wäre nicht ohne Interesse zu untersuchen, wie fettdegenerierte Organe sich betreffs Ablenkung verhalten.

Weiter ist es bemerkenswert, daß bei Syphilis, welche das Nervensystem par excellence angreift, gerade solche markante Änderungen der Lipoidverbindungen vorkommen. Besonders wenn wir an die intime Relation zwischen Lipiden und Toxinen, Narkotica usw. erinnern, verdient das Verhalten Berücksichtigung.

Fragt man nach dem Mechanismus dieser Hemmung, so kann man von der Möglichkeit einer direkten Komplementablenkung absehen. Bei Versuchen mit sensibilisierten Blutkörperchen und Normalserum wird das Komplement bei der gegebenen Lipoidkonzentration nicht inaktiviert. Demgemäß muß das Syphilisserum einen Hemmungskörper enthalten, welcher als inaktive Verbindung vorkommt, und aus welcher er durch Einwirkung von Ölsäure usw. freigemacht wird. Die Ölsäure hat also nur eine indirekte Wirkung. Pick und Pribram haben gefunden, daß die Reaktion durch Ätherextraktion des Serums in der Weise beeinflusst wird, daß das Serum nicht bloß die Fähigkeit behalten hat, die Wassermannsche Reaktion zu geben, sondern es wird sogar befähigt, an sich ohne Organextrakt in intensiver Weise Komplement zu binden. Ätherextrahierte Normalsera unterscheiden sich dagegen in dieser Beziehung von den nativen nicht. (Dagegen hat F. Sachs für

ätherextrahierte Normalsera gefunden, daß ölsäurebeladene Blutkörperchen von solchen Seris noch stärker hämolysiert werden als von normalen.) „Es hat demnach durch die Ätherextraktion das Luesserum im Gegensatz zu normalem Menschen Serum eine Änderung erfahren. Die charakteristische Eigenschaft des Luesserums, welche es durch Zusatz des Herzmuskels [oder der Leber] gewinnt, kommt dem ätherextrahierten Luesserum an sich zu“ (Pick und Pribram). Die Hemmungskörper kommen infolgedessen wahrscheinlich mit einem Lipoidstoff als inaktive chemische Verbindung vor. Die aus den Seris gewonnenen Extrakte waren in keiner Weise imstande, die charakteristischen Wirkungen zu beeinflussen. Dies darf nicht befremden, da man nicht ohne weiteres annehmen kann, daß derartige Verbindungen, wenn sie einmal durch anhaltende Ätherextraktion gespalten worden sind, durch bloßen Zusatz der ätherlöslichen Produkte restituiert werden sollen. Syphilissera haben die Fähigkeit, Lecithinsuspensionen auszuflocken. Diese Eigenschaft geht durch Ätherextraktion verloren. (Die spezifische Präcipitinreaktion wird auch durch Ätherextraktion des Serums in verschiedener Weise beeinflusst.) Die Versuche Picks und Pribrams zeigen also, daß die Lipoidstoffe in Luesserum sich anders verhalten als in Normalserum. Ähnliche Änderungen der Zusammensetzung sind auch bei anderen pathologischen Seris, besonders bei Trypanosominfektion (und Scarlatina) bekannt. Die oben erwähnten Bestimmungen Takakis über den vermehrten Lipoidgehalt der Immunsera zeigen auch dasselbe an.

Inwieweit der syphilitische Hemmungskörper selbst ein Lipoidkörper ist, ist zweifelhaft. Jedenfalls ist er nicht ätherlöslich, wie er im Serum vorkommt. Dagegen sind andere ätherlösliche Hemmungskörper des Normalserums bekannt.

Bei der Erhitzung der Sera finden Umlagerungen der Lipoidverbindungen statt. Nach Kyes verliert das Normalserum beim Erhitzen bis 56° die aktivierende Wirkung auf Kobragift, welche aber nach Erhitzen bis 65° noch stärker als ursprünglich hervortritt. Hierbei wird nach Kyes ein Lipoidstoff freigemacht. Nach Noguchi bedingt das Erhitzen auch Auftreten eines antikomplementär wirkenden Lipoidstoffes, welches auch im Normalserum als inaktive Verbindung vorkommt. Erhitzen bis 56° macht dies „Protektin“ teilweise frei; bei etwa 90° wird die inaktive Protektinverbindung vollständig zerlegt. Das Protektin läßt sich aus erhitztem Serum durch Äther extrahieren. Es ist auch in Kochsalzlösung löslich und entspricht in seinen Eigenschaften ziemlich der „neutralisierten Substanz“ von Forßman und Verf. Dagegen ist es nicht artspezifisch. Nach Noguchi enthalten auch die Blutkörperchen Protektin. Andererseits kann man Blutkörperchen mit mehr Protektin beladen, wodurch sie eine größere Resistenz gegen Hämolyse bekommen.

Als ätherlösliche Substanz kann das Protektin nicht mit dem Hemmungskörper des Luesserums identifiziert werden. Ganz ausgeschlossen dürfte es doch nicht sein, da die Verhältnisse in dem erhitzten Serum sehr verschieden von denen im nicht erhitzten sind.

Es ist nicht ohne Interesse, daran zu erinnern, daß im erhitzten Serum auch Hemmungsvorrichtungen gegen das Fibrinferment auftreten. Inwieweit aber auch diese Lipoide sind, ist ganz unbekannt.

6. Lipoidkörper können eine Lysinbildung hervorrufen.

Zwischen den eigentlichen Antitoxinen und den Bakterio-Cytolytinen ist scharf zu unterscheiden. Das Antitoxin ist ein Gegengift und besitzt an sich keine Giftwirkung, das Lysin dagegen stellt selbst ein Noxon dar. Es ist klar, daß man voraussichtlich keinen gemeinsamen Bildungsmodus für beide Kategorien aufstellen kann. Es interessiert hier nur die Lysinbildung und speziell die Hämolysinbildung.

Von den zwei Bestandteilen der Lysine ist nur der Immunkörper immunisatorisch gebildet.

Nach der Entdeckung der biologischen Hämolysinbildung durch Bordet wurde nach und nach die Frage aufgenommen, ob chemische Bestandteile der Blutkörperchen oder dieselben als solche die Hämolysinbildung auslösen. Die letzte Auffassung war allgemein angenommen, bis Forßman und Verfasser zeigten, daß die Hämolysinbildung eine Funktion eines bestimmten Körpers darstellt und weiter, daß dieser Körper ein Lipoidkörper ist.

Die Substanz kommt außer in Blutkörperchen auch im Gehirn und Leber vor. Sie ließ sich durch Äther ausschütteln, war aber in Aceton, Alkohol und Chloroform, nach Reinigung auch in Äther unlöslich. Das einzige Lösungsmittel war Benzol. Spätere Untersuchungen von Takaki haben dargetan, daß das Lysinogen auch in Wasser löslich ist. Takakis Befunde geben zu der Vermutung Veranlassung, daß der Körper ein Phosphatid sein kann, allerdings von den bis jetzt bekannten verschieden. Die reinsten Proben gaben positive Reaktion auf Fett, Kohlehydrat und P. Die Eiweißreaktionen waren ganz negativ. Das Lysinogen ist weiter koktostabil und gegen schwache Säuren und Alkalien resistent. Nach Forßman ist es sehr resistent gegen die Einwirkung von Fäulnis und Bakterienwirkung überhaupt. Dagegen ist es sehr empfindlich gegen Oxydation (und Licht?).

Die charakteristische Eigenschaft der Substanz ist die Fähigkeit, nach Injektion eine Hämolysinbildung hervorzurufen. Und weiter, daß das gebildete Hämolysin dieselbe Spezifität besitzt wie das nach Injektion von Blutkörperchen gebildete. Es ist demgemäß ganz klar, daß das betreffende Lysinogen dieselbe Spezifität besitzen muß, und wir sind deswegen, weil sonst keine anderen Lysinogene der Erythrocyten vorkommen, zu der Folgerung berechtigt, daß die Artspezifität der Blutkörperchen eine Funktion deren Lipoide ist. Demgemäß muß also die chemische Konstitution des Lysinogens für die Spezifität verantwortlich sein.

Da nun Forßman und Verfasser aus Blutkörperchen verschiedener Tiere Lysinogene nach demselben Verfahren und mit denselben Eigenschaften darstellen konnten, welche also nur durch die Artspezifität des gebildeten Hämolysins voneinander differierten, darf man wohl mit

Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die verschiedenen Lysinogene betreffs elementarer und rationeller Zusammensetzung kaum voneinander abweichen. Wenn sie also trotzdem eine spezifische Wirkung zeigen (Rinderblutlysinogen bewirkt Auftreten von Hämolyisin gegen Rinderblut, Pferdeblutlysinogen gegen Pferdeblut), müssen wir wohl annehmen dürfen, daß sie eher Strukturisomeren darstellen. Nun haben wir aber ebenso viele Lysinogene wie Tierarten und müssen demgemäß eine entsprechende Zahl von Isomeren aufstellen. Das Lysinogen dürfte demgemäß mehrere asymmetrische C-Atome enthalten.

Ist aber diese Voraussetzung richtig (und es liegt in dieser Verbindung nahe, an ähnliche sterische Unterschiede zwischen den gebildeten Antikörpern zu denken), so ist ein neues Glied in der biologisch so bedeutungsvollen Reihe der Stereoisomeren gefunden. Ich erinnere z. B. an die Bedeutung der optischen Aktivität für die Fermentwirkungen. Hiermit nahe verbunden steht das Vermögen des Organismus bzw. der Zellen, nur Nahrungsstoffe mit bestimmter sterischer Konfiguration verwerten zu können. Die Verhältnisse bei der Lysinbildung dürften also nur Ausschläge einer sonst als allgemein anerkannten Gesetzmäßigkeit darstellen.

Trotzdem das Lysinogen der Blutkörperchen nur die Bildung eines spezifisch gegen dasselbe Blut gerichteten Immunkörpers veranlaßt, ließ sich die für die Immunitätslehre wichtige Tatsache konstatieren, daß das Lysinogen nicht den Angriffspunkt des Hämolyisins in der Lipoidmembran darstellen kann. Hiermit war die Ehrlichsche Hypothese der Antikörperbildung (Seitenkettentheorie) in ihrem wichtigsten Punkte widerlegt, indem diese Hypothese davon ausgeht, daß derselbe Vorgang im Tierkörper wie im Reagenzglas sich abspielt. Der „Rezeptor“ der Blutkörperchen, welcher den Immunkörper fixiert, soll nach Ehrlich im Organismus sich auf die entsprechenden Immunkörper der Zelle fixieren, dieselben außer Funktion setzen und eine hypertrophische Neubildung derselben veranlassen. Die allzu reichlich produzierten Immunkörper werden dann abgestoßen und zirkulieren als solche im Blut. Wenn nun aber das Lysinogen im Reagenzglas überhaupt nicht mit dem Immunkörper reagiert, wird hierdurch der Ehrlichschen Hypothese der Boden entzogen. Unsere Beweisführung war folgende: Die lipoidhaltigen Extrakte bzw. das von uns dargestellte Rohlysinogen verhielten sich gegen den Immunkörper ganz indifferent. Deswegen kann ein Rezeptor im Sinne Ehrlichs hier nicht vorkommen. Sonst müßte bei entsprechender Versuchsanordnung der Immunkörper von diesen freien Rezeptoren aufgenommen werden und konnte nicht später sich mit zugesetzten Blutkörperchen verbinden, was in der Tat geschah. Durch Versuche mit gekochten Stromata (wo die immunkörperfixierende Substanz zerstört ist) ließen sich übereinstimmende Verhältnisse demonstrieren. Die Immunkörperfixation wurde vermißt und trotzdem bekam man nach Injektion eine Hämolyisinbildung. Die Verschiedenheit der immunkörperfixierenden Substanz von dem Lysinogen wurde weiter von Forßman durch Dialysationsversuche erwiesen. Aus intraperitoneal

eingeführten stromahaltigen Kolloidumkapseln diffundiert das Lysinogen aus, während der Kapselinhalt fortwährend (nach mehrmonatlichem Verweilen) den Immunkörper neutralisierte. Dagegen bewirkte der Kapselinhalt keine Lysinbildung nach intravenöser Injektion. Andererseits konnte Coca (welcher jedoch versucht, die Ergebnisse der Übereinstimmung der Ehrlich'schen Hypothese zu erklären) durch Oxydation mit Osmiumsäure die Blutkörperchen derartig verändern, daß sie zwar fortwährend den Immunkörper wie normales Blut fixierten, aber trotzdem nach Injektion keine Hämolysinbildung bewirkten.

Die Anhänger der Ehrlich'schen Hypothese haben versucht, die angeführten Argumente zu widerlegen. Dies läßt sich aber nicht tun, ohne daß man die Hypothese derartig modifiziert hat, daß sie überhaupt sehr wenig mehr mit Ehrlich's Auffassung übereinstimmt. Übrigens sind die meisten Argumente der Opponenten ohne weiteres unzutreffend. Denn unsere Versuche sind als richtig anerkannt (einige Anmerkungen von v. Liebermann sind von Forssman praktisch, zum Teil auch vom Verfasser theoretisch widerlegt worden).

Ich glaube deswegen, daß ich, ohne auf die verschiedenen Details näher einzugehen, zu der Folgerung berechtigt bin, daß keine gegen unsere Auffassung angeführten Argumente dieselbe erschüttert haben können, und daß Ehrlich's Seitenkettentheorie in bezug auf die Hämolysinbildung unzutreffend sein muß.

Es fragt sich dann zuletzt, wie man sich die Hämolysinbildung vorstellen soll. Es ist ganz klar, daß das Lysinogen einen Reiz auf die immunkörperbildenden Zellen ausüben muß. Die nächste Aufgabe muß dementsprechend darin bestehen, auszuforschen, in welcher Beziehung dieser Reiz und diese Erregung zu dem stehen, was sonst über Reize und Erregungen in der Physiologie bekannt ist, und darf nicht darin bestehen, eine spekulative Hypothese über den intimeren Vorgang bei dieser Erregung anzustellen, welches Thema noch nicht einmal für die beststudierten physiologischen Erregungen aktuell geworden ist. Soviel läßt sich doch schon jetzt übersehen, daß jedenfalls die Ehrlich'sche Hypothese zur Erklärung physiologischer Reizwirkungen unmöglich ist (sie hat dies auch niemals präntendiert). Und wenn sie auch für die Hämolysinbildung sich unzutreffend erwiesen hat, so ist ein Hindernis für den Vergleich dieses Reizes mit dem physiologisch bekannten fortgeschafft.

Die Lehre von der Erregung ist bekanntlich von dem Gesetze der spezifischen Energie beherrscht. Und nicht nur den Sinnesnerven kommt eine spezifische Erregung zu, dasselbe ist auch für die Sekretionsnerven der Fall; und ebenso für die Sekretionszellen, deren Erregung teils indirekt durch die Nerven, teils aber auch direkt durch Einwirkung auf die Zellen (zymoplastische Substanzen — weiße Blutkörperchen [Fibrinfermentsekretion], Sekretin-Pankreaszellen [Pankreassaftsekretion]) stattfindet.

Ebenso der Reiz. Besonders für die Sekretionszellen kommen allein adäquate Reize in Betracht — wie z. B. besonders schön aus Pawlows Untersuchungen ersichtlich ist.

Wir können ganz in Übereinstimmung hiermit bei der Hämolysinbildung von einem spezifischen Reiz und einer spezifischen Erregung — Immunkörperbildung — sprechen.

Aus diesem Gesichtspunkte betrachtet, stellt die Hämolysin- und überhaupt die Antikörperbildung einen physiologischen Vorgang dar und gehört nahe zu dem Enzymsekretionen, auch in bezug auf die chemische Natur des Reizes, indem, wie erwähnt, nach A. Schmidt Lipoidstoffe den Reiz der Fibrinfermentsekretion bilden.

Der Unterschied bleibt, daß die Sekretionszelle augenblicklich den Reiz beantwortet, während bei der Lysinbildung die Sekretion über Tagen fortgeht und langsam ansteigt. Doch ist dieser Unterschied nur ein gradueller, indem nach Injektion von zymoplastischen Substanzen die Fermentbildung auch relativ langsam ansteigt und nach einem Tag oder Tagen ihren Höhepunkt erreicht. Auch ist zu berücksichtigen, daß das Lysinogen nicht frei vorkommt, sondern erst aus seinen Verbindungen mit fremden Bestandteilen ausgelöst werden muß. Wie schwierig und langsam dies geschieht, geht aus den Untersuchungen von Forßman und Verfasser und besonders von Takaki ganz überzeugend hervor. Es liegt kein Grund vor, anzunehmen, daß die Verhältnisse sich anders im Tierorganismus gestalten.

Andererseits darf man nicht übersehen, daß sicher die Übung für Sekretionszellen, wie für Nerven und Nervenzellen eine große Rolle spielt. Bei den physiologisch aufgeübten Sekretionszellen kann die Leistung bald ausgelöst werden. Bei den lysinproduzierenden dagegen, welche nur ganz ausnahmsweise in Anspruch genommen werden, folgt die Antwort nur langsam und träge.

Eine Bestätigung dieser Auffassung stellen Versuche mit Pilocarpin dar, indem Salomonson und Madsen gefunden haben, daß Pilocarpin, bekanntlich ein sekretionstreibendes Alkaloid, eine bedeutende Steigerung der Antitoxinproduktion mit gleichzeitigem Speichelfluß hervorbringt. Da diese Beobachtung aber für die alleinherrschende Ehrlichsche Hypothese keine Bedeutung hatte, trat sie mit Unrecht in den Hintergrund.

Rätselhaft bleibt aber noch die ungeheure Vielheit der Reize und der entsprechenden Erregungen, die verschiedenen Hämo-, Cyto- und Bakteriolyse. Keine Hypothese kann vorläufig uns diese Rätsel verständlich machen. Der Weg, welcher nicht bei einem spekulativen Ausgangspunkt, sondern von sicheren Tatsachen seinen Anfang nimmt, ist offen — die chemische Experimentalforschung. Mit der Erkenntnis des Lysinogens als einer — zugegeben äußerst ungenügend — chemisch definierten Substanz sind die Unterschiede des Reizes definiert als bedingt durch stöchio- oder stereoisometrische Verhältnisse von wahrscheinlich relativ einfach zusammengesetzten Körpern — den Lipoidkörpern.

XIV. Kretinismus und Mongolismus.

Von
Wilhelm Scholz-Graz.

I.

Literatur.

- Ewald, C. A., Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. Nothnagels spez. Pathol. u. Therap. **22**. Wien 1896.
Eiselsberg, A. Frhr. v., Die Krankheiten der Schilddrüse. Billroth-Luecke, Deutsche Chirurgie. Lief. 38. Stuttgart 1901.
Scholz, W., Klinische und anatomische Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin 1906.

Die gesamte Literatur über Kretinismus bis zum Jahre 1906 ist in diesen Monographien vereinigt. Außerdem sind noch zu erwähnen:

1. Alexander, G., Das Gehörorgan der Kretinen. Arch. f. Ohrenheilk. **78**. 1908. S. 54.
2. Annali di Agricoltura. Studio sulle endemia del Cretinisma e del gozzo. Roma 1887.
3. Ashmead, Bemerkungen über Ätiologie und natürliche Heilung des Kropfes. 1896, zit. nach Dieterle, l. c.
4. Bérard, Corps thyroïde, Myxoedemes, Thyroidites et Strumites-Goîtres. Paris 1908.
5. Bircher, Eug., Zur Pathogenese der kretinischen Degeneration. Med. Klinik 1908. Beiheft 6.
6. — H., Rekrutierung der Schweizer Armee. Aarau 1886.
7. Bloch, Dysthyre Schwerhörigkeit. Verhandl. d. deutsch. otol. Gesellsch. 1904.
8. Cerletti e Perusini, Studii sul cretinismo endemico. Annali dell' istituto psichiatrico della R. Università di Roma 1904.
9. Chrobak, R., und Rosthorn, A. v., Die Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane. Nothnagels spez. Pathol. u. Therap. **20**. 2. Teil. Wien und Leipzig 1908. S. 125.
10. Depage, Du goître en Belgique. Ann. de la soc. belg. de chirurg. 1897.
11. Dexler, H., Kretinistische Hunde. Prager med. Wochenschr. 1908. S. 781; Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 107.
12. — Die Hauptsymptome der psychotischen Erkrankungen der Tiere. Prager med. Wochenschr. 1908. S. 509 u. f.
13. Dieterle, Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen. Virch. Arch. **184**. 1906. S. 56.
14. — Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Entwicklungsstörungen. Jahrb. f. Kinderheilk. **14**.
15. Eysselt v. Klimpély, A., Ein Jahr Kretinenbehandlung mit Schilddrüse. Das österr. Sanitätswesen 1907. S. 121; Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 1—3; Časopis lekar česk. 1906. S. 1267.

16. Ferrier, Considérations sur l'étiologie du goitre épidémique. Rev. de méd. 1897.
17. Goerke, M., Pathologie der Taubstummheit. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgem. Pathol. 12. Jahrg. 1908. S. 576.
18. Habermann, J., Arch. f. Ohrenheilk. 79. (Im Druck.)
19. Hammerschlag, V., Beitrag zur pathologischen Anatomie der Gehörknöchelchenkette. Arch. f. Ohrenheilk. 55. 1902. S. 82.
20. — Die endemische, konstitutionelle Taubstummheit und ihre Beziehungen zum endemischen Kretinismus. Monatsschr. f. Gesundheitspflege 1902. Nr. 3.
21. — Neues Einteilungsprinzip für verschiedene Formen der Taubstummheit. Arch. f. Ohrenheilk. 56. 1902. S. 161.
22. Holder, Eine neue Heimstätte des Kropfes. Ref. Zentralbl. f. Laryngologie 1891.
23. Kellner, Demonstration eines Kretins. Münchner med. Wochenschr. 1906. S. 479.
24. Lorenz, Die Ergebnisse der sanitärischen Untersuchungen der Rekruten des Kantons Graubünden in den Jahren 1875—1899. Zeitschr. f. Schweiz. Statistik. 31.
25. Mackenzie, Endemic goitre and its occurrence in Lamarkshire, with some observations on the pathology of disease. Glasgow med. journ. 1899.
26. Majet, Etudes sur la répartition géographique du goitre en France. Arch. gen. de med. 4. 1900.
27. Moro, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94. 1908. S. 608.
28. Munson, Das Vorkommen von Kropf unter den Indianern der Vereinigten Staaten. Ref. Zentralbl. f. Laryngol. 1896.
29. Nager, Die Taubstummen der Luzerner Anstalt Hohenrain. Zeitschr. f. Ohrenheilk. 43. S. 234.
30. Ostino, Endemische Taubstummheit. 8. Versammlung der Società italiana di Otologia.
31. Pantjukow, Der Kropf in Sarmatien. Ref. Zeitschr. f. Laryngol. 1893.
32. Payr, E., Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz. Arch. f. klin. Chir. 80. 1906. Heft 3 u. 4.
33. — Diskussionsbemerkung. 37. Versamml. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. in Berlin. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1042.
34. Possek, Rigob., Schilddrüse und Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1907. Beilageheft.
35. Puschkarin und Broca, Der endemische Kropf und das Wasser von Timischett. Ref. Schmidts Jahrb. 292.
36. Rossander, Kropf in Dalekarlien. 10. internat. med. Kongreß Berlin 1890.
37. Scholz, W., Diskussionsbemerkung. Mitteil. d. Ver. d. Ärzte in Steiermark 1907. S. 79.
38. Shoani, Il tiroidesma endemica. Ref. Zentralbl. f. Laryngologie 1907.
39. Siebenmann, Friedr., Grundzüge der Anatomie und Pathologie der Taubstummheit. Wiesbaden 1904.
40. — Über die Funktion und die mikroskopische Anatomie des Gehörorganes bei totaler Aplasie der Schilddrüse. Arch. f. Ohrenheilk. 70. 1907. S. 83.
41. Singh, Vorherrschen des Kropfes in Cheniot und in den Dörfern um dasselbe. Ref. Zentralbl. f. Laryngol. 1888.
42. Springle, Der Kropf, seine Ätiologie und sein Vorkommen im Distrikt von Montreal. Ref. Zentralbl. f. Laryngol. 1900.
43. Steyrer, A., Über den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedowii. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 4. 1907. S. 720.
44. Sukutroff, Der endemische Kropf im Gebiete von Samarkand 1894. Zit. E. Bircher l. c.
45. v. Wagner, Demonstration eines kretinen Hundes (mit Diskussion von Eiselsberg, Pupovac, Alexander und Hammerschlag). Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 191.

46. v. Wagner, Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 149 u. 177.
47. — Über marinen Kretinismus. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 1273.
48. — Zweiter Bericht über die Behandlung des endemischen Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz. Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 33.
49. Cerlatti e Perusini, Il problema antropometrico nel cretinismo endemico. Rivista speric. di freniatr. XXXII. 1906.
50. Jäger, Familiärer Kretinismus. Klinik f. psych. u. nervöse Krankh. I. Heft 1. 1906.

Seit Erkenntnis der sogenannten „inneren Sekretion“ bezog man den größten Teil der Erkrankungen der Schilddrüse auf eine gesteigerte oder verminderte Funktion der Schilddrüse. Die Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreoidose) verursacht das Syndrom des M. Basedowii und das thyreotoxische Kropfherz, während die mangelhafte oder fehlende Sekretion (Athyreoidose, Hypothyreoidose) als die Ursache des Myxödems, des sporadischen und endemischen Kretinismus und der Cachexia strumipriva bezeichnet wird. Auffallend ist hierbei, daß differentialdiagnostisch scheidbare, wenn auch in gewisser Beziehung ähnliche Krankheiten auf dieselbe Ursache bezogen werden. Diese Erkrankungen repräsentieren nicht verschiedene Intensitätsgrade, sondern unterscheiden sich zum Teil wesentlich voneinander. Die Athyreoidose hat ihre gesicherten experimentellen Grundlagen (Schiff, Horsley, v. Eiselsberg, Gley, Hofmeister u. a. m.), für die Hyperthyreoidose fehlen dieselben noch. v. Cyon, Oswald und Minnich versuchten sogar in jüngster Zeit auch den M. Basedowii und das thyreotoxische Kropfherz auf eine Funktionsverminderung der Schilddrüse zu beziehen. Der durch Schilddrüsenfütterung erzeugte artefizielle Thyreoidismus bringt akute Vergiftungserscheinungen, welche nur einzelne Symptome der übrigen Hyperthyreosen aufweisen. Die Implantation von überzähligen Schilddrüsen behufs Vermehrung der Drüsentätigkeit scheidert an dem raschen Schwund des implantierten Gewebes. E. Payr³²) gelang es, Schilddrüsen-gewebe in die Milz zu verpflanzen und durch längere Zeit scheinbar funktionsfähig zu erhalten. Es ist kaum wahrscheinlich, daß ein Tier, welchem etwa mittels dieser Methode ein Schilddrüsenteil implantiert würde, Symptome von Hyperthyreose bieten könnte. Auch die Einpflanzung von frisch exstirpierten Basedowkröpfen bei Tieren hat keine Basedowsymptome hervorgerufen. Das vollständige Bild eines ausgeprägten M. Basedowii auf dem Wege eines solchen Experimentes wird man allerdings nicht erwarten dürfen. Außerdem ist die Quantität der normalen Schilddrüsensekretion bisher unbekannt. Eine Beurteilung dieser Sekretion unter pathologischen Bedingungen ist daher um so weniger möglich.

Die zur Erklärung der Krankheitserscheinungen nicht völlig ausreichende Annahme einer Hyperthyreose in der erwähnten Krankheitsgruppe führte zur Hypothese der Dysthyreosis, zur Supposition einer qualitativen Änderung des Schilddrüsensekretes, eines „schlechten Drüsen-saftes“. Ein Beweis für diese Annahme ist aber bisher nicht erbracht worden. Bei der durch experimentelle Beweise besser fundierten Hypo-

bzw. Athyreose fällt ebenfalls die Verschiedenheit der Krankheitsbilder dieser Gruppe auf. Die Exstirpation der Schilddrüse hat eine Cachexia strumipriva zur Folge, niemals aber das Bild eines echten Kretinismus. Der experimentelle Beweis, daß der letztere nur auf einen Funktionsverlust der Schilddrüse zurückzuführen ist, konnte bisher nicht erbracht werden. Ein jüngster diesbezüglicher Tierversuch, welchen v. Wagner und Schlagenhauer⁴⁶⁾ durchführten, scheiterte gleichfalls. Der M. Basedowii ist keine einfache Hyperthyreose, ebensowenig aber auch der Kretinismus eine Athyreose. Die Natur ist in ihren Typen nicht so einfach.

Am Ende des 18. Jahrhunderts erschienen die ersten wissenschaftlichen Bearbeitungen des Kretinismus. Seither ist aber das Interesse an dieser Krankheit nie völlig erloschen und eine selten reiche Literatur (fast 3000 Nummern) legt hierfür Zeugnis ab. In den letzten Jahren steigerte sich infolge der therapeutischen Maßnahmen gegen diese Krankheit das Interesse wiederum. Die Ergebnisse der Forschung auf dem Gebiete dieser Krankheit sind nicht gering, trotzdem ist eine abschließende Darstellung in vielen Fragen nicht möglich,

Der echte Kretinismus ist durch sein endemisches Vorkommen und einen Symptomenkomplex, welcher aus Wachstumsstörungen, Idiotie, Taubstummheit und Kropf besteht, charakterisiert. Die einzelnen Symptome sind jedoch in wechselnder Intensität ausgeprägt. Je nach Intensität dieser Symptome unterscheidet man Vollkretine, Halbkretine und Kretinoide. Der äußere Habitus ist für den Kretinen bereits kennzeichnend. Ein Zwergwuchs ist zumeist vorhanden. Eine Körperlänge von 150 cm wird selten überschritten. Der Knochenbau ist meist gedungen und plump, die Extremitätenknochen leicht gekrümmt, an den Enden aufgetrieben, seltener gerade und grazil. Die Epiphysenscheiben bleiben im Gegensatz zur normalen Entwicklung über das Alter von 25 Jahren deutlich erhalten. Die Ossifikationskerne treten sehr spät auf. Eine ausgeprägte Hemmung in der Verknöcherung des knorpeligen Skelettes, im Skiagramm kenntlich, läßt sich in den meisten Fällen nachweisen. Eine unscharfe Begrenzung der Diaphyse der langen Knochen und ein Verwischtsein der Spongiosastruktur ist auf den Röntgenbildern zuweilen sichtbar (v. Wyß, Scholz). Von besonderer Wichtigkeit sind die Untersuchungen Dieterles¹³⁾. Dieser fand, daß bei Athyreosis eine Wachstumshemmung vorhanden ist, welche auf einer gleichmäßigen Verzögerung der enchondralen und periostalen Ossifikation beruht und zu einem proportionierten Zwergwuchs führt. Im Gegensatz hierzu wies E. Bircher⁶⁾ nach, daß bei Kretinen die Wachstumshemmung auf einer ungleichmäßigen Verzögerung der Ossifikation beruht und daher zu einem mißbildeten Knochenaufbau führt. Dieterle verlegt die Hauptstörung im Wachstum nicht in den Knorpel, sondern in das Mark.

Die Hände und Füße sind klein und kurz. Die Hände weisen eine maulwurfatzenähnliche Form auf, welche vorwiegend auf Ver-

änderungen der Weichteile zurückzuführen ist. Genua valga, kongenitale Luxationen, Spitz- und Klumpfüße, Contracturen, Ankylosen, Skoliosen und Kyphosen sind nicht allzu selten.

Der Schädel charakterisiert sich durch seine auffallend kurze, niedere und platycephale Form mit flacher Krümmung aller Bögen. Unregelmäßige Form des Schädels ist relativ häufig. Die Schädelknochen sind oft dick und schwer. Steilheit des Clivus und Weite der Fossa hypophyseos ist nicht selten zu finden. Die für den Kretinenschädel als charakteristisch bezeichnete prämatüre Synostose der Synchronosis pheno-basilaris (Virchow) hält neueren Forschungen nicht stand. Die Verkürzung der Schädelbasis beruht wahrscheinlich auf einer primären Wachstumsstörung. Die Nähte sind, namentlich die Frontalnaht, häufig erhalten. Schaltknochen in den Nähten sind relativ häufig.

Der Gesichtsbau der Kretinen ist besonders charakteristisch und wird auf die Verkürzung der Schädelbasis zurückgeführt. Das Gesicht ist klein, niedrig, breit und prognath. Die Jochbeine treten stark vor. Die Stirne ist niedrig, breit und flach, zuweilen zurückfliehend. Die Niedrigkeit derselben wird manchmal durch die tiefe Haargrenze vorgetäuscht. Tiefe, unausgleichbare Querfalten durchfurchen die Stirne. Die Stirnhügel sind nur wenig ausgeprägt. Eine kleine Stumpfnase mit tiefer, breiter Wurzel, breitem Rücken, derben Flügeln und nach vorn und oben stehenden, großen Nasenlöchern ist charakteristisch. Unter geschwollenen Augenlidern verstecken sich die kleinen, tief und weit auseinanderliegenden Augen. Die Lidspalte ist enge, sehr selten schief geschlitzt. Die Ohren sind groß und abstehend und weisen vielfache Degenerationszeichen auf. Ich konnte solche in 40 Proz. meiner Fälle finden, während derartige Verunstaltungen v. Wagner bei echten Kretinen als selten bezeichnet. Der Mund ist groß, meist offen, die Lippen dick und wulstig und die Zunge fleischig, dick, aus dem Munde vorgedrängt und bewegungslos am Mundboden liegend. Speichelfluß ist sehr häufig. Die Zahnbildung ist vielfach fehlerhaft. Die häßlich gefärbten, mit Zahnstein bedeckten, meist cariösen Zähne stehen unregelmäßig. Die Schneidezähne sind klein, kegelförmig und weit auseinanderstehend. Überzählige und fehlende Zahnkeime sind nicht selten. Der breit ausladende Unterkiefer schiebt sich unter dem Oberkiefer hervor, so daß die Zahnreihen selten aufeinandertreffen. Foetor ex ore fehlt selten. Der harte Gaumen ist wenig gewölbt. Der Gesichtsausdruck ist stumpf, tierisch, mürrisch oder blöd grinsend. Das matte, glanzlose Auge ist stier in die Ferne gerichtet. Die Mimik ist spärlich. Der Hals ist kurz und breit, ebenso der Nacken, so daß der unförmige Kopf direkt auf dem Thorax zu sitzen scheint.

Häufig findet sich ein mehr minder großer Kropf, bald weich, parenchymatös, bald aus harten Knollen bestehend. Oft ist der Mittellappen allein befallen. Bei Vollkretinen fehlt der Kropf sehr häufig vollständig. Die Schilddrüse ist in solchen Fällen nicht tastbar, doch entscheidet der Tastbefund keineswegs über das Vorhandensein oder Fehlen der Schilddrüse. Der Thorax ist tief, faßförmig, in seiner unteren

Apertur stark geweitet und übergeht in ein schlaffes, großes, überhängendes, meteoristisch geblähtes Abdomen (Froschbauch). Hernien, Diastase der *M. recti* und offene Symphysenfugen sind relativ häufig.

Das Kretinenbecken ist allgemein verengt, bald im queren, bald im geraden, bald im schrägen Durchmesser. Spaltbecken habe ich ebenfalls gefunden. An den Wachstumsstellen sind offene Fugen oder wulstige oder furchige Markierungen vorfindlich, als Zeichen gestörten Verschlusses. An den marginalen Apophysenspangen der *Cristae ilei* und an der *Junctura ischiopubica* sind diese Merkmale besonders deutlich ausgeprägt. Der Beckeneingang ist durch die stark querkonkave Schweifung der ventralen Begrenzungslinie der ersten Kreuzbeinflügel, welche sich über das Niveau der Terminallinie kaum erhebt, charakterisiert. Die Neigung des Kreuzbeines gegen die Seitenbeckenknochen ist etwas gesteigert. Das Promontorium steht meist niedrig. Der Terminalwinkel ist groß, der Beckeneingang entspricht aber ungefähr der Norm.

Der Genitalapparat ist fast stets gering entwickelt. Der Penis ist häufiger klein als groß, im letzteren Fall die Glans mächtiger entwickelt. Der Schamberg ist spärlich oder gar nicht behaart, das Skrotum schlaff, die Testikel klein, häufig ihr Descensus nicht erfolgt. Beim weiblichen Geschlecht finden sich kleine, wenig entwickelte, drüsenarme *Mammae* und spärliche Schamhaare. In 15 von 42 untersuchten Fällen meines Materiales war das Genitale infantil, sechsmal auch das innere in ausgesprochener Weise. Die *Labia majora* sind groß, verlängert und klaffend, die kleinen Lippen schwach entwickelt oder schlaff und schürzenförmig, mit papillären Hypertrophien und Retentionscysten von Talgdrüsen besetzt. Das *Praeputium clitoridis* ist oft auffallend lang, das Hymen meist imperforiert, der Introitus sehr eng, die Scheide kurz, die *Portio* knopfförmig, das *Collum* lang und dünn, oft nur stricknadeldick. Das *Corpus uteri* wenig über bohnen groß, oft flektiert oder retrovertiert. Die Ovarien sind selten tastbar, meist sehr klein. Überwiegend ist somit eine Hypoplasie der inneren Genitalien bei zumeist nicht auffallend schlecht entwickelten äußeren Schamteilen zu finden. Die *Menses* fehlen größtenteils oder sind sehr spärlich und unregelmäßig.

Die allgemeine Körperdecke ist blaß, schmutzig weißgelb, sehr leicht faltbar, scheinbar zu weit für den Körper, zuweilen eigentümlich verdickt und prall elastisch anzufühlen. Diese Beschaffenheit der Haut unterscheidet sich vom gewöhnlichen Myxödem, sie gleicht eher dem alten Myxödem. Die Ursache liegt in dem fettarmen Unterhautgewebe. Die Gesichtshaut ist reich gerunzelt, die Schädelhaut sehr leicht faltbar, die Backen hängen schlaff herab, die Lidspalten sind durch die angeschwollenen Augenlider enge. Neben den Schlüsselbeinen finden sich häufig Hautschwellungen, welche als supraclaviculäre Pseudolipome bezeichnet werden. Wie v. Wagner⁴⁸⁾ beobachtete, können die Hautschwellungen auch in späteren Lebensjahren eine bedeutende Zunahme erfahren. Auch die Weichteile der Extremitäten sind verdickt, besonders die Hand- und Fußrücken polsterartig abgesetzt. Die Gesichtsfarbe ist blaß oder grau-

gelblich und ähnelt der kachektischen. Die Haut ist weiterhin trocken, abschilfernd, mit Warzen und Pigmentflecken reichlich bedeckt. Ekzeme, dicker, schmutziger Borkenbelag findet sich häufig. Die Haut fühlt sich kühl an und ist an den Extremitäten oft cyanotisch und marmoriert. Die Leitungsfähigkeit der Haut für den elektrischen Strom ist herabgesetzt. Die Schweißsekretion ist zumeist gering, fehlt aber nicht in allen Fällen.

Das Haupthaar ist kurz, borstig, straff, oft tief in die Stirne reichend, kahle Stellen sind nicht selten, Der Bartwuchs ist spärlich. Auch der Körper ist beim männlichen Kretin nur selten behaart. Wimpern und Augenbrauen sind gering entwickelt, Achsel- und Schamhaare spärlich, vielfach völlig fehlend. Die Nägel sind dick, spröde und rissig.

Charakteristisch ist die Körperhaltung der Kretinen. Der Kopf ist auf die Brust gesenkt, wackelt oft beim Gehen, die Arme hängen schlaff herab, der Bauch ist vorgestreckt und die Beine werden im Knie leicht gebeugt gehalten. Der Gang ist langsam, wie alle Bewegungen, schwerfällig, watschelnd und unsicher. Die Schrittweite ist eine kleine. Die Ursache der Gehstörung ist vorwiegend in einer geringen Beweglichkeit der Hüftgelenke zu suchen. Eine Abplattung des Femurkopfes, eine relative Kürze und Dicke des Halses konnte ich bioskopisch nachweisen und auch an den untersuchten Skeletten wiederfinden. In extremen Fällen scheint der Gelenkkopf direkt auf dem Femurschaft zu sitzen.

Langhans fand dieses Verhalten ebenfalls, konnte sich jedoch nicht entschließen, diese Abnormität als charakteristisch für den Kretinenwuchs zu bezeichnen, da dieselbe auch sekundär durch den mangelhaften Gebrauch der Glieder entstanden sein kann. Bircher, Klebs und Paltauf waren die Abplattung der Femurköpfe bekannt und von diesen als Ursache des charakteristischen Ganges bezeichnet worden. Da die Neigung des Schenkelhalses zum Schaft gleichfalls die Ursache für den eigentümlichen Gang abgeben kann, stellte ich diesbezügliche Untersuchungen an. Bioskopisch war ein sicherer Schluß über den Neigungswinkel nicht möglich. Bei Messung dieses Winkels an Kretinenskeletten fand ich nur einmal unter elf Fällen ein auffallend geringes Maß.

Die Muskulatur ist wenig entwickelt, schlaff, die Muskelkraft auffallend gering. In schweren Fällen fehlt ohne nachweisbare Ursache, die Möglichkeit der Lokomotion. Diese Kretinen liegen apathisch, fast bewegungslos auf ihrem Lager.

Die Untersuchung der inneren Organe liefert wenig Charakteristisches. Die Herzdämpfung ist meist normal groß, selten etwas nach links verbreitet. Die Töne sind häufig leise und dumpf, seltener ist an der Herzspitze ein leises systolisches Geräusch hörbar. Der Puls weist normale Verhältnisse auf; in einzelnen Fällen ist er klein, tard, weich und wenig frequent, seltener beschleunigt. Die Respiration wird bei einzelnen Kretinen frequenter, laut und schnarchend gefunden. Tracheal-

kompression kann durch retrosternale Kröpfe bedingt werden. Die Temperatur fand ich stets normal. Bayon hält dagegen subnormale Werte für charakteristisch.

Bei der Untersuchung des Blutes fand ich den Hämoglobingehalt, die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten gleichmäßig herabgemindert und das Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen gering erhöht. Bayon erklärte die Anämie als charakteristisch für den Kretinismus und beobachtete sehr niedrigen Hämoglobinprozentsatz, verminderte Zahl der roten und Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Die Zahl der vorliegenden diesbezüglichen Untersuchungen ist aber viel zu gering, um ein sicheres Urteil fällen zu können. Die chemischen Untersuchungen des Kretinenblutes (B. Nièpce und Erlenmeyer) sind wegen der veralteten Methoden, welche zur Anwendung kamen, nicht in Betracht zu ziehen.

Die EBlust der Kretinen ist oft gering, selten wird Heißhunger und Gefräßigkeit beobachtet. Vollkretine müssen meist gefüttert werden. Wegen des schlechten Gebisses, der Unbeholfenheit der Zunge und der allgemeinen Trägheit wird flüssige Nahrung bevorzugt. Fleischgenuß wird häufig verweigert. Die Speisen rinnen oft an den Mundwinkeln herab, ebenso ist beschwerdeloses Erbrechen häufig. Der Stuhl ist meist angehalten. Vielfach, besonders in den vollentwickelten Fällen, lassen die Kretinen Stuhl und Harn unter sich. Cystitiden und Mastdarmvorfall scheint nicht selten zu sein.

Stoffwechselversuche führte ich bei Kretinen verschiedenen Alters durch. Diesen Versuchen entsprechend ist der Stoffwechsel als ein träger zu bezeichnen. Die Harnausscheidung ist vermindert, der Eiweiß- und Salzsatz liegt danieder. Harnsäure, Kreatinin und Kochsalz werden in relativ verminderter Menge ausgeschieden. Die Ausscheidung von Harnstoff, der Purinbasen, des Ammoniak und der Schwefelsäure erfolgt in normalen Werten. Die Phosphorsäureelimination ist eine geringe, es besteht selbst bei geringer Zufuhr eher Tendenz zur Retention derselben. Dagegen werden die alkalischen Erden, besonders bei jugendlichen Kretinen, in größerer Menge ausgeschieden. Der Stoffwechsel der Kretinen ähnelt daher eher demjenigen des Myxödems als der experimentellen Athyreoidose.

Unter Darreichung von Schilddrüsenpräparaten ändert sich der Stoffwechsel der Kretinen in anderer Art als derjenige von Myxödemkranken. Er ähnelt eher dem an M. Basedowii leidenden Individuen. Die Diurese wird durch Thyreoidazufuhr gesteigert, aber die Stickstoffausfuhr nicht wesentlich erhöht, es erfolgt keine bedeutende Eiweißschmelzung. Das sinkende Körpergewicht muß dem Zerfall stickstoffreicher Substanzen zugeschrieben werden. Die Harnstoffausscheidung während der Schilddrüsenperiode wird nur wenig beeinflußt. Die Harnsäureexkretion steigt bei greisen, sinkt bei jungen Kretinen, um erst später wieder anzusteigen. Die Ausscheidung von Kreatinin wird beim greisen Kretin erhöht, bei jungen vermindert. Die Purinbasen werden vermehrt ausgeschieden, die Ammoniakwerte im Harn sinken. Der

Phosphorsäurestoffwechsel wird während der Schilddrüsenperiode kaum verändert, eher ist eine Retention der Phosphorsäure wahrzunehmen. Die Erdalkalienausscheidung verringert sich, besonders der Kalk nimmt im Harn bis auf Bruchteile ab, um in den Faeces zu steigen. Dieses auffallende Verhalten kann jedoch wegen der geringen Kenntnisse, welche wir über den Stoffwechsel der alkalischen Erden besitzen, nicht einwandfrei beurteilt werden. Die Ausscheidung von Chlor und Schwefelsäure wird während der Schilddrüsenperiode verringert. Das Chlor verhält sich somit entgegengesetzt wie beim Gesunden, M. Basedowii- und Myxödemkranken. Die Acidität des Harns stieg während der Schilddrüsenfütterung, besonders bei den jüngeren Kretinen, in enormer Weise. Moro²⁷⁾ vermutet, anlässlich der Kritik meiner Versuche, daß der Stoffwechsel meiner Kretinen deshalb demjenigen des Basedowkranken ähnelt, weil ich zu große Dosen der Thyreoidpräparate gereicht hätte. Wenn dies der Fall wäre, würde daraus hervorgehen, daß eben Kretine gegen Schilddrüsenfütterung anders reagieren als gesunde Individuen, denn bei solchen wird ein ähnliches Verhalten vermißt. Versuche über den Stoffwechsel der Kretinen liegen seit den von mir durchgeführten nicht vor. Hingewiesen muß jedoch auf die Versuche A. Steyers⁴³⁾ über den Stoff- und Energieumsatz bei Myxödem und M. Basedowii werden. Auf Zufuhr von Schilddrüse ging die Kalorienproduktion beim Myxödem (39jähriger Mann) gewaltig in die Höhe, während bei M. Basedowii Schilddrüse selbst in größerer Menge keine wesentliche Erhöhung des Energieverbrauches hervorrief.

Die Sinnesorgane weisen vielfache Störungen auf. Allerdings stößt die Prüfung derselben begreiflicherweise auf große, oft unüberwindliche Hindernisse. Relativ geringe Veränderungen weist das Sehvermögen auf. Ich fand verhältnismäßig häufig Strabismus, Nystagmus und Conjunctivitiden, die letzteren als Folge der Unreinlichkeit und Vernachlässigung. Nach Hitschmann sind Sehstörungen, welche auf Läsion der Nervi oder Tractus optici beruhen, bei Kretinen selten. Die Pupillen und ihre Reaktion sind normal, ebenso der Augenhintergrund. Possek³⁴⁾, welcher jüngst die Augen von 39 Kretinen der Steiermark untersuchte, fand nur in zwei Fällen senile Katarakte, somit kein auffälliges Vorkommen. Der Geruch und der Geschmack ist bei Kretinen gering entwickelt. Die Nasenschleimhaut ist oft gerötet und verdickt, die Muscheln sind hypertrophiert und im Nasenrachenraum finden sich adenoide Vegetationen.

Zu den charakteristischen Symptomen des Kretinismus gehört die Taubstummheit. Unter den von mir untersuchten Kretinen fand ich bei grober Prüfung 29 Proz. taubstumm und 32 Proz. schwerhörig. Während Kocher, H. Bircher und Ewald den Standpunkt vertreten, daß eine Störung der corticalen Zentren die Ursache sei, nimmt v. Wagner⁴⁸⁾ eine periphere Erkrankung des Gehörorganes an. Wucherungen der Rachentonsille und eine dem Myxödem der Haut ähnliche Verdickung und Verfärbung der Tuben und Paukenhöhlenschleimhaut sollen die Ursache abgeben. v. Wagner unterscheidet zwischen den

gewöhnlich vorkommenden adenoiden Vegetationen und jenen, welche bei Kretinismus vorkommen und zu diesem eben in kausalem Zusammenhang stehen. E. Bircher⁵⁾ verlegte den Sitz der Taubheit und Schwerhörigkeit ebenfalls in das Gehörorgan. Er vermißte irgendwelche myxödematöse Schwellung der Schleimhäute, fand jedoch das Felsenbein plump, klotzig und unproportioniert. Hammerschlag konnte in einem Falle Hyperostose der Paukenhöhle und eine feste Verbindung zwischen Hammer und Amboß nachweisen. Schwendt und Wagner, sowie G. Nager²⁹⁾ fanden bei taubstummen Kretinen keine wesentlichen Abnormitäten der Trommelfelle. Die untersuchten Kretinen hatten ein für Taubstumme relativ gutes Gehör und hörten die Stimmgabeln fast der ganzen perzipierbaren Skala.

Meine diesbezüglichen Untersuchungen, welche allerdings nur eine geringe Zahl von Fällen betreffen, ergeben, daß die Taubheit und Schwerhörigkeit auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden muß. Es fanden sich in einem Teil der Fälle Läsionen peripherer Natur (Veränderungen am Trommelfell als Ausdruck von Mittelohraffektionen, Verengerung des Tubenostiums und infolgedessen Einziehungen des Trommelfelles), welche wohl die Ursache der Schwerhörigkeit, aber keiner Taubheit sein können. Bei anderen Kretinen wurden beiderseitige Erkrankungen des Ohrlabyrinthes erhoben, welche entweder primär oder sekundär (infolge von Mittelohrerkrankungen oder nach intrakraniellen basalen Prozessen) die Ursache der Taubheit waren. Bei einem restlichen Teil der Kretinen mußte eine zentrale und zwar corticale Störung angenommen werden, für diese Annahme sprach auch das häufige Vorkommen von Verbildungen des Schläfenlappens. Bei anscheinend vollkommen taubstummen Kretinen überraschte der Befund von ziemlich großen Hörresten. Diese Befunde fordern, trotz anderweitiger Einwürfe, zu weiteren Untersuchungen mit den modernen Methoden auf.

Auf Grund klinischer und pathologisch-anatomischer Untersuchungen kam auch Habermann zu ähnlichen Befunden. Er nimmt an, daß die angeborene Taubstummheit der Kretinen auf eine angeborene Entwicklungshemmung der Epithelien im Ductus cochlearis, insbesondere des Cortischen Organes, beruht und die Schwerhörigkeit vorwiegend auf eine Erkrankung des schallempfindenden Apparates, wahrscheinlich der zentralen Teile desselben, bezogen werden kann. Höhergradige Erkrankungen der Nase, des Rachens und des Mittelohres können das Gehör ebenfalls verschlechtern. Die neuesten Untersuchungen Habermanns¹⁸⁾ betrafen vier Fälle (von 11—28 Jahren), von welchen zwei Fälle stumm mit geringem Gehör und zwei Fälle taubstumm waren. In allen Fällen fanden sich hochgradige Veränderungen im Ohr. Im Knochen war fast ausschließlich Fettmark. Das knorpelig vorgebildete Schläfenbein zeigte verlangsamte Umwandlung des Knorpels in Knochen, insbesondere Knorpelreste im Promontorium vor dem ovalen Fenster und im Griffelfortsatz, sowie in der Verbindung zwischen Schläfen- und Hinterhauptbein. Das periostale Knochenwachstum war eher vermehrt, der Knochen

sehr kompakt und kalkhaltig. In einem Fall fand sich Hyperostose der Gehörknöchelchen, in zwei Fällen Hyperostose des Promontoriums, welche zu teilweisem Verschuß der runden Fensternische und zu einer Verengerung des inneren Gehörganges und der Schneckenwasserleitung geführt haben. In diesen Fällen bestand wahrscheinlich angeborener Verschuß der Nische des runden Fensters mit Schleimgewebe. Letzteres fand sich auch in einem dritten Falle in der Nische des ovalen Fensters und im äußeren oberen Trommelhöhlenraum. In einem Fall bot das innere Ohr die hochgradigsten Veränderungen. Die Ganglienzellen des Cochlearis waren nicht alle in den Spiralkanal vorgerückt und einzelne noch im inneren Gehörgang zurückgeblieben. Ebenso waren die Epithelien des Ductus cochlearis nicht voll entwickelt und bestand das Cortische Organ nur aus einem niederen Zellhaufen ohne Differenzierung. In zwei Fällen fanden sich Degenerationserscheinungen am Cortischen Organ, einmal auch Verschuß des Schneckenkanals durch Herabsinken der Reißnerschen Membran, welche Veränderungen jedoch nicht mit Sicherheit auf die kretine Degeneration zurückgeführt werden konnten. Meist war auch reichlich Pigment im inneren Ohr und in einem Falle sogar in den Epithelien der Crista des Bodengangs vorhanden.

In eingehender Weise beschäftigte sich G. Alexander¹⁾ mit dem Gehörorgan der Kretinen. In Kritik meiner eigenen Versuche bemängelt er die Prüfung der Kretinen mit der kontinuierlichen Tonreihe, wegen der nicht ausreichenden Intelligenz der Kretinen, verwendet aber trotzdem diese Untersuchungsmethode bei einem — kretinen Hund! Bei drei Kretinen und einem kretinen Hund konstatierte Alexander übereinstimmend: 1. die myxödematöse Verdickung der Mittelohrschleimhaut mit teilweiser oder vollständiger Deckung des Reliefs der inneren Trommelhöhlenwand, 2. Die Verödung der Nische des Schneckenfensters durch Bindegewebe und Fettgewebe, 3. die auffallend geringe Beteiligung des Nervenganglienapparates des Acusticus an den ausgedehnten, degenerativen Veränderungen des peripheren Sinnesorgans und 4. die hochgradige Substanzarmut des perilymphatischen Bindegewebes, die wohl gleichfalls als degenerative Veränderung aufgefaßt werden muß. In zwei Fällen fanden sich ostitische Knochenveränderungen und zwar eine chronische Ostitis mit starker Wucherung der Blutgefäße. Diese Knochenheerde lagen am Dach des inneren Gehörganges, des Tractus spiralis foraminosus, des oberen Teiles des Felsenbeines entsprechend dem Scheitel der Basalwindung, während das Promontorium und die Region beider Labyrinthfenster freiblieb. Alexander betont, daß diese Befunde untereinander verwandt und von Fällen nicht kretinischer kongenitaler oder erworbener Taubheit geschieden sind. Die Annahme v. Wagners, daß in manchen Fällen von Kretinismus die Hörstörung auf einer Fortsetzung der myxödematösen Schwellung der Nase und Rachenschleimhaut auf das Mittelohr beruht, wird durch diese Untersuchungen gestützt. Grobe Mißbildungen des knöchernen Schläfebeins wurden in keinem Falle gefunden, ebenso er-

wies sich das Gehirn frei von krankhaften Veränderungen. Alexander gibt aber zu, daß diese Fälle anatomisch manche Berührungspunkte mit Fällen kongenitaler, nicht kretinischer Taubheit aufweisen und sein Material zu einem abschließenden Urteil nicht ausreicht. Faßt man alle vorliegenden Untersuchungsergebnisse zusammen, so kann man sagen, daß wirklich charakteristische Befunde für den Kretinismus bisher keinesfalls sichergestellt wurden. Die Ursache der Taubheit ist bald peripherer, bald zentraler Natur. Ähnliche Befunde wie beim Kretinismus können auch bei Taubheit nicht kretinischer Fälle erhoben werden.

In engem Zusammenhang mit der Gehörstörung steht das mangelnde Sprachvermögen der Kretinen. Der hochgradige Kretine ist meist stumm. Unartikulierte Laute werden nur im Affekt oder bei Bedürfnissen ausgestoßen. Kretine leichteren Grades lallen wenig verständlich und begleiten zumeist diese Laute mit Gebärden, um sich auf diese Art für ihre Umgebung verständlich zu machen. Aber auch diejenigen, welche zu sprechen vermögen, sind schwer verständlich, ihr Wortschatz ist sehr gering, die Konsonanten werden undeutlich ausgesprochen. Die Sprache ist langsam, leise, die Stimme ist tief und monoton. Das Sprachverständnis ist meist ein geringes, auch einfache Worte werden vielfach ohne Verständnis nachgesprochen. Sprechvermögen bei relativ gutem Gehör findet sich öfter. Die Ursache kann für einen Teil dieser Fälle in das Gebiet des Sprachverständnisses und der Sprachbildung im Gehirn verlegt werden. Andere Kretine sprechen nicht, „weil sie nichts zu sagen haben“ (Griesinger). Auch Mangel an „Sprechlust“ (Pieper, Gutzmann) kann eine Rolle spielen. Die charakteristische Apathie der Kretinen, die Schwerfälligkeit der Zunge muß ebenfalls in Betracht gezogen werden. In anderen Fällen ist die Taubheit und Mangel an Intelligenz Ursache, daß Kretine nie sprechen lernten. Jedenfalls sind die Ursachen des Sprechvermögens ebenso mannigfaltig, wie diejenigen der Taubheit.

Die Sensibilität, sowohl für Berührung als auch für Temperatur, ist bei dem Großteil der Kretinen herabgesetzt. Hypalgesie ist in hochgradigen Fällen nicht unwahrscheinlich. Die Haut und Knochenreflexe sind normal, nur die Patellarreflexe sind meist gesteigert (in 52 Proz. meiner Beobachtungen). Die sexuellen Begierden sind fast immer gering. Masturbation wird beim männlichen Geschlechte zuweilen beobachtet, doch wird der Coitus von Vollkretinen nur sehr selten ausgeführt. Bei weiblichen Kretinen ist die Hingabe zumeist nur eine passive, ohne wesentliche geschlechtliche Erregung. Graviditäten und normale Geburten wurden auch bei hochgradigen Kretins, trotz der Beckenabnormitäten beobachtet. Die Früchte brauchen nicht die Symptome des Kretinismus aufzuweisen (Eppinger).

Die Psyche ist bei Kretinen in den meisten Fällen sehr gering entwickelt. Der Vollkretin zeigt für die Außenwelt kein Interesse, selbst tierische Instinkte fehlen häufig. Auch bei leichteren Graden ist die Aufmerksamkeit schwer zu fesseln. Die Perzeption für äußere

Reize fehlt oder ist verlangsamt. Das Gedächtnis ist sehr schwach, dagegen der Nachahmungstrieb deutlicher ausgeprägt. Quantitative Begriffe fehlen fast stets. Kretine leichterem Grades lernen mechanische Beschäftigung und lassen sich zu häuslicher Arbeit verwenden. Oft überrascht ein Individuum mit ausgeprägtem kretinen Aussehen durch seine Fähigkeiten. Die Kretins sind meist apathisch, häufig scheu und ängstlich, selten angriffslustig und gemeingefährlich. Der Kretin liebt Ruhe und Schlaf. Der Vollkretin lacht und weint höchstens, der Halbkretin entbehrt nicht völlig der Leidenschaft, Eigensinn und Bosheit kann zuweilen beobachtet werden. Das Ortsgefühl, das Bestreben, in der gewohnten Umgebung zu bleiben, ist ausgeprägt. Automatische Bewegungen sind nicht selten, auch epileptische Krämpfe kommen vor. v. Wagner spricht diese Symptome allerdings nur Idioten zu. Subjektive Beschwerden, außer gelegentlichen Kopf- und Gliederschmerzen, werden meist vermißt.

Die angeführten Symptome sind nicht in allen Fällen und nicht immer in gleicher Intensität vorhanden. Es finden sich die verschiedensten Grade und Abstufungen des Kretinismus. Weder Kropf noch Taubstummheit, noch die geistige Minderwertigkeit sind unbedingte Symptome des Kretinismus. Der früher geschilderte Habitus ist aber wohl stets mehr oder minder ausgeprägt. Je nach der Fülle der Symptome unterscheidet man, wie bereits erwähnt, Vollkretine, Halbkretine und Kretinoide. Die letzteren weisen zumeist einzelne Kennzeichen des charakteristischen Habitus auf. Typenverschiedenheiten kommen selbst in einer Familie zur Beobachtung, die Eltern sind bald gesund, bald zeigen sie mehr oder weniger ausgesprochen Zeichen der kretinen Degeneration, unter den Kindern aber finden sich gesunde und kretine Individuen, letztere von verschiedensten Graden.

Die fast allgemein gültige Annahme, daß der Kretinismus angeboren ist, läßt sich schwer beweisen, da das Erkennen der Krankheit in den ersten Lebensjahren, wegen des vielfach unmöglichen Nachweises der Hemmung körperlicher, geistiger und sexueller Entwicklung, auf große Schwierigkeiten stößt. v. Wagner⁴⁵⁾ unterscheidet den angeborenen Kretinismus von dem erworbenen. Der erstere ist seltener und soll durch angeborenen Kropf und Makroglossie sofort nach der Geburt erkennbar sein. Bei dem erworbenen Kretinismus stellen sich die Symptome allmählich, fast unmerklich ein. Zumeist ist die Diagnose erst im 5. oder 6. Lebensjahr möglich. Die Lebensdauer der Kretinen ist verhältnismäßig kurz. Schlechte Pflege und Versorgung verursachen die größere Sterblichkeit. Die durch Incontinentia urinae veranlaßte Cystitis, vorzeitiger Marasmus, Tuberkulose und Meningitis sind häufige Todesursachen. Hochbejahrte Kretins sind trotzdem zuweilen zu finden.

Der Kretinismus ist weitverbreitet. Er kommt vorwiegend an den Abhängen hoher Gebirge, in deren tiefen Tälern und in Hochebenen vor. Unstreitig sind die Alpen das ausgesprochenste und bekannteste Kretinengebiet. Nicht an Rasse oder Volk gebunden, werden Deutsche,

Italiener, Franzosen und Slawen von der Krankheit befallen. In Österreich ist besonders Oberösterreich, Salzburg, Steiermark und Kärnten reich an Kretinen. In Deutschland sind in Unter- und Mittelfranken, in einzelnen Teilen Württembergs (Jagst-, Neckar- und Schwarzwaldkreis), in Baden (See-, Ober- und Unterrheinkreis), in Hessen (Neckartal), im Odenwald, im Thüringerwald, in Elsaß-Lothringen (Vogesen) Kretine zu finden. In Deutschland ist eine Abnahme, insbesondere der ausgeprägten Typen, überall zu konstatieren. Das Hochland von Auvergne, beide Abhänge der Pyrenäen, die Apenninen und Abruzzen weisen Kretinenherde auf. In einzelnen Grafschaften Englands, in verschiedenen Gouvernements Rußlands, insbesondere an den Abhängen des Altaigebirges, sind Kretine zu finden. Das Himalayagebirge gilt als bedeutendes Kretinengebiet. Ebenso sollen auch andere Teile Asiens, gleichwie Australien, Afrika und der australische Archipel, endlich auch Kalifornien und die Kordilleren Kretine aufweisen. Alle diesbezüglichen Angaben sind jedoch nicht immer verlässlich, da sie aus verschiedenen Zeitperioden stammen und vielfach auf laienhafte Beschreibung von Reisenden gegründet sind.

Über die Zahl der Kretinen in den verseuchten Ländern sind verlässliche Zahlen kaum zu erhalten. Von der Unzulänglichkeit der amtlichen Kretinenstatistik konnte ich mich in der Steiermark überzeugen. Die amtliche Statistik zählte im Jahre 1900 2507 Kretine (184 auf 100000 Einwohner) in der Steiermark. Tatsächlich ist die Zahl viel größer. So berechnete v. Wagner für das Jahr 1891 statt der amtlichen 3023 mindestens 8926 Kretins in diesem Lande. Der politische Bezirk Murau in Obersteiermark war bis vor kurzem wohl einer der stärksten Kretinenherde der Welt (im Jahre 1900 589 Kretine auf 100000 Einwohner). Neueren Erhebungen zufolge soll jedoch der Bezirk Judenberg noch stärker verseucht sein. Eine Abnahme des Kretinismus in der Steiermark scheint in den letzten Jahren eingetreten zu sein. Ein ähnliches Verhalten wird auch von anderen Kretinenterritorien, insbesondere des Deutschen Reiches, gemeldet. E. Bircher⁵⁾ konnte dagegen einen Rückgang der Endemie in der Schweiz nicht feststellen. In Frankreich hat die Kretinenzahl nach Angaben von Mayet²⁶⁾ nur wenig abgenommen. In einigen Orten schwand sie vollständig, während sie in anderen zunahm oder neu auftrat. Der Kretinismus scheint sich auf beide Geschlechter ziemlich gleichmäßig zu verteilen. Die steiermärkische Statistik bringt die übereinstimmende Häufigkeit von Kretinismus, Kropf und Taubstummheit in den einzelnen Landesgebieten deutlich zum Ausdruck. Die Illegitimität ist in den verseuchten Bezirken eine höhere als in den kretinenfreien.

Angeregt durch die Angaben der amtlichen Statistik, daß in den österreichischen Küstenprovinzen Kretinismus vorkommen soll, untersuchte v. Wagner⁴⁷⁾ diese Verhältnisse. Sowohl das Fehlen einer Kropfendemie, als auch die bisher unwiderlegte Angabe älterer Autoren, daß in den Küstenprovinzen Kretinismus nicht vorfindlich ist, machte das Vorkommen derselben an der Meeresküste unwahrscheinlich v. Wagner

bestätigte, daß auf den quarnerischen Inseln (Istrien) tatsächlich kein Kropf vorkommen, wohl aber, speziell auf Veglia (in den Orten Jurandvor, Bescavalle und Bescanuova) sich Individuen finden, welche Kretinen, insbesondere dem Habitus nach, auffallend ähneln. Die Individuen weisen einen ausgesprochenen Zwergwuchs auf. Die Schilddrüse ist nicht zu palpieren. Die Intelligenz ist kaum beeinträchtigt, Gehör und Sprache nicht gestört, dagegen ist eine auffallende Hemmung der Entwicklung der Geschlechtsorgane vorhanden. In den genannten Orten tritt auch Albinismus endemisch auf. Blutsverwandtschaft und Alkoholismus sind dortselbst sehr häufig. v. Wagner konnte sich aber überzeugen, daß die Inzucht allein nicht imstande ist, die Nachkommenschaft zu schädigen.

Der marine Kretinismus ist nach v. Wagner jedenfalls vom endemischen zu scheiden, er ist aber gleichfalls auf eine Funktionsstörung der Schilddrüse unbekannter Art zurückzuführen.

Die pathologische Anatomie ist zum Teil bereits bei der Symptomatologie erledigt worden. Dort berichtete ich auf Grund meiner Untersuchungen kurz über die Verhältnisse des Schädels und des übrigen Skelettes. Histologische Untersuchungen über die Verknöcherungsgrenze sind Langhans zu danken. Er fand die Richtungszone der Knorpelzellen nicht wesentlich verschmälert. Die Knorpelzellen sind klein, schmal, zumeist spindelförmig und ihr Protoplasmaleib schmal und feinkörnig.

Die Reihenbildung ist mangelhaft oder fehlt. Nur in der schmalen Zone der provisorischen Verkalkung sind große, helle, blasige Zellen von ungleicher Höhe. Die Markräume des Knochens sind sehr breit, die Knochenbalken vielfach unterbrochen, zerfallen. Langhans hält auf Grund dieser Befunde an der Identität der Kachexia thyreopriva und des Kretinismus fest, doch sind die histologischen Verhältnisse keineswegs übereinstimmend. Über die periostale Knochenbildung fehlen genaue Untersuchungen. Das Knochenmark ist bei den Kretinen in den Epiphysen Fettmark, nur stellenweise, wo die erhaltene Epiphysenscheibe an die Rinde anstößt, findet sich etwas zellreiches Mark.

Die Hautveränderung ist von jener bei Myxödem verschieden. Auch die Bezeichnung „pseudomyxödematös“ kann ich nicht befürworten. Ich fand das Unterhautzellgewebe fettarm, niemals mucinreich oder sulzig. v. Wagner⁴⁶⁾ nimmt dagegen eine Identität der Hautveränderung beim Myxödem und Kretinismus an. Dieser Annahme widersprechen jedoch auch die histologischen Untersuchungen von Bayon und Th. Langhans. Schlagenhauer und Alexander¹⁾ untersuchten jüngst die Haut von zwei kretinen Hunden und fanden, daß eine Art schleimige Substanz im Unterhautzellgewebe vorhanden ist, welche auf Grund der eigentümlichen Färbung mit Hämotoxylin als Mucin angesprochen werden mußte. Dieser Befund würde sich mit demjenigen decken, welchen englische Autoren (Haliburton) an der Haut von Myxödemkranken erhoben. Bei Hunden verschiedenster Rassen waren nur Spuren dieser Substanz auffindlich. Riehl (zit. 47) erhob an Haut-

stücken derselben Hunde den gleichen Befund, hielt denselben jedoch nicht übereinstimmend mit jenem von menschlicher myxödematöser Haut. Eine Sicherung, daß die erwähnten zwei Hunde wirklich kretinisch und nicht vielleicht myxödematös erkrankt waren, läßt sich allerdings nicht erbringen. Die Schilddrüse dieser Tiere bot auch histologisch das Bild eines Kolloidkropfes, so daß zugegeben werden mußte, daß das anatomische Bild kaum einen Anhaltspunkt zur Erklärung des Krankheitsbildes gab.

Die Muskulatur der Kretinen wurde von Langhans untersucht, da er vermutete, daß die Langsamkeit und Schwäche der Bewegungen auf eine allgemeine Funktionsstörung der Muskeln beruhe. Er fand die Muskulatur blaß, bei einem 14monatlichen Kretin sogar weißgelblich, außerdem eigentümlich verfettet. In einem Falle waren die Cohnheimschen Felder der Primitivbündel an Querschnitten infolge starker ödematöser Durchtränkung durch schmale Spalten getrennt. Bayon vermißte diesen Befund bei einem untersuchten Fall. Ich konnte bei makroskopischer Besichtigung keinen Unterschied von der Norm erkennen und glaube, daß die vereinzelt Befunde Langhans' der Bestätigung an reicherm Material bedürfen, um als charakteristisch gelten zu können. Langhans untersuchte auch die Organe des Muskelsinnes, die Muskelspindeln. Er fand eine hochgradige und vollständige Aufblätterung der Scheide, so daß der zentrale Lymphraum völlig in den Spalten zwischen den einzelnen Lamellen aufgeht und die innerste Lamelle das Bündel von Muskeln und Nerven eng umspannt. Die Lamellen haben einen regelmäßigen Verlauf und regelmäßige Abstände, der Querschnitt ähnelt daher einem Pacinischen Körperchen. In dem Binnenraum, ebenso wie in den benachbarten Nerven finden sich häufig körnige Ausscheidungen von Mucin, besonders an der Innenfläche des Perineuriums. Das Bindegewebe in der Mitte der Muskelspindel bildet ein fast solides Feld, in welches die Muskeln und Nerven eingebettet sind. Der Querschnitt wird von mehreren umgebenden Fasern scharf abgegrenzt. In einigen Spindeln scheint auch eine homogene, blasse Grundsubstanz vorhanden zu sein. Ob diese Eigentümlichkeiten für den Kretinismus charakteristisch sind, müssen ebenfalls weitere Untersuchungen erweisen.

Großes Interesse beanspruchen die Untersuchungen der Gehirne Kretiner. Einheitliche Veränderungen wurden bisher nicht gefunden, zumeist ließen sich jedoch schwere Anomalien erkennen. Die Gehirnhäute sind vorwiegend im Sinne eines chronisch verlaufenden Entzündungsprozesses verändert. Die Dura ist verdickt und mit dem Schädelperiost verwachsen. Pachymeningitische Exsudate sind zuweilen vorhanden. Die Pia ist verdickt, getrübt und mit der Gehirnoberfläche verwachsen. Zwischen den arachnoidalen Blättern ist oft seröses Exsudat vorhanden. Selten ist ein Hydrocephalus externus zu finden, häufiger dagegen Flüssigkeitsansammlungen mit ungleichmäßiger Verteilung in den erweiterten Ventrikelhöhlen, deren Ependym entzündlich verdickt und getrübt ist. Das Gehirn ist bald in toto, bald in einzelnen Lappen verkleinert oder unentwickelt. Das Gehirngewicht ist zumeist gering,

insbesondere aber dasjenige des Kleinhirns. Mikrocephale Gehirne sind nicht selten. Asymmetrieen kommen häufig vor. Das Kleinhirn ist nicht nur abnorm klein, sondern auch einfacher gebaut. Hohe Grade von Wachstumsstörung weist oft das Rückenmark auf. Die Gehirnschubstanz ist auffallend derb, insbesondere die weiße Markmasse. Die graue Substanz übertrifft die weiße an Masse, so daß von einer Hypertrophie der ersteren gesprochen werden muß. Die Oberflächenkonfiguration ist vielfach abnorm, die Windungen an Zahl vermindert, flach, niedrig, unregelmäßig. Seltener sind sie vermehrt. Die Furchen sind vertieft. Die Ganglien zeigen ebenfalls häufig Abnormitäten. Diese Befunde zeigen nichts Charakteristisches und finden sich bei angeborenen Gehirnerkrankungen verschiedenster Art, doch lassen sie auf eine frühzeitige Gehirnerkrankung schließen. Auch die mikroskopischen Untersuchungen der Kretinengehirne ergaben keinen übereinstimmenden Befund. Langhans fand in den weiten Lymphspalten der Nerven auffallende Blaszellen und Weygandt Strukturveränderungen der Nervenzellen, Invasion der Gliazellen, nebst auffallend starkem Hervortreten der Spitzenfortsätze der Nervenzellen. Bayon stellte die Bedeutung der letztgenannten Befunde nach Untersuchung desselben Gehirnes in Abrede und führte sie auf senile Veränderungen zurück. In einem zweiten Fall fand Bayon sogar auffallend infantile Verhältnisse.

Bei einer verhältnismäßig größeren Anzahl von Gehirnen Kretiner konnten Zingerle und ich keine wesentlichen neuen Befunde aufdecken. Die Dura war oft verdickt, besaß fibrinösen Belag an der inneren Fläche und war mit den Schädelknochen verwachsen, die weichen Häute waren getrübt, verdichtet und serös durchtränkt, zum Teil mit der Gehirnrinde verwachsen. Die Ventrikel, auch der 4. und der Ventric. sept. lucid. waren meist erweitert. Das Ependym war verdickt. Die Hemisphären waren vielfach in toto verkleinert, dagegen das Gehirngewicht keineswegs niedrig. Asymmetrieen, Verkleinerung einzelner Lappen, besonders des Stirn- und Scheitellappens waren oft vorhanden. Reste entzündlicher Prozesse waren nachweisbar. Die Gehirnschubstanz war meist derb. Das Kleinhirn war vorwiegend relativ klein. Die graue Substanz überwiegt die weiße. Die Furchung und die Windungsbildung ist hochgradig verändert. Die Windungen sind auffällig schmal oder sehr plump, vermindert oder vermehrt. Typische Windungszüge können fehlen (z. B. im Stirnlappen), oder es finden sich sehr tiefe, abnorme Furchen, welche neue Windungszüge abgliedern. Bald sind die Furchen seicht, bald sehr tief. Offenbleiben der Fissura Sylvii konnte ebenfalls konstatiert werden. In einem Falle fand sich Mikrogyrie. Die Ganglien sind abgeplattet, öfter auch kleiner.

Aus diesen Befunden lassen sich Störungen der Gehirne in deren Wachstumsperioden erschließen. Infolge dieser Störungen kam es zu der abnormen Gestaltung im Sinne einer Mikrocephalie, teilweise Hypertrophie und zum Mißverhältnis zwischen grauer und weißer Substanz. Diese Befunde finden sich auch bei Idiotie und sind somit für den Kretinismus nicht charakteristisch. Es sind zumeist Entwicklungs-

hemmungen (Stillstand auf einer niederen Entwicklungsstufe) oder entzündlich degenerative Prozesse. In einer weiteren, bisher noch nicht abgeschlossenen Reihe von Fällen, welche auch mikroskopisch untersucht wurden, fanden Zingerle und ich Veränderungen, welche sich vorwiegend auf die Ganglienzellen und das Markfasernetz der Rinde beschränkten. Sie zeichnen sich durch einen Mischung degenerativer Prozesse mit einer ausgesprochenen Entwicklungshemmung, die aber nicht in gleichem gegenseitigen Verhältnis stehen, aus. In einem Falle fehlten die normalen Ganglienzellen fast vollkommen, während die degenerativen Veränderungen viel ausgebreiteter waren.

Die Hypophyse ist kleiner und weist eine sehr geringe Zahl chromophiler Zellen auf. Die Zellstränge sind schmal und füllen die Maschen des Stromes nicht vollständig aus. Man kann somit auf eine Atrophie dieser Drüse schließen (W. de Coulon, Schönemann). In meinen Fällen war die Hypophyse von normaler Größe.

An den peripheren Nerven entdeckte Langhans, ebenso wie bei Fällen von Kachexia thyreopriva, eigentümliche Veränderungen. In den erweiterten Lymphspalten fanden sich ein- oder mehrkammerige Blasenellen, welche als ödematöse Zellen des Endoneuriums anzusehen waren und feine längs- und querverlaufende Fasern. Der watschelnde Gang und die Schwerfälligkeit der Kretinen wäre nach Langhans auf diese Veränderungen der Muskelnerven zu beziehen. Eine Bestätigung dieses Befundes ist jedenfalls notwendig.

Die Schilddrüse ist meist strumös entartet oder atrophiert. Die Struma kann cystisch oder parenchymatös sein. Genaue mikroskopische Untersuchungen sind nicht sehr zahlreich, sie betreffen etwa zwei Dutzend Fälle.

Sowohl Hanau, als H. Bircher, Langhans und de Coulon finden noch scheinbar funktionsfähiges, kolloidhaltiges Gewebe. Hanau und de Coulon legen diesem überraschenden und mit den landläufigen Ansichten über den Kretinismus nicht im Einklang zu bringenden Befund weniger Gewicht zu und betonen die vorgefundenen atrophischen Zustände. Auch ich fand in zwei Fällen anscheinend normales Gewebe. Die bereits früher erwähnten, von kretinen Hunden stammenden Schilddrüsen, über welche v. Wagner⁴⁶⁾ und Alexander¹⁾ berichten, boten nur das Bild kolloider Kröpfe. v. Wagner schließt nur aus dem guten Effekt der Schilddrüsenfütterung in diesen Fällen auf das Vorhandensein von Hypothyreoidismus. Er glaubt, „daß man es einer Schilddrüse überhaupt nicht ansehen kann, ob sie genügend funktioniert oder nicht; denn dazu sind unsere Kenntnisse vom Sekretionsvorgange in der Schilddrüse und seinem histologischen Korrelat noch viel zu lückenhaft, um nach dem Aussehen einer Schilddrüse sagen zu können, ob sie ausreichend funktioniert hat oder nicht“ (E. Bircher⁵⁾) untersuchte neustens 16 Kretinenschilddrüsen. Er wies zwar teilweise atrophische Vorgänge nach, doch war normales Gewebe in überwiegender Maße vorfindlich. Vergleichsweise zeigten die Schilddrüsen von Idioten, strumösen und nicht strumösen Individuen im gewissen Alters-

stufen oft mehr degenerierte Partien. Jedenfalls geht aus den vorliegenden Untersuchungen hervor, daß bei Kretinen zumeist noch anscheinend funktionsfähiges Schilddrüsengewebe vorfindlich ist und selbst aus dem histologischen Bilde eine verminderte Funktion dieser Drüse nicht erschlossen werden kann.

Die Glandulae parathyreoideae waren in einem von mir darauf untersuchten Fall gleichfalls normal. Thymusreste scheinen sich bei Kretinen relativ häufig noch in höherem Alter in Form von fetthaltigen Lappen vorzufinden.

Die Atmungsorgane weisen keine charakteristischen Veränderungen auf. Tuberkulose findet sich häufig. Auch die Zirkulationsorgane, speziell das Herz, bieten keine eigentümlichen Veränderungen. Arteriosklerose ist nicht auffallend ausgeprägt. Erweiterung des Magens, chronische Magen- und Darmkatarrhe finden sich häufig. Die Milz erschien mir öfter vergrößert. Die Harnorgane sind ohne pathologische Eigentümlichkeiten. Den klinischen Befunden entsprechend, sind auch die inneren Geschlechtsorgane wenig entwickelt, klein und atrophisch.

Die Diagnose ist in den meisten Fällen eine leichte. Für gewisse Landstriche ist das gehäufte Vorkommen von Kropf, Taubstummheit, Idiotie und eigentümlicher körperlicher Mißbildung charakteristisch. Wie bereits erwähnt, bildet jedoch weder der Kropf, noch die Taubstummheit und die Idiotie das entscheidende Kriterium für die Diagnose des Kretinismus, sondern hauptsächlich der charakteristische Habitus. Damit erscheint aber dieser für die Diagnose in den Vordergrund gerückt. Man spricht von einem Kretinoiden, sobald der Habitus oder Andeutungen desselben vorhanden sind; die übrigen Symptome vervollständigen das Bild. Die Diagnose wird somit abhängig sein von der Abstammung des Individuums aus einem kretinistisch durchseuchten Lande und der eigentümlichen körperlichen Degeneration. In endemischen Bezirken ist allerdings die Grenze vom Gesunden zum Kretinoiden oft schwerer zu ziehen, da der Übergang vom Gesunden zum Kranken allmählich ist. Die Degeneration verrät sich oft nur durch eine etwas tiefer liegende Nasenwurzel, breitere Nasenflügel oder durch ein blödes Lächeln. Schwierig ist die Diagnose im frühesten Kindesalter. Die Eltern geben meist an, daß bei der Geburt die Kinder normales Aussehen darboten und die Krankheitszeichen erst allmählich, kaum merklich im Laufe der Jahre deutlich wurden. Cerletti und Perusini⁸⁾ legen großes Gewicht auf die Beschaffenheit der Weichteile und auf die Gesichtsfarbe. v. Wagner⁴⁸⁾ bezweifelt, daß dieses Kriterium für die ersten Wochen und Monate des extrauterinen Lebens verwendbar ist, legt aber wiederum Gewicht auf eine vorhandene Makroglossie und einen eventuell angeborenen Kropf. Die den Kretinen eigentümliche Nasenbildung wird für weniger charakteristisch erklärt. Die Hautschwellungen stellen sich nach v. Wagner erst am Ende des ersten Lebensjahres ein. Die Schwierigkeit der Diagnose jener Fälle von Kretinismus, in welchen sich die Symptome erst allmählich und unmerklich einstellen, wird auch von v. Wagner zugegeben.

Differentialdiagnostisch kommen die verschiedenen Formen des Zwergwuchses, der Idiotie und des Hypothyreoidismus in Frage. Die Trennung des Kretinismus von den verschiedenen Formen des Zwergwuchses versuchte H. Bircher. Er zählte dem endemischen Kretinismus nur die Fälle mit prämaturen Synostosen zu und schied alle Fälle mit Persistenz der Knorpelfugen aus. Das Skiagramm wäre deshalb für die Diagnose entscheidend. Auf Grund der Ergebnisse der jüngsten Untersuchungen ist jedoch gerade die Persistenz der Knorpelfugen für den Kretinismus charakteristisch. H. Birschers Trennung ist deshalb unhaltbar geworden. Die echte Mikrosomie und fast alle Fälle von Infantilismus kommen nicht in Frage, wohl aber rachitische Zwerge, welche gleichzeitig schwachsinnig sind, und zwar deshalb, weil in Kretinendistrikten Rachitis nicht allzu selten ist. Ich fand, wie auch frühere Beobachter, öfter Kretine mit mehr oder minder deutlich ausgeprägtem rachitischem Knochenbau. Die Kretinen werden von den verschiedenen Formen des Zwergwuchses durch den Habitus, die Physiognomie, die Hautbeschaffenheit, eventuell durch die psychischen Fähigkeiten, vor allem durch die Abstammung aus einem endemischen Bezirk, in welchem nicht kretine Zwerge selten sind, geschieden. Die Röntgenuntersuchung wird in vielen Fällen gleichfalls eine Entscheidung herbeiführen (E. Bircher⁵).

Die Trennung des Kretinismus vom Idiotismus ist in ausgeprägten Fällen gleichfalls nicht schwer. Zumeist liegt bei der Idiotie der Schwerpunkt der Affektion auf Seiten des psychischen Defektes, während die körperliche Entwicklung kaum Schaden litt. Bei frühzeitiger Erkrankung des Gehirnes kann allerdings auch die körperliche Entwicklung zurückbleiben. Die Röntgenaufnahme kann hier entscheidend sein, da die Persistenz der Knorpelfugen für Kretinismus spricht. Die Herkunft des Individuums aus nicht endemischen Bezirken sichert gleichfalls die Diagnose. Von den vielen Symptomen, welche von verschiedenen Autoren differentialdiagnostisch ins Treffen geführt wurden, ist keines einwandfrei. Bayon fordert für die Diagnose des Kretinismus das Vorhandensein von Anämie (niederen Hämoglobingehalt, verminderte Zahl der Erythrocyten, relativ vermehrte Zahl der Leucocyten), keine oder äußerst dürftige Schweißsekretion (Trockenheit der Haut) und niedere Temperatur. Die Anämie der Kretinen ist aber nicht charakteristisch und kann in gleicher Art auch bei Idioten vorkommen, ebenso die niedere Temperatur. Kretine schwitzen allerdings selten, doch ist dieses Symptom keineswegs entscheidend. Die Differentialdiagnose wird in Kretinenländern schwierig, denn hier ist die Idiotie gleichfalls sehr häufig. Die Annahme, daß Kretinismus, Idiotie, ebenso wie Kropf und Taubstummheit auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind, wäre naheliegend. In diesen Fällen ist die Diagnose vielfach zweifelhaft, wenn nicht der Habitus entscheidet.

Die Trennung des Kretinismus vom Myxödem der Erwachsenen begegnet selten Schwierigkeiten. Beim idiopathischen und postoperativen Myxödem leidet die körperliche Entwicklung nicht mehr. Die

Anamnese stützt bereits die Diagnose, da die Erkrankung oder die Operation auf eine spätere Lebensperiode hinweist. Die Untersuchung der Knochen mit Röntgenstrahlen ergibt weitere Anhaltspunkte. Auch die Beschaffenheit der Haut ist beim Myxödem charakteristisch und kaum mit demjenigen bei Kretinismus zu verwechseln. Endlich wird die rasche Beeinflussung der Krankheit durch die Schilddrüsentherapie die Diagnose bei Myxödem sichern. Ungleich schwieriger ist die Differentialdiagnose zwischen diesen Krankheiten im Kindesalter. Wie bereits erwähnt, ist die Diagnose des Kretinismus in den ersten Lebensjahren nur dann möglich, wenn der Mangel geistiger und körperlicher Entwicklung deutlich zutage tritt. Zu gleicher Zeit und mit ähnlichen Erscheinungen kommen auch die verschiedenen Formen der Thyreoaplasie zur Diagnose. Aus diesem Grunde ist die bedauerliche Vermengung des endemischen und sporadischen Kretinismus zustande gekommen. Französische, englische und amerikanische Ärzte machen wenig Unterschied zwischen diesen Krankheiten. Aber auch deutsche Autoren (v. Wagner, Bayon) identifizieren dieselben und erweitern ihre Grenzen bis zum Myxödem. Pineles versuchte aus der Krankheitsgruppe der Thyreoaplasie Typen hervorzuheben und bei Trennung des endemischen vom sporadischen Kretinismus aus letzterem das kongenitale und infantile Myxödem zu scheiden, jedoch brachte er klinische Momente zur Trennung nicht bei. Der Anblick des endemischen und sporadischen Kretinismus ist allerdings fast übereinstimmend. Der eigentliche Kretinismus kommt jedoch nur in Kropfterritorien vor, Fälle, welche dem sporadischen Kretinismus angehören, dagegen vereinzelt in verschiedenen Orten, welche Kretinenherden fernliegen. Die myxödematöse Hautveränderung stimmt außerdem mit derjenigen bei Kretinismus nicht überein. Die prompte Reaktion auf Schilddrüsenpräparate entscheidet gleichfalls für die myxödematösen Krankheitsbilder. Der von v. Cyon entdeckte und von Asher und Boruttau, sowie Kraus und Friedenthal*) bestätigte Antagonismus des Atropins und des Sekretes der Schilddrüse könnte für die Frage der Thyreoaplasie des Kretinismus eine Rolle zu spielen berufen sein. Versuche über die Wirkung des Atropins bei Kreolinen sind deshalb jedenfalls unternehmenswert.

Die fötale Rachitis (*Chondrodystrophia foetalis* Kaufmann) ist selten und wird derzeit kaum zur Verwechslung mit Kretinismus Veranlassung geben. Sie kommt zumeist nur in kretinenfreien Ländern vor. Die Intelligenz dieser Zwerge mit relativ langem Rumpf und auffallend kurzen, gedrungenen Gliedmaßen ist nicht gestört, die Haut sehr dünn und fettarm. Über den Mongolismus wird später berichtet werden.

Während somit in dem größten Teil der Fälle die Diagnose nicht schwer ist, wird in einem kleineren Teil ein sicheres Erkennen vielleicht

*) Friedr. Kraus, Die Pathologie der Schilddrüse. Verhandl. d. 23. Kongresses für innere Medizin. München 1906. S. 23.

ganz unmöglich sein. Bedauerlich bleibt es, daß einzelne Autoren stets dann die Diagnose anderer bezweifeln oder sogar verdächtigen, wenn die Untersuchungsergebnisse zufällig mit den eigenen nicht in Einklang gebracht werden können. Es betrifft dies vielfach auch solche Autoren, welche selbst wohl seltener Gelegenheit haben, Kretine zu untersuchen.

Ätiologie. Eine seltene Fülle von Hypothesen wurde zur Erklärung der Entstehungsursache des Kretinismus aufgestellt. Die Erkenntnis des gleichzeitigen und gehäuftten Vorkommens von Kropf und Kretinismus auf umschriebenen Gebieten zeitigte die Annahme, daß die Ursache beider Krankheiten die gleiche sein müsse. Als Ursache dieser Endemie wird der Boden und das Wasser der verseuchten Gegenden beschuldigt. Die Versuche, Kropf und Kretinismus in engere Beziehung zu einer geologischen Bodenformation zu bringen, sind nicht neu. H. Bircher vertrat auf Grund eingehender Untersuchungen die Meinung, daß diese Krankheiten nur auf dem marinen Sediment des paläozoischen Zeitalters, der triasischen Periode und der Tertiärzeit vorkommen und auf dem krystallinischen Urgebirge, der Jura- und Kreideformation völlig fehlen. Diese Ansicht blieb nicht unwidersprochen und die Theorie schien abgetan, als über das Vorkommen der genannten Endemien auf den verschiedensten Formationen berichtet wurde (Hirsch). Ein neuer Verfechter der Bodentheorie entstand in Eugen Bircher⁵⁾. Die Behauptung von Hirsch, daß der Kropf auf allen geologischen Formationen vorkomme, ist nach E. Bircher auf unsicheres Material und ungenügende Untersuchung gegründet. Insbesondere bilden die Alpen geologisch ein außerordentlich kompliziertes Bild in ihrem Aufbau. „Ihre tektonischen Verhältnisse sind durch Verwerfungen, Senkungen derart eigenartige, und die diversen Formationen sind so durcheinander gekantet, daß daraus lokale Endemien sich leicht erklären lassen.“ Vereinzelte Fälle von Kretinismus, welche auf nicht marinen Formationen vorkommen, erklären sich leicht aus den vielfach komplizierten und oft noch nicht völlig geklärten geologischen Verhältnissen. Insbesondere für die außereuropäischen Länder sind die Angaben über das Vorkommen von Kretinismus äußerst unstichhaltig, ebenso aber auch die wenigsten Länder geologisch genügend erforscht, so daß diesbezügliche Urteile nicht beweiskräftig sein können.“ Für seine Anschauung erbringt E. Bircher zahlreiche neue Belege, welche sich vorwiegend auf die Schweizer Verhältnisse beziehen. Zur Unterstützung werden auch die Untersuchungen von Johannesen in Norwegen herangezogen. Dieser fand, daß Kropf und Silur in einer coincidierenden Beziehung stehen und 96,9 Proz. der Kropfigen ihre Heimat in Silur oder Devon und nur 3,1 Proz. in anderen Formationen haben. Dieses Ergebnis hat besondere Bedeutung, da die geologischen Verhältnisse in Norwegen viel einfacher und klarer liegen als bei dem komplizierten Bau des kontinentalen Hochgebirges.

Mit der Bodentheorie eng verwandt ist auch die Trinkwassertheorie. Das Wasser laugt die Bestandteile des Bodens, durch welchen es fließt, aus und übermittelt dieselben auf diesem Wege dem menschlichen Orga-

nismus. Trotz zahlreicher und teilweise genauer Untersuchungen konnte aber im Wasser kein Bestandteil gefunden werden, welcher die Ursache des Kropfes und des Kretinismus abgeben könnte. Baumanns Entdeckung, daß Jod ein konstanter Bestandteil der Schilddrüse ist, veranlaßte begreiflicherweise die Vermutung, daß vielleicht dieses als Bestandteil des Wassers eine Rolle in der Ätiologie des Kropfes und Kretinismus spielen könne. Die bisherigen Untersuchungen ergaben jedoch kein eindeutiges Resultat. Weder Reichtum noch Armut des Wassers an Jod scheint eine Bedeutung zu besitzen. E. Roos konnte nachweisen, daß menschliche Schilddrüsen aus der Schweiz trotz höheren Gesamtjodgehaltes erheblich weniger Jod enthielten als solche aus kropffreien Ländern. A. Oswald fand den Jodgehalt der Schilddrüse in endemischen Gegenden der Schweiz reicher als in kropffreien Distrikten, während A. v. Rositzki in der Steiermark bei normalen Schilddrüsen sehr geringe, bei Kröpfen wechselnde, im Mittel aber auch geringe Jodmengen nachwies. Auch diese Untersuchungen ergeben also keinen Aufschluß über die Ätiologie der Endemien.

Der Glaube des Volkes über die Existenz von „Kropfbrunnen“, deren Wasser kropferzeugend ist, findet seine Berechtigung nicht nur durch uralte Überlieferung, sondern auch durch zahlreiche Beispiele, welche Beweiskraft zu haben scheinen. Solche Beispiele führt E. Bircher⁵⁾ neuestens wieder an. Da chemische Bestandteile nicht als ursächlich angesprochen werden konnten, wurde ein lebendes Agens als Ursache gesucht. Die von Klebs und H. Bircher in den Wässern von Kropfgegenden gefundenen Diatomeen, der *Navicula* und *Eucyonema*, wurden von Johannesen auch in den Kropfquellen Norwegens nachgewiesen. Die von letzterem als Erreger des Kropfes und Kretinismus beschuldigten Stäbchen, welche er als Spaltpilze ansah, wurden bisher nicht bestätigt, auch schlug das Tierexperiment fehl. Trotzdem bisher das Vorhandensein eines Kropferregers nicht bewiesen werden konnte, wird von den meisten Forschern angenommen, daß sowohl der Kropf als auch der Kretinismus als Infektionskrankheit anzusehen ist. Dieser unbekannt Mikroorganismus würde nur auf bestimmten geologischen Bodenformationen gedeihen, welche für ihn einen günstigen Nährboden abgeben (Ewald, Johannesen, E. Bircher).

Die Erkenntnis, daß der Kropf zwar ein häufiges, aber kein notwendiges Begleitsymptom des Kretinismus sei, die Ähnlichkeit mit gewissen Formen des Myxödems und die Folgeerscheinungen der totalen Schilddrüsenexstirpation, insbesondere aber die bekannten Tierexperimente v. Eiselsbergs zeitigten die Annahme, daß der Kretinismus eine Athyreose sei. Nicht der Kropf, sondern die durch denselben oder auch durch Verlust der Drüsentätigkeit entstandene Funktionslosigkeit der Thyreoidea sollte die Ursache des Kretinismus sein. In die Krankheitsgruppe, welche durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion charakterisiert wird, wurde gezählt die experimentelle Athyreose (Tierversuch), die operative Kachexia strumipriva, das kongenitale und infantile Myxödem (sporadischer Kretinismus), das Myxödem der Erwachsenen

und der endemische Kretinismus. Wie bereits erwähnt, bestehen jedoch erkennbare Unterschiede zwischen diesen Krankheiten, insbesondere aber zwischen diesen und dem endemischen Kretinismus. Die Exstirpation oder der Totalverlust der Schilddrüse zeitigt ein dem Kretinismus verschiedenes Krankheitsbild. Der Kretinismus kann deshalb keine einfache Athyreose sein. Der Nachweis funktionsfähiger Schilddrüsen in Fällen von Kretinismus, soweit ein solcher überhaupt aus der histologischen Untersuchung erschlossen werden kann, zerstört gleichfalls die Annahme einer fehlenden Schilddrüsenfunktion beim Kretinismus. Diejenigen Forscher, welche Reste anscheinend funktionsfähiger Drüsen fanden, versuchten verlegen darüber hinwegzukommen. Zur Erklärung dieses Befundes, sowie zuliebe der weniger ausgeprägten Typen des Kretinismus wurde der Hypothyreoidismus, die mangelhaft funktionierende Schilddrüse, angenommen. Der Kretinismus wurde zum Hypothyreoidismus geprägt. Die Verschiedenartigkeit des Stoffwechsels Kretiner im Vergleich zu demjenigen schilddrüsenloser Individuen und die ungleiche Reaktion gegen die Schilddrüsenfütterung spricht gegen die Annahme, daß jeder Kretinismus eine einfache Athyreose sei. Aber auch die Voraussetzung einer mangelhaft funktionierenden Schilddrüse vermag nicht völlig den Symptomenkomplex des Kretinismus zu erklären.

Die Untersuchungen von Dieterle¹³⁾ und E. Bircher⁵⁾ über die Wachstumshemmungen ergaben, daß keine Form von fötaler Skeletterkrankung auf eine Störung der Schilddrüsenfunktion zurückgeführt werden kann. Dieterle vermißte bei mikroskopischer Untersuchung des inneren Ohres bei einem Fall von Thyreoaplasie pathologische Veränderungen. Siebenmann⁴⁰⁾ konnte bei operativer Kachexia thyreo-privata gleichfalls keine Hörstörungen nachweisen. Die genannten Forscher leugnen daher einen Einfluß der Schilddrüse auf das innere Ohr und verwerfen die von Bloch⁷⁾ angenommene dysthyre Schwerhörigkeit, die auf kropfiger Degeneration oder Aplasie der Schilddrüse beruhen sollte. Die seltenen Sektionen myxödematöser Kinder ließen keine schweren Störungen des Gehirns erkennen und auch das Tierexperiment lieferte keine diesbezüglichen Beweise. Die Störung der cerebralen Funktionen beim Myxödem Erwachsener ist dagegen therapeutisch leicht ausgleichbar. Das Schicksal myxödematöser Kinder, welche mit Schilddrüse nicht behandelt wurden, ist bisher nicht festgestellt. Die Gehirnbefunde bei Kretinen wiesen dagegen schwere Schädigungen, ähnlich denjenigen wie bei Idioten, auf. Weder die Taubstummheit noch die psychische Schädigung ist somit mit Gewißheit auf den Verlust oder die mangelnde Schilddrüsenfunktion zurückzuführen. Ebenso wenig wie alle Symptome des M. Basedowii auf einen Hyperthyreoidismus bezogen werden können, ebensowenig lassen sich alle Erscheinungen des Kretinismus aus einer Athyreose resp. Hypothyreose erklären. Die von E. Bircher⁵⁾ auf Grund älterer Anschauungen wiederum angenommene Ansicht, daß der Kropf der erste Grad einer Degenerationserscheinung ist, dessen letzte Stufe der Kretinismus bildet, kann nicht festgehalten werden. Die Symptome des Kretinismus

sind dem Kropf resp. der mangelnden Funktion der Schilddrüse nicht subordiniert, sondern koordiniert. Ohne Zweifel ist der Kretinismus dem Hypothyreoidismus verwandt. Sein Vorkommen ist an bestimmte Gegenden gebunden, in welchen Kropf, Taubstummheit und Idiotie endemisch sind. Es liegt nahe, alle diese Erkrankungen auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen, bisher ist jedoch diese Ursache nicht sichergestellt. Ob die Annahme eines *Contagium vivum* als Ursache notwendig ist, bleibt dahingestellt. Die Degeneration der Bewohner endemisch durchseuchter Gegenden ist nicht zu leugnen.

Der heutige Stand unserer Kenntnisse verbietet eine schärfere Umgrenzung des Krankheitsbegriffes des Kretinismus ohne hypothetische Annahmen. Der Kretinismus ist nach meiner Meinung eine mit cerebralen Schädigungen gepaarte strumöse Entartung der Bewohner gewisser Territorien, deren Ursache bisher unbekannt ist.

Das Vorkommen von Kretinismus bei Tieren wurde vielfach behauptet, doch sind die meisten diesbezüglichen Angaben mit Vorsicht zu beurteilen. In Kropfterritorien beobachtete ich häufig kropfig entartete Schilddrüsen bei Hunden. Ich untersuchte weiterhin zwei, verhältnismäßig junge Hunde, welche das Bild ausgesprochener Stupidität darboten, einen schwerfälligen Gang aufwiesen, apathisch und schwerfällig waren und einen starken Kropf besaßen. Ihre Haut war eigentümlich dick, das Fell spärlich behaart. Der Gesamteindruck sprach trotzdem mehr für Myxödem als für Kretinismus. Pupovac, Cerletti und Perusini⁸⁾ berichteten neustens kurz über kretine Hunde. v. Wagner^{45, 46)} beobachtete aus den Endemiegegenden Steiermarks stammende Hunde, welche Symptome von Kretinismus darboten und auf Schilddrüsenbehandlung günstig reagierten. Die Haut dieser Tiere bot, wie bereits früher erwähnt, ein Bild, welches an Myxödem erinnert. Die Schilddrüsen waren makroskopisch und histologisch nicht verändert. Es läßt sich kaum sicherstellen, ob die Erkrankung dieser Hunde mit dem endemischen Kretinismus identisch ist. H. Dexler¹¹⁾ demonstrierte jüngst im Prager Verein deutscher Ärzte zwei kretinistische Hunde, welche gleichfalls aus Obersteiermark stammten. Dexler bezweifelt die Richtigkeit der Diagnose vieler bisher beschriebener Fälle von Kretinismus bei Tieren. Er fordert zur Sicherung der Diagnose die Abstammung des Tieres aus einem notorischen Kretinendistrikt, das Vorhandensein von typischen Wachstumsstörungen und von Veränderungen des psychischen Verhaltens. Kürze und Plumpeheit der Beine und des Rumpfes, mittelstarker Kropf, dicke, namentlich am Halse, mächtige myxödematöse Hautwülste, kegelförmiger, kurzer Schädel, auffallende Verlangsamung des Gesamtstoffwechsels und eine stark hervortretende Verlangsamung aller Assoziationen bei außerordentlicher Seichtheit der Empfindungen, träge oder ausbleibende Sinnesreaktionen zeichneten die Tiere aus. Bei einem Hunde war das bleibende Gebiß mit einer viermonatlichen Verspätung neben dem Milchgebiß erschienen, so daß ein doppeltes Gebiß vorhanden war. Die hohe, welpenhafte Stimme, die Körpergestalt, die ungeschickten, tölpelhaften Be-

wegungen und die trägen und mangelhaften Sinnesperzeptionen erweckten den Eindruck eines noch im Säuglingsalter stehenden Hundes.

Therapie. Angeregt durch die großen Erfolge der Schilddrüsen-therapie des Myxödems wurde diese Behandlung auch auf den Kretinismus ausgedehnt. Englische und amerikanische Ärzte erprobten diese Therapie zuerst beim sog. „sporadischen Kretinismus“. Ewald und Mendel beurteilten die Schilddrüsenfütterung beim endemischen Kretinismus sehr vorsichtig, während H. Bircher diese Behandlung völlig verurteilte. Régis und Gaide berichteten bereits 1895 über einzelne günstige Erfolge. 1898 und 1900 empfahl v. Wagner die Schilddrüsenbehandlung des endemischen Kretinismus. Ich hatte zu dieser Zeit Gelegenheit an einem relativ großen Material therapeutische Versuche auszuführen. Ich reichte Kretinen verschiedensten Alters langsam ansteigend 1 bis 3 Schilddrüsentabletten (Burroughs, Wellcome & Co.). In mehr als 20 Proz., und zwar zumeist bei Halbkretinen und älteren Kretinen, vermißte ich jede Beeinflussung. In den übrigen Fällen war das Resultat kein günstiges. Vom Beginn der Behandlung an änderte sich das Befinden der Kranken zunehmend in ungünstiger Weise. Mattigkeit, Zittern der Hände, Muskelschwäche stellte sich ein. Die Körpergewichtsabnahme war zumeist groß und mit sichtbarer Abmagerung, trotz reichlicher Kost verbunden. Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen wurden vielfach beobachtet. Leichte Temperatursteigerungen, erhöhte Puls- und Atemfrequenz, profuse Schweißausbrüche waren zu verzeichnen. Die geistige Apathie der Kranken nahm zu, sie wurden mürrisch, unwillig, niedergeschlagen und klagten über Kopfschmerzen. Aufregungszustände, epileptische Krämpfe und choreatische Zuckungen häuften sich. Gehfähige Kretins wurden bettlägerig und drei kretine Kinder starben ohne erkennbare Ursache. Ich mußte deshalb diese Therapie nach nur sechswöchentlicher Dauer sistieren. Kretine, welchen ich aus anderen Versuchsgründen eine höhere Anzahl von Schilddrüsentabletten reichte, boten einen erbarmungswürdigen Eindruck. Ein wesentliches Längenwachstum konnte ich nicht nachweisen. Eine spätere Untersuchung, etwa 3 Jahre nach der geschilderten Therapie, ergab gleichfalls keine wesentliche über die Norm gehende Längenzunahme.

v. Wagner konnte indessen über bessere Erfolge berichten. Eine ausgesprochene Steigerung des Längenwachstums war bereits nach kurzer Zeit (3 Monaten) bei den Kretinen nachweisbar. Die Wachstumszunahme war gegen die Norm in einzelnen Fällen über das Doppelte und Dreifache gesteigert. Die Kretinen verloren ihre Apathie, sie wurden regsam und lebhaft, zeigten Interessen für die Außenwelt und wurden gesprächig, soweit sie überhaupt sprechfähig wären. Die anfänglich eintretende Abmagerung wird bei entsprechender Diät nicht beunruhigend, um so mehr als der Appetit zunimmt. Die Schwellung der Weichteile schwindet, ebenso wie der Kropf. Offen gebliebene Fontanellen schlossen sich, zurückgebliebene Zahnentwicklung wurde rasch nachgeholt, Makroglossie verschwand, die Haut wurde geschmeidig, die Schweißsekretion

stellte sich ein und Ekzeme heilten. Der Stuhlgang wurde regelmäßig, Diarrhoen und Erbrechen nur selten beobachtet. Des öfteren während der Schilddrüsenfütterung vorkommendes nächtliches Bettnässen wäre auf eine Steigerung der Harnsekretion zu beziehen. Besserung des geistigen Zustandes, sowie des Gehör- und Sprachvermögens wurde nachweislich. Nach längerer Behandlung ($2\frac{1}{2}$ —3 Jahre) verschwinden selbst die Verbildungen des knöchernen Skelettes, speziell diejenigen, welche die charakteristische Kretinenpsychiognomie bedingen, so „daß niemand mehr imstande wäre, durch den bloßen Anblick des so Behandelten die Diagnose des Kretinismus zu stellen“. Allerdings fiel es v. Wagner auf, „daß die Behandlungserfolge nicht an allen Orten gleich günstig waren, trotzdem die Behandlungsmethode überall dieselbe war“. Ob dieser Unterschied darauf zurückzuführen ist, daß das krankmachende Agens an diesen Orten besonders intensiv wirksam ist, läßt er dahingestellt. Er hält es für möglich, daß mit größeren Dosen (als höchstens 2 Tabletten) bessere Erfolge zu erzielen wären, fürchtet aber, seine Versuche dadurch zu diskreditieren, wenn die nicht unter seiner steten Aufsicht stehenden Kretins vielleicht durch zu große und möglicherweise schädliche Dosen üblen Zufällen ausgesetzt würden.

Als Ursache für die entgegengesetzten Erfolge in meinen Versuchen und seinen eigenen nahm v. Wagner die verschiedene Dosierung an. Er gab nur eine Tablette täglich und nur ausnahmsweise und vorübergehend $1\frac{1}{2}$ bis 2 Tabletten, doch wurde diese Therapie durch lange Zeit festgehalten. Er nahm sich vor, die Behandlung durch 5 Jahre fortzusetzen. In einem späteren Berichte teilt v. Wagner⁴⁸) neuerdings Erfolge seiner Therapie mit. In einzelnen Fällen wurde die Schilddrüsenbehandlung auf 6 Jahre ausgedehnt. Bedauerlicherweise werden nur die Erfolge einzelner, besonders günstig beeinflusster Fälle beschrieben, das Resultat der gesamten Behandlung aber nicht mitgeteilt. Bemerkenswert ist die Angabe, daß zuweilen, auch nach kurzer, kaum einjähriger und unregelmäßiger Behandlung bleibende Besserung erzielt wurde. Dagegen finden sich auch Kretine früher Jugend (10 Monate), welche trotz dreimonatlicher Therapie keine bemerkenswerten Besserungen aufwiesen, so daß die Behandlung sistiert wurde. Zwei dieser Kretinen starben kurz nachher. v. Wagner glaubt, daß ein noch früherer Beginn der Behandlung (als vor 10 Monaten) vielleicht bessere Resultate zeitigen würde und führt diesbezüglich die günstigen Erfolge bei einem sechs Wochen alten Kinde, dem Geschwister der früher erwähnten wenig beeinflussten und verstorbenen Kretinen, an. In seinem jüngsten Berichte gibt v. Wagner bereits zu, daß einzelne Fälle von Kretinismus wenig oder kaum durch die Schilddrüsentherapie beeinflusst werden. Er beschuldigt diesbezüglich auch das verabfolgte Präparat und meint, daß dasselbe nicht immer völlig wirksam gewesen sein mochte, da vielleicht auch das Material von kropfigen Schafschilddrüsen zu Tabletten verarbeitet wurde. Er empfiehlt deshalb, daß Schafschilddrüsen, von denen der einzelne Lappen mehr als 3—4 g wiegt, nicht zur Tablettenerzeugung verwendet werden soll.

In allerdings nicht sehr zahlreichen Fällen versuchte ich bei Kretins auch kleine Gaben des Schilddrüsenpräparats durch fast ein Jahr, ohne einen wesentlichen Erfolg wahrnehmen zu können. Die Erfolge der Schilddrüsentherapie anderer Autoren ergeben gleichfalls keine übereinstimmenden Resultate. Bayon empfiehlt diese Therapie, verweist jedoch auf die häufig zu beobachtenden Nebenwirkungen und auf die ungleiche Verträglichkeit verschiedener Individuen in bezug auf die Thyreoideapräparate. Er rät vorsichtige Dosierung (1—4 Tabletten täglich, sehr langsam ansteigend) unter gleichzeitiger Darreichung kleiner Gaben von Arsenik. Weygandt berichtete über drei erfolgreich behandelte Fälle. Jeandelize empfiehlt zwar die Schilddrüsenpräparate, glaubt aber nicht an einen wesentlichen Erfolg beim Kretinismus. Magnus-Levy behandelte neun Kretins des obersten Münstertales mit ähnlichem guten Erfolg, wie v. Wagner. Leichte Störungen (Mattigkeit, Inappetenz und Körpergewichtsabnahme bis 7 kg) wurden während der Behandlungszeit wahrgenommen. Ein vollständiger Ausgleich aller Störungen nach langjährigem Bestehen des Kretinismus wird nicht für möglich gehalten, ebensowenig aber, daß aus Kretins, außer bei sehr frühzeitiger Behandlung, normale und rüstige Menschen werden. Lombroso erzielte bei älteren Kretinen des Aostatales mit Schilddrüsenbehandlung nur Mißerfolge. v. Eysselt¹⁵⁾ führte bei 46 Kretinen des Littauer Amtsbezirkes in Mähren durch Schilddrüsenbehandlung beachtenswerte Erfolge herbei, welche jenen v. Wagners entsprechen. Bei zwei geschlechtlich äußerst zurückgebliebenen weiblichen Kretinen im Alter von 18 und 24 Jahren wurde nach einjähriger Behandlung ein deutlicher Fortgang der geschlechtlichen Entwicklung konstatiert. Es trat Haarwuchs an den Genitalien auf, die Brüste entwickelten sich und Menses stellten sich ein. In wenigen Fällen wurde vorübergehendes Erbrechen und Diarrhoe und mäßiges Zittern beobachtet. In schweren Fällen wurden, insbesondere bei Taubstummheit, nur sehr geringe Erfolge erzielt. Die Therapie wurde in dieser Gegend Mährens, wie ich hörte, wieder eingestellt. E. Bircher⁵⁾ verhält sich gegen die genannte Therapie völlig ablehnend und beobachtete bei einem 10jährigen Vollkretin trotz halbjähriger Schilddrüsenbehandlung gar keine Änderung.

Dem Vorschlage v. Wagners folgend, veranlaßte die österreichische Regierung den Versuch einer Schilddrüsenbehandlung aller Kretinen in einigen durchseuchten Bezirken der Steiermark im großen Maßstab. (Frühjahr 1907.) Die Kretinen wurden, soweit dies möglich war, von Amtsärzten ermittelt und untersucht. Ich konnte mich in einigen Fällen überzeugen, daß die Diagnose keine sehr strenge war. Die Kretinen blieben in ihrer Familie, welche Schilddrüsentabletten mit den notwendigen Weisungen über die Darreichung erhielt. Eine Veröffentlichung über die Resultate dieser Versuche ist bisher nicht erfolgt. Einer mündlichen Mitteilung entsprechend waren die Erfolge in einem Teil der Fälle befriedigend. In einem andern Teil der Fälle scheiterte die Therapie an dem Widerstande oder der Indolenz der Angehörigen der Kretinen, wieder in anderen Fällen stellten sich trotz geringer Dosen

üble Nebenwirkungen ein, so daß die Behandlung eingestellt werden mußte. In einem Restteil der Fälle trat keine Veränderung ein. Vorwiegend war ein gesteigertes Längenwachstum zu beobachten, auch die Schwerhörigkeit soll in einem Teil der Fälle gebessert worden sein. Taubstummheit und die psychischen Veränderungen erfuhren keine Beeinflussung. Die besten Erfolge wurden bei jugendlichen Kretinoiden verzeichnet. Die Behandlung wird in einem Teil der Fälle noch fortgesetzt.

Wie aus den vorangeführten Angaben ersichtlich, ist der Erfolg der Schilddrüsenbehandlung des Kretinismus bisher kein einheitlich anerkannter. Sichergestellt ist die ungleiche Reaktion der Kretinen gegen Thyreoideapräparate. Der Schwellenwert der Kretins gegen diese Präparate ist auffallend niedrig. Bemerkenswert ist diesbezüglich die Angabe Dieterles⁴³), daß die Organtherapie bei kongenitalem Myxödem bei weitem nicht so glänzend ist, als bei infantilem Myxödem. Trotzdem, daß ich und auch andere nur negative Erfolge erzielten, muß ich doch auf Grund der bisherigen Veröffentlichungen anerkennen, daß eine größere Zahl jugendlicher Kretinen unter Schilddrüsenbehandlung günstig beeinflußt werden kann. Das Längenwachstum wird, ähnlich wie bei anderen Formen des Zwergwuchses, gesteigert, ein vorhandener Kropf kann kleiner werden. Auch wird durch die eintretende Abmagerung der kretinöse Habitus scheinbar gebessert. Der Einfluß der Schilddrüsenpräparate auf die Taubstummheit und die psychischen Veränderungen ist jedenfalls kein nennenswerter. Alexander¹¹) und mit ihm v. Wagner⁴⁸) nehmen allerdings an, daß die von ihnen beschriebenen myxödematösen Veränderungen des Gehörgangs unter Schilddrüsendarreichung schwinden und dadurch die Gehörstörung günstig beeinflußt werden kann. Die Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung der Labyrinthveränderungen wird gleichfalls angenommen, doch wird zugegeben, daß die zelligen Veränderungen am Gehörorgan und die ostitischen Knochenherde einer therapeutischen Einwirkung unzugänglich sind. Besserung der Schwerhörigkeit, aber nicht der Taubheit Kretiner würde sonach nach Alexander möglich sein.

Die therapeutischen Erfolge der Schilddrüsenbehandlung betreffen somit Besserungen, aber keine Heilung. Der Kretine wird vielleicht größer, er hört etwas besser, er bleibt aber trotzdem ein Kretin und wird kaum ein brauchbares Glied der Menschheit. Das einzelne Individuum kann beeinflußt werden, niemals erfährt aber auf diesem Wege der Kretinismus eine Einschränkung. Die Schilddrüsentherapie, in der von v. Wagner angegebenen Art mit kleinen Dosen, ist jedenfalls auch weiterhin noch zu erproben. Mit Rücksicht auf eine genaue Beobachtung und auf die mehrfach berichteten üblen Znfälle ist jedoch die Therapie in Heilanstalten durchzuführen. Die Behandlung wäre im frühesten Alter einzuleiten, leider ist, wie bereits erwähnt, die Diagnose zu dieser Zeit vielfach kaum möglich. Die Therapie auf alle Kinder eines durchsuchten Gebietes auszudehnen, würde größten Schwierigkeiten begegnen und ist keinesfalls gleichgültig.

An Versuchen, die anscheinend fehlende Schilddrüsenfunktion durch Implantation gesunder Drüsen zu ersetzen, fehlte es nicht. Beachtenswert erscheint ein von E. Payr³²⁾ ausführlich mitgeteilter Fall von kongenitalem Myxödem, welcher durch Implantation eines Teiles der mütterlichen Schilddrüse in die Milz wesentlich gebessert wurde. Der anfänglich so günstige Erfolg hielt jedoch nicht an und blieb weit hinter den Hoffnungen zurück. Eine allgemeine Anwendung dürfte keiner chirurgischen Methode beschieden sein.

Die übrigen Ratschläge zur Bekämpfung des endemischen Kretinismus beziehen sich auf allgemeine hygienische Maßregeln und Hebung der sozialen Zustände. E. Bircher⁵⁾ meint, daß die Sanierung der Trinkwasserverhältnisse in einigen Dezennien die Endemie, wenn auch nicht zum Schwinden bringen, so doch erheblich eindämmen kann. Nach wie vor glaube ich, daß die Erschließung des Verkehrs, das Entstehen von industriellen Unternehmungen in den endemischen Bezirken den Kretinismus wesentlich einschränken kann. Natürliche Folgen der erwähnten Faktoren sind eben auch die Besserung hygienischer und sozialer Verhältnisse und schließlich die Durchflutung der durchseuchten Gegend mit gesünderem Menschenmateriale. Alle schwerer Degenerierten sind fast stets fortpflanzungsunfähig, die Zeichen leichter Degeneration verschwinden aber im Strome frischen Blutes der Eingewanderten.

II.

Literatur.

1. Bagolau, *Sopra un caso di idiozia mongoloide*. Morgagni. 1907, Juni.
2. Berkhan, *Über den angeborenen und früh erworbenen Schwachsinn*. 2. Aufl. Braunschweig 1904.
3. Bernheim, *Demonstration von Knochenpräparaten von Mongolismus*. 79. Versammlung der Naturforscher und Ärzte, Dresden 1907. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 1359.
4. Bourneville, *L'idiotie mongolienne*. *Traité de médecine de Brouardel et Gilbert*. S. 58.
5. — *De l'idiotie mongolienne*. *Progrès méd.* 1903. S. 120 u. 138; *Arch. de Neurol.* 16. 1903. S. 252.
6. — *Idiotie du type mongolien*. *Compt. rend. de Bicêtre pour* 1901. S. 137; 1902. S. 3.
7. — et Maugeret, *Recherches cliniques et thérapeutiques sur l'épilepsie, l'hystérie et l'idiotie*. Paris 1904. *Nanisme mongolien*. S. 149.
8. — et M. Royer, *Imbecillité prononcée congénitale, type mongolien*. *Compt. rend. de Bicêtre pour* 1902. S. 24. *Arch. de Neurol.* 22. 1906. S. 425.
9. Bufe, *Zeitschr. f. ärztl. Praxis* 1908.
10. Buschan, G., *Mongolismus*. In *Eulenburgs Enzyklopäd. Jahrb.* 15. 1908. S. 314.
11. Chartier, M., *Mongolisme avec malformation cardiaque rare*. *Arch. de méd. des enf.* 1906. S. 99.
12. Comby, J., *Le mongolisme infantile*. *Arch. de méd. des enf.* 9. 1906. S. 193.
13. — *Cas de mongolisme*. *Bull. soc. des hôpitaux* 1905, 14. dec.; 1906, 16. fevr.
14. — *Nouveaux cas de mongolisme infantile*. *Arch. de méd. des enf.* 10. 1907. S. 1.
15. Degenkolb, *Friedreichs Ataxie und mongoloide Idiotie*. *Neurol. Zentralbl.* 1906. S. 963.

16. Epstein, A., Über den blauen Kreuzfleck und andere mongoloide Erscheinungen bei europäischen Kindern. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **63.** 1906. S. 60.
17. Fennell, C. H., Mongolian imbecillity. *Journ. of ment. science.* **50.** 1904. S. 32.
18. Ferrannini, Über von der Schilddrüse unabhängigen Infantilismus. *Arch. f. Psych.* **38.** 1903. S. 1.
19. — Infantilismo. *Rif. med.* 1903. S. 24.
20. Friedjung, J., Demonstration eines Mädchens mit mongoloider Idiotie. *Wiener klin. Wochenschr.* 1907. S. 750.
21. Fromm, E., Sektionsbefund bei einem Fall von Mongolismus. *Monatshefte f. Kinderheilk.* **4.** 1905. Heft 5.
22. — Demonstration eines typischen Falles von Mongolismus. *Münchener med. Wochenschr.* 1906. S. 144.
23. Garrod, A. E., Case illustrating the association of congenital heart disease with the mongolian type of idiocy. *Transact. clin. soc.* **31.** 1898. S. 316.
24. Hall Winston, A case of mongolisme. *Pediatrics.* **11.** 1901. S. 12.
25. Hjorth, B., Mongolidiotiens Ätiologie. *Nyt. Tidskr. f. Abnormo.* **8.** 1906. S. 265.
26. Hochsinger, Mongoloide Idiotie mit Rachitis und Tetanussymptomen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1904. S. 1366.
27. Ireland, The mental affections of children, idiocy, imbecillity and insanity. London 1898.
28. Jones, Rob, Über den Mund bei Imbecillen von mongolischem Typus. *Journ. of ment. science.* 1890, apr. Ref. Dornblüth, *Zentralbl. f. Neurol.* 1890. S. 697.
29. Kassowitz, M., Infantiles Myxödem, Mongolismus und Mikromelie. Wien 1902. *Wiener med. Wochenschr.* 1902. Nr. 22.
30. Kellner, Demonstration von Fällen mit Mongolentypus. *Münchener med. Wochenschr.* 1906. S. 479.
31. Koplick, Sporadic cretinism and its distinction from forms of idiocy and other disease. *New York Med. Journ.* **66.** 1897. S. 309.
32. Kovalevsky, P., Type mongol de l'idiotie. *Annal. méd. psychol.* 1906, Nov./Dez.
33. Kral, H., Ein Fall von Idiotie mit mongoloidem Typus und Schilddrüsenmangel. *Prager med. Wochenschr.* **24.** 1899. S. 415.
34. Langdon-Down, Clinical lectures and reports of the London Hospital. **3.** 1866.
35. Lange, P., Beitrag zur pathologischen Anatomie des Mongolismus. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* **5.** 1906. S. 233.
36. Lewkowicz, Über Mongolismus. *Przegląd lekarski* 1907. Nr. 29.
37. Ley, Sur le diagnostic du myxoedème franç. *Journ. de Neurol.* **11.** 1906. S. 93.
38. Muir, J., *Arch. of Pediatrics* 1903, mars.
39. Neumann, H., Über den mongoloïden Typus der Idiotie. *Berliner klin. Wochenschr.* **30.** 1899. S. 210.
40. Neurath, R., Demonstration eines Kindes mit Mongolismus und Myxödemsymptomen. *Wiener klin. Wochenschr.* 1907. S. 516.
41. Noica, Ein Fall von mongolischem Idiotismus (rumän.). *Spitalul* 1904. S. 1366.
42. Oberthuer, Examen histologique de trois cerveaux d'idiotie du type mongolien. In Bourneville et Meugeret, *Recherches* l. c.
43. Philippe et Oberthuer, Etude histologique de deux cas d'idiotie type „Mongolien“. *Compt. rend. de Bicêtre pour* 1901. S. 148; 1902. S. 19.
44. Sante de Sanctis, Gli infantilismi Reggio nell' Emilia. Ferraboschi 1905.
45. — Über Mongolismus. *Münchener med. Wochenschr.* 1907. S. 1805.
46. Schüller, A., Über Infantilismus. *Wiener med. Wochenschr.* **57.** 1907. S. 13.
47. Shuttleworth, Les enfants anormaux. *Transact. of the internation. med. congr.* **3.** 1881. S. 609.
48. — On mental deficiency in children. *Brit. Journ. of children dis.* 1904, march.
49. Siegert, F., Zur Diagnose des Mongolismus und des infantilen Myxödems. *Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med.* 1906. S. 675.

50. — Die Frühdiagnose des Mongolismus und des Myxödems. *Münchner med. Wochenschr.* 1906. S. 1038.
51. Sill, A case of mongolian idiocy. *Med. record.* 70. 1906. S. 676.
52. Sutherland, Mongolian imbecillity in infants. *Practitioner* 1899, dec.
53. — The differential diagnostic of mongolism and cretinism in infancy. *Lancet* 1900. I. S. 23.
54. Thomson, On the diagnosis and prognosis of certain forms of imbecillity. *Scottish Med. and Surg. Journ.* 1898.
55. Telford-Smith, Discussion on sporadic cretinism in this country and its treatment. *Brit. Med. Journ.* 1896. S. 616.
56. Tollemer, Hypothyroide in dystrophic. ovarienne. *Med. pract.* 13. 1905. S. 7.
57. Vogt, H., Über den mongoloiden Typus der Idiotie. *Klinik f. psych. u. nerv. Krankheiten* 1906. I. S. 347; *Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych.* 29. 1906. S. 530.
58. — Über den Mongoloidentypus der Idioten. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* 63. 1906. S. 592.
59. — Infantilismus. In *Eulenburgs enzyklopäd. Jahrb. f. d. ges. Heilk.* 16. 1909. S. 319.
60. Weygandt, Über Mongolismus. *Münchner med. Wochenschr.* 1905. S. 1513.
61. — Beiträge zur Lehre vom Mongolismus. *Münchner med. Wochenschr.* 1908. S. 1455.
62. Wilmarth, Report on the examination of one hundred brains of feeble-minded children. *Alienist and Neurol.* 1890.

Durch einige charakteristische Symptome, insbesondere durch die Eigenart der Physiognomie, scheidet aus der großen Gruppe der Idiotie das Krankheitsbild des Mongolismus. Mit dem Kretinismus und dem infantilen Myxödem hat es nur geringe Ähnlichkeit und ist demselben auch nicht näher verwandt. Der Krankheitsname verweist auf die Ähnlichkeit der Gesichtsbildung dieser Kranken mit derjenigen der mongolischen Rasse. Die Zahl der bisher beschriebenen Krankheitsfälle ist keine geringe. Das Material einiger Autoren beläuft sich auf 30 bis 90 Fälle. Trotzdem ist wenig mehr als der charakteristische Habitus bekannt und die zumeist hypothetischen Ansichten über diese Krankheit divergieren ungemein. Es mangelt an genauen anatomischen Untersuchungen, welche Aufschluß über das Wesen der Krankheit und ihre Ursache geben könnten. Aus diesem Grunde ist es derzeit kaum möglich, mehr als ein Referat über den Stand unserer geringen Kenntnisse dieser Krankheit zu geben.

Bereits im Jahre 1866 lieferten Langdon-Down³⁴⁾ die erste Schilderung dieser Krankheit (Idiotie mit Mongolen- oder Kalmückentypus), sie erweckte jedoch nur geringe Beachtung. Unter den Fällen von Idiotie und Kretinismus älterer Autoren finden sich Andeutungen, daß einige dieser Fälle dem Mongolismus angehörten. Auch Virchow beschreibt unter seinen Kretinen einen Fall mit schief geschlitzten Augenlidern. Erst zu Ende der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts erwachte das Interesse für diese Krankheit und zwar zuerst von englischen und amerikanischen Autoren, welchen bald französische, endlich auch deutsche folgten. T. Smith⁵⁵⁾, Garrod²³⁾, Sutherland⁵²⁾ unter den Engländern, Bourneville⁴⁾ unter den Franzosen, Bagolau¹⁾ und de Sanctis⁴⁴⁾ unter den Italienern, und Neumann³⁹⁾, Vogt⁵⁷⁾ und

Kassowitz²⁹⁾, unter den Deutschen lenkten das Interesse weiterer Kreise auf diesen Typus der Idiotie. Mongolian idiocy, mongoloider Infantilismus sind die Namen, welche anfangs diesem Krankheitstypus beigelegt wurden. Erst allmählich erfolgte die Scheidung von dem Sammelbegriff der Idiotie unter der Bezeichnung: Mongolismus.

Symptomatologie. Der Mongolismus charakterisiert sich bereits durch den Anblick. Die eigentümliche Gesichtsbildung und die Idiotie sind seine hervorstechendsten Merkmale. Das Gesicht erscheint auffallend flach. Es besteht: „eine Neigung, am knöchernen Gesichtsteile alles nach einer Ebene hineinzudrängen,“ wie Vogt⁵⁷⁾ beschreibt. Die Stirne ist schmal und flach, die Stirnhaut stark gerunzelt, die Stirnhöcker fehlen. Die Augen liegen weit auseinander, die Bulbi sind in das Niveau der Glabella vorgerückt. Die Lidspalten verlaufen schief nach innen und unten, sind klein und werden nach innen von einer halbmondförmigen Hautfalte (Epicanthus) begrenzt, welche die Caruncula lacrymalis überkleidet und zuweilen sogar die Lidspalte teilweise verdeckt. Die Nase ist klein und sitzt knopfförmig auf der platten, verbreiterten und eingesunkenen Basis. Die Nasenlöcher sehen nach vorn und oben. Die Jochbögen springen vor, dagegen ist die Schläfengegend tief eingesunken. Der Mund ist meist klein, öffnet sich aber beim Weinen und Lachen in auffallender Breite. Er ist meist leicht geöffnet und läßt die Zunge sehen, welche öfter sogar zwischen den Lippen vorgestreckt wird. Diese wird bald als vergrößert, plump und verdickt, bald wieder als normal groß beschrieben. Das Vorstrecken der Zunge hängt nach Kassowitz²⁹⁾ weniger von der Vergrößerung als von der Imbecillität der Kinder ab. Häufig verschwindet dieses Symptom mit den Jahren, doch bleibt der Mund auch weiterhin geöffnet. Die Zunge ist von tiefen Rissen durchfurcht (Lingua geographica), die Papillae circumvallatae geschwellt. Viele Autoren leugnen dieses von Fennell¹⁷⁾ als charakteristisch beschriebene Aussehen und weisen auf eine kleine gerötete Zunge hin. Der Unterkiefer springt häufig vor, so daß auch die Unterlippe die Oberlippe überragt. An dem Gebiß finden sich zahlreiche Abnormitäten. Der Durchbruch der Milchzähne ist verzögert, selbst bei 21 monatlichen mongoloiden Kindern waren noch die Kiefer völlig zahnlos. Die Reihenfolge des Zahndurchbruches ist regellos. Das bleibende Gebiß ist nicht verzögert und weist Unregelmäßigkeiten der Stellung auf. Die Zähne werden rasch cariös. Vogt⁵⁷⁾ hält das Degenerationsgebiß mit dem Charakter der Entwicklungshemmung als symptomatisch für den Mongolismus. Der Gaumen ist schmal, hoch, mit steil abfallenden Seiten. Kassowitz²⁹⁾ fand oftmals eine scharf abgesetzte mediane Rinne in der Gaumenwölbung, welche durch dunklere Färbung der Schleimhaut eine Gaumenspalte vortäuschte. Eine median verlaufende Kante (Torus palati) war gleichfalls häufiger vorhanden. In einem Falle bestand eine Gaumenspalte. Adenoide Wucherungen, Hypertrophien der Tonsillen und der Rachenmandel sind nicht selten. Die Ohrmuscheln sind klein und weisen ausgeprägte Degenerationsmerkmale auf. Sie sind ungleich in der Größe und Form, der obere

Rand häufig umgeknickt. Das Läppchen ist verkümmert, oft angewachsen.

Die Gesichtsfarbe ist gelblich, dunkelbrünett, graubräunlich bis schwärzlich. Die Wangen zeichnen sich zumeist durch eine scharf abgesetzte, fleckige Rötung aus. Auch am Kinn findet sich zuweilen ein roter Fleck. Das Aussehen des Gesichtes erhält dadurch den Eindruck des Geschminkten, Clownartigen (Kassowitz²⁹). Seltener sind die Wangen bleich oder auch cyanotisch. Das Vorkommen eines squamösen Ekzems auf den Wangen wird gleichfalls beschrieben. Die Lidränder sind häufig entzündet. Die Physiognomie der Mongoloiden ist im ersten Lebensjahr ausdruckslos, blöde, infolge der Runzelung greisenhaft. In den späteren Jahren ist der Gesichtsausdruck heiter, lebhaft, geradezu grimassierend. Die fleckige Rötung, ein lebhaftes Mienenspiel verursacht nach Kassowitz²⁹) vielfach einen heiteren oder komischen Charakter. Die beschriebene Gesichtsbildung ist so charakteristisch, daß die Diagnose durch den Anblick allein gestellt werden kann. Die Ähnlichkeit aller Mongoloiden ist dementsprechend eine außerordentliche, so daß man sie für Geschwister ansprechen könnte.

Der Schädel ist klein, brachycephal, zuweilen asymmetrisch. Fennell¹⁷) und Vogt⁵⁷) sind eingehende Schädelmessungen zu danken. Der Horizontalumfang ist gering, ebenso die Höhe. Das Schädelvolum ist auffallend klein. Die Schädelnähte schließen sich spät. Kassowitz²⁹) fand bis zum dritten Lebensjahr persistente Stirnfontanellen und bei einjährigen mongoloiden Kindern auch offene hintere und Seitenfontanellen, klaffende Nähte und häufig Knochendefekte an der Sagittal- und Occipitalnaht. Diese membranösen Lücken in der Kontinuität der Seitenwandbeine unterscheiden sich von rachitischen dadurch, daß sie keine knöcherne Struktur enthalten und scharf von harten Knochenrändern begrenzt sind. Nach dem ersten Lebensjahr schließen sich diese Lücken durch allmähliches Ausfüllen mit Knochenmasse, auch die klaffenden Nähte verschwinden während dieser Zeit. Die große Fontanelle schließt sich erst am Schlusse des dritten Lebensjahres. In einigen Fällen beobachtete Kassowitz²⁹) deutliche Zeichen von Kraniotabes mit nervösen Folgeerscheinungen.

Das Längenwachstum ist bei Mongoloiden keineswegs auffallend herabgesetzt. Viele dieser Kranken sind zwar klein, doch ist die Differenz gegen die Norm keine bedeutende. In einem großen Teil der Fälle ist die Körperlänge normal oder sogar das Durchschnittsmaß überschreitend (Vogt⁵⁷), Siegert⁴⁹), Kassowitz²⁹). Die Gestalt ist größtenteils ebenmäßig, seltener gedrungen, untersetzt, zur Körperfülle neigend. Das Körpergewicht liegt zumeist unter dem Durchschnitt, zuweilen erreicht es auch relativ große Werte (Siegert⁴⁹). Die Extremitätenknochen sind schlank, die Hände und Füße aber kurz, wegen der relativen Kürze der Mittelhand und Mittelfußknochen (Degenkolb¹⁵). Die zweite Zehe ist zuweilen etwas verlängert. Der kleine Finger weist häufig eine Krümmung nach außen auf, doch ist dieses Verhalten nach Fennell¹⁷) für Mongolismus nicht charakteristisch, sondern findet sich,

wenn auch nicht so häufig, bei allen Formen des Idiotismus wieder. Die Gliedmaßen fühlen sich kühl an und sind cyanotisch.

Die bioskopischen Untersuchungen des Skelettes ergaben keine völlig übereinstimmenden Resultate. Die Knochen sind meist dicker und plumper als in der Norm (Vogt⁵⁷). Kassowitz²⁹) fand ein vollkommen normales Verhalten im Auftreten der Knochenkerne bei Mongoloiden, während Vogt⁵⁷) neben einer normalzeitigen auch eine verzögerte Ossifikation, hauptsächlich der Karpalkerne, nachwies. Siegert⁴⁹) beobachtete sogar neben einer verzögerten Verknöcherung eine Beschleunigung derselben und glaubt, daß dieses Verhalten ein unbedingt zuverlässiges differentialdiagnostisches Moment abgibt, welches die Diagnose Myxödem ausschließt. Eine Verbreiterung der Knorpel in der Epiphyse und eine größere Entfernung der artikulierenden Flächen in den Gelenken beobachtete Vogt⁵⁷). Im Gegensatz zu Myxödem soll nach Siegert⁴⁹) hochgradige Rachitis bei Mongolismus vorkommen können. Epstein¹⁶) sah dagegen niemals rachitische Veränderungen.

Hochgradige Schlaffheit der Gelenke wird als charakteristische Eigenschaft des Mongolismus beschrieben. Besonders die Hand- und Fingergelenke sind hierdurch ausgezeichnet. Der Rücken der Hand und der Finger kann ohne Beschwerde oder Schmerz mit der Rückenfläche des Vorderarms oder der Fußrücken mit der Vorderfläche des Unterschenkels in Berührung gebracht werden. Ebenso sind die Hüftgelenke schlaff, so daß Kinder mit den Zehen die Stirne berühren können. Kassowitz²⁹) wies im Gegensatz zu Fennel¹⁷) nach, daß diese Schlaffheit der Gelenke auch über das erste Lebensjahr andauert und auch bei älteren Mongoloiden noch besteht. Die Ursache der Gelenkschlaffheit ist nicht im Bandapparat zu suchen, sondern wahrscheinlich im Knorpel, und zwar wie Kassowitz²⁹) nachwies, in der verbreiterten Proliferationszone desselben, infolge Überwucherns der zelligen Gebilde über die resistenteren Grundsubstanz, wodurch diese ihre normale Starrheit verliert.

Am Halse ist eine Schilddrüse nicht zu tasten (Kassowitz²⁹), Tollemer⁵⁶). Ein kropfige Entartung derselben wurde bisher nicht beschrieben. Das Hinterhaupt fällt steil ab, so daß der Nacken meist parallel mit der Ebene des Gesichtes verläuft. Der Thorax ist kräftig gebaut, in anderen Fällen aber flach. Kassowitz²⁹) fand viele Difformitäten im Bau des Brustkorbs, und zwar Pectus carinatum, zuweilen sogar nur einseitig, in einem Fall eine sogenannte Trichterbrust. Als Ursache dieser Veränderungen nahm er eine Nachgiebigkeit der knorpeligen Rippe an, infolge krankhafter Beschaffenheit des Knorpels. Das Abdomen ist meist meteoristisch aufgetrieben. Unter 53 Fällen konstatierte Kassowitz²⁹) 44 mal das Vorhandensein einer Nabelhernie, außerdem noch dreimal eine Hernie in der Linea alba unter dem Nabel. Mißbildungen sind sehr häufig, außer den früher erwähnten finden sich noch Hasenscharten, Syndaktylie, Klumpfuß, Atresia ani usw.

Der Genitalapparat wies in etwa der Hälfte der männlichen Mongoloiden des Beobachtungsmaterials von Kassowitz²⁹) eine auffallende

Kleinheit des Penis und Scrotums auf. Der Penis war appendixähnlich. Die schwächige Pars pendula besteht nur aus der Vorhaut und die verkleinerte Glans ist mit den wenig entwickelten Corpora cavernosa tief im Fettgewebe des Schamberges vergraben. Die Hoden sind meist sehr klein, der Descensus ist oft nicht beendet. Degenkolb¹⁵⁾ hält die Hypoplasie der Keimdrüsen für charakteristisch für den Mongolismus. Über die weiblichen Genitalien liegen bisher keine Beobachtungen vor. Menses treten öfter verspätet, sonst aber regelmäßig auf. Die Mammæ sind gering entwickelt. Fraser und Mitschell haben in Schottland ältere mongoloide Weiber stets kinderlos gefunden.

Die Haut, von gelblicher Farbe, wird bald als glatt, bald wieder als rauh, faltig, abschilfernd, von fast ichthyotischer Beschaffenheit beschrieben. Das Unterhautzellgewebe besteht aus reichlichem Fettgewebe, so daß sich die Haut weich, fast schwammig anfühlt. Eine myxödemähnliche Beschaffenheit fehlt fast stets, daher auch die sogenannte pseudolipomatösen Anschwellungen des Myxödems. Die Schweißsekretion ist normal, ebenso die elektrische Erregbarkeit der Haut. Die Behaarung des Schädels bietet keine pathologischen Veränderungen, in einzelnen Fällen ist sie spärlich. Nach Fennell¹⁷⁾ ist die Haut des Gesichtes, oft sogar der ganzen Körperoberfläche mit zarten Flaumhaaren (Lanugo) bedeckt. Die Schamhaare fehlen häufig (nach Kowalevsky³²⁾ in sieben von neun Fällen), sind aber in einzelnen Fällen gefunden worden. Auch die Achselhaare sind meist fehlend oder sehr spärlich.

Die Muskulatur ist sehr weich und schlaff, so daß sich das Fleisch eigentümlich teigig angreift. Die Muskelkraft ist kaum herabgesetzt (Degenkolb¹⁵⁾). Die Körperhaltung der Mongoloiden ist schlaff, der Kopf wird gesenkt, der Körper vornüber gebeugt gehalten. Der Gang ist in einzelnen Fällen schwerfällig und träge, zumeist aber flink, behend, unstet. Leichte Ermüdbarkeit ist für den Mongolismus charakteristisch. Die Kinder lernen spät stehen und gehen. Doch beruht dies nicht auf Veränderungen der Knochen und Gelenke, sondern auf der geringen psychischen Energie.

Die Körpertemperatur ist nach Kassowitz²⁹⁾ und Vogt⁵⁷⁾ völlig normal, nach Angabe anderer Autoren (Smith⁵⁵⁾, Siegert⁴⁹⁾, Muir³⁸⁾, Herrmann) leicht herabgesetzt.

An den inneren Organen sind wenig charakteristische Symptome zu finden. Relativ häufig kommen angeborene Herzfehler vor (Chartier¹¹⁾, Fennell¹⁷⁾, Kassowitz²⁹⁾, Neumann³⁹⁾ usw.). Diese charakterisieren sich durch das Erhaltensein von Stufen der embryonalen Herzentwicklung, Erhaltensein des Ductus Botalli, des perforierten Septums und weisen auf eine schon zur Embryonalzeit einsetzende Hemmung der Entwicklung hin. Auch funktionelle und vasomotorische Störungen sind anscheinend nicht selten; außerdem besteht eine große Neigung zu Insuffizienzständen des Herzens. Pulmonalstenose wurde öfter gefunden. Degenkolb¹⁵⁾ konstatierte nur einmal unter acht Fällen ein normales Herz. Das Blut ist haemoglobinarm (20—60% nach Kassowitz²⁹⁾).

Eigentümliche Respirationsgeräusche, ähnlich wie bei Myxödem, wurden von Kassowitz²⁹⁾ häufig beobachtet. Diese grunzenden, schnarrenden oder rasselnden Geräusche sind in- oder expiratorisch oder auch in beiden Phasen hörbar. In einem Falle war sogar ein deutliches Einziehen des Jugulums während der geräuschvollen Inspiration bei fehlenden Dyspnoe zu verzeichnen.

Die Mongoloiden leiden zumeist an einer hochgradigen Obstipation. Die Defäkation erfolgt selten spontan oder ohne Nachhilfe erst nach vielen Tagen. Der Stoffwechsel der Mongoloiden soll nach Alt und Hoppe (zit. bei Bufe⁹⁾ Anomalien ergeben. Es besteht meist Widerwille gegen jede feste Nahrung.

Das Nervensystem weist keine Veränderungen auf. Das Gehör, das Gesicht, der Geruch und der Geschmack sind normal. Eine Prüfung mit feineren Untersuchungsmitteln ist allerdings bisher nicht durchgeführt worden und würde mit Rücksicht auf die psychische Minderwertigkeit der Kranken kaum einwandfreie Resultate ergeben. Strabismus (bei Fennell¹⁷⁾ in 43% von 21 Fällen), Nystagmus und hartnäckige, häufig rezidivierende Conjunctivitis wird oft beobachtet (Oliver, Neumann³⁹⁾, Kassowitz²⁹⁾, Muir³⁸⁾ usw.). Die Sensibilität ist herabgemindert, der Ortssinn und das Lagegefühl scheinen wenig gestört zu sein. Die Reflexe sind zumeist herabgesetzt, nur Fennell¹⁷⁾ fand in 9 Fällen die Sehnenreflexe gesteigert, in 6 Fällen normal und in 5 Fällen fehlend. Kassowitz²⁹⁾ beobachtete bei einigen mongoloiden Kindern Stimmritzenkrampf und zweimal Nießkrampf, außerdem zuweilen auch Facialisphänomen und in einem Fall deutliches Trousseauisches Phänomen.

Die psychischen Funktionen sind außerordentlich gering. Die Idiotie ist neben dem Schwachsinn das wichtigste Kennzeichen des Mongolismus. Bereits im ersten Lebensjahr macht sich eine Apathie und Schlafsucht geltend, welche sogar die Nahrungsaufnahme beeinträchtigt. Die Kinder sind fast lautlos, sie reagieren wenig oder gar nicht mit Schreien auf Reize, sie weinen selten (Epstein¹⁶⁾). Auch später erkennen die mongoloiden Kinder ihre gewohnte Umgebung nicht, ihr Interesse ist nicht erregbar. Geräusche, gereichtes Spielzeug bleiben unbeachtet. In jener Zeit, wo andere Kinder bereits gehen, sind Mongoloide noch nicht fähig zum Stehen. Noch im zweiten Lebensjahr können diese Kinder, nach Beobachtungen von Kassowitz²⁹⁾, den Kopf nicht im Gleichgewicht erhalten, sie lernen erst spät aufrecht sitzen und erst am Ende des dritten Jahres das selbständige Gehen. Neben dieser apathischen (torpiden) Form des Mongolismus gibt es noch eine agile (erethische) Form. Zumeist verändert sich mit den Jahren die torpide Form in die erethische, so daß ältere Kinder in den meisten Fällen der letzteren angehören. Diese Mongoloiden sind nicht nur lebhaft in allen Bewegungen, sondern auch scheinbar in der Auffassung.

Sie sind in beständiger Unruhe, ihre Bewegungen sind hastig, fahrig, sie ändern ununterbrochen ihre Beschäftigung. Sie sind zu Späßen und Kurzweil stets aufgelegt und ahmen ihre Umgebung gerne

nach. Echolalie, Echopraxie und Grimmassieren wird häufig beobachtet. Sie zeigen etwas Sprachverständnis, besitzen aber selbst nur einen geringen Wortschatz. Ihre Sprache ist schwer verständlich und besteht zumeist nur aus verstümmelten Worten. Die Stimme klingt schwach und gepreßt. Äußere Eindrücke werden rasch erfaßt, bleiben aber nicht haften. Die Perzeption ist somit eine rasche, aber die Merkfähigkeit fehlt. Solche Kinder erwecken oft Hoffnungen für eine günstige geistige Entwicklung, welche jedoch nicht erfüllt werden. Die Mongoloiden lernen trotz ihrer raschen Perzeption nichts zu, der Schwachsinn wird mit den Jahren immer offenkundiger. Die Sprache bleibt immer undeutlich, nur für die engste Umgebung verständlich, der Wortschatz äußerst gering. Einzelne Mongoloide lernen lesen, haben jedoch für das Gelesene kein Verständnis; sie lernen sogar zuweilen etwas schreiben, doch besteht dasselbe nur in einem Nachmalen von Buchstaben. Das musikalische Gefühl ist das einzige, welches einen gewissen Grad der Entwicklung erreicht (Comby¹²). Quantitative Begriffe fehlen meistens vollständig. Auch nach jahrelanger, mühevoller Erziehung ist wenig zu erreichen. Die Mongoloiden können selbst zur Reinlichkeit schwer verhalten werden. Im psychischen Befinden können zuweilen periodische Schwankungen beobachtet werden.

Der Verlauf des Mongolismus ist ein einförmiger. Eine Änderung des körperlichen und geistigen Zustandes tritt kaum ein. Das Leiden verharrt im gleichen Stand, ohne Neigung zur Progredienz. Eine frühe Sterblichkeit ist nachweisbar. Die Tuberkulose ist eine häufige Todesursache. Katarrhe der Bronchien sind wegen des Atmens bei offenem Mund und der behinderten Respiration sehr häufig. Die meisten Mongoloiden sterben vor erreichter Pubertät. Nach Weygandt⁶⁰) wurden unter 87 Fällen nur 9,4% über 25 Jahre alt. Aus diesem Grunde sind ältere Mongoloiden nur sehr selten zu finden. Kassowitz²⁹) konnte dagegen unter seinen Beobachtungen nur selten Todesfälle verzeichnen. Er glaubt, daß der Gesundheitszustand der Mongoloiden kein schlechter sei und daß vorwiegend nur Kinder wegen der geringen geistigen Entwicklung dem Arzt zugeführt werden, während für ältere Mongoloiden selten Veranlassung zur ärztlichen Intervention vorliegt. Es ist aber auffallend, daß auch in Idiotenanstalten relativ selten ältere Mongoloide zu finden sind. Leider fehlen diesbezügliche, verlässliche Angaben in der Literatur. Die Krankheit ist eine angeborene. Kassowitz²⁹) glaubt, daß auf größeren Gebärkliniken leicht Erfahrungen über dieses Leiden gesammelt werden können.

Über das Vorkommen des Mongolismus mangelt es noch größtenteils an zuverlässigen Mitteilungen. Die Vermutung, daß in einzelnen Ländern mehr Mongoloide vorkommen, weil von dort eine größere Zahl diesbezüglicher Publikationen vorliegt, wäre eine irriige. In einigen Ländern scheint diese Krankheit noch wenig gewürdigt zu sein. In England, in Schweden und Dänemark sollen etwa 5% aller in Anstalten internierten Idioten Mongoloide sein. In Deutschland finden sich dagegen nur 1—2% in den Idiotenanstalten. Rußland soll bedeutend

höhere Zahlen aufweisen. In Österreich ist die Verbreitung sicher keine gleichmäßige. Das große Material von Kassowitz²⁹⁾ gehört Wien an. In den Kretinenbezirken scheint der Mongolismus seltener zu sein. So finden sich in Graz zuweilen noch Vertreter dieser Krankheit, in den kretinistisch verseuchten Bezirken der Obersteiermark sind sie jedenfalls viel seltener. Sicher ist der Mongolismus nicht regionär. Ein ausgeprägtes Überwiegen eines Geschlechtes ist nicht vorhanden. Diesbezügliche Angaben der Autoren sind nicht übereinstimmend und basieren zumeist auf einem zur Beantwortung dieser Frage verhältnismäßig kleinen Material. So zählte z. B. Comby¹²⁾ mehr mongoloide Knaben, Neumann³⁰⁾ mehr Mädchen.

Die pathologische Anatomie des Mongolismus ergab bisher wenig aufklärende Befunde. Die Zahl der Obduktionen ist eine sehr geringe. Über die Untersuchung einiger Knochenteile eines Mongoloiden berichtet Kassowitz²⁹⁾. Es handelte sich um ein vorderes Rippenende und das distale Ende des Radius. Die Proliferation der Knorpelzellen über die Zone der vergrößerten und reihenförmig angeordneten Zellen war bedeutend gesteigert, so daß die Breite dieser Proliferationszone mit ihren Zellhaufen die Breite der Säulenzzone beträchtlich übertraf. Die Säulenzzone entsprach annähernd dem Alter des 21 monatigen Kindes, zeigte aber nicht die übliche regelmäßige Anordnung der Säulensäulen, auch waren die Züge hyaliner Grundsubstanz zwischen den Säulen schmaler und weniger regelmäßig. Die Markräume, welche aus dem Innern der Diaphysen gegen die Säulenzzone vordringen, sind nicht, wie in der Norm, schlauchartig oder fingerförmig, sondern rund ausgebuchtet. Die Spongiosa besteht deshalb auch nicht aus langen, schmalen Bälkchen, sondern weist eine gitterförmige, von runden Löchern durchbrochene Anordnung auf. Die Bälkchen sind schmaler als normal und enthalten keine zusammenhängenden Knorpelreste, auch kein osteoides Gewebe, sondern zumeist gut verkalkte konzentrische Lamellen. Diese pathologischen Veränderungen waren besonders im Radius auffallend, so zwar, daß die Markräume in der Peripherie in unmittelbare Nachbarschaft des Perichondriums um eine bedeutende Strecke im Vorsprung waren. Auf dem Querschnitte zeigte sich ein zentral gelegener knorpeliger Teil mit den Zellhaufen der Proliferationszone von der knöchernen Spongiosa umgeben. Endlich bestand noch eine frühzeitige Entwicklung von Fettmark in den obersten an den Knorpel grenzenden Markräumen. Die verbreiterte Proliferationszone des Knorpels wird von zahlreichen Knorpelgefäßkanälen mit teilweise osteoider Umbildung des unmittelbar angrenzenden Knorpels durchzogen, Dies erinnert an das histologische Bild bei Rachitis, doch spricht gegen diese Erkrankung die geringe Blutfülle in diesen Knorpelkanälen, die geringe Gefäßentwicklung in den Markräumen der Spongiosa, das Fehlen osteoider und mangelhaft verkalkter Knochenbälkchen in den letzteren und das frühzeitige Auftreten von Fettmark. Dieses bildet einen Gegensatz zu der langen Persistenz des roten Markes in den rachitischen Knochen. Kassowitz²⁹⁾ ist sich bewußt, daß aus diesem einzigen

Befunde keine Schlüsse gezogen werden dürfen und verweist auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen.

Die pathologische Anatomie der Schilddrüse weist keine übereinstimmenden Befunde auf. Während Neumann³⁹⁾, Comby¹²⁾ und Bourneville⁴⁾ makroskopisch unveränderte Drüsen fanden, erhoben Philippe und Oberthuer⁴³⁾ in 4 Fällen eine sklerosierende Entzündung derselben. In anderen Fällen wird von ihrer Kleinheit berichtet, von spärlicher Bindegewebswucherung und geringem Gehalt an Kolloid. Fromm²¹⁾ konstatierte bei einem an Diphtheritis pneumonie verstorbenen mongoloiden Kinde leichte Veränderungen der Thyreoidea, Lange³⁵⁾ mäßige kolloide Entartung und geringe Wucherung des interstitiellen Bindegewebes. Ausgesprochene Veränderungen fehlten somit stets. Eine langdauernde Persistenz einer großen Thymus, welche ungemein hyperplastisch war, fand Siegert⁴⁹⁾ in einem Falle.

Auch die Untersuchung der Gehirne brachte bisher spärliches Material. Meningoencephalitis wurde von Philippe und Oberthuer⁴³⁾ (in zwei Fällen) und Bourneville⁴⁾ und Wilmarth⁶²⁾ nachgewiesen. Einfachheit der Hirnwindungen und eine geringe Tiefe der Furchen beschreiben Fennell¹⁷⁾ und Bourneville⁴⁾. Smith⁵⁶⁾, Thiernich, Vogt⁵⁷⁾, Sutherland⁵²⁾ und Desgeorges berichten über atrophische Gehirnwindungen, Atrophie des Kleinhirns, der Vierhügel, des Pons und verlängerten Markes, also über ähnliche Befunde, wie bei gewöhnlichen Idioten. Epstein¹⁶⁾ vermißte makroskopisch sichtbare Anomalien des Gehirns. Comby¹²⁾ fand: „On a noté la rareté des cellules multipolaires de l'écoise. Il semble, que le cerveau soit pauvre en éléments nobles, comme s'il avait été arrêté à une des premières phases de son développement embryonnaire.“ Und in zwei weiteren Fällen: „Le cerveau dans les deux cas, a présenté les lésions décrites sous le nom de lissencéphalie: circonvolutions larges, aplaties, peu plissées, peu sinneuses, peu compliquées, ce qu'on voit bien par comparaison avec un cerveau d'enfant normal.“ Tilloy fand in diesen Gehirnen bei mikroskopischer Untersuchung: „Une prolifération des cellules de la névroglia avec une raréfaction à peine marquée des cellules pyramidales.“ Die Gehirne zeichneten sich durch auffallend geringes Gewicht aus. Lange³⁵⁾ konstatierte starke Veränderungen, welche auf eine beträchtliche Entwicklungshemmung schließen lassen. Vogt⁵⁷⁾ fiel bei der Untersuchung von Gehirnen, welche von Mongoloiden stammten, auf: Breite erste Zone, Zellen unregelmäßig gelagert, nicht typisch gruppiert, Ganglienzellen im Markkörper zerstreut, unscharfe Abgrenzung der Rinde, zahlreiche Neuroblasten, also Momente, welche darauf hinweisen, daß die letzten Stadien der embryonalen Hirnentwicklung eine Störung (Hemmung) erfahren haben. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß die bei Mongoloidengehirnen erhobenen Befunden nichts Charakteristisches darbieten. Es handelt sich zumeist um Entwicklungshemmungen in ähnlicher Art, wie sie sich in anderen Fällen von Idiotie und auch bei Kretinismus vorfinden.

Die Diagnose des Mongolismus ist nicht schwer. Wer jemals einen typischen Fall gesehen hat, erkennt ähnliche auf den ersten

Blick. Beim Kretinismus entscheidet der Habitus und die Abstammung aus einem kretinistischen Bezirk die Diagnose. Der Mongolismus ist dagegen an kein Territorium gebunden, das charakteristische Aussehen sichert jedoch die Diagnose nur, wenn auch Idiotie vorhanden ist. Denn es gibt zahlreiche Individuen mit ausgeprägt mongoloidem Gesichte, welche geistig völlig intakt sind, daher auch dem Mongolismus nicht zugezählt werden können. Idiotie und mongoloides Aussehen machen die Diagnose unzweifelhaft.

Auch für die Differentialdiagnose bestehen keine Schwierigkeiten. Der Gesichtsausdruck scheidet den Mongoloiden aus der Gruppe der Idioten, ebenso auch vom Kretinen. In Kretinengegenden ist der Mongolismus überdies selten. Der Kretin ist im Gegensatz zum Mongoloiden fast immer kleiner, er ist apathisch und besitzt häufig eine kropfig entartete Schilddrüse. Im Röntgenbild ist beim Kretinismus die verzögerte Knochenbildung stets nachweislich, sie fehlt zumeist beim Mongoloiden. Auch vom Myxödemkranken wird der Mongoloide durch seine Physiognomie und die fehlende myxödematöse Hautbeschaffenheit getrennt. Bei ersterem ist der Gesichtsausdruck plump, starr, verdrießlich, schläfrig, ausdruckslos, beim Mongoloiden dagegen in den meisten Fällen heiter, lebhaft, grimassierend. Die Myxödematösen sind still, verschlossen und apathisch, die Mongoloiden dagegen unruhig, heiter, zu jeder Kurzweil aufgelegt. Die Haut ist beim Myxödematösen charakteristisch verändert und trocken, beim Mongoloiden fast stets normal. Die Zunge des Mongoloiden ist im Gegensatz zum Myxödematösen nur selten verdickt. Die Stirnfontanelle schließt sich beim Mongoloiden bereits im 3. Lebensjahr, beim Myxödematösen bleibt sie bis ins zweite Jahrzehnt offen. Nach Siegert⁴⁹⁾ ist für den Mongolismus das Nebeneinandergehen von vorzeitiger und rückständiger Verknöcherung an verschiedenen Knochen der gleichen Hand charakteristisch. Der Nachweis rückständiger Verknöcherung schließt Mongolismus nicht aus; eine normale Skelettentwicklung, vorzeitiges Auftreten von Knochenkernen oder rachitische Veränderungen in jedem Fall das Myxödem. Auch das Körperwachstum ist beim Mongolismus viel weniger beeinträchtigt als beim Myxödem. Endlich verhalten sich beide Krankheiten gegenüber der Schilddrüsentherapie verschieden. Im ersten Lebensjahr ist bei Vorhandensein der apathischen Form des Mongolismus die Scheidung vom kretinen und myxödematösen Kinde nur durch die physiognomischen Unterschiede möglich.

Von der Rachitis und der Mikromelie unterscheidet sich der Mongolismus ebenfalls durch seine charakteristische Gesichtsbildung und durch den vorhandenen Schwachsinn. Verwechslungen zwischen diesen Krankheiten werden wohl kaum zu gewärtigen sein.

Wenig ausgeprägte Fälle, „formes frustes“, sind nach Kassowitz²⁹⁾ bei Mongolismus selten. Kassowitz anerkennt auch keine Übergangsformen zwischen Myxödem und Mongolismus, während solche von anderen Autoren angenommen werden. Shuttleworth⁴⁷⁾, Vogt⁵⁷⁾, de Sanctis⁴⁴⁾ und Neurath⁴⁰⁾ berichten über solche Typen. Es

handelt sich zumeist um Fälle, die den spezifisch pathognomen Typus kaum oder nur bei genauester Untersuchung erkennen lassen.

Die Ätiologie des Mongolismus ist völlig in Dunkel gehüllt. Weder die Anamnese, noch die pathologische Anatomie geben Aufschlüsse. Die Ansichten der Autoren über die Entstehungsursache des Leidens sind sehr verschieden und größtenteils haltlos. Neuropathische Belastung von seiten der Eltern oder Syphilis und Potatorium derselben sind in einem kleinen Teil der Fälle nachzuweisen gewesen, Epstein¹⁶⁾ mißt dagegen der Syphilis eine wichtige ätiologische Rolle bei. Psychische Erregung oder Krankheit der Mütter während der Schwangerschaft (Comby¹²⁾, Fennell¹⁷⁾, in 12 von 21 Fällen), endlich große Altersunterschiede und hohes Alter der Eltern wurden als prädisponierende Momente angeführt (Shuttleworth⁴⁷⁾, Siegert⁴⁹⁾. Buschan¹⁰⁾ mißt schwächenden Einflüssen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu. Die Erkrankten waren häufig die letzten Sprossen einer kinderreichen Familie (nach Fennell¹⁷⁾ in 24 0/0, nach Hjorth²⁶⁾ sogar in 57 0/0). Der Mongolismus ist nicht hereditär und nicht familiär. Zumeist findet man ein mongoloides Kind in der Familie mitten in der Reihe gesunder Kinder. Neumann³⁹⁾ berichtet über eine Mutter, welche gleichzeitig ein gesundes Mädchen und einen mongoloiden Knaben gebar. Langdon Down³⁴⁾ wies auf die relativ häufige Abstammung Mongoloider von tuberkulös belasteten Individuen hin. Buschan¹⁰⁾ vermutet, daß der Mongolismus auf Störungen in der Anlage von Drüsen, welche die innere Sekretion betreffen, zu beziehen sei. Die Annahme, daß eine Funktionsstörung der Schilddrüse die Ursache wäre, wurde von verschiedenen Autoren aufgestellt, doch wurde bisher ein Beweis für diese Vermutung nicht erbracht. Kassowitz²⁹⁾ vertritt die Anschauung, daß der Mongolismus, das Myxödem und die Mikromelie durch irgend ein, vorläufig noch unbekanntes Verbindungsglied miteinander zusammenhängen. „Denn es kann doch unmöglich auf einem Zufall beruhen, daß sie alle dieselbe typische Abflachung des Nasengerüsts zeigen, daß sich bei allen die Ossifikation an den Rändern der Schädelknochen verzögert, bei allen so häufig die Epicanthusbildung, die Steilheit des Gaumengewölbes und, wenigstens in den früheren Stadien, das Hervorstrecken der Zunge beobachtet werden, und daß endlich bei allen drei Typen so häufig andere Mißbildungen zugegen sind. Noch zahlreicher sind aber die Berührungspunkte zwischen Myxödem und Mongolismus. Die auffallende Verspätung der Dentition, der aufgetriebene Bauch, die große Häufigkeit der Nabelhernie, die träge Peristaltik und ihre Anregung durch die Schilddrüsen-therapie, die Kleinheit der männlichen Sexualorgane, die Anämie, die Schlafsucht, die hartnäckig persistierende Inkontinenz, das sind alles Erscheinungen, die wohl kaum bei zwei ganz voneinander unabhängigen Krankheits-typen vorkommen können. Freilich über die Art dieses Zusammenhanges lassen sich vorläufig nur ganz vage Vermutungen aussprechen.“ Kassowitz²⁹⁾ meint ferner, daß es sich beim Mongolismus keineswegs um einen bloßen Ausfall der Schilddrüsenfunktion handeln kann, da

dieselbe Ursache auch dieselbe und nicht in so vielen Symptomen verschiedene Wirkung hervorrufen muß. Trotzdem glaubt er, daß auch beim Mongolismus die Schilddrüse nicht völlig unbeteiligt ist, hauptsächlich weil auf einzelne Symptome dieser Krankheit die Schilddrüsen-substanzen günstig wirken. Er ist deshalb zur Annahme geneigt, daß beim Mongolismus außer der Schilddrüsenerkrankung noch eine Funktionsstörung eines anderen Organes mit innerer Sekretion vorhanden sein muß. Der Ausfall dieser hypothetischen inneren Sekrete könnte auch auf die Schilddrüse störend einwirken, so daß auch diese mangelhaft funktioniert. Kassowitz²⁹⁾ bezeichnet aber diese Annahmen selbst als „vage und luftige Hypothesen“. Buschan¹⁰⁾ schließt sich dieser Hypothese an und hält sie nicht für unwahrscheinlich.

Buschan¹⁰⁾ macht gleichzeitig auf die Möglichkeit aufmerksam, daß bei Mongoloiden der Atavismus eine Rolle spielen könnte. Er verweist auf das gehäufte Vorkommen von Mongoloiden in Rußland im Gegensatz zu den westlichen Ländern. Kovalevsky³²⁾ fand in der Idiotenanstalt in Oudelnaye bei St. Petersburg, also in einer Gegend, wo der europäische Einfluß unter den Insassen wohl überwiegen dürfte, nur 10 0/0, dagegen in Kasan, einer Gegend, wo früher Tartaren lebten, also die Bevölkerung stark von mongolischen Elementen durchsetzt sein dürfte, etwa 25 0/0 Mongoloide. Buschan¹⁰⁾ glaubt auf Grund dieser Mitteilung, daß unter den Idioten einer Bevölkerung, die viel mongolisches Blut in sich aufgenommen hat, der Mongolentypus häufiger zum Durchschlag kommt, als unter den Idioten einer Bevölkerung, die der europäischen, nordischen Rasse angehört. Dafür würde auch sprechen, daß es Individuen mit mongoloiden Gesichtsausdruck ohne Idiotie gibt. Unverständlich wäre aber das auffallend häufige Zusammenfallen der Idiotie mit dem mongoloiden Habitus an und für sich und das relativ häufige Vorkommen des Mongolismus in England, Frankreich, insbesondere aber in Amerika.

Auf eine eigentümliche Erscheinung japanischer Kinder machte Bälz*) aufmerksam. Er fand regelmäßig angeboren blaue Flecke in der Kreuzgegend und hielt dieselben als ein wichtiges Rassenmerkmal der Mongolen. Dieser blaue Kreuzfleck, Mongolenfleck, wurde von Bloch**) als atavistische Bildung aufgefaßt. Er schwindet, allmählich erblassend, während der Kindheit und wird beim Erwachsenen nur ausnahmsweise beobachtet. B. Adachi und Fujisawa***) bestritten diese Rasseneigentümlichkeit und wiesen nach, daß dieselbe auch bei weißen

*) Bälz, Die körperlichen Eigenschaften der Japaner. *Mitteil. d. deutschen Gesellschaft f. Natur- u. Völkerkunde Ostasiens.* 4. 1885. S. 40. — Derselbe, *Die Ostasiaten.* Stuttgart 1901. S. 11.

**) Bloch, *Preuves ataviques de la transformation des races.* *Bull. de la soc. d'anthropol. de Paris.* V. sér. t. II. 1901. S. 618.

***) Adachi, *Hautpigment beim Menschen und bei den Affen.* *Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol.* 6. 1903. S. 1. — Adachi u. Fujisawa, *Mongolen-Kinderfleck bei Europäern.* *Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol.* 6. 1903. S. 132. — K. Fujisawa, *Sogenannte Mongolen-Geburtsflecke der Kreuzhaut bei europäischen Kindern.* *Jahrb. f. Kinderheilk.* 62. 1905. S. 221.

Kindern vorkommen könne. Epstein¹⁶⁾ bestätigte dieses Vorkommen bei weißen Kindern, hielt die Kreuzflecke aber trotzdem für ein Rassenmerkmal, welches ausnahmsweise auch bei Europäern gefunden werden könne und auf pathologische Momente in der fötalen Entwicklung zurückzuführen ist. In ähnlicher Art und Weise besitzt auch das Mongolengesicht einen Rassencharakter und kann trotzdem zuweilen bei nicht mongolischen Rassen auftreten.

Ein Rückschluß, daß die Mongoloiden auf einer früher erfolgten Rassenkreuzung beruhen, ist deshalb nicht berechtigt. Das Vorkommen des blauen Kreuzfleckes bei Mongoloiden wurde bisher nicht beobachtet. Den mongoloiden Habitus als ein Degenerationsmerkmal aufzufassen, wäre eine bloße Annahme,

Die Pathogenese der Krankheit ist somit völlig unklar. Der Mongolismus ist jedenfalls angeboren und nicht während des extrauterinen Lebens erworben. Tiefgehende Störungen der embryonalen Anlage müssen nach Buschan¹⁰⁾ zugrunde liegen. Für diese Annahme sprechen auch die häufigen kongenitalen Mißbildungen. Weygandt⁶⁰⁾ faßt den Mongolismus gleichfalls als eine Hemmungsmißbildung auf und Vogt⁵⁷⁾ hält nicht die erste Anlage für defekt, sondern die Entwicklung für nicht völlig bis zum Ende typisch abgelaufen. Der Mongolismus kann, dem geringen Stand unserer Kenntnisse entsprechend, nur als wohlcharakterisierte Form einer angeborenen Idiotie definiert werden, welche durch den mongoloiden Habitus und zahlreiche Degenerationsmerkmale ausgezeichnet und als Entwicklungshemmung unbekannter Ursache aufzufassen ist.

Therapie. Im Vordergrund des Interesses steht die Schilddrüsenbehandlung der Mongoloiden, welche besonders von Kassowitz²⁹⁾ an einem reichen Material (75 Fälle) studiert wurde. Die Aussichtslosigkeit jeder anderen Behandlung und eine gewisse Ähnlichkeit dieser Krankheit mit dem Myxödem verleitete zu dieser modernen Therapie. Besserungen einzelner Symptome wurden wohl beobachtet, nie aber völlige Heilung. Die Gesichtsbildung wird trotz jahrelanger Behandlung fast nie beeinflußt. Die vorgestreckte Zunge, welche ja zumeist nicht verdickt ist, bleibt unverändert. Die offene Fontanelle schließt sich unter Schilddrüsenbehandlung nicht früher als ohne Therapie, ebenso wenig, wie ein Einfluß auf die Dentition wahrzunehmen ist. Die Therapie begünstigt auch das Wachstum und die Gelenkschlaffheit nicht wesentlich. Eine Gewichtsabnahme wurde selbst bei energischer Thyreoideaufuhr nicht beobachtet. Kassowitz berichtet sogar über Gewichtszunahme infolge reichlicherer Nahrungsaufnahme in den ersten Monaten der Behandlung. Die Beschaffenheit des Unterhautzellgewebes und der Behaarung erfährt keine günstige Veränderung. Die Haut wurde, sofern sie rau und abschilfernd war, glatt und weich. Die adenoiden Vegetationen und die Hernien verschwanden dagegen rasch nach kurzdauernder Therapie, ebenso die Stuhlverstopfung. Bei Aussetzen des Medikamentes stellte sich die Obstipation wieder ein, um bei wiederholter Darreichung neuerlich zu schwinden. Die Beschaffenheit des

Blutes blieb unbeeinflusst. Über die Wirkung der Schilddrüse auf die psychischen Defekte äußert sich Kassowitz²⁹⁾ sehr zurückhaltend. Trotz zahlreicher und objektiver Beobachtungen und jahrelang fortgesetzter Versuche konnte der Erfolg nicht als eindeutig bezeichnet werden. In einzelnen Fällen berichteten die Mütter der mongoloiden Kinder über erfreuliche Erfolge, welche jedoch von Kassowitz nicht in gleicher Weise bestätigt werden konnten, da er ähnliche Besserungen auch ohne Behandlung beobachtete. „Je größer aber die Zahl meiner Beobachtungen wurde, desto mehr befestigte sich meine Ansicht, daß weder ein enthusiastisches, noch ein völlig absprechendes Urteil am Platze sei. Die Veränderungen, welche die Mütter in der ersten Zeit so einstimmig rühmen, sind nicht eingebildet, sondern bestehen in der Tat, aber die Änderung ist keine durchgreifende und beschränkt sich eigentlich darauf, daß man bei jüngeren Kindern (in den ersten zwei Jahren) die später auch spontan auftretende Besserung antizipiert oder beschleunigt.“ Die Respirationsgeräusche schwinden unter Organtherapie fast stets.

Die Erfolge der Thyreoideatherapie bei Mongolismus sind somit sehr gering. Die Obstipation, die Nabelhernien und die Respirationsgeräusche verschwinden, die Psyche bei kleinen mongoloiden Kindern scheint bis zu einem gewissen Grade beeinflussbar zu sein, sonst verhalten sich alle anderen Symptome refraktär. Trotz dieser unbedeutenden Erfolge empfiehlt Kassowitz²⁹⁾ die Schilddrüsentherapie doch bei jüngeren Kindern. Der Nutzen einer selbst jahrelang fortgesetzten Therapie bietet in den meisten Fällen nach einer nur anfänglichen Besserung zumeist ein Stationärbleiben des Zustandes. „Hier wird man individualisieren und speziell den Wünschen der Eltern Rechnung tragen müssen, welche sich über den Erfolg der Therapie sehr oft noch zu einer Zeit günstig aussprachen, wo ich objektiv eine Besserung nicht mehr wahrnehmen konnte.“ Ley³⁷⁾, Sutherland⁵²⁾, Thiernich und Neumann³⁹⁾ verhalten sich gegen diese Therapie völlig ablehnend. Siegert⁴⁹⁾ äußert sich weniger skeptisch. Er glaubt, daß eine Besserung langsam und in beschränktem Maßstab eintritt, allerdings keine so zauberhafte Änderung wie beim Myxödem. Der Kranke bleibt aber ein Mongoloider und verfällt trotz der Behandlung der dauernden Unterbringung in einer Idiotenanstalt. Die Therapie hat jedenfalls möglichst frühzeitig einzusetzen.

Kassowitz²⁹⁾ reichte ein flüssiges Schilddrüsenpräparat (Thyreoidelixier der englischen Firma Allen und Hanbury) in kleiner Dose ($\frac{1}{2}$ Kaffeelöffel pro die, langsam ansteigend bis zu einem Kaffeelöffel für Kinder unter $\frac{1}{2}$ Jahr). Ältere Kinder erhielten bis zu zwei Kaffeelöffel im Tage. Bei dieser Dosierung wurden nur ausnahmsweise unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere Schlaflosigkeit und Pulsbeschleunigung. Diese Beschwerden schwanden nach mehrtägiger Pause oder Reduktion der Dosis. In einzelnen Fällen wurden Tabletten ($\frac{1}{2}$ — 3 Stück täglich) verabfolgt. Siegert⁴⁹⁾ hält die Verwendung frischer, sorgsam ausgewählter, gut gereinigter Hammelschilddrüse

(3—4 mal ein Paar in der Woche) als das beste Verfahren. Die Drüse wird in feingeschabtem Zustand auf etwas Brot gern genommen und besser als Tabletten vertragen. Bei bestehenden Herzfehlern ist die Anwendung der Schilddrüsenpräparate nur mit größter Vorsicht zu empfehlen. Meiner Ansicht nach wird auch bei Mongoloiden eine wesentliche Besserung unter Schilddrüsenbehandlung kaum zu erzielen sein.

In einigen Fällen von Mongolismus, welche Zeichen von Craniotabes mit nervösen Folgeerscheinungen aufwiesen, versuchte Kassowitz²⁹⁾ die Phosphortherapie und hatte mit derselben günstige Erfolge in bezug auf diese Symptome. Der erziehlche Einfluß auf das psychische Verhalten ist kein großer.

XV. Über die Anfänge der kindlichen Epilepsie.

Von
Walther Birk-Breslau.

Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Einleitung	552
II. Epilepsie und Spasmophilie	553
III. Die mit Intervall verlaufende Epilepsie	560
IV. Die ununterbrochene Epilepsie	568
1. Statistisches	574
2. Klinisches	578—597
a) Weiteres über die Beziehungen der Epilepsie zur Spasmophilie.	
b) Die Beziehungen zur Hysterie.	
c) Die Beziehungen zur symptomatischen Epilepsie.	
d) Die Beziehungen zur Lues hereditaria.	
e) Die Beziehungen zur Idiotie.	
f) Das psychische Verhalten epileptischer Kinder.	
g) Die Behandlung der Epilepsie.	
V. Zusammenfassende Übersicht	598

Literatur.

Die meisten der in der folgenden Literaturübersicht angeführten Arbeiten enthalten ausgedehnte und kritisch gesichtete Literaturangaben, so daß es als ausreichend erscheint, hier nur die wichtigsten und jüngsten Arbeiten anzuführen.

1. Aschaffenburg, G., Über Epilepsie und epileptoide Zustände im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. 46. S. 242.
2. Binswanger, Die Epilepsie, in Notnagels Handb. 12. 1899. (Literatur.)
3. Birk, W., Über die Bedeutung der Säuglingskrämpfe für die weitere Entwicklung der Individuen. Med. Klin. 1907. Nr. 12.
4. — und Thiemich, cfr. letzteren. (Literatur.)
5. Bruns, Die Hysterie im Kindesalter. Halle 1905.
6. Déjérine, zit. nach Finkh.
7. Escherich, Die Tetanie der Kinder. Wien u. Leipzig 1909. (Literatur.)
8. Féré, Les épilepsies et les épileptiques. Deutsch von P. Ebers. Leipzig 1896.
9. Finkh, Arch. f. Psych. 39. 1905. (Literatur.)
10. Freud, Infantile Cerebrallähmung. Wien 1897.
11. Gowers, Das Grenzgebiet der Epilepsie. Deutsch v. L. Schweiger. Wien 1908.
12. Heubner, Lehrb. d. Kinderheilk. 1. 2. Aufl. S. 223 u. ff.
13. Heilbronner, Karl, Über gehäufte kleine Anfälle. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 31. 1906, Dezemb. (Literatur.)
14. Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 9. Aufl. 1897.
15. Neumann, Deutsche Klin. etc. 7. 1904.
16. Nothnagel, Epilepsie und Eklampsie in Ziemssens Handb. 12. II. Hälfte. 1877. 2. Aufl.

17. Potpeschnigg, Zur Kenntnis der kindlichen Krämpfe und ihrer Folgen für das spätere Alter. Arch. f. Kinderheilk. 47. S. 360.
18. Ranke, Über Gewebsveränderungen im Gehirn luetischer Neugeborener. Neurolog. Zentralbl. 1907. Nr. 3 u. 4; vergl. auch Zeitschr. f. d. Erforschung u. Behandl. d. jugendl. Schwachsinn. Herausgeg. v. H. Vogt u. W. Weygandt. Jena 1908.
19. Soltmann, Die funktionellen Nervenkrankheiten. Handb. d. Kinderkrankh. v. Gerhardt. 5. I. Abt. Tübingen 1880. (Literatur.)
20. Thiemich, Funktionelle Erkrankungen des Nervensystems. Pfaundler-Schloßmanns Handb. d. Kinderheilk. 2. II. Hälfte. S. 788.
21. — und Birk, Über die Entwicklung eklamptischer Säuglinge in der späteren Kindheit. Jahrb. f. Kinderheilk. 65. 1907. (Literatur.)
22. Vogt, Epilepsie und Schwachsinnzustände im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. 48. S. 321. (Literatur.)
23. Weyl, B., Großhirnbefunde bei hereditär-syphilitischen Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 68. 1908. S. 444.

I. Einleitung.

Mehr als irgend eine andere Lebenszeit ist das Kindesalter disponiert zu „Krämpfen“. Ein gut Teil davon reicht zwar nicht über die Schwelle der Kindheit hinüber, sondern findet nach mehr oder weniger zahlreichen Attacken schon im Säuglingsalter sein definitives Ende. Ein anderer Teil bleibt übrig, wo ein Anfall auf den anderen folgt, in kürzeren oder längeren Intervallen rezidivierend und gewöhnlich bis ins späte Alter hinein sich fortsetzend. Die erstgenannte Gruppe ist die größere. Sie bildet heute ein gutumschriebenes Krankheitsbild und umfaßt die der spasmophilen Diathese entspringenden Konvulsionen.

Neben den spasmophilen Konvulsionen bilden die epileptischen die zweite Gruppe.

Damit ist die Klinik der Säuglingskrämpfe aber noch nicht erschöpft: bei den meisten organischen Erkrankungen des Hirns und seiner Häute, außerdem bei bestimmten Gelegenheiten, unter denen namentlich der Anstieg der Temperatur bei infektiösen Erkrankungen zu nennen ist, aber auch sonst gelegentlich treten Krämpfe bei Kindern auf, die wir nicht immer berechtigt sind, als spasmophile oder als epileptische zu deuten, und über deren Natur wir noch ganz im Unklaren sind. Mit ihrer Erwähnung mag es hier genug sein.

Kehren wir zurück zu den epileptischen Krämpfen. Man kann sie als Pendant zu den spasmophilen Krämpfen auffassen: sind diese die dem Säuglingsalter vor allem eigentümliche Form, die mit ihren letzten Ausläufern noch in das erwachsene Alter hineinspielen kann, so sind die epileptischen Krämpfe in erster Linie eine Erscheinung des späteren Alters, die sich aber in ihren Anfängen oft bis in die Kindheit, ja bis ins Säuglingsalter zurückverfolgen läßt.

Gerade diese letzten Formen haben die Veranlassung dazu gegeben, Spasmophilie und Epilepsie zu identifizieren, eine Anschauung, die zurzeit namentlich von psychiatrischer Seite her wieder vertreten wird. Dabei soll nicht vergessen werden, daß überhaupt die Frage der kindlichen Epilepsie in der letzten Zeit viel öfter von Psychiatern (Vogt,

Aschaffenburg, Heilbronner) als von den Kinderärzten aufgerollt wurde. Das ist in mehrfacher Hinsicht von Nutzen gewesen. Nicht nur, daß das Interesse wieder wachgerufen wurde, sondern auch für den, der der Psychiatrie im allgemeinen ferner steht, ist dargelegt worden, auf welchem Punkt die Frage der Epilepsie sich zurzeit befindet, wo die Lücken sind, und an welcher Stelle die gemeinsame Arbeit der Psychiater und der Kinderärzte einzusetzen hat, um weiterzukommen.

Noch etwas anderes geht aus den letzten psychiatrischen Arbeiten hervor. Nämlich man bekommt den Eindruck, als ob zur Kenntnis der kindlichen Epilepsie noch das Nötigste, ein einwandfreies, von Anfang an und lange Zeit hindurch beobachtetes Material fehlt. Diesem Mangel sollen die folgenden Kapitel zunächst mit abzuhelpen suchen.

Die epileptischen Kinder, über die ich im folgenden berichten will, entstammen demselben Material wie die „eklamptischen Säuglinge“, über deren Schicksal Thiemich und ich vor einigen Jahren berichtet haben, und auf die die Autoren der letzten Zeit sich des öfteren bezogen haben.*) Diese Einheitlichkeit kann, wo es sich um einen Vergleich der Spasmophilie mit der Epilepsie handelt, nur von Vorteil sein, denn sie schließt alle die Fehlerquellen aus, die sich aus mannigfachen äußeren Umständen, nicht zum mindesten auch aus der Verschiedenheit der Bevölkerungsschichte wie aus der Verschiedenheit der Auffassung des einen oder anderen Krankheitsbildes seitens der Ärzte ergeben können.

Eine Darstellung der Epilepsie in dem großen Rahmen der „Kinderkrämpfe“ läßt es verständlich erscheinen, wenn außer der Spasmophilie auch noch die anderen gelegentlich mit epileptiformen Erscheinungen verlaufenden Krankheitszustände — Hysterie, Idiotie, symptomatische Epilepsie — ausführlicher in den Kreis der Erörterungen gezogen wurden, als es das Thema vermuten läßt.

II. Epilepsie und Spasmophilie.

Das Verhältnis der Epilepsie zur Spasmophilie ist unter den hier zu erörternden Fragen wohl die wichtigste. Klinische Beobachtungen, die die Ansicht von der Verschiedenheit beider Erkrankungen zu stützen geeignet sind, erscheinen um so wertvoller, als mancherlei Umstände für das Gegenteil, für einen gemeinsamen Ursprung zu sprechen scheinen, so z. B. die — beiden Erkrankungen gemeinsame — hereditäre Belastung. Hinzu kommt, daß die eigentliche Pathogenese in beiden Fällen ein noch ziemlich wenig geklärtes und vielumstrittenes Gebiet darstellt. Wenigstens in ihren Einzelheiten. Denn im Prinzip erscheint schon heute die Entstehungsart der Epilepsie als grundsätzlich verschieden von der der Spasmophilie. Bei der Epilepsie drängen alle Untersuchungen dazu, eine anatomische Veränderung als Ursache der epileptischen Erkrankung anzusehen, während die Spasmophilie des Säuglings sich als eine Stoffwechselstörung darstellt, als eine Ände-

*) Nämlich dem Material der Breslauer Kinderklinik.

rung im Chemismus des Körpers, die in einer Neigung zu Krämpfen ihren Ausdruck findet.

An dieser Selbständigkeit des Krankheitsbildes der Spasmophilie des Säuglings haben die Pädiater im allgemeinen stets festgehalten, und jahrelange Weiterbeobachtungen von früher spasmophilen Kindern haben bestätigt, daß auch im späteren Kindesalter niemals ein Übergang der Spasmophilie in Epilepsie eintritt, ja daß dieselbe noch nicht einmal eine Disposition für die Epilepsie schafft.

Auch unter den Psychiatern vertreten einzelne die Ansicht, daß beide Erkrankungen etwas durchaus Verschiedenes seien. So z. B. Binswanger, der schon im klinischen Verlauf des Krampfanfalles eine Verschiedenheit zu erkennen vermag. Gleich ihm äußert sich auch Finkh dahin, daß „zwischen Eklampsie und Epilepsie nur insofern Beziehungen bestehen, als beide auf dem Boden einer meist durch hereditäre Belastung entstandenen erhöhten Reizbarkeit und verminderten Widerstandsfähigkeit des Gehirns erwachsen. Die Eklampsia infantum ist kein selbständiges Krankheitsbild, sondern nur ein Symptomenkomplex, der lediglich aus einem mit Krämpfen und Bewußtlosigkeit einhergehenden Anfall besteht und dessen Erscheinung von bestimmten äußeren Ursachen abhängig ist. Sie hat mit der Epilepsie nur die Grundlage der pathologischen Minderwertigkeit des Gehirns gemeinsam und weicht in allen übrigen Punkten von dem Bilde der Epilepsie wesentlich ab.“

Es herrscht aber unter den Psychiatern keine Einigkeit über diesen Gegenstand; und es ist schon erwähnt, daß gerade die letzten Veröffentlichungen zu der Frage der Beziehungen der Spasmophilie zur Epilepsie wieder einem anderen Standpunkt Raum geben. Namentlich Aschaffenburg neigt — trotz der von ihm selbst zugegebenen, ziemlich eindeutigen, gegenteiligen Ergebnisse — immer noch dazu, in der Spasmophilie doch nur eine Teilerscheinung der Epilepsie zu sehen: die Zeit der Beobachtung der spasmophilen Kinder sei noch nicht lang genug, die Entwicklung derselben noch nicht genügend fortgeschritten, um mit Bestimmtheit eine Verwandtschaft der Spasmophilie mit einer sich später entwickelnden Epilepsie ausschließen zu können. Eine Entscheidung, meint er, würde nur dadurch möglich sein, daß die Kinderärzte das Schicksal ihrer spasmophilen Kinder noch länger im Auge behielten als bisher.

Dieser Weg wäre zweifellos der sicherste. Aber er wäre auch der längste und umständlichste. Welcher Arzt behielte wohl ein genügend großes Material so lange in Händen? Und andererseits — wieviel Einzelbeobachtungen würden dazu gehören, um einen allgemein gültigen Schluß zu gestatten?

Ein anderer Weg scheint mir fast ebenso sicher zu sein und schneller zum Ziel zu führen: wenn es nämlich gelingen würde, für den Krampfanfall des epileptischen Säuglings einen prinzipiellen Unterschied gegenüber dem des eklampthischen zu finden und dadurch festzustellen, daß bereits beim Säugling Epilepsie und Spasmophilie etwas durchaus Ver-

schiedenes sind, daß sie nebeneinander als gleichberechtigte Krankheiten stehen, vielleicht sogar bei demselben Individuum vorkommen können, aber niemals ineinander übergehen.

Dazu muß man sich zunächst vergegenwärtigen, was den eklamp-tischen Anfall des Säuglings charakterisiert: es sind jene epileptiformen Konvulsionen, die oft in zahlreichen Attacken um die Zeit der beginnenden Zahnung herum auftreten, und die von einer Reihe äußerer Umstände abhängig erscheinen. Sie treten nämlich fast niemals bei Brustkindern auf, sondern sogut wie ausschließlich bei künstlich genährten Kindern. Sie erscheinen ferner nicht in gewissen regelmäßigen Intervallen, sondern treten in Form einer Jahreskurve auf, deren Akme um das Ende des Winters und den Anfang des Frühjahrs herum liegt, während es im Sommer und Herbst nur ausnahmsweise zum Ausbruch einer Eklampsie kommt. Gleichwertig mit den eklamp-tischen Anfällen sind eine Reihe weiterer Symptome, durch deren jedes ein Kind als „spasmophil“ gekennzeichnet wird: Laryngospasmus, manifeste Tetanie, Facialis-Phänomen und Trousseauisches Phänomen. Konstanter als diese Symptome ist die den spasmophilen Kindern eigentümliche pathologische Veränderung der elektrischen Erregbarkeit der Nerven. Es überwiegt die AÖZ. über die ASZ., und es besteht eine Steigerung der Werte für die KÖZ auf mehr als 5 M. A. für den galvanischen Strom.

Damit vergleiche man nun den Verlauf und die Symptome des epileptischen Insults beim Säugling, wie sie aus folgenden Beobachtungen hervorgehen:

I. M. H.

Heredität: Das erste Kind der Familie — jetzt 10 Jahre alt — hatte am 2. Lebenstage Krämpfe, später nie mehr. Das 2. Kind ist der Patient. Das 3. Kind ist epileptisch. Das 4. hatte mit $1\frac{1}{2}$ Jahren einmal einen Krampfanfall. Das 5. ist gesund, aber erst 3 Wochen alt. Vier weitere Geschwister sind unter Krämpfen gestorben. Bei den Eltern war nie etwas Suspektes zu eruieren, bis die Mutter Weihnachten 1908 angab, daß ihr Mann vor kurzem wegen „Schwindelanfällen“, der Beschreibung nach kurzen, mit Bewußtseinsverlust einhergehenden petit mal-Anfällen, zwangsweise pensioniert worden sei.

Der Patient selbst wurde rechtzeitig und spontan geboren, hatte aber am 2. Lebenstage schon dreimal Anfälle von klonischen Konvulsionen. Mit 14 Tagen neuer Krampfanfall. Mit 5 Wochen wurde er abgestellt. Mit 8 Wochen wieder Krämpfe, im Anschluß daran wurde er in die Klinik gebracht, wo keinerlei spasmophile Symptome festgestellt wurden. KÖZ = > 8,0 M. A. Auch an den folgenden Tagen war keine elektrische Übererregbarkeit vorhanden. Mit 4 Monaten trat plötzlich Tetaniestellung der Hände auf, die spontan nach einiger Zeit verschwand. Auch hierbei bestanden keinerlei sonstige spasmophile Erscheinungen. Von jetzt ab blieb das Kind scheinbar ganz gesund. Mit 6 Jahren aber erfolgte plötzlich ein neuer typischer epileptischer Anfall mit initialem Schrei, Niederstürzen etc. Seitdem bestehen die Krämpfe ununterbrochen und treten fast täglich auf, entweder als große Anfälle, oder — seltener — als petit mal.

Die Schulerfolge des jetzt achtjährigen Jungen sind ganz mangelhaft.

II. O. B.

Spontan und rechtzeitig geboren, illegitim. Stets künstlich ernährt. Keinerlei hereditäre Belastung zu eruieren.

Mit $4\frac{1}{2}$ Monaten einmal Krämpfe. Mit 6 Monaten wiederum ein Anfall; seitdem in ständiger poliklinischer Beobachtung. Nach dem Anfall wird das

Kind in die Klinik gebracht wo keinerlei spasmophile Erscheinungen feststellbar sind, insbesondere auch keine elektrische Übererregbarkeit. Alle späteren Untersuchungen sind gleichfalls negativ. Mit $1\frac{1}{4}$ Jahren fällt auf, daß das Kind sich nicht mehr in der bisherigen Weise weiterentwickelt, daß es unruhiger und agiler ist wie andere Kinder. Es läuft allein, spricht aber noch nicht. Die Sensibilität ist intakt, dagegen besteht eine Geschmacksstörung, es trinkt anstandslos Chinin- und Salzlösungen.

Die Anfälle, von denen mehrere in der Klinik beobachtet wurden, sind typisch epileptischer Natur und treten jetzt mehrmals im Monat auf.

Mit $1\frac{3}{4}$ Jahren hat die Zahl der großen Anfälle noch zugenommen, es erfolgen wöchentlich mehrere. Außerdem haben sich aber noch Zuckungen eingestellt: vom leichten Erschrecken bis zum momentanen Zusammensinken. Es spricht immer noch nicht, ist hyperagil; Brom ist nach Angabe der Pflegemutter von einem gewissen Einfluß auf die Unruhe des Kindes, nicht aber auf die Epilepsie.

Opium-Bromkur mit 2 Jahren. Mit dem Ende der Bromperiode erfolgt ein vierwöchiges vollkommenes Sistieren sowohl der Krämpfe, wie der petit mal-Anfälle!

Dann entwickelt sich langsam wieder der alte Zustand. Eine Zeitlang später erkrankt das Kind an Variocellen. Dabei tritt eine ganz merkwürdige Veränderung bei ihm ein; es kommt wieder zu einem Sistieren der Anfälle, aber dafür tritt ein Zustand schwerer psychischer Depression ein; das vorher unglaublich unruhige Kind wird still, gedrückt und stumpfsinnig. Es steht nicht mehr allein und ohne sich festzuhalten, fürchtet sich vor jedem Menschen und reagiert auf gar nichts mehr. Nach einigen Wochen macht dieser Zustand wieder dem alten hyperagilen Wesen Platz, zugleich treten die Anfälle wieder auf.

Mit $3\frac{1}{2}$ Jahren bietet das Kind das ausgeprägte Bild der agilen Idiotie: es ist von einer beängstigenden Unruhe, tobt im Zimmer umher, zerreißt, was ihm unter die Hände kommt und ist unfähig, auch nur einen Moment bei irgendeiner Beschäftigung auszuharren. Hin und wieder kommt es vor, daß es ein oder zwei Tage lang ganz ins andere Extrem fällt und vollkommen interesselos und stumpfsinnig dasitzt.

Es spricht noch nicht, ist noch nicht sauber. Die Geschmacksstörung besteht weiter.

Große Anfälle treten jetzt nur jede Woche auf. Petit mal-Anfälle aber 4—5mal am Tage, meist in einem plötzlichen Sichaufbäumen des Körpers bestehend oder in einem ruckartigen Seitwärtsdrehen des Kopfes. Außerdem hat es ab und zu merkwürdige Paroxysmen, bei denen es anscheinend bei Bewußtsein bis 10 Minuten lang wie ein Besessener schreit.

III. M. S.

Von der 6. Woche an in Beobachtung der Klinik. 3. Kind, spontan und rechtzeitig geboren. Zwei vorhergehende Geschwister sind an Ernährungsstörungen gestorben. Mütterlicherseits ist die Großmutter an Tbc. gestorben, während der Großvater an Krämpfen leidet, die erst im Greisenalter aufgetreten sind.

Das Kind war bis zum 11. Monat ausschließlich an der Brust. Im 7. Monat erfolgten plötzlich Nachts zwei Krampfanfälle, je $\frac{1}{4}$ Stunde dauernd, am Morgen ein dritter. Die Untersuchung auf spasmophile Symptome war ganz negativ. Im 9. Monat wieder ein Krampfanfall. Kein Fieber. Augenhintergrund normal. Kein Fac. phän. KÖZ > 5,0 M. A. Im 10. Monat: Fröhmorgens aus dem Schlaf heraus $\frac{1}{4}$ Stunde lang klonische Zuckungen des ganzen Körpers mit Schaum vor dem Munde und nachfolgendem langen Schlaf. Keine spasmodischen Symptome. Vom 11. Monat ab ständig alle 4 Wochen Krämpfe.

Daneben sind aber auch kleinere Anfälle jetzt aufgetreten, Zuckungen, die mehrmals am Tage, einem momentanen Erschrecken ähnlich, sich einstellen. Mit 13 Monaten ist das Kind ganz von der Brust abgesetzt, körperlich im glänzenden Zustande, läuft an der Hand, Gewicht: 8000 g. Therapie: Brom.

$1\frac{1}{2}$ Jahr alt. Bei ständigem Gebrauch von Brom sind die großen Anfälle etwas leichter und die kleinen Anfälle etwas seltener geworden.

Mit $1\frac{3}{4}$ Jahren: Opium-Bromkur. Die Krämpfe treten allmonatlich auf, jetzt stets mit Inkontinenz. Vorausgeht eine kurze Zeit der Unruhe. In der Zwischenzeit petit mal-Anfälle, zuweilen ziemlich schwer, so daß das Kind dabei zu Boden stürzt. Gegen Ende der Opium-Bromkur häufen sich die Krampfanfälle, mehrmals werden solche bei der klinischen Untersuchung beobachtet.

Erfolg der Kur: Vom 24. V.—7. VI. Vollkommenes Sistieren der Anfälle wie der Zuckungen. Dann tritt wieder der alte Zustand ein.

Mit 3 Jahren Fac. phän. auslösbar. Jetzt $3\frac{1}{2}$ Jahr alt: 3—4 mal wöchentlich große Anfälle, täglich mehrmals petit mal. Spricht, läuft, ist sauber und offenbar auch intelligent. Fac. phän. jetzt stets +.

IV. F. W.

Drei Geschwister sind unter „Krämpfen“ gestorben. Zwei andere Kinder leiden zeitweise ebenfalls an „Krämpfen“, desgleichen die Mutter seit einigen Jahren, „seit der letzten Entbindung“.

Mit 1 Jahr plötzlich ein Krampfanfall. Während einer mehrwöchigen Beobachtung sind trotz darauf gerichteter eingehender Untersuchung niemals spasmophile Erscheinungen zu konstatieren. 1901. Im Juni ein Krampfanfall. 1902. — 1903. Pertussis. dabei häufig Krämpfe. 1904. — 1905. Mehrere Anfälle im Laufe des Jahres. 1906. Ziemlich häufige Anfälle. 1907. Monatlich große Anfälle. 1908. Die Krämpfe sind typische schwere Anfälle, die sowohl am Tage, wie auch Nachts auftreten, mehrmals im Monat. Sie kündigen sich an mit Kopfschmerzen, mit denen das Kind schon am Morgen aufwacht, selbst wenn der Anfall erst am Abend eintritt. Eine unmittelbare Aura ist nicht vorhanden, sondern es bricht plötzlich mit initialem Schrei zusammen.

Die Leistungen des Kindes in der Schule sind sehr schlecht. Auch zuhause ist es nicht zu gebrauchen. Bestellungen z. B. vergißt es, sobald man ihm mehr als eine aufträgt.

V. R. H.

11. Kind. Ohne künstliche Hilfe geboren usw. Alle übrigen Kinder leben. Keinerlei hereditäre Belastung zu eruieren.

Bis $1\frac{1}{2}$ Jahr gestillt! Mit $1\frac{1}{4}$ Jahr erfolgt der erste Krampfanfall. Kein Fac. phän. KÖZ = 7,0 M. A. Die Anfälle wiederholen sich ununterbrochen 2—4 mal wöchentlich, und zwar geben die Eltern nach einiger Zeit an, daß es bereits am Morgen mit gerötetem Gesicht aufwache, wenn es im Laufe des Tages einen Anfall bekäme. Es selbst fühlt unmittelbar vorher den Anfall kommen: kauert sich auf die Erde, wird starr, bekommt blaue Lippen und bleibt im tonischen Krampf bis zu 10 Minuten lang liegen. Nach dem Anfall stets außerordentlich langer, manchmal zweimal 24 Stunden dauernder Schlaf, der nur durch die Nahrungsaufnahme unterbrochen wird. Mit 3 Jahren: Erscheint als ein Kind mit ganz normaler Intelligenz, hat gleich nach dem Jahre zu sprechen angefangen. Spricht jetzt sehr gut, ist lebhaft, bezeichnet im Bilderbuch, was man verlangt. Mit $4\frac{1}{2}$ Jahren: Vollkommenes, plötzliches Sistieren der Anfälle. 5 Jahr. Seit dem Aufhören der Krämpfe ist eine rapide Verblödung eingetreten. Es ist ganz interesselos geworden, unruhig, böseartig, antwortet kaum noch auf Fragen, spricht aber ständig verworrenes Zeug vor sich hin. In der kurzen Zeit ist es fast vollkommen unsauber geworden!

Daß es sich in allen diesen Fällen um epileptische Krämpfe handelt, dürfte keinem Zweifel unterliegen. Worin unterscheiden sich nun aber diese Krämpfe von den spasmophilen?

Wir sehen sie unterschiedslos auftreten, sowohl bei Brustkindern wie bei künstlich genährten Säuglingen. Weder von der schützenden noch von der heilenden Kraft der Frauenmilch gegenüber den Krämpfen ist hier etwas zu verspüren. Die spasmophilen Krämpfe pflegen weiter am häufigsten gegen Ende des ersten Lebensjahres und am Anfang des

zweiten aufzutreten, also im Alter der beginnenden Zahnung — ein zeitliches Zusammenfallen, das man bekanntlich lange zu einem kausalen gestaltet hat. Dieser Zeitabschnitt ist der für den Ausbruch einer Eklampsie günstigste. Auch vorher und nachher können noch Krämpfe auftreten, aber niemals beobachtet man sie vor der 8. Lebenswoche und nur in seltenen Fällen im späteren Alter, im 3. oder 4. Jahr. Nichts davon bei der Epilepsie.

Bei dem einen Kind (I) wurden schon am zweiten Lebenstage Konvulsionen bemerkt und dann noch mehrmals in den ersten Lebenswochen. Zu der — den eklamptischen Krämpfen eigentümlichen — Zeit war schon wieder Ruhe, aber eine Ruhe, die bei dieser Art von Krämpfen als außerordentlich suspekt erscheinen muß; denn sie bedeutet nicht das Ende, sondern nur ein Pausieren der manifesten Erscheinungen.

Eine Eklampsie wird meist durch eine auslösende Ursache heraufgeführt: durch eine akute Ernährungsstörung, einen fieberhaften Katarrh der Luftwege u. dgl. oder auch dadurch, daß im Anschluß an einen laryngospastischen Anfall allgemeine Konvulsionen auftreten.

Beim epileptischen Kind dagegen erfolgt der Anfall brüsk und unvermittelt, wie aus heiterem Himmel heraus. Auch das Aufeinanderfolgen der Anfälle ist ein ganz anderes als wie bei der Eklampsie. Im allgemeinen kommt es hier innerhalb einer kurzen Zeit, oft nur während weniger Tage, zu gehäuften Konvulsionen, die dann entweder spontan verschwinden oder sich durch eine entsprechende Therapie beherrschen lassen oder — wenn alles fehlschlägt — mit dem Eintritt der günstigeren Jahreszeit aufhören. Die epileptischen Anfälle dagegen treten meist einzeln, jedenfalls nie gehäuft, auf. Erst nach 14 Tagen, manchmal auch erst nach einem Monat oder einer noch größeren Pause, folgt auf den ersten Anfall der zweite. So geht es fort, unbeeinflusst von der Jahreszeit; in gleichmäßigen Intervallen folgt ein Anfall auf den anderen, immer sich gleichend, bis nach Monaten eine Pause kommt oder Modifikationen der Anfälle, Absencen, petit mal-Anfälle oder dergl. sich dazugesellen.

So ist schon das ganze Milieu, aus dem heraus die epileptischen Anfälle erfolgen, ein wesentlich anderes als bei den spasmophilen Krämpfen.

Dem eklamptischen Anfall sind aber noch ganz spezielle Symptome eigentümlich. Die Trias: Laryngospasmus, Fac.-Phänomen und elektrische Übererregbarkeit ist beim eklamptischen Säugling nur selten zu vermissen, zuweilen findet sich auch manifeste Tetanie und Trousseau'sches Phänomen.

Sehen wir zu, was sich davon bei den epileptischen Säuglingen zufand:

Fac.-Phän. bestand bei Kind S. Die epileptischen Krämpfe begannen im 7. Monat, und erst im 3. Jahr wurde zum ersten Male ein Fac.-Phän. konstatiert.

Auf Trousseau wurde nicht untersucht.

Laryngospasmus fand sich bei keinem Kinde. Daß er aber vorkommen kann, dafür ist die Beobachtung Heubners ein Beweis,

der bei Kindern, die später sichere Epilepsie bekamen, Laryngospasmus sah, in Verbindung mit den Säuglingskrämpfen. Allerdings läßt er dabei die Möglichkeit offen, daß es sich um eine Kombination beider Erkrankungen gehandelt habe.

Manifeste Tetanie fand sich bei einem Kinde (I). Auch hier lange Zeit nach den letzten Krämpfen und ohne daß noch weitere spasmophile Symptome, insbesondere elektrische Übererregbarkeit, bestanden hätten. Es mag hierbei erwähnt sein, daß die Frage der Bedeutung der manifesten Tetanie wohl noch nicht ganz geklärt ist. Zweifellos finden sich die meisten Fälle manifester Tetanie bei spasmophilen Kindern und sind dann als ein dem Fac.-Phän. gleichwertiges Symptom zu betrachten. Es gibt aber einzelne Fälle, wo bei sicherer organischer Erkrankung des Gehirns, bei Hydrocephalus, Meningitis usw. plötzlich eine Tetaniestellung auftritt bei gleichzeitigem Fehlen aller sonstigen spasmophilen Erscheinungen. Und andererseits gibt es Fälle von sicherer Spasmophilie, wo unter entsprechender Behandlung alle pathologischen Erscheinungen schwinden — nur die Tetaniestellung bleibt, oft noch wochenlang nach Wiederkehr der normalen elektrischen Erregbarkeit, selbst bei Behandlung mit Frauenmilch. Es seien hier nur diese klinischen Beobachtungen mitgeteilt, ohne den Versuch einer Erklärung zu machen.

Wir sehen also, daß alle diese Symptome — so regelmäßig sie sich bei der Spasmophilie finden — ebenso ausnahmsweise bei der Epilepsie vorkommen. Dabei muß besonders hervorgehoben werden, daß meist monatelang danach gefahndet wurde.

Am wichtigsten scheint uns das Verhalten der elektrischen Übererregbarkeit zu sein, die sich in keinem der beschriebenen Fälle feststellen ließ. Bei allen Krämpfen im Säuglingsalter, die ohne spasmophile Symptome, namentlich ohne elektrische Übererregbarkeit verlaufen, und bei denen man eine andere, organische, Hirnerkrankung ausschließen kann, muß man zunächst an Epilepsie denken. Selbst wenn sich wirklich ein vereinzelt Fac.-Phän. oder dergl. finden sollte, so wird die Berücksichtigung des allgemeinen Krankheitsbildes, des Alters, der Jahreszeit, der Ernährungsweise des Kindes wie auch der Aufeinanderfolge der einzelnen Anfälle die Diagnose „Epilepsie“ sichern.

Im wesentlichen charakterisiert sich also die Diagnose der Epilepsie des Säuglings durch einen negativen Befund, durch das Fehlen der spasmophilen Symptome.

Den Beweis, daß dies zu einer Diagnose ausreichend ist, mag der folgende Fall geben, der ein ganz junges Kind betrifft, dessen weitere Entwicklung noch ganz ungewiß ist, sicherlich aber zur ernstesten Prognose Anlaß gibt:

VI. M. M.

Heredität: Die Mutter litt bei jeder Entbindung an Eklampsia gravidar. Das Kind war bis zu 9 Monaten ausschließlich an der Brust. Im 6. Monat erfolgte plötzlich — mitten aus dem Spiel heraus — ein Krampfanfall, der mit Cyanose begann, mit tonischen-klonischen Konvulsionen und Bewußtseinsverlust einherging und mit nachfolgendem langen Schlaf endete. Im 7. Monat erfolgte ein zweiter

gleichgearteter Anfall. Im 9. Monat brachte die Mutter das Kind in die Klinik nicht der Krämpfe wegen, sondern weil das Kind beim Abstillen die Flasche nicht nehmen wollte. Bei der Untersuchung erfolgte wiederum unvermittelt ein typischer schwerer Krampfanfall. Die sofort vorgenommene elektrische Untersuchung ergab weder Übererregbarkeit noch Umkehrung der Anodenzuckung. Ebensowenig waren andere spasmophile Erscheinungen vorhanden. Am nächsten Tage war der Befund der gleiche; es wurde zunächst die elektrische Untersuchung vorgenommen, die normale Verhältnisse ergab. Beim Wiederanziehen des Kindes erfolgte ein neuer Anfall. Am 3. Tage trat wieder ein Anfall auf, diesmal vor der Untersuchung im Wartezimmer. Während bisher niemals eines der spasmophilen Symptome vorhanden gewesen war, ließ sich nach dem dritten Anfall, sowie auch in der Folgezeit, ein Fac.-Phän. auslösen. Seitdem sind keine Krämpfe wieder aufgetreten. Zurzeit ist das Kind $1\frac{1}{4}$ Jahr alt.

Die Art der Anfälle, das Entstehen bei einem Brustkind, die Aufeinanderfolge, insbesondere auch das Fehlen der elektrischen Übererregbarkeit, lassen wohl nur die Diagnose „Epilepsie“ zu. Bemerkenswert ist, daß sich auch hier im anfallsfreien Intervall Fac.-Phän. zeigte.

Die Frage — ob Epilepsie oder Spasmophilie — fällt besonders bei der Stellung der Prognose ins Gewicht.

Während man dieselbe, wenn es sich um spasmophile Krämpfe handeln würde, ziemlich gut stellen könnte, wird man hier, wo es sich offenbar um Epilepsie handelt, sehr viel vorsichtiger sein müssen.

III. Die mit Intervall verlaufende Epilepsie.

Als einziges Kriterium, ob Eklampsie oder Epilepsie, galt bisher immer, ob die Krämpfe mit den Säuglingsalter aufhörten oder nicht. In letzterem Falle lautete die Diagnose auf Epilepsie. Die Voraussetzung, auf die sich diese Entscheidung gründete, trifft aber durchaus nicht zu. Denn es zeigt sich, daß auch ein ganzer Teil von den epileptischen Krämpfen schon im Säuglingsalter aufhört.

Allerdings nur vorläufig. Denn in späteren Jahren, wenn die alten Krämpfe der Säuglingszeit längst in Vergessenheit geraten sind, kann es plötzlich zu einem erneuten Auflodern der Krankheit kommen. Und dann gibt es kein Aufhören mehr. In solchen Fällen erinnert man sich gewöhnlich jener alten Krämpfe, die um die Zeit der Zahnung bestanden haben. Und so hat gerade diese Art von Krämpfen dazu geführt, die Kinderkrämpfe im allgemeinen als Vorboten einer späteren Epilepsie anzusehen. Sofern man aber unter den eigentlichen Kinderkrämpfen die „Eklampsia infantum“ versteht, hat sich diese Ansicht nicht als zutreffend erwiesen. Vielmehr muß man daran festhalten, daß die Kinderkrämpfe in der Anamnese eines erwachsenen Epileptikers nichts anderes gewesen sind als bereits typisch epileptische Attacken, die mit den eklamptischen nur die Zeit des ersten Auftretens gemeinsam hatten. Als Typus dieser mit einem großen Intervall verlaufenden Epilepsie kann der unter der vorigen Gruppe als erster beschriebene Fall gelten, wo nach ganz wenigen, schon frühzeitig auftretenden Konvulsionen nichtspasmophiler Natur zunächst eine Pause eintrat, dann aber, im 6. Lebensjahre, eine schwere Epilepsie einsetzte.

Die ganze hier folgende Gruppe umfaßt Kinder mit diesem Typus des Verlaufs der Epilepsie. Sie können dem genannten Fall insofern nicht ganz an die Seite gestellt werden, als nicht alle gleich nach den ersten Anfällen zur Beobachtung kamen, sondern teilweise erst Wochen darnach. Die meisten wurden überhaupt nicht der Krämpfe wegen gebracht, sondern aus irgend einem anderen Grund. Es liegt dies an der Art des Materials. Die Kinder gehören fast sämtlich einer Bevölkerungsschichte an, in der man nicht gewöhnt ist, von der Erkrankung eines Kindes sofort viel Aufhebens zu machen, insbesondere nicht, wenn es sich um „Krämpfe“ handelt, die man im Volke ja heutzutage noch als etwas beinahe Physiologisches ansieht, und wenn es sich weiter, wie so häufig bei der Epilepsie, nur um einen einzigen Anfall handelt, der vielleicht am Abend oder in der Nacht erfolgt, und aus dem das Kind in bester Gesundheit wieder erwacht. Viel eher kommt die Mutter bei einem eklamptischen Anfall mit dem Kind in die Klinik, wenn auch hier wiederum nicht des Anfalls wegen, so doch um der nebenherlaufenden Erkrankung willen, die den Anfall auslöste.

Der so häufig beobachtete Umstand, daß die Attacken nach ein oder zwei Anfällen wegbleiben, darf nicht dazu führen, sie leicht zu nehmen. Im Gegenteil, es scheint, als ob ein einmaliger Krampfanfall, den man nicht erklären kann, mehr zu fürchten ist als eine ganze Serie von Konvulsionen, die sich als eklamptische herausstellen. Die Bedeutung solcher einmaligen Anfälle illustriert folgender Fall:

M. S.

Belastung: Der Vater der Mutter hat an „Krämpfen“ gelitten, eine Schwester derselben leidet seit dem 3. Lebensjahre an Epilepsie.

Die Patientin war bis zu einem Jahr ausschließlich an der Brust. Mit 8 Monaten — also noch bei Brust — erfolgte plötzlich aus voller Gesundheit heraus ein schwerer Krampfanfall. Von da ab war sie — abgesehen von einer Otitis media und Masern — bis zum 5. Jahre ganz gesund.

Da stellten sich plötzlich „Anfälle“ ein; unvermittelt hält sie sich irgendwo, etwa am Tische fest, sinkt in sich zusammen, streckt sich, greift mit den Händen ins Leere, dabei sind die Augen starr, die Pupillen erweitert. Dann tritt Schläffheit des ganzen Körpers ein und der Anfall ist zu Ende. Nach wenigen Wochen wurden die Anfälle stärker, es trat Inkontinenz ein, Zungenbiß und Schlaf nach dem Anfall. Mit 6 Jahren stellten sich auch im Schlafe Anfälle ein. Mit 7 Jahren steigerten sie sich bis auf 1 oder 2 am Tage. Jegliche angewandte Therapie, suggestive Mittel, Paradisation, Brom ohne jeden Erfolg. Psyche ganz intakt dabei, Mit 7½ Jahren seltenere Anfälle, es traten Pausen von 4—5 Tagen auf. Versuch einer chlorarmen Ernährung ohne Erfolg. Mit 8½ Jahren sind die Krämpfe unverändert, doch bemerkt man bei dem Kinde eine wachsende Interesselosigkeit und Unaufmerksamkeit, sowie Nachlassen des Gedächtnisses, so daß man schon von einem leichten Grad von Imbecillität sprechen kann.

Auch die Schwester des Kindes H. (I) zeigt denselben Typus im Verlauf der Epilepsie:

E. H.

Der erste Krampfanfall erfolgte mit 2 Jahren.

In der Zwischenzeit wurde das Kind an Masern, Keuchhusten, Lungenentzündung und Scharlach mit Nephritis behandelt; dadurch wurde die körperliche Entwicklung ziemlich in Mitleidenschaft gezogen, so daß es noch auf ein Jahr von

der Einschulung befreit wurde. Geistig erschien es zu dieser Zeit als ein ganz normal entwickeltes Kind. Mit $6\frac{1}{2}$ Jahren stellte sich ein auffallend unstetes, ruheloses Wesen ein, so daß das Mädchen sogar fremden Leuten auffiel. Plötzlich erfolgte eines Tages — 4 Jahre nach dem ersten Krampfanfall — ein neuer, auf der Straße, mitten im Spielen; auf diesen folgten, langsam sich steigernd, täglich neue Anfälle, zuweilen bis 12, oft auch im Schlaf.

Es ist bereits erwähnt, daß das Kind in der Zwischenzeit als ganz normal erschien, es wies niemals irgendwelche Symptome auf wie pavor nocturnus oder dergl. die man als Äquivalente oder Frühsymptome, oder wie man es nennen will, einer Epilepsie hätte auffassen können. Eine sechswöchige Beobachtung in der Klinik ließ keinen Zweifel, daß es sich nur um Epilepsie handeln konnte. Den Anfällen voraus ging eine Aura von Kopfdruck und Augenschmerzen, wobei sich das Kind erwartungsvoll hinkauerte.

Unter Brom trat eine Verminderung der Anfälle auf, so daß die Höchstzahl nur noch 7 pro Tag betrug. Nach $\frac{1}{4}$ Jahr blieben die großen Anfälle ganz weg, und es traten leichtere dafür auf: mehrmals am Tage, 4—5 mal, wird sie plötzlich blaß, still und steif am ganzen Körper, läßt fallen, was sie in der Hand hält, einen Moment später ist wieder alles vorbei.

Die Intelligenz ist noch ganz intakt, dagegen ist sie dasselbe unruhige, leicht erregbare Kind geblieben, zu dem sie sich kurz vor dem Ausbruch der Epilepsie entwickelt hatte.

Die zwischen den Säuglingskrämpfen und der späteren Epilepsie sich findende Pause ist in den meisten Fällen ganz anfallsfrei. Doch kommen auch solche Fälle zur Beobachtung, bei denen ein ab und zu eintretender Anfall an die schlummernde Krankheit erinnert.

E. R.

Der Vater soll sehr nervös sein, irgendwelche sonstige Belastung ist nicht zu eruieren.

1. Anfall mit $\frac{3}{4}$ Jahren, 2. Anfall mit 2 Jahren, 3. Anfall mit 6 Jahren, 4. Anfall mit $7\frac{3}{4}$ Jahren. Sämtliche Anfälle verliefen ohne Aura, mit initialem Schrei und plötzlichem Hinstürzen, Bewußtlosigkeit, Konvulsionen, Zungenbiß und Inkontinenz, dauerten bis zu einer Viertelstunde und waren gefolgt von langem Schlaf. Fac.-Phän. ist stets positiv.

Das Kind geht zur Schule und ist unter den ersten in der Klasse; ziemlich geweckt, aber etwas eigensinnig.

Nach dem letzten (4.) Krampfanfall traten „Ohnmachts“anfälle auf, d. h. kurze, wohl epileptische Anfälle, bei denen es sagte: mir wird schlecht, sich setzte, blaß wurde, nach einem Moment aber wieder frisch war. Diese Anfälle dauerten 8 Monate, dazwischen passierte es einmal, daß es in der Nacht wohl $\frac{1}{4}$ Stunde lang entsetzlich schrie. Dabei bestand Bewußtlosigkeit und keinerlei Reaktion auf Anrufen. Hinterher wachte es auf, blickte sich verwundert um und fiel sofort wieder in tiefen Schlaf.

Mit 10 Jahren zwei Krampfanfälle. Bis $13\frac{1}{4}$ Jahren wieder ganz frei davon, seitdem aber treten ununterbrochen in Pausen von 8 Tagen bis zu 4 Wochen schwere große Anfälle auf.

Geistig scheint er ganz normal zu sein. Er lernt gut in der Schule und war für das Lehrerseminar bestimmt! Im übrigen ist er aber doch ein ziemlich ängstliches nervöses Kind, dem seine Krankheit viele Sorgen bereitet.

Beobachtet bis zum 14. Jahr.

Die in dieser eben geschilderten Form verlaufene Epilepsie findet sich bei allen in der folgenden Tabelle aufgeführten Kindern. Die Krankengeschichten sämtlich hier anzuführen, ist unnötig. Denn wenn auch im einzelnen Krankheitsbild größere oder kleinere Verschiedenheiten sich finden, so sind dieselben doch nicht von so großer Bedeu-

tung, daß eine ausführliche Wiedergabe sich rechtfertigte. Denn es kommt im wesentlichen ja darauf an, die Eigentümlichkeiten der kindlichen Epilepsie gegenüber der des späteren Alters hervorzuheben, und das im allgemeinen gut bekannte Krankheitsbild in die Kinderjahre hinein zu ergänzen und zu vervollständigen.

Zeit der Säuglingskrämpfe	Zeit des Wiederbeginns	Belastung	Psyche	
1 Walter T. 1.—9. Tag (bei Brust) Konvulsionen. (Sepsis neonat.?)	2 ³ / ₄ Jahre, alle 14 Tage halbseitige Krämpfe.	Vater Bleikrämpfe vor 5 Jahren; da- nach eine Zeit im Irrenhaus.	Bis jetzt normal.	—
2 Max H. Am 2. Tage, mit 14 Tagen, mit 8 Wochen zum erstenmal Krämpfe.	6 Jahre, seitdem alle 4 Wochen 1 Anfall von Krämpfen.	4 † an Krämpfen, Schwester Epil., 2 andere hatten je 1 mal Krämpfe. Vater Epileptiker.	Zunächst als nor- mal angesehen, nach dem Ausbruch in der Schule sehr schlechte Leistungen.	—
3 Marie J. Mit 13 Wochen 2 Anfälle.	8 Jahre, 1—2 wöchentlich petit- mal mit Zungenbiß und Amnesie, bei Brom nur 6—8 wöchig.	—	Normal (jetzt 13 Jahre).	—
4 Margarete K. 5 Mon. } je 2 Jahre } 1 Anfall.	5 Jahre, täglich mehrmals, erst petit mal, später Krämpfe, nach beiden kurzer Schlaf, zuweilen Aura: wird übel und legt sich hin.	—	Jetzt 8 Jahre, immer noch in der letzten Schulklasse, schwer imbecill, vorher als „kluges“ Kind an- gesehen.	Op.-brom- kur nega- tiv.
5 Berta F. 6 Monate, sehr oft an einem Tage.	9 ¹ / ₄ Jahre, petit mal, alle 4 Wochen 3—4 maliges Hinstür- zen mit Zungenbiß, Amnesie und Schlaf.	Potatorium patris. Eltern geschieden, von 11 Kindern 8 †.	Von jeher schreck- haftes, aufgeregtes, nervöses Kind, auch im Intervall.	—
6 Willi H. Mit 7 Mon. 2 mal an einem Tage Krämpfe.	3 ¹ / ₂ Jahre, Beginn mit petit-mal 1—2 mal monatlich. Mit 5 ¹ / ₄ Jahren dazu typ. Krämpfe und außer- dem oft Enuresis. Fac.-Phän. +.	—	Von jeher nervöses Kind.	—
7 Magda Sp. 8 Mon. bei Brust.	5 Jahre, erst petit mal, dann Verschlimmerung bis zu typ. Krämpfen.	Vater der Mutter litt an „Wutkrämpfen“, eine Schwester ders. seit dem 3. Jahre an Epilepsie.	Nach Ausbruch der Epilepsie zum im- becillen Kind sich entwickelnd.	—
8 Frida D. 8 Monate. 1 mal.	2 ¹ / ₂ Jahre, zuerst Zuckungen im Schlaf, dann größere Anfälle von petit-mal, 2—3 wöchentlich.	1 Kind an Kr. †, Mutter an Verfol- gungsideen mehr- fach leidend.	Als Säugling Ge- schmacksstörung, später imbecill.	—

Zeit der Säuglingskrämpfe	Zeit des Wiederbeginns	Belastung	Psyche	
9 Curt Sch. 10 Monate bis 1½ Jahr; mehrere Krampfanfälle.	6 Jahre, schwerste Anfälle, bis zum Stat. epilepticus meist mit Aura, Oppres- sionsgefühl. Fac.-Phän.	Tante im Irrenhaus.	3 Jahre lang gute Schulleistungen, dann schlechteres Rechnen, rapide Verblödung, jetzt 14 Jahr alt, schwerer Idiot.	Op.-Brom- kur nega- tiv.
10 Eduard R. ¾ Jahr 1 mal Krämpfe.	Bis 2 Jahre } " 7 " } Pause " 10 " } " 13 " } Petit mal u. Krämpfe, zuletzt Wiederbeginn mit großen Anfällen.	Vater sehr nervös.	Neuropathisches Kind. Lernt gut in der Schule.	—
11 Klara R. ¾ Jahr 1 mal.	4 Jahre, schwere Anfälle, 2—3 wöchentlich, oft mehrere hintereinan- der, vom 6.—10. Jahre keine Anfälle.	—	Intelligent, aber etwas schwerfällig.	—
12 Waldemar D. 1 Jahr 1 mal; bei Brust!	6 Jahre, große Anfälle, alle 2—3 Tage, meist Nachts. Am Tage oft unfreiwillige Stuhl- oder Urinent- leerung. Fac.-Phän. +.	Beide Eltern sehr nervös.	Kind unaufmerk- sam, zerfahren, tor- pide nach Ausbruch der Krämpfe, vor- her normal.	—
13 Willi H. 1 Jahr 1 mal.	11½ Jahr, Laufattaeken, später Krämpfe.	Mutter nervös, von 11 Kindern 7 †.	Schlechte Schul- leistungen.	—
14 Erna H. 1¼ Jahr 1 mal.	6 Jahre, täglich mehrmals große Anfälle, nach 4 Wochen unter Brom 6—7 mal tgl. petit mal.	Bruder Epileptiker. Cfr. II.	Schwer nervöses Kind.	—
15 Emma B. 1¼ Jahr bei Brust.	6 Jahre, halbjährlich petit mal.	1 Kind † an Krämpfen, Mutter hatte als kleines Kind Krämpfe, litt bis zu 14 Jahren an „Absencen“.	Normal.	—
16 Kurt L. 1¼ Jahr bis 2 Jahr in Pausen.	¾ Jahre. Typische Krämpfe.	1 † meningitis. Vater potator chron., Mutter nervös.	Imbecilles Kind, bö- sartig, mit 3 Jahren erst Sprachbeginn.	—
17 Br. Sch. 2 Jahre 1 mal.	7½ Jahre, 7—8 mal tgl., kurze Absencen.	Vater hatte in den Schuljahren eben- falls Krämpfe.	Spät gesprochen, aber gute Erfolge in der Schule.	—
18 Wanda L. 2 Jahre, 10 Stun- den langer Krampfanfall.	6 Jahre, in der Nacht viertelstun- denlange typ. Krämpfe, in der Schule Absence, fast täglich beides. Fac.-Phän. +.	6 von 13 †.	Imbecill. Hilfsschule.	Op.-Brom- kur nega- tiv.

Zeit der Säuglingskrämpfe	Zeit des Wiederbeginns	Belastung	Psyche	
19 Hedwig St. 2 Jahre 2mal.	9 Jahre, von 9—12 Jahren petit mal alle 5—6 Wochen, vom 12. Jahr ab Krämpfe, meist im Schlaf. Fac.-Phän. +.	Mutter bis 17. Jahr epil. Krämpfe; ein- ziges Kind. 3 Aborte.	Normal.	Cykl. Albu- minurie Op.-Brom- kur negativ.
20 Hanna B. 3 Jahre 1mal.	6 Jahre, erst petit mal, später Krämpfe dazu, bis 6 Jahre Enuresis.	Neuropathische Familie.	Normal? Im Inter- vall Enuresis.	—
21 Gertrud R. 6 Jahre 1mal.	Vom 13. Jahr ab typ. Krämpfe täglich.	Die ältere Schwester hatte mit 12 Jahren mehrmals Krämpfe, deren Kind als Säugling Krämpfe.	Normal.	—

Die ältesten von diesen Kindern sind jetzt 13—14 Jahre. Im längsten Falle betrug die Pause über 8 Jahre.

Gemeinsam sind ihnen allen die Säuglingskrämpfe.

Zu irgend einer Zeit erfolgte ein Krampfanfall, dann blieben sie jahrelang frei, und mit 6 oder 7 Jahren, manchmal auch schon früher, erkrankten sie an typischer Epilepsie.

Dieses jahrelange Pausieren der Anfälle bei epileptischen Kindern ist eine alte Beobachtung. So findet sich beispielsweise schon bei Hensch erwähnt, daß die im frühen Kindesalter eingetretenen Konvulsionen jahrelange Pausen machen und sich erst im reiferen Alter wieder einstellen können. Dasselbe findet sich auch bei der Epilepsie der Erwachsenen nicht selten. Beim Kinde besitzt dieser Umstand aber ein besonderes Interesse wegen der Beziehungen zur Spasmophilie. Sind in diesen Fällen die Säuglingskrämpfe spasmophile oder bereits epileptische Krämpfe gewesen?

Auf Grund der Beobachtungen, die im ersten Kapitel mitgeteilt wurden, darf man sich wohl dahin äußern, daß diese bei später epileptischen Individuen auftretenden Säuglingskrämpfe bereits als epileptische Konvulsionen anzusehen sind.

Es sei hier nur noch darauf hingewiesen, daß schon die Zahl der Anfälle sich von denen bei Eklampsie der Kinder unterscheidet. Wir erwähnten früher, daß die eklamptischen Anfälle meist in einer bestimmten Periode und dann gehäuft auftreten. Unter den Kindern, die hier in Betracht kommen, sind es nur zwei, bei denen die Anfälle in dieser Art aufgetreten sind. (C. Sch. 9 u. C. L. 16.)

Dagegen sehen wir, daß ein einmaliger Anfall — bei der Eklampsie im allgemeinen eine Ausnahme — hier fast die Regel ist; bei 11 Kindern unter 20 ist es nur zu einem einzigen Anfall gekommen.

Man begegnet in der Praxis der Angabe nicht so selten, daß ein junges Kind bei irgend einer Gelegenheit einmal einen Anfall von Krämpfen gehabt hat, deren Herkunft man nicht deuten konnte, und

denen man späterhin keine große Bedeutung zumaß. Wenn man sieht, wie so ein einziger Krampfanfall die erste Manifestation einer latenten Epilepsie sein kann, so wird man doch dazu geführt, diesen Fieberkrämpfen und wie man sie sonst benennt, mehr Bedeutung beizulegen, als bisher.

Diese Art des intermittierenden Verlaufs findet sich bei etwa 30 Proz. des gesamten Materials, ein Verhältnis, das etwa dem entspricht, was man in der Literatur nach den anamnestischen Erhebungen bei erwachsenen Epileptikern festgestellt findet: Finkh sah unter 152 Kranken mit genuiner Epilepsie 46, die in ihren ersten Lebensjahren „Gichter“ hatten (= 30 Proz.). Féré gibt 30—40 Proz., Moreau de Tours nicht ganz 20 Proz. an.

Das Ende des anfallsfreien Intervalls erfolgte bald früher, bald später. Die folgende Tabelle gibt das Alter der Kinder beim Wiederauftreten der Epilepsie an:

Alter beim Wiederbeginn der Epilepsie	Zahl der Kinder
2.—3. Jahr	2
3.—4. „	2
4.—5. „	2
5.—6. „	1
6.—7. „	7
7.—8. „	2
8.—9. „	1
9.—10. „	1
10.—11. „	0
11.—12. „	1
	20

Die größte Zahl der wiederauftretenden Epilepsien weist also das 6.—7. Lebensjahr, d. h. die Zeit der beginnenden Schuljahre auf.

Eins von den Kindern (das letzte in der Tabelle) blieb hier unberücksichtigt, da bei ihm der erste Anfall nicht in der Säuglingszeit, sondern erst später, mit 6 Jahren, erfolgte. Auf diesen einen Anfall folgte dann die Pause und erst mit 13 Jahren setzte die typische Epilepsie ein. Auch diese Jahre der beginnenden Pubertätsentwicklung müssen als ein kritisches Alter gelten, ähnlich wie die beginnenden Schuljahre. Ja, wie die Untersuchungen, die auch auf erwachsene Epileptiker Rücksicht nehmen, zeigen, führt die Periode der Pubertät bei Individuen, die an Säuglingskrämpfen gelitten haben, noch häufiger zu einem Wiedereinsetzen der Epilepsie, als der Schulanfang. Das geht namentlich hervor aus einer Zusammenstellung von Finkh, die zum Vergleich hier wiedergegeben sei.

1.—5. Jahr	5
6.—10. „	8
11.—15. „	14

von hier ab sinkt das Verhältnis wieder:

16.—20. Jahr	8
21.—25. „	4
usw. usw.	

Von den in der Tabelle aufgeführten 20 Kindern sind nun jetzt, am Ende der Beobachtungszeit, nur noch 6 als ganz normal zu betrachten, 5 galten vor dem Wiederausbruch der Krämpfe noch als normal, gingen aber danach in ihren geistigen Funktionen sehr stark zurück. 3 davon in geringerem Maße, insofern als sich ihre Schulleistungen unter dem Durchschnitt der Klasse hielten. Bei den zwei anderen trat ziemlich plötzlich und von einem bestimmten Zeitpunkt an eine ganz auffallende Abnahme der geistigen Fähigkeiten ein. So namentlich bei C. Sch. (9): dieser absolvierte die drei ersten Schulklassen ganz gut. Dann ging es mit dem Rechnen mit einem Male schlechter und von da ab erfolgte eine so rapide Verblödung, daß er unter den gesamten 70 Kindern als der größte Idiot anzusehen ist.

4 Kinder waren schon im Intervall geistig minderwertig.

2 waren anfänglich normal und zeigten nach dem Ausbruch der Epilepsie deutliche Symptome von Neuropathie, 3 wiesen dieselben von vornherein auf.

Von 20 Kindern ist also kaum ein Drittel normal. Die Hälfte ist entweder gar nicht oder nur teilweise — in der Hilfsschule — bildungsfähig.

Eine Beziehung zwischen der Größe der Intelligenzstörung und der Schwere der Epilepsie ist vielleicht insofern vorhanden, als zu den Kindern mit typischer schwerer Epilepsie die imbecillen den größten Prozentsatz stellen, nämlich von 8 Kindern, bei denen die Erkrankung sofort in der Form der Epilepsia gravior einsetzte, sind 5 imbecill.

Außer diesen 8 leiden noch 5 andere an großen Anfällen; doch trat die Epilepsie hier zunächst in milderer Form auf, als petit mal, und steigerte sich mit der Zeit erst zu typischen Anfällen. Die übrigen 7 Kinder hatten nur petit mal.

Wie haben sich die Kinder nun in der Zwischenzeit verhalten? zeigten sie irgend welche Symptome, die darauf hindeuteten, daß es sich um Epileptiker handelte? Diese Frage verlangt eine besondere Berücksichtigung. Denn schon früher haben einzelne Autoren, z. B. Bessières, darauf hingewiesen, daß solche Kinder in der anfallsfreien Pause oft einen Zustand nervöser Erregbarkeit darbieten und zu Zornausbrüchen, Halluzinationen usw. neigen. In jüngster Zeit hat Aschaffenburg wieder die Aufmerksamkeit darauf gelenkt. Er knüpft dabei an Befunde an, die wir selbst (Thiemich u. Verf.) in einer früheren Arbeit bei spasmophilen Kindern beschrieben hatten. Während wir aber in diesen Wutkrämpfen, Pavor nocturnus-Anfällen, Enuresis usw. nur die abnormen Reaktionen pathologischer Individuen sahen, ist Aschaffenburg geneigt, sie als im höchsten Grade epilepsieverdächtig anzusehen.

In Betracht kommen 7 Kinder: zunächst die 4, die bereits im Intervall mehr oder minder imbecill waren. Von diesen litt eins an Wutanfällen, bei den anderen war dergleichen nicht zu konstatieren.

Die übrigen 3 Kinder wiesen neuropathische Symptome auf: 2 wurden als unruhig, aufgeregt, schreckhaft, ängstlich und nervös geschildert. Das dritte litt von dem ersten Anfall an bis zum Wiederauftreten der Epilepsie an Enuresis.

Nur diesen letzten Fall könnte man vielleicht und mit aller Vorsicht im Sinne Aschaffenburgs deuten. Im allgemeinen aber müssen wir die Frage, ob bereits im anfallsfreien Intervall epileptische Erscheinungen bestanden haben, im verneinenden Sinne beantworten.

Bei keinem der Kinder hätte man mit Bestimmtheit sagen können, daß es über kurz oder lang wieder zum Epileptiker werden würde. Nur daß es sich um pathologische Individuen handelte, war bei einer relativ großen Anzahl schon sehr früh klar.

Über die Bedeutung der hereditären Belastung soll später im Zusammenhang gesprochen werden. Hier sei nur folgendes festgestellt: in 5 Fällen war keinerlei Belastung zu eruieren, in 7 Fällen bestand Nervosität der Eltern; in 5 Fällen Epilepsie oder „Krämpfe“ bei Familienmitgliedern, in 3 Fällen Psychosen.

Außerdem bestand noch in zwei der Fälle Alkoholabusus des Vaters, der zur Zerrüttung des Familienlebens geführt hatte,

IV. Die ununterbrochene Epilepsie.

Sofern bei einem Säugling die Krampfanfälle in der Form auftreten, daß auf den ersten Anfall der zweite, dann der dritte und so fort in gleichmäßigen kurzen Zwischenräumen immer ein neuer Anfall folgt, so ergibt sich die Diagnose „Epilepsie“ schon aus dem charakteristischen Krankheitsverlauf. Ein Zweifel kann eigentlich nur bei den ersten Anfällen entstehen, wo man an eklamptische Konvulsionen oder an organische Hirnerkrankungen denken könnte. Beim älteren Kind kommt eine dritte Schwierigkeit in der Diagnose hinzu, insofern als die Anfälle nicht selten von dem herkömmlichen Typus abweichen und in irgend einer Modifikation des epileptischen Insults auftreten, wobei es dann oft zu einer Verwechslung mit hysterischen Erscheinungen kommt. Diese Formen beanspruchen das größte klinische Interesse. Auf sie soll daher hauptsächlich hier eingegangen werden, während betreffs der typischen Form der Epilepsie auf die bereits im ersten Kapitel in ihrem ganzen Verlauf vom Säuglingsalter bis in die spätere Kindheit hinein geschilderten Fälle verwiesen sein mag. Ich lasse zunächst das Material hier folgen:

Zeit des ersten Auftretens	Art der Anfälle	Belastung	Psyche	
1 L. J. 3 Monate.	Beginn m. Nickkrämpfen, ca. 20 mal am Tage bis 1 Jahr. Dann 1 Jahr lang petit mal. Im 3. Jahr 1. großer Anfall, seitdem in 14 täg. Pausen große Anfälle, dazwischen petit mal.	Eltern nervös.	Nervöses, aufgeregtes, sehr frühreifes Kind.	—
2 M. K. 3 Monate.	2 mal wöchentlich typische Anfälle. Im 4. Jahr kommt petit mal dazu.	Mutter Chorea chronica.	Unintelligent.	—
3 Fr. Str. 4 Monate.	Entstehung bei Brusternährung. Fast täglich 1 Krampfanfall. Vom 2. Jahr ab tagelange Intervalle, aber serienweise Anfälle.	Bruder Epileptiker.	Ist jetzt erst 3½ Jahre alt. Spricht noch nicht!	—
4 O. B. 4½ Mon.	Mit 4½ Mon. 1. Krampfanfall, mit ca. 2 Jahren dazu petit mal.	—	Mit 1½ Jahr beginnende Imbecillität. Idiot.	Opium-Bromkur. Danach 4 Woch. frei von jeglich. Anfällen.
5 Herb. L. 6 Mon.	Typische Anfälle 3—4 wöchig.	—	Imbecillität.	—
6 A. K. 7 Monate.	2—3 mal wöchentlich Krampfanfälle.	Onkel ist Epileptiker.	Bis zum 2. Jahr normal, dann schnelle Verblödung, agil, bösartig. Speichelfluß. Koprophage. Läuft auch vom Haus weg.	Auf der Klinik mit chlorarmer Kost ernährt. Ohne jeden Erfolg.
7 Joh. A. 7 Monate.	1 mal wöchtl. Krämpfe, auch in der Nacht, später — unter Brom — nur noch petit mal-Anfälle.	—	Mit 3 Jahr. suspekt wegen Analgesie u. Geschmacksstörung. Mit 4 Jahren schon idiotisch.	—
8 Marie Sch. 7 Monate.	Entstehung bei Brusternährung, seit dem 11. Monat auch petit mal-Anfälle neben den Krämpfen.	Großmutter an Tbc. †, Großvater ist Armenhüsler, leidet an Epilepsie, die erst im späteren Alter aufgetreten ist.	Normal (?).	Opium-Bromkur, danach 14 Tage lang gänzlich aufgehört.
9 Rich. K. 9 Monate.	Nur petit mal; stürzt plötzlich hin, steht dann sofort wieder auf. 4—12 wöch. 1 Anfall.	—	Stark imbecill. Bis zum 4. Jahre als normal anzusehen, von da ab schnelle Verblöd., schlecht. Sprache.	—
10 Paul Str. 11 Monate.	Alle 2 Wochen schwerer, bis 10 Min. dauernder, typischer Anfall. Ständig Fac.-Phänom.	Bruder Epileptik. Cfr. Nr. 3.	Spricht jetzt mit 6½ Jahren noch so wenig, daß er von der Schule zurückgestellt werden mußte.	—

Zeit des ersten Auftretens	Art der Anfälle	Belastung	Psyche	
11 Anna L. 1 Jahr.	1—3 mal im Jahr typische Anfälle. Beginn mit Leibschmerzen, Übelkeit.	Vater litt bis zum 3. J. an Krämpfen, starb an Tbc. Großmutter (väterlicherseits) hatte bei jeder Menstr. Krampfanfälle.	Lernt sehr schlecht in der Schule, jetzt 9 Jahre.	Beim Tode des Vaters gehäufte Anfälle.
12 Fritz W. 1 Jahr.	Mit den Jahren zunehmend an Zahl; jetzt monatlich.	Mutter Eklamps. gravidarum. 3 Kinder unter Krämpf. † 2 andere leiden an Krämpfen.	Lernt schlecht in der Schule.	—
13 K. Schr. 1 Jahr.	Alle 4 Wochen 1 Anfall. Beginn mit Unruhe, Ängstlichkeit, Übelkeit. Mit dem 10. Jahre auch petit mal-Anfälle und kurze Absenzen.	Beide Brüder Epileptiker.	Hilfsschule, seit d. 4. Jahre stottert sie. (Zurzeit 12 J. alt.)	—
14 Rich. H. 1 1/4 Jahr.	Bis 1 1/2 Jahr ausschließlich Brust. Mit 1 1/4 J. 1 Krampfanfall, seitdem 2—4 wöchentlich. Wacht morgens dann schon mit rotem Gesicht auf. Außerdem kurz vorher Aura.	Patient ist 11. Kind, alle übrigen gesund.	Mit dem 5. Jahre rapide Verblödung, aber Aufhören der Anfälle.	—
15 Herm. K. 1 1/2 Jahr.	Beginn mit Krämpfen. 6—10 wöchig auftretend, nach 1/2 Jahr dazu petit mal-Anfälle, jetzt nur noch letztere, dafür aber — seit dem 4. Jahre alle 14 Tage.	Vater an Delirium tremens leidend.	Agiler Idiot.	—
16 Marie K. 2 Jahr.	Beginn im 2. Jahr mit 3—4 Stunden langen Convulsionen, seitdem petit mal mit Aura.	Von 8 Geschwistern 5 gestorben, 1 an Krämpfen.	Stark unintelligent. Mit 10 Jahren in die Epilept.-Anst.	Opium-Bromkur. Negativ.
17 Elly H. 2 Jahre.	Erst Krämpfe, vom 3. Jahr an nur noch petit mal täglich.	—	Geht noch nicht zur Schule. Intelligenz fraglich. Spricht u. versteht alles, benimmt sich aber sehr ungeniert und ist sehr agil. Erst mit 3 Jahren sauber geworden.	—
18 Herm. Sch. 2 Jahre.	Beginn mit petit mal, mehrmals täglich. Nach 1/4 J. Krämpfe dazu. Aura: fängt an zu weinen, dann ein lauter Schrei und Krämpfe.	Mehrere Geschwister an Krämpfen †. Cousine cerebrale Lähmung mit Epilepsie.	Erst leichte Imbecillität, jetzt fortschreitende Verblödung.	—

Zeit des ersten Auftretens	Art der Anfälle	Belastung	Psyche	
19 Walter W. 2 Jahre.	Mit 2 Jahren innerhalb 6 Woch. 2mal Krämpf. Dann 1½ Jahr lang nur petit mal, dann von neuem schwere Krämpfe täglich bis 18 mal.	Vater schwer nervös. Bekommt im Warteraum d. Poliklinik einen „Weinkrampf wegen des Anblickes vieler elender Säuglinge“.	Idiot. Mit dem 3. Jahre einsetzende Verblödung.	Im 8. Jahre Opium-Bromkur negativ.
20 Rich. Sch. 2¼ Jahre.	Mit 2¼ Jahren 6—7wöchige Krämpfe, mit 3 Jahren dazu petit mal-Anfälle und Absencen.	Lange schwere Geburt.	Normal.	Häufung der Anfälle bei Krankheiten, wie Masern u. Pertussis.
21 Georg H. 2½ Jahre.	Alle 6 Wochen ein schwerer Anfall, in der Zwischenzeit petit mal.	—	Sprachbeginn erst mit 3 Jahren. Jetzt in der Hilfsschule.	—
22 Helene B. 2½ Jahre.	1. Anfall mit 2½ J., 2. mit 3 Jahren, seitdem — 1 mal im Monat — ruckweises Erschrecken oder Gesichtverziehen oder Zucken im Mundwinkel oder Spielen der Finger.	Mutter Psychose, Schwester Epilept.	Imbecill., unorientiert, spricht ständig vor sich, psychisch abnorm.	—
23 Alfred H. 3 Jahre.	Erst Krämpfe. Mit 4 J. dazu petit mal, seit dem 5. Jahre täglich, außerdem alle 4 bis 5 Wochen schwere Anfälle, die 3—4 Stunden dauern.	?	Normal?	—
24 Gertr. Sch. 3 Jahre.	Täglich kurze Absencen. Fac.-Phän. +.	Mutter an Meningitis †.	Normal.	Mit 13 Jahren Cycl. Album., immer noch Fac.-Phän.
25 Felicit. K. 3 Jahre.	Erster Anfall 2 Stund. dauernd, seitdem alle 2 Monate. Vorher Erbrechen, hinterher 2 Tage lang Schlaf. Beginn stets linksseitig. Fac.-Phän. +.	Sturzgeburt, keine sonstige Belastung.	Normal.	—
26 Bruno H. 3 Jahre.	Täglich petit mal, auch im Schlaf kurze tonische Krampfanfälle.	—	Leicht imbecill.	Mit 5 Jahren erfolgreiche Op.-Bromkur. Mit 7 Jahren noch geheilt.
27 Margar. H. 3 Jahre.	Krämpfe. Alle 2—6 Wochen ein typischer Anfall, vorher Aura, Unruhe.	—	Normal. Bis zum 8. Jahre (beobachtet).	—

Zeit des ersten Auftretens	Art der Anfälle	Belastung	Psyche	
28 Hildeg. J. 3 Jahre.	Ruckweis. Erschrecken mit Hintenüberwerfen des Kopfes bis 50 mal pro Tag. Bei Opium-Bromkur auch Krampfanfälle.	Mutter nervös.	Leicht imbecill. Mit 4 Jahren noch nicht zuverlässig sauber. Soll nach Angabe der Eltern seit dem Beginn „unartiger“ geworden sein.	Opium-Bromkur negativ.
29 Anna J. 3½ J.	Tägl. 50—60 mal petit mal, vorm Anfall hinlegen, dann vertikaler Nystagmus. Tonische Starre am Körper, hinterher Kopf- u. Nackenschmerzen. Unter Op.-Bromkur schwerere, große Anfälle.	—	Normal.	Opium-Bromkur negativ.
30 Sofie Sch. 4 Jahre.	Beginn mit petit mal. Nach ¼ Jahr Krämpfe, seitdem alle 4 Wochen Krämpfe.	Vater im Irrenhaus. 1 Kind hatte als Säugling Krämpfe.	Normal?	—
31 Gertr. Kl. 4 Jahre.	Jährlich 2—3 mal schwere Anfälle, vorher Kopfschmerz, mit dem sie schon morgens aufwacht.	—	—	Struma seit dem 12. Jahr.
32 Oswald H. 5 Jahre.	Beginn mit leichtem petit mal, dann schwerere Anfälle, besonders oft in der Schule. Schließlich typische Krämpfe alle 4 Wochen. Vorher Übelkeit, oft ohne Amnesie.	Mutter Eklampsia gravidarum.	—	—
33 Kurt G. 5 Jahre.	Zuerst typ. Krämpfe, mit 6 J. petit mal-Anfälle, vorher Aura: Op-pressionsgefühl, setzt sich hin, dann tonischer kurzer Krampf. Fac.-Phän. +.	Onkel (†) litt an Psychose.	Bis Tertia auf dem Gymnasium, dann immer schlechtere Leistungen; mit 15 Jahren in die Epileptikeranstalt.	—
34 Ida H. 5 Jahre.	Alle halbe Jahre ein großer Anfall; vorher Kopfschmerz schon den ganzen Tag über.	—	Schlechte Schulleistungen (12 Jahre!).	—
35 Robert H. 6 Jahre.	2—3 wöchentlich große Anfälle, jedesmal 3—4 hintereinander; vorher Leibscherzen.	Etwas Mikrocephalus.	Fraglich.	Struma und protusio bulbi.
36 Hedwig B. 6 Jahre.	Alle 2—3 Tage ein großer Anfall.	—	Stark imbecill.	Mit 13 Jahren in die Idiotenanstalt.

Zeit des ersten Auftretens	Art der Anfälle	Belastung	Psyche	
37 Karl T. 6 Jahre.	Beginn mit tonischem Krampf im rechten Arm. Nach einigen Monaten sofortschwere Anfälle täglich mehrmals — zuweilen vorher Erbrechen.	—	Schwerer Idiot.	Mit 8 Jahren in die Idiotenanstalt.
38 Marie H. 6 Jahre.	Täglich petit mal. Schlägt mit dem Kopf auf d. Tisch auf, nachts kurz. tonischer Krampf mit Trismus. Vorübergehend Besserung, jetzt täglich 5—6 Anfälle.	—	Abnorm ernstes Kind.	—
39 August H. 7 Jahre.	Anfangs alle 6 Wochen großer Anf. bis 7 Min. dauernd, stets i. Schlaf. Bei Brom petit mal statt der Krämpfe.	Vater leidet seit seiner Militärzeit an 3—4 wöchig auftretenden epileptisch. Anfällen.	Lernt sehr gut in der Schule; aber ängstlich, aufgeregt, Furcht vor den Anfällen, überhaupt mit sämtlichen neuropathischen Symptomen behaftet.	—
40 Herm. B. 7 Jahre.	Alle 4—5 Wochen ein schwerer Anfall, vorher Aura, Unruhe, Angst, Weinen, zuweilen nur Aura. Bei großer Erregung häufigere Anfälle. Fac.-Phän. Enuresis.	Mutter nervös.	Nervöses Kind mit schlechten Leistungen in der Schule.	—
41 Gertrud B. 8 Jahre.	Beginn mit Steifigkeit und Kälte der Hand, dann d. Armes, dann d. Körperhälfte, schließlich typische Anfälle, meist täglich petit mal, auch im Schlaf.	1 Kind unter Krämpfen †.	Normal.	Während Variellen Sistieren d. Anfälle. 1907 auf der Klinik Brom. 8 Tage nach der Entlassung Heilung bis jetzt.
42 Paul B. 8 Jahre.	Mit ca. 7 Jahren periodisches Weglaufen, Schwindelanfälle. Mit 8 Jahren schwere Anfälle.	Mutter nervös, Vater Epileptiker.	Schwer neuropathischer Junge.	—
43 Berta R. 8 Jahre.	2 mal im Jahr großer Anfall. Vorher Unwohlsein, dann langsames Befallen des Körpers, beginnend mit der rechten Körperhälfte. Fac.-Phän. †.	Mutter nervös, von 10 Kindern 6 †.	Nervöses Kind, auffallend vergeßlich.	Cykl. Albumin. mit 14 Jahren.
44 Agnes Sch. 8 Jahre.	Alle halbe Jahre 1 Anfall, vorher Aura: Unruhe, Müdigkeit, Würgen, Brechbewegungen.	Ein jüngeres Kind hatte als Säugling Krämpfe.	Normal.	Im ersten Lebensjahr Laryngospasmus.

Zeit des ersten Auftretens	Art der Anfälle	Belastung	Psyche	
45 Erich M. 9 Jahre.	Monatlich — meist in der Schule — ein 2 Min. dauernder typischer Anfall.	—	Lernt gut.	—
46 Berta V. 10 Jahre.	Erst wochenlang, dann tagelang Intervall, jetzt täglich 1 mal 1 großer Anfall, selten mehrmals.	—	Neuropathisches Kind,	Cykl. Album.
47 Kurt W. 11 Jahre.	Beginn mit petit mal, dann Krämpfe, bei Brom — ständig — wieder nur petit mal und Absencen.	Vater Potator, sehr nervös, Mutter leidet an Weinkrämpfen. 1 Kind unter Krämpfen †.	Normal (jetzt Laubbursche im Geschäft.)	Im ersten Jahre Laryngospasmus.
48 Emma P. 12 Jahre.	Tägl. mehrmals schwere Anfälle.	Großvaterschwerer Potator und Epileptiker.	Neuropathisch, Schulbesuch unmöglich.	Opium-Bromkur erfolglos.
49 Minna Gr. 12 Jahre.	Mehrmals in der Woche schwere Anfälle, meist morgens aus dem Schlaf heraus.	Vater an Apoplex. †. Mutter schwer nervös.	Neuropath. Kind.	—
50 Gertrud S. 13 Jahre.	Täglich große Anfälle, vorher Aura: Angstgefühl, nach 1/2 Jahr auch petit mal.	Vater Epilepsie.	—	2 malige Opium-Bromkur erfolglos.

Es sind also 50 Kinder, bei denen die Epilepsie in dieser ununterbrochenen Weise verläuft, mehr als doppelt so viel wie von dem früher geschilderten Typus. Doch befinden sich einzelne darunter, bei denen die Anfälle sehr selten sind und die anfallsfreie Zeit ein ganzes Jahr, ja noch länger dauert. Man kann im Zweifel sein, zu welcher von beiden Gruppen man diese Fälle zählen soll. Sie stehen gewissermaßen in der Mitte von beiden, als Übergangsformen, und sie zeigen, daß sich eine scharfe Trennung nach dem klinischen Verlauf der Epilepsie nur unvollkommen machen läßt, daß selbst eine Pause von Jahren im Grunde genommen nur dasselbe bedeutet, als wenn ein Tag oder eine Woche zwischen den Anfällen liegt. Für den Krankheitsprozeß ist die Länge der Pause ohne große Bedeutung, ob auch für den Patienten ist eine andere Frage. Für diesen ist es wohl nicht gleichgültig, ob er alle Tage oder alle Wochen einen Anfall hat oder ob er gar jahrelang davon frei bleibt. Aber für den Krankheitsprozeß ist es ohne Belang. Gerade die Fälle mit jahrelangem anfallsfreiem Intervall zeigen, daß ein Epileptiker doch immer nur ein solcher bleibt. Daß wir hier den Unterschied im klinischen Verlauf so stark betont haben, hat nur darin seinen Grund, daß das Verhältnis der Spasmophilie zur Epilepsie in den Bereich der Erörterung gezogen wurde.

Da also ein prinzipieller Unterschied zwischen unterbrochener und ununterbrochener Epilepsie nicht existiert, so ist für die folgenden,

hauptsächlich statistischen Feststellungen auch die vorige Gruppe mit herangezogen worden. Es sind somit im ganzen 70 Kinder, die hier in Betracht kommen:

Ein Unterschied dem Geschlecht nach ist nicht vorhanden. Doch sei erwähnt, daß man vielfach die Angabe findet, in der Kindheit über-treffe die Zahl der weiblichen Epilepsien die der männlichen (vergl. Soltmann, Gowers etc.).

Wichtiger ist die Frage der Ätiologie: In den Krankengeschichten erwachsener Epileptiker spielen die ersten Lebensstage, das Geburts-trauma, die Asphyxie, das psychische Verhalten der Mutter kurz vor der Geburt usw. eine sehr große Rolle. Das gilt übrigens nicht nur für die Epilepsie, sondern auch für die anderen Krampfkrankheiten des Kindes und steht mit der praktischen Erfahrung so in Widerspruch, daß man versucht sein könnte, die ätiologische Bedeutung dieser Dinge mit demselben Maße zu messen wie etwa die der Dentition, des Impfens und der Würmer, an deren ätiologische Rolle heutzutage auch niemand mehr glaubt, der sich nur etwas mit der Pathologie des Kindesalters vertraut gemacht hat.

Über die wirkliche Bedeutung des Geburtsaktes hat vor kurzem Ranke*) eine beachtenswerte Studie veröffentlicht, auf die hinzuweisen mir in diesem Zusammenhange besonders angezeigt erscheint, weil sie mit der ärztlichen Erfahrung am besten übereinstimmt. Er hat nämlich zeigen können, daß ein Geburtstrauma nur dann Schaden anrichtet, wenn es ein unfertiges oder durch anatomische Anomalien geschädigtes Gehirn trifft, daß es aber bei ausgetragenen Früchten entweder ganz grober mechanischer Momente bedarf, um pathologische Erscheinungen herbeizuführen oder schwerer Erkrankungen, wie es z. B. die der Lues hereditaria eigentümliche Gefäßerkrankung ist.

Ein Trauma der erwähnten Art fand ich nur bei zwei Kindern: das eine war durch Sturzgeburt entbunden, das andere hatte eine lange Asphyxie nach langer schwerer Geburt gehabt. Beide Kinder erkrankten zwischen dem 2. und 3. Jahre an Epilepsie. Belastung bestand bei beiden nicht. Ob das Trauma hier tatsächlich einen Einfluß auf die Entstehung der Epilepsie gehabt hat, ist natürlich kaum zu entscheiden. Die geistige Entwicklung ist bei beiden Kindern bisher normal. Auch körperlich sind sie in gutem Zustande.

Es mag an dieser Stelle erwähnt sein, daß überhaupt die körperliche Entwicklung in der Mehrzahl der Fälle eine gute war, namentlich bei den imbecillen Kindern, bei denen sie zuweilen in grellem Gegensatz zu den mangelhaften geistigen Funktionen stand. Eine kleinere Hälfte der Kinder war auch körperlich zurückgeblieben und stammte oft aus Familien, in denen eine große Kindersterblichkeit schon auf eine herabgesetzte familiäre Widerstandskraft hinzuweisen schien.

Den wichtigsten Faktor in der Ätiologie gab das hereditäre Moment ab: von den 70 Kindern stammten nur 26 aus anscheinend

*) Vergl. auch Vogt, l. c. S. 356 ff.

gesunden Familien, die übrigen — etwa 60 Proz. — waren in irgend einer Weise belastet. Dieser Prozentsatz entspricht etwa den Angaben der übrigen Autoren:

Déjérine:	= ca. 66 Proz.
Binswanger:	= „ 61 „
Finkh:	= „ 73 „

Die erbliche Belastung steht also an erster Stelle in der Ätiologie der kindlichen Epilepsie. Dabei ist die Zahl von 60 Proz. noch als Minimalzahl aufzufassen. Bei einem Material wie dem vorliegenden kommen die leichten Grade z. B. von Schwachsinn der Eltern gar nicht zur Feststellung. Ein abnormer Charakter ist in den besseren Gesellschaftsschichten viel leichter zu erkennen als unter dem Proletariat, wo die Ansprüche an das geistige Können weit hinter der körperlichen Leistungsfähigkeit zurücktreten. Im speziellen verteilt sich die hereditäre Belastung folgendermaßen:

Keine Belastung wiesen auf	26 Kinder = ca. 40 Proz.
Aus Familien, in denen irgendwelche Erkrankungen des Nervensystems wie Nervosität, Chorea, Meningitis bestanden, stammten	16 Kinder = ca. 20 Proz.
Aus Familien in denen Epilepsie oder sonstige „Krämpfe“ herrschten	21 Kinder = ca. 30 Proz.
Aus Familien mit Psychosen	6 Kinder = ca. 10 Proz.

Die ätiologische Bedeutung des Alkoholismus der Eltern für die Epilepsie der Kinder ist sehr schwer zu beurteilen. Der Genuß großer Mengen Alkohols ist unter dem männlichen Teil der ärmeren Bevölkerung Landessitte, und einen (freiwilligen) Abstinenteu würde man wahrscheinlich vergeblich suchen. Auch die Väter der hier erwähnten Kinder huldigten meist dem Alkoholgenuß, gleichwie viele andere mit absolut gesunden Kindern. Nur in vier Fällen war der Alkoholgenuß ein wohl über das Durchschnittsmaß herausgehender.

Lues hereditaria fand sich bei drei Kindern, die hier nicht mitgezählt sind und später eingehender berücksichtigt werden sollen.

Über die Zeit des Ausbruches bzw. Wiederausbruches der Epilepsie gibt die folgende Zusammenstellung Aufschluß:

Lebensjahr:	Zahl der Kinder mit ununterbrochener Epilepsie:	Mit wiederbeginnender Epilepsie:	Summe:	
0—1	10	—	10	} Bis zum Ende des 6. Jahres = 52.
1—2	5	—	5	
2—3	7	2	9	
3—4	7	2	9	
4—5	2	2	4	
5—6	3	1	4	
6—7	4	7	11	

Lebensjahr:	Zahl der Kinder mit ununterbrochener Epilepsie:	Mit wiederbeginnender Epilepsie:	Summe:	
7—8	2	2	4	} Vom 7. bis 14. Jahre = 18.
8—9	4	1	5	
9—10	1	2	3	
10—11	1	—	1	
11—12	1	1	2	
12—13	2	—	2	
13—14	1	—	1	
			70.	

Daraus geht hervor, daß die ersten Lebensjahre die weitaus erste Stelle einnehmen. Mit zunehmenden Alter wird bei den Kindern die Epilepsie seltener. Nur das 6. bis 7. Lebensjahr zeichnet sich durch eine besonders hohe Ziffer aus, die durch das Wiederaufflackern der seit dem Säuglingsalter latent gebliebenen Epilepsien bedingt ist. Nach dem 10. Lebensjahr wird die Zahl der beginnenden Epilepsien noch kleiner. Doch möchte ich auf diese letztere Feststellung keinen großen Wert legen. In allen anderen Statistiken (z. B. bei Soltmann, Binswanger) findet sich in dieser Zeit der beginnenden Pubertätsentwicklung gerade ein starker Anstieg. Bloß Neumann, dessen Material dem meinigen am ehesten vergleichbar ist, kommt zu demselben Ergebnis wie ich. Dieser Widerspruch ist, glaube ich, darauf zurückzuführen, daß viele Kinder nach dem 10. Lebensjahre als der Kinderklinik bereits entwachsen angesehen werden und direkt in die Behandlung der Neurologen oder internen Mediziner treten. Aber selbst unter Berücksichtigung dessen muß man der ersten Hälfte der Kindheit bei weitem den Vorrang einräumen: von 70 Kindern sind bereits 52 mit dem vollendeten 7. Lebensjahre epileptisch.

Die Art und Weise, wie die Anfälle begannen, war verschieden, ebenso der weitere Verlauf. In der überwiegenden Mehrzahl — in 30 Fällen — waren die ersten Anfälle bereits typisch epileptisch und blieben es auch während der ganzen Beobachtungszeit. In 17 Fällen wurde die Krankheit zunächst gleichfalls in typischer Weise eröffnet, nach einer gewissen Zeit trat aber eine Milderung ein, insofern als die Konvulsionen ganz oder teilweise durch petit mal-Anfälle abgelöst wurden. 14mal begann die Epilepsie als petit mal, um später ganz oder teilweise in typische Krämpfe überzugehen. Bei 9 Kindern traten während der ganzen Beobachtungszeit nur petit mal-Anfälle auf.

Die Bedeutung der epileptischen Veränderung für die geistige Entwicklung der Kinder wurde schon im vorigen Kapitel berührt. Deshalb seien hier nur die Kinder mit ununterbrochener Epilepsie berücksichtigt:

Beginn der Epilepsie Säuglingsalter	Am Ende der Beobachtungszeit waren:			Summe:
	normal	geistig minderwertig	neuropathisch	
(bis 2. Lebensjahr)	1	17	1	19
Bis zur Schulzeit (vollendetes 6. Jahr)	10	8	1	19
7. bis 13. Jahr	5	1	6	12
	16	26	8	50

Von 19 Kindern, die in den ersten zwei Lebensjahren mit manifesten Erscheinungen der Epilepsie erkrankten und in der Folgezeit periodisch an epileptischen Anfällen litten, ist also nur ein einziges jetzt noch als normal zu bezeichnen. Je früher die Epilepsie einsetzt, desto trostloser ist die Prognose. Bei späterem Beginn ist die Aussicht besser, und es macht den Eindruck, als ob dann an Stelle der Intelligenzstörungen mehr nervöse Symptome auftreten.

Wenn wir nun nach diesen kurzen statistischen Feststellungen zur Darstellung des klinischen Bildes der kindlichen Epilepsie zurückkehren, so müssen wir zunächst wieder die Frage der Beziehungen der Spasmophilie zur Epilepsie aufnehmen. Schon früher haben wir das gegenseitige Verhältnis dahin charakterisiert, daß bei einem Säugling, der Krämpfe hat, und bei dem die Symptome der Spasmophilie fehlen (bei dem auch die Möglichkeit einer Meningitis usw. ausgeschlossen ist), man mit der Diagnose Epilepsie nicht fehlgehen wird. Erforderlich ist aber, daß man auf den ganzen Symptomenkomplex der Spasmophilie hin untersucht. Denn ein oder das andere spasmophile Symptom wird gelegentlich auch mal bei epileptischen Kindern gefunden. Es ist anzunehmen, daß es sich in solchen Fällen um ein Nebeneinander beider Erkrankungen handelt. Häufig scheint dies Zusammentreffen aber nicht zu sein. Denn unter den 70 Kindern bestand im ganzen nur bei einem ein Fac.-Phänomen, bei einem zweiten Tetaniestellung der Hände, beides erst lange Zeit nach dem Ausbruch der Epilepsie auftretend. Anamnestisch ließ sich noch bei zwei weiteren Kindern, die erst in späteren Jahren an Epilepsie erkrankten, Laryngospasmus im Säuglingsalter nachweisen. Spasmophile Erscheinungen sind also etwas ziemlich Seltenes bei Säuglingen mit Epilepsie.

Jenseits des Säuglingsalters fand sich in zehn Fällen Fac.-Phänomen. In diesem Alter ist das Fac.-Phänomen aber nicht mehr von der pathognomonischen Bedeutung wie in den ersten zwei Lebensjahren. Die Anschauungen über seinen Wert gehen ziemlich auseinander. Teils rechnet man es zu den die Nervosität des Kindesalters charakterisierenden Symptomen, teils gilt es als ein Zeichen latent gebliebener Spasmophilie. Ein diagnostischer Wert wohnt ihm jedenfalls nicht inne. Denn selbst von Kindern mit sichergestellter Spasmophilie hat nur ein kleiner Bruchteil — kaum $\frac{1}{4}$ — im späteren Leben ein Fac.-Phän. Sein Vorkommen bei epileptischen Kindern sei hier nur erwähnt.

In diesem Zusammenhange ist ein Vergleich des späteren Schick-

sals von Säuglingen mit spasmophilen Krämpfen und solchen mit epileptischen interessant, Von 64 Säuglingen mit Spasmophilie, über die ich im Verein mit Thiemich in der bereits öfter erwähnten Arbeit berichtet habe, erkrankte bis zum Ende der Beobachtungszeit, also bis zum 12.—14. Jahre, kein einziges an Epilepsie. Im allgemeinen bildet für den Wiederausbruch einer Epilepsie das günstigste Alter aber erst die Mitte des zweiten Lebensjahrzehntes. Bis dahin reichten unsere Beobachtungen noch nicht und infolgedessen mußten wir unsere Ansicht von der relativ günstigen Prognose der spasmophilen Krämpfe einschränken. Unter den 70 epileptischen Kindern befindet sich nun die Gruppe von 20 Kindern, die den spasmophilen entsprechen würde, nämlich wie diese im Säuglingsalter an Krämpfen litt, und dann zunächst frei blieb.

Bei diesen Kindern kam es meist schon sehr früh zum Wiederausbruch der Krämpfe, lange vor dem zweiten Lebensjahrzehnt, hauptsächlich im 6.—7. Lebensjahr. Das ist ein erheblicher Unterschied gegenüber den spasmophilen Kindern, von denen wir bis zum Ende einer etwa gleich langen Beobachtungszeit kein einziges an Krämpfen wieder erkranken sahen. Wenn wirklich die Spasmophilie eine Disposition schaffen würde für die Epilepsie oder gar mit ihr identisch wäre, so wäre es doch auffallend, daß nicht ein einziges von den erstgenannten 64 Kindern an der gefährlichen Klippe der beginnenden Schuljahre gescheitert wäre.

Diese Beobachtungen sind gewiß noch kein Beweis dafür, daß Spasmophilie und Epilepsie etwas grundsätzlich Verschiedenes sind, aber sie deuten doch darauf hin, und sind jedenfalls in keiner Weise eine Stütze für die gegenteilige Ansicht von der Identität der Erkrankungen.

Wann eine Epilepsie nun auch beginnen mag, ob im Säuglingsalter oder erst später, so ist die Art und Weise wie sie in Erscheinung tritt, von einer außerordentlichen Mannigfaltigkeit. In dem einen Teil der Fälle setzt sie mit dem typischen schweren Krampfanfall ein, der unvermutet und wie aus heiterem Himmel heraus eines Tages das Kind befällt, in anderen Fällen beginnt sie beinahe unbemerkt. Die erste Art ist die häufigere, aber weniger interessantere. Sie soll sich namentlich bei Kindern finden, die erblich mit Epilepsie belastet sind.

Von größerem Interesse sind die Anfälle, die nicht in dieser brusken Form beginnen. Sondern sich etwa so abspielen:

Den Eltern fällt eines Tages auf, daß die Kinder ganz merkwürdige Gewohnheiten annehmen, in irgend einer Situation erschrecken, die gar keinen Grund dazu erkennen läßt, plötzlich einmal eine Ohnmacht, einen Schwindel bekommen, oder geradezu Ungezogenheiten sich angewöhnen, die man sonst nicht an ihnen beobachtet hat, das Gesicht verziehen, die Arme verdrehen und dergl. mehr. Erst wenn diese „Ungezogenheiten und schlechten Angewohnheiten“ sich gar nicht legen, fängt man an, beunruhigt zu werden und sie für pathologisch zu halten. Selbst für einen Arzt, der ein solches Kind in diesem ersten Stadium zu sehen bekommt, dürfte es sehr schwer sein, die sich vorbereitende

Epilepsie bereits zu erkennen. Oft wird erst nach Jahren die richtige Diagnose gestellt, wenn alle Therapie sich als erfolglos erwiesen hat, oder wenn psychische Störungen eintreten, oder — was das häufigste ist — wenn plötzlich ein typischer epileptischer Insult eintritt, der Klarheit bringt. Zwischen den Anfangssymptomen aber und dem typischen Anfall gibt es zahllose Varianten, unter denen die epileptische Krankheit zutage treten kann. Ja, es gibt einzelne Kinder, bei denen die Erkrankung schließlich richtig erkannt wird, wo aber die Manifestationen niemals einen anderen Charakter annehmen als den von leichten Ohnmachten und Absencen. Gewöhnlich lautet die erste Diagnose nicht auf Epilepsie, sondern auf Hysterie, ein Irrtum, dem die natürliche Tendenz, von zwei Übeln lieber das weniger ernste anzunehmen, Vorschub leistet. (Gowers.)

Zu der Diagnose „Hysterie“ wird man leicht dadurch verführt, daß beim Erwachsenen ähnliche, der Hysterie zugehörige Erscheinungen vorkommen. Die Hysterie des Kindes unterscheidet sich aber in dieser Beziehung von der des Erwachsenen. Erscheinungen, wie diese, sind bei ihr etwas sehr Seltenes. Man braucht, so betont auch Bruns, bei Kindern in solchen Fällen niemals an Hysterie zu denken. Es handelt sich fast immer um Epilepsie.

Aus demselben Grunde, weil eben die Hysterie des Kindes erhebliche Verschiedenheiten gegenüber der des Erwachsenen zeigt, wird man auch den vermittelnden Vorschlag Heilbronn's ablehnen müssen, der einen Teil der „kleinen“ Anfänge als hysterisch, eventuell als hysterische Symptome bei Epileptikern auffassen möchte. Die Hysterie des Kindes hat gar keine Tendenz zu kleinen Anfällen, gerade das Gegenteil, das Grobe und Plumpe, das „Massive“ kennzeichnet sie.

Die sicherste Entscheidung bringt immer die langdauernde Beobachtung. Aber man wird auch ohne das zu einer Diagnose kommen, wenn man sich nicht durch solche Fälle irritieren läßt, in denen die Epilepsie in einer direkt an die Hysterie des Erwachsenen erinnernden Art und Weise unter dem Einfluß äußerer Umstände steht. Denn es ist eine alte Erfahrung, daß die Epilepsie des Kindes durch mancherlei Momente beeinflußt werden kann.

Unter diesen spielt wohl das Milieu die größte Rolle:

Neunjähriges Mädchen: mit 3 Jahren einen Anfall von Krämpfen, der 6 Stunden lang dauerte. Von da ab hatte sie bis zum 6. Jahre Enuresis. Vom 7. Jahre ab eigentümliche „Anfälle“, von denen die Erzieherin des Kindes folgende Beschreibung gibt:

Sie drückt sich in eine bestimmte Ecke des Zimmers und dreht den Kopf schnell hin und her, etwa 1 Minute lang. Solcher Anfälle bekommt sie mehrere täglich. Seit einigen Monaten werden die Anfälle stärker, sie zittert dabei am ganzen Körper, stampft mit den Füßen auf den Boden, ändert schnell die Gesichtsfarbe, wird blaß, und macht einen Eindruck, als wenn sie am Halse gewürgt würde. Sie läßt sich dann festhalten und findet eine Erleichterung darin, wenn man den Kopf fest andrückt. Wenn die Anfälle vorüber sind, wird sie ohnmächtig und schläft gleich ein. Es vergehen manchmal ein bis zwei Wochen, ohne daß das Kind die Anfälle hat. Wenn sie seltener kommen, treten sie stärker auf, als wenn sie sich täglich mehrere Male wiederholen. Das Kind ist leicht erregbar und launisch. Im Unterricht ermüdet es schnell und schläft gleich ein.

Soweit der Bericht der Erzieherin.

Mit 9 Jahren kam das Kind wegen dieser Anfälle auf die Klinik. Hier traten etwa 8 Tage lang dieselben Attacken auf, daneben aber auch 2 typische große Anfälle. Dann blieben sie weg und kehrten während eines zweimonatigen Aufenthaltes nur an 2 aufeinanderfolgenden Tagen als petitmal-Anfälle wieder. Das Kind fühlte sich auf der Klinik, im Verkehr mit gleichaltrigen Kindern, sehr wohl. Auf Wunsch der Eltern sollte sie in eine Klosterschule entlassen werden. Als sie erfuhr, daß sie entlassen werden sollte, äußerte sie zur Wärterin, daß sie dann wahrscheinlich ihre Anfälle wieder bekommen würde. Am Vormittag des Entlassungstages erfolgte wirklich ein schwerer Anfall und im Kloster wiederholten sich dieselben so sehr, daß sie zu einer Gefahr für die anderen Schülerinnen wurde. Sie kam von neuem auf die Klinik und dann in ein ärztlich geleitetes Sanatorium, wo sie sich noch heute befindet und bis auf vereinzelte, regelmäßig alle 4 Wochen auftretende leichte Anfälle ganz frei ist.

Auch das Gegenteil haben wir beobachtet: leichte Anfälle, die zu Hause kaum als pathologische Erscheinungen galten, entwickelten sich in der Klinik vorübergehend zur schwersten Epilepsie.

Es ist anzunehmen, daß in solchen Fällen eine ganze Reihe von Faktoren zusammenwirkt: der Wechsel der Umgebung, die Trennung von den Eltern, die Angst vor einer etwaigen Behandlung u. s. w. Aber auch jedes einzelne Moment, das einen tiefen Eindruck auf das Kind macht, vermag auf den Verlauf einer Epilepsie einzuwirken. Bei dem einen Kinde findet sich die Angabe, daß beim Tode seines Vaters die Anfälle ganz besonders häufig auftraten. Bei anderen führte jede interkurrente Erkrankung zu gehäuften Anfällen, bei wieder anderen kam es mit dem Beginn einer beliebigen Infektionskrankheit, Masern, Varicellen u. s. w. zum vorläufigen Sistieren der Epilepsie. In gleichem Sinne ist wohl auch der Einfluß zu deuten, den die erste Schulzeit und, bei Mädchen, der Eintritt der Menses auf den Wiederbeginn einer latenten Epilepsie ausübt.

Mit am häufigsten beobachtet man ein Aufhören der Anfälle in den ersten Tagen nach der Aufnahme eines epileptischen Kindes in die Klinik. Nach 5, 6 Tagen ist aber der alte Zustand wieder da. Beschränkt sich die ganze Beobachtungsdauer dann auf diese kurze Zeit, ist sie vielleicht sogar begleitet von irgendeiner suggestiven Therapie, so kann man leicht auf den Gedanken kommen, daß es sich wirklich um einen Zustand hysterischer Natur handelt.

In der oben mitgeteilten Krankengeschichte ist die eigentümliche Form der Anfälle bemerkenswert: das Kind ging stets in eine bestimmte Ecke und fing an, den Kopf hin und her zu drehen. Das hat mit dem typischen Bilde der Epilepsie so gar nichts gemein. Ähnlich verlaufen aber viele Formen des epileptischen Anfalles beim Kind. Namentlich wenn derselbe als tonischer Krampf in einer Extremität beginnt und langsam den übrigen Körper ergreift, kann es zu Verdrehungen und Verbiegungen kommen, die so unmöglich und gesucht und albern aussehen, daß sie eher an einen wirklich hysterischen Clownismus oder Arc-de-cercle denken lassen als an Epilepsie.

Wie eigenartig die ersten Erscheinungen sein können, zeigt auch der folgende Fall:

11 jähriger Junge. Die Mutter ist schwer nervös. Von zehn Geschwistern sind sieben im Säuglingsalter, meist unter Krämpfen, gestorben.

Mit einem Jahr einmal ein Krampfanfall. Mit 11 Jahren treten eigentümliche „Anfälle“ auf: auf der Straße beim Spielen, oder auf dem Schulwege, schreit er mit einem Male laut auf, ballt die Hände zur Faust, bekommt ein angstvolles Gesicht und läuft unaufhaltsam wie ein Besessener die Straße entlang nach Hause. Hier angekommen weiß er niemals, weshalb er so gelaufen ist.

Mit dieser Anamnese wurde er in die Poliklinik gebracht. Körperlich erwies er sich als ein etwas schwächerer, im übrigen aber gesunder Junge. Geistig war er stark zurück, lernte von jeher schlecht und war niemals imstande, seine Schularbeiten ohne die Hilfe der älteren Geschwister zu erledigen.

Plötzlich — mit 12 Jahren — erfolgte ein Anfall in der Nacht: ein lauter Schrei, dann 5 Minuten langer tonischer Krampf, hinterher langer tiefer Schlaf. Von da ab traten auch am Tage, nach den Laufattacken, sowie in der Schule Anfälle mit tonischen und klonischen Krämpfen auf. Auch während eines 14tägigen Aufenthalts auf der Klinik wurden in Zwischenräumen von 2—3 Tagen große Anfälle beobachtet.

Wenn man retrospektiv den ganzen Verlauf der Krankheit vor sich hat, so erkennt man unschwer das Bild der „Epilepsia procursiva“.

Ein anderes Beispiel ist folgender Fall:

J. B.

Belastung: Beide Eltern waren schwer nervös. Die Mutter starb nach der Entbindung. Der Vater hatte folgende Vergangenheit: Vom 8.—10. Lebensjahre litt er an Ohnmachtsanfällen. Später — im 15., 16. und 31. Lebensjahre, hatte er je einen schweren Krampfanfall. In der Zwischenzeit war er ständig in Behandlung der Nervenpoliklinik an Migräne und Neuralgien.

Das Kind selbst war niemals schwerkrank, aber stets kränklich, lief erst mit 3 Jahren und erschien dem Vater schon sehr früh als „nervös“. Krämpfe im Säuglingsalter hatte es nicht gehabt. Sobald es in die Schule kam, trat die Nervosität noch stärker in Erscheinung: man brauchte den Jungen nur scharf anzusehen, so fuhr er zusammen und fing am ganzen Körper an zu zittern. Außerdem gab der Vater an, daß er im Schlaf die Augen zuweilen verdrehe und, wenn man ihn dann wecke, vollkommen unorientiert sei. Weiter aber kam es in der Schule vor, daß er im Schulzimmer zu taumeln anfing und sich auf Momente an der Bank festhalten mußte, um nicht zu fallen. Sehr häufig zeigte er einen auffallenden Stimmungswechsel: auf Perioden wilden Umhertollens mit exaltierten Stimmungsäußerungen folgte eine momentane Geistesabwesenheit. Von jeher bestand Enuresis nocturna.

Mit 7 $\frac{1}{2}$ Jahren kam etwas Neues dazu: der Junge lief in Pausen von sechs Wochen von Hause weg. Wenn er zum Kaufmann geschickt wurde, um etwas zu holen, kam er nicht wieder. Oder auf dem Wege von der Schule nach Hause legte er seine Bücher irgendwo nieder und verschwand. Am nächsten Tage oder am Abend wurde er weit weg von Breslau am Straßengraben sitzend weinend getroffen und von mitleidigen Leuten aufgesammelt. Er erzählte dann jedesmal Geschichten, die Fernerstehenden glaubhaft erscheinen konnten, für seine Angehörigen aber ganz unverständlich waren. So gab er einmal an, er habe seine Mutter vom Waschen abholen wollen, dabei hatte er seine Mutter nie gekannt.

Dieses periodische Weglaufen bestand 2 Jahre lang. Eine Zeit über wurde er auch auf der Klinik als epilepsieverdächtig beobachtet. Erst mit 9 $\frac{1}{2}$ Jahren erfolgte in der Schule der erste große typische Anfall.

Wenngleich bis dahin bei dieser Vorgeschichte und bei dieser Belastung kaum etwas anderes als die Diagnose „Epilepsie“ in Frage kam, so brachte dennoch der erste typische Anfall Klarheit in das Krankheitsbild.

Auffallend und oft irreführend ist bei den Krampfanfällen epileptischer Kinder, wie relativ selten sie sich verletzen, und wie manche, meist jüngere Kinder, 3- und 4jährige, sich gewissermassen den Platz aussuchen, wo sie ihren Krampfanfall absolvieren. Sie stehen vom Stuhl auf und setzen sich auf die Erde, gehen im Garten vom Fußweg weg und auf den Rasen und bekommen hier den Anfall. Dieses Handeln entspringt wohl hauptsächlich einer Eigentümlichkeit des kindlichen Alters. Jedes Kind, das Schutz sucht und irgendwie in Verlegenheit oder Bedrängnis ist, setzt sich zuerst auf die Erde. Sei es aus Eigensinn, wenn es etwas haben will und man ihm seinen Willen nicht tut, oder aus Trotz, wenn es etwas tun soll und nicht will, oder wenn es merkt, daß es gestraft werden soll — immer sieht man, daß das Kind zunächst das Bestreben hat, sich hinzusetzen, um einen Stützpunkt zu gewinnen. Wahrscheinlich handelt es sich bei solchen Kindern, die vor dem Nahen des epileptischen Anfalles sich schützend auf den Boden setzen, um eine Art „Aura“, um ein unbestimmtes und offenbar unangenehmes Gefühl, das dem Anfall vorausgeht, und von dem man annehmen muß, daß es bei den Kindern fehlt, welche in typischer Weise zu Boden stürzen.

Im Anfall selbst ist der Bewußtseinsverlust die häufigste und wichtigste, in einzelnen Fällen aber auch die einzige pathologische Erscheinung. In seltenen Fällen kommt es gar nicht zu einer wirklichen Verlust, sondern nur zu einer leichten Trübung des Bewußtseins.

Ein 12jähriger Knabe z. B., der wegen Epilepsie auf der Klinik war, hatte Anfälle von kurzen tonischen Krämpfen. Während dieser Anfälle, deren er täglich mehrere hatte, führte er mehrere Male Befehle aus, die ihm schnell zugerufen wurden; einmal streckte er auf Befehl die Zunge heraus, ein ander Mal setzte er sich auf einen Stuhl, der ihm schnell hingeschoben wurde usw.

Die Diagnose ist oft nur möglich auf Grund jahrelanger und genauer Beobachtungen der Kranken. In manchen zweifelhaften Fällen gab uns der Umstand, daß die Anfälle auch nachts, aus dem Schlafe heraus erfolgten, ein gutes Kriterium ab. Es handelte sich in diesen Fällen gewöhnlich um Epilepsie. Aber bei den meisten der Kinder, die an „kleinen Anfällen“ litten, wurde die Diagnose zunächst auf Hysterie gestellt und oft monatelang aufrechterhalten. Erst die weitere Entwicklung brachte die Gewißheit, daß es sich nicht um Hysterie, sondern um Epilepsie handelte.

Heilbronner hat vor einiger Zeit über eine ganze Reihe ähnlicher Fälle berichtet und ebenfalls auf die Schwierigkeit der Diagnose ausführlich hingewiesen. Er kommt aber zu dem Ergebnis, daß es sich bei solchen Kindern um wirkliche hysterische Erscheinungen handelt.

Demgegenüber mag es hier besonders betont sein, daß alle unsere „Hysteriker“, bei denen die Hysterie in dieser Form der kleinen Anfälle auftrat, später als Epileptiker geendet sind.

Die Entscheidung brachte in den meisten Fällen ein typischer Krampfanfall, so in 14 Fällen. Dagegen besteht noch jetzt bei 9 Kindern die Epilepsie ausschließlich in petit mal-Anfällen. Bei weiteren 17 Kindern

begann die Erkrankung zunächst mit schweren Anfällen und erst später gesellten sich petit mal-Anfälle dazu oder lösten die großen Anfälle ganz ab. Man hat oft den Eindruck, als ob es unter dem Einfluß von Brom geschieht, daß die Anfälle sich mildern. Man muß aber zweifelhaft werden, wenn man sieht, daß dasselbe auch ohne jede Therapie eintritt.

Es läßt sich nicht sagen, warum in dem einen Falle die Epilepsie mit einem schweren Krampfanfall, im anderen mit petit mal beginnt, warum die Krankheit nach kurzer Zeit bei einzelnen Kindern ihren stürmischen Charakter verliert und bei anderen nicht. Man hat angenommen, daß die „Epilepsia mitior“ da auftritt, wo eine erbliche Disposition fehlt. Von den 9 Kindern, die (bis jetzt) ausschließlich petit mal Anfälle zeigen, sind jedoch nur 4 nicht belastet. Bei einem starb die Mutter an Meningitis, bei einem anderen leidet die Mutter an einer Psychose, beim nächsten besteht schweres Potatorium des Vaters, bei den letzten zweien haben die Eltern an epileptiformen Krämpfen gelitten. Wahrscheinlich spielen hier also wohl doch Faktoren mit, die wir klinisch noch nicht sicher feststellen können.

Selbst bei den ganz kurzen petit mal-Anfällen finden sich zuweilen schon die vom Erwachsenen her bekannten Prodromalerscheinungen des epileptischen Insults. Am ausgesprochensten ist das natürlich der Fall bei der Epilepsia gravis. Sie treten teils als entferntere prämonitorische Vorböten auf, teils als kurze, unmittelbare Aura. Eins der Kinder wachte schon am Morgen mit gerötetem Gesicht auf, ein anderes klagte den ganzen Tag lang über Kopfschmerzen, selbst wenn der Anfall erst am Abend sich ereignete. Symptome von Aura fanden sich bei 15 Kindern, also in etwa $\frac{1}{5}$ der Fälle, und zwar als Leibschmerzen, Erbrechen, Ängstlichkeit und Unruhe, Müdigkeit, Oppressionsgefühl. Auch in den Fällen, in welchen die Kinder sich vor dem Anfall auf die Erde setzten oder sich einen bestimmten Platz aussuchten, ist wohl die Annahme des Vorhandenseins einer Aura gerechtfertigt. Ein Kind zeigte öfter Aura-Symptome, ohne daß es aber zu dem erwarteten Krampfanfall kam. Es wurde unruhig, aufgeregt, ängstlich, fing zu weinen an — ein Anfall trat aber nicht ein.

Mit der Diagnose „Epilepsie“ erhebt sich sofort die neue Frage, ob genuine oder symptomatische Epilepsie.

Die 70 Kinder, die bisher berücksichtigt wurden, sind sämtlich als genuine Epilepsien aufgefaßt; nicht aus Überzeugung, sondern aus der Unmöglichkeit heraus, mit unseren jetzigen Methoden eine richtigere Diagnose zu stellen. Wenn wir die klinische Untersuchung durch die anatomische ergänzen könnten, würde sich die Zahl der symptomatischen Epilepsien wohl verdoppeln und verdreifachen. Die Vermutung, daß der Epilepsie ein organischer Prozeß zugrunde liegt, besteht wohl bei vielen Kindern zu Recht. Am meisten suspekt ist, wenn die Krämpfe schon in den allerersten Lebensstagen oder bei einem septischen oder luetischen Neugeborenen auftreten, suspekt sind ferner die Krämpfe, bei denen der erste Anfall stundenlang anhält, mit Fieber und anderen

meningitischen Symptomen einhergeht, oder wo die Erscheinungen halbseitig sind oder wo schnelle Verblödung eintritt. Über eine bloße Vermutung kommen wir jedoch zurzeit noch nicht hinaus. Deshalb erschien es vorsichtiger, sie noch „genuine“ zu nennen, und als symptomatische nur die anzusehen, bei denen eine Herderkrankung klinisch sicher nachweisbar war. Ihre Zahl ist gegenüber den genuinen Epilepsien nicht sehr groß, 6 gegen 70. Es wäre vielleicht richtiger, sie mit ihrer anatomischen Diagnose zu nennen. Ich lasse sie trotzdem als „Epilepsien“ folgen, weil tatsächlich die Epilepsie das hervorstechendste Symptom bei den meisten ist.

Die symptomatische Epilepsie pflegt auf zwei Arten zu verlaufen: in dem einen Falle besteht zuerst eine scheinbar genuine Epilepsie. Plötzlich zeigt sich nach einem Anfall eine Lähmung. Dann bleibt nichts übrig, als die Diagnose „genuine“ Epilepsie fallen zu lassen und eine organische Affektion des Gehirns anzunehmen. Von dieser Art findet sich kein Fall unter meinem Material.

Bei der zweiten Form kommt es erst zur Lähmung und im Anschluß daran zur Epilepsie. Letztere entwickelt sich sofort oder erst später — oft so spät, daß die Residuen der Lähmung längst geschwunden sind, ehe der erste Krampfanfall erfolgt. In der Regel beträgt das krampffreie Intervall nicht mehr als 1—2 Jahre. Das Hinzutreten einer Epilepsie zu einer cerebralen Erkrankung ist so häufig, daß, wenn man eine Anzahl von Kindern mit halbseitiger Cerebrallähmung von Jahr zu Jahr verfolgen würde, man wahrscheinlich finden würde, daß die Anzahl der epileptischen unter ihnen stetig zunimmt (Freud).

Eine solche — auf dem Boden einer Herderkrankung sich entwickelnde — Epilepsie soll gegenüber der genuinen bestimmte Unterschiede zeigen: sie soll sich langsamer entwickeln, nicht so brutal auftreten wie jene, die einzelnen Anfälle sollen eine längere Aura haben, sollen meist halbseitig, entsprechend der gelähmten Seite auftreten, und sie sollen schließlich mit 40—50 Jahren nicht selten zur Heilung kommen. Davon findet sich in den folgenden Krankengeschichten eigentlich nur das eine Moment wieder, nämlich die Bevorzugung der gelähmten Glieder durch die Krämpfe.

I. C. Z.

Rechtzeitig und spontan geboren. Eine Belastung ist zunächst nicht zu eruieren. Im Verlauf der (13jährigen) Beobachtungszeit starben jedoch Großvater, Großmutter und eine Tante, sämtlich mütterlicherseits, an Apoplexie.

Im 4. Monat kurzdauernde, hoch fieberhafte Erkrankung mit folgender spastischer Lähmung des rechten Arms und rechten Beins. Bis zum 2. Jahre ununterbrochene Behandlung — auch in anderen Kliniken — mit Quecksilber, Jodkali, Massieren, Elektrisieren usw. mit sehr geringem Erfolg.

Vom 2. Jahre ab stationärer Zustand: außer den erwähnten Lähmungen besteht Strabismus, ferner stottert das Kind, muß wegen der Lähmung des rechten Arms mit der linken Hand schreiben und geht in die Hilfsschule, nachdem seine mangelhaften Leistungen ihn für die Normalschule unfähig gemacht haben.

Im 11. Jahre traten plötzlich epileptische Anfälle auf; zunächst nur 2- bis 3mal im Jahre, dann wurden sie häufiger, und jetzt treten sie fast alle Wochen

auf. Vorher geht eine kurze Aura in Form von Unwohlsein, dann stürzt er mit Krämpfen zu Boden. Und zwar beginnen dieselben stets in der erkrankten Seite, die sich im tonischen Krampf zusammenzieht. Danach erst wird der ganze Körper von klonischen Zuckungen ergriffen.

Seit dem 4. Jahre besteht bei dem Kinde Fac.-Phän.

Mehr Interesse als dieser typische Fall verdienen die folgenden, die in das Grenzgebiet zwischen genuiner und symptomatischer Epilepsie hineinspielen, als *formes frustes*, wie Freud sie nennt.

II. P. St.

Ein zweiter Bruder ist an Krämpfen gestorben.

Mit 1 Jahr 2 Monaten erkrankte er mit Fieber und Zuckungen im rechten Arm und im rechten Gesicht. Diese Krämpfe dauern von 4 Uhr nachmittags bis 2 Uhr nachts. Nach acht Tagen fällt das Fieber ab, aber der rechte Arm bleibt gelähmt. Außerdem besteht eine Parese des rechten Facialis.

Bis dahin hatte sich das Kind geistig ganz normal entwickelt. Mit 1½ Jahren aber fiel auf, daß es viel lebhafter war als andere Kinder, stets gute Stimmung zeigte, aber schlecht fixierte und leicht abgelenkt wurde. Die Sensibilität erwies sich als normal, dagegen fehlte die Geschmacksempfindung. Mit 2 Jahren war die Facialisparese vollkommen geschwunden und die Armlähmung so weit zurückgegangen, daß nur noch eine Ungeschicklichkeit im Greifen bestand. Es sprach aber noch nicht, war noch nicht sauber und zeigte eine starke Salivation. Mit 4 Jahren Einsetzen schwerer epileptischer Erscheinungen: fast täglich erfolgten Krampfanfälle. Es wird erst mißgestimmt, müde, verlangt ins Bett, und im Bett erfolgt dann gewöhnlich der Anfall: ein langdauernder tonischer Krampf der rechten Körperhälfte, bei dem der Arm ganz nach hinten gedreht wird. Klonische Konvulsionen treten nicht auf. Während des ganzen Anfalls Bewußtseinsverlust, hinterher Schlaf bis zum nächsten Morgen. Mit 6 Jahren aus der Normalschule sofort in die Hilfsschule verwiesen. Schwer imbecill, spricht immer noch schlecht, ist noch nicht zuverlässig sauber. Geschmacksstörung besteht noch. Es ist außerordentlich agil, zutraulich und meist guter Stimmung, aber es soll auch sehr böse werden können.

Von der alten Lähmung ist nichts mehr nachzuweisen, noch nicht einmal eine Differenz der Reflexe. Dagegen ist es Linkser und hält — wenn es schnell läuft — den rechten Arm fixiert, etwas nach hinten und im Ellenbogen flektiert. Die Epilepsie besteht unverändert weiter.

Die übrigen Fälle seien etwas kürzer mitgeteilt.

III. J. S.

Mit 1¾ Jahren 6 Stunden lang Krämpfe, hinterher Parese des linken Armes. Mit 3¼ Jahren neuer schwerer Krampfanfall mit besonderer Beteiligung der linken Seite. Seitdem ununterbrochen kurze, höchstens 2 Minuten lange Anfälle von Bewußtlosigkeit, ohne Aura und ohne Schlaf, wöchentlich bis viermal auftretend. Mit 4 Jahren wieder einmal ein großer Anfall, seither nicht weiter. Geistig ganz normal. Vater schwerer Potator.

IV. W. V.

Mit 6 Monaten Lähmung der ganzen einen Körperhälfte, die im Laufe von 4 Monaten vollkommen zurückging. Nur Strabismus blieb bestehen. Mit 1½ Jahren fing er an zu sprechen, lernte es aber niemals ordentlich, sondern im 3. Jahre sprach er wieder schlechter und weniger, und dann trat bald eine ganz rapide Verblödung ein. Jetzt mit 4 Jahren fixiert er gar nicht mehr.

Mit 1½ Jahren fing er an, im Schlafe ruckweise zusammenzuzucken. Mit 2 Jahren traten auch am Tage rhythmische Zuckungen beider Arme auf. Daneben kam es vor, daß er plötzlich und nur auf einen Moment zu Boden stürzte oder nach hinten taumelte.

Er ist jetzt erst 4 Jahre alt.

V. A. S.

Keine Belastung.

Mit 2 Jahren 2mal Krämpfe, seitdem bestehen 2 Arten von Anfällen. Nachts bekommt er Zuckungen in Händen und Füßen, aber selten; am Tage knickt er plötzlich im Hüftgelenk zusammen und schlägt mit enormer Gewalt auf den Tisch oder auf seine Füße. Danach ein kurzes Weinen. Dann spielt er weiter. Als er in die Klinik kam, war das ganze Gesicht, namentlich an der Nase, den Augenbrauen und den Lippen, bedeckt mit einem großen impetiginösen Ekzem, das sich auf den wundgeschlagenen Stellen entwickelt hatte.

Nach Angabe des Hausarztes hatte im Säuglingsalter ein akuter Hydrocephalus bestanden. Der Schädel ist jetzt noch etwas groß, außerdem besteht Nystagmus.

Das Kind ist leicht imbecill. Eine 2malige Opium-Bromkur war erfolglos.

IV. G. K.

Ebenfalls nicht belastet. Spontan und rechtzeitig geboren.

In den ersten zwei Jahren gedieh es sehr schlecht. Litt viel an Ernährungsstörungen und rezidivierenden Katarrhen der Respirationsorgane, so daß es zunächst nicht aufviel, daß es bis zum 2. Jahre nicht lief und nicht sprach. Mit 2 Jahren traten plötzlich Anfälle auf; es hielt auf einen Moment im Spielen inne, drehte den Kopf auf die Seite und fiel zurück. Auch nachts zuweilen kurze Zuckungen. Diese Anfälle bestehen seitdem unverändert, doch hatte es 2 mal in der Zwischenzeit auch große Anfälle. Im 3. Jahre war die körperliche Entwicklung besser als bisher. Es lernte laufen, aber es läuft spastisch und meist auf den Fußspitzen. Es bestehen starke Reflexsteigerungen und Spasmen der unteren Extremitäten bei passiven Bewegungen.

Es ist jetzt erst $3\frac{1}{2}$ Jahr alt, spricht noch nicht, ist noch nicht sauber, sehr agil und leicht jähzornig.

Allen diesen Kindern gemeinsam ist das Vorhandensein von Symptomen, die auf eine organische Erkrankung im Gehirn hindeuten, und zwar von der ausgesprochenen spastischen Lähmung bis zu den ganz leichten Formen wie Rigidität der Muskulatur, Steigerung der Reflexe, Linkshändigkeit, Spasmen, Nystagmus, Strabismus usw.

Wenn wir von dem als ersten angeführten Fall absehen, ist die Herderkrankung aber, trotzdem sie die primäre ist, mit der Zeit vollkommen in den Hintergrund getreten und vornean steht die Epilepsie.

Immer schon sind viele Fälle von genuiner Epilepsie, namentlich bei Kindern, verdächtig darauf erschienen, ob es sich nicht doch vielleicht um Erkrankungen organischer Natur handelt. Die Lähmungen sind bei Kindern oft so flüchtig und gehen so schnell zurück, daß schon nach 1—2 Jahren nur dem aufmerksamen Beobachter noch Reste erkennbar sind. Bei dem einen der Kinder war von der Lähmung des rechten Arms nichts übrig geblieben als eine Ungeschicklichkeit im Greifen und eine Bevorzugung der linken Hand. Ebenso schnell entschwinden sie aber auch dem Gedächtnis der Angehörigen. Mehrfach wurden sie späterhin von denselben erst zugegeben, als man ihnen das in der Krankengeschichte niedergelegte Faktum vorhielt, Je älter die Kinder werden, desto mehr ist zu erwarten, daß die Lähmungen sich verwischen. Und als Erwachsene werden sie vielleicht vollkommen das Bild der genuinen Epilepsie darbieten. Dieser Entwicklungsgang, den man in einzelnen Fällen von symptomatischer Epilepsie findet, läßt es begrifflich erscheinen, daß es zu allen Zeiten Autoren gegeben hat, die

in jeder Epilepsie eine ähnliche organische Erkrankung des Gehirns anzunehmen bereit waren. Man darf aber nicht vergessen, daß die Zahl dieser Fälle in Wirklichkeit sehr gering ist gegenüber denen, wo man keine, bzw. keine sichere Handhabe hat, auf eine herdförmige Erkrankung zu schließen: auf 70 genuine Epilepsien kommen nur 6 symptomatische, ein sehr geringer Prozentsatz, der sich nur unwesentlich erhöhen würde, wenn man auch die suspekten Fälle dazurechnete.

Als am meisten suspekt müssen die luetischen Kinder angesehen werden. Die Rolle der hereditären Lues in der Ätiologie der Epilepsie wird namentlich von den Psychiatern sehr hoch eingeschätzt. Auf seiten der Kinderärzte besteht dagegen keine besondere Neigung dazu.

Dieselbe Meinungsdivergenz findet sich übrigens auch in den Ansichten über die Beziehungen der Lues hereditaria zur „Idiotie“. Der Psychiater, der gewohnt ist, retrospektiv die Dinge zu sehen, wird in der Vorgeschichte eines Epileptikers sehr häufig die Lues finden. Jeder Pädiater aber kann bestätigen, daß die Prognose der Lues hereditaria nicht gar so schlecht ist, und daß keine besondere Bevorzugung für die luetischen Neugeborenen besteht, an Epilepsie zu erkranken. So konnte Neumann in keinem seiner (102) Fälle von genuiner Epilepsie Syphilis mit Sicherheit nachweisen. Und auch unter dem Material unserer Klinik, das durchaus nicht arm an Lues hereditaria ist, fand ich nur dreimal Epilepsie bei früher luetischen Kindern.

Nach Binswanger wirkt die Lues hereditaria in doppelter Weise Epilepsie erzeugend: „a) ganz allgemein ohne spezifische Infektion der Keime durch toxische Schädigungen des Spermas, resp. des Eikerns des Elters; b) durch spezifische Infektionen als Begleit- resp. Folgeerscheinungen der Lues heredit. s. strict.

Im ersten Falle wirkt sie mit oder ohne hereditäre Belastung als wesentlich prädisponierendes, die neuropathische Konstitution veranlassendes Moment. Die Epilepsie wird dann durch die verschiedensten Gelegenheitsursachen hervorgerufen und unterscheidet sich in nichts von den gewöhnlichen Formen der Erkrankung. Im letzteren Falle kommen die verschiedensten Krampfformen ähnlich tertiärer Epilepsie der erworbenen Syphilis zustande.“

Vogt kommt zu dem Resultat, daß „wir die hereditäre Lues als eine wichtige Ursache für die Epilepsie der Kinder in vielen Fällen statuieren“ können, ein Urteil, das er allerdings an anderer Stelle etwas einschränkt, indem er sagt, daß viel Sicheres über die ätiologische Bedeutung der hereditären Lues für die Epilepsie der Kinder nicht bekannt sei.

Wo sich nun aber eine Kombination von hereditärer Lues und Epilepsie findet, haben wir vielen Grund, an ein organisches Leiden zu denken. Zu dieser Ansicht berechtigen uns Untersuchungen, die in jüngster Zeit von Ranke und von Weyl angestellt sind. Das makroskopisch intakte Gehirn von luetischen Neugeborenen läßt bei der histologischen Untersuchung in einer großen Anzahl von Fällen Verände-

rungen erkennen, die wohl das Substrat schwerer pathologischer Prozesse abgeben können. Man sieht sowohl an den Meningen wie auch von diesen auf das Gehirn übergreifend, an der Rinde Veränderungen nach Art einer Meningo-Encephalitis, ferner finden sich im Gehirn selbst Läsionen der Gefäße, circumscripote kleine encephalitische Herde und diffuse Erkrankungen der Gehirns substanz — alles Veränderungen, die der Ausgangspunkt zu weiteren pathologischen Erscheinungen werden können.

Die Aussichten, eine bestimmte Gruppe epileptischer Kinder anatomisch von der genuinen Epilepsie abzugrenzen, sind damit gestiegen. Aber für die Klinik ist doch noch nicht viel gewonnen, denn weder der ganze Verlauf der Epilepsie nach Lues hered. noch der einzelne Anfall zeigt einen Unterschied gegenüber der gewöhnlichen genuinen Epilepsie.

I. M. A.

Frühgeburt (ebenso wie das vorhergehende Kind).

Bald nach der Geburt Coryza, Milztumor und Lebertumor.

Calomelkur.

Mit 15 Wochen schon Rezidiv. Squamöses Syphilid.

6wöchige Schmierkur. Trotz 10 Monate langer Brusternährung schlechte Entwicklung, schwere Rachitis. Begann erst mit $2\frac{1}{2}$ Jahren zu laufen. Vom 5. Jahre ab petitmal-Anfälle. Schwindelgefühl, dann tonischer kurzer Krampf und folgender Schlaf. Strabismus. Intelligenz, wie es scheint, intakt.

II. R. W.

Drittes Kind, vorher 2 Aborte.

Am 3. Lebenstage wurde ein makulöses Exanthem der Handteller und Fußsohlen bemerkt, daneben bestand Coryza. Unter der Behandlung verschwand das Exanthem schnell, so daß die Mutter nach 14 Tagen schon wieder aus der Behandlung ausblieb. Im 7. Jahre neue Schmierkur wegen beginnender Sattelnase, nach der Schmierkur lange Zeit Jodkali. Im 8. Jahre in augenärztlicher Behandlung; wiederum Schmierkur. Zu gleicher Zeit Auftreten epileptischer Krämpfe, erst leicht und selten, vom 9. Jahre ab schwerere Anfälle, jetzt mit 11 Jahren mindestens alle Woche ein großer Anfall. Die erste Schulklasse hat es gut absolviert, von da ab sind seine Leistungen mangelhaft, reichen aber immerhin noch für die Normalschule aus. Namentlich sein Gedächtnis soll schwach sein.

III. F. H.

Vater litt an Lues, starb an Lungenphthise. 2 Aborte.

Mit 5 Wochen erstes Auftretenluetischer Erscheinungen, in folgedessen Schmierkur durch 6 Wochen. Mit 7 Monaten plötzlich ein Krampfanfall in der Nacht. Im 10. Monat neuer Krampfanfall. Mit $1\frac{3}{4}$ Jahren Rezidiv der Lues. Papeln am anus; neue Schmierkur. Während der Schmierkur wird eine Steigerung der Patellarreflexe und Auftreten von Fußklonus beobachtet; nach Beendigung derselben erfolgt ein neuer schwerer $1\frac{1}{2}$ Stunden dauernder Krampfanfall mit Bewußtseinsverlust, Analgesie, Trismus und langdauerndem Schlaf. An den 3 folgenden Tagen wiederholt sich der Krampfanfall, kürzer dauernd, stets ohne elektrische Übererregbarkeit. Von da ab ist bis jetzt kein Anfall wieder aufgetreten.

Das Kind ist stark imbecill, stottert und geht in die Hilfsschule.

Wir gehen nicht näher auf diese drei Fälle ein. Nur darauf sei hingewiesen, daß sich bei zwei der Kinder Erscheinungen fanden, die man als Herdsymptome auffassen könnte: bei dem einen bestand Strabismus und bei dem anderen waren Reflexsteigerungen und Fuß-

klonus unmittelbar vor den Krämpfen zu konstatieren, und später blieb eine skandierende Sprache zurück. Zwei von den Kindern waren außerdem geistig minderwertig, bei dem dritten war es noch zweifelhaft.

Auch von den sechs Kindern mit symptomatischer Epilepsie war nur ein einziges als geistig normal aufzufassen und dieses ging noch nicht einmal zur Schule. Solche geistigen Anomalien, die in einzelnen Fällen den Charakter ziemlich schwerer Intelligenzstörungen tragen können, sind eine ebenso häufige Folgeerscheinung cerebraler Affektionen, wie es die Epilepsie selbst ist. Und wie diese, gehen auch die Intelligenzstörungen nicht parallel der Schwere der Herderkrankung, man findet eher das Gegenteil: je geringer das körperliche Gebrechen, desto größer der geistige Defekt. Der Verlauf der mit Herdsymptomen einhergehenden Epilepsie ist meist ein sehr progredienter. Bei Kindern ist die Prognose doppelt ungünstig, weil es sich gewöhnlich um ziemlich junge Individuen handelt und die Epilepsie — wie wir schon früher sahen — einen um so gefährlicheren Charakter annimmt, je frühzeitiger sie auftritt.

Die mehr oder minder starke Beeinträchtigung der geistigen Funktionen ist überhaupt derjenige Faktor, der für die Prognose jeder Epilepsie bestimmend ist. Das Zustandekommen der Intelligenzstörungen hat man sich bei der symptomatischen Epilepsie etwa so vorzustellen, daß von dem primären Herd aus eine pathologische Veränderung sich nach verschiedenen Gehirngebieten hin ausbreitet und so auch die „stummen“ Regionen ergreift. Die daraus resultierende Schädigung der geistigen Funktionen ist natürlich am schwersten, wenn es sich um ein jugendliches, noch in Entwicklung begriffenes Gehirn handelt. Derselbe Vorgang hat wahrscheinlich auch bei der genuinen Epilepsie statt, nur daß an Stelle der circumskripten Herderkrankung hier vielleicht eine mehr diffuse Veränderung (Gliose oder dergl.) sich findet. Wenn wir an dieser Vorstellung festhalten, so dürfen wir allerdings die Intelligenzstörung nicht als eine Folgeerscheinung der Epilepsie ansehen, sondern vielmehr als ein derselben koordiniertes Symptom aus gemeinsamer Ursache. Der einzige Unterschied besteht darin, daß ihr zeitliches Auftreten ein verschiedenes ist, und daß die ersten Äußerungen der Erkrankung motorischer Art sind.

Es ist klar, daß auch das Umgekehrte der Fall sein kann, daß zuerst die Intelligenzstörung vorhanden ist und danach, mit dem Fortschreiten des Prozesses, erst die epileptischen Erscheinungen auftreten. In diesen Fällen erreicht der geistige Defekt den höchsten Grad.

Es handelt sich gewöhnlich um Kinder mit schwerer Idiotie, und zu dieser gesellt sich dann nach einer gewissen Zeit eine Epilepsie. Im Vordergrund steht aber immer die erstere. Die zwei folgenden Krankengeschichten demonstrieren am besten diese Zustände:

H. G.

Der Vater ist schwerer Alkoholiker.

Die übrigen Kinder, auch die weitere Verwandtschaft ist angeblich ganz gesund.

Dieses Kind wurde rechtzeitig und spontan, aber als Steißgeburt geboren. Die ersten Krämpfe traten mit 8 Monaten auf. Das Kind war noch an der Brust und zeigte weder Fac.-Phän. noch andere spasmophile Erscheinungen.

Trotz der Brusternährung war aber (mit 8 Monaten) noch keine Spur von statischen Funktionen vorhanden, es konnte noch nicht einmal sitzen. Geschmacks- und Schmerzempfindung fehlten. Es reagierte zwar auf Lichtreize und Anrufen, fixierte aber nur einen Moment und schweifte sofort ab.

Die Krämpfe selbst bestanden in 1—2 Minuten langem, tonischem Krampf mit reaktionslosen Pupillen und Bewußtlosigkeit. Sie wiederholten sich bis zum 3. Jahre ununterbrochen in gleicher Form. Mit 3 Jahren wurden sie seltener, traten dafür aber auch im Schlaf auf und dauerten länger, bis zu 5 Minuten, wobei auch Zuckungen der Gesichts- und Kiefermuskulatur, Schaum vor dem Mund und Urininkontinenz sich einstellten. Fac.-Phän. war später stets positiv. Im 4. Jahre fing das Kind erst an zu laufen, sprach aber noch nicht und war noch nicht sauber.

Eine Opium-Bromkur blieb ohne Erfolg, gegen Ende derselben kam es zu einer starken Steigerung der Anfälle.

Das Kind ist jetzt ein schwerer Idiot vom agilen Typus.

W. T.

Aus gesunder Familie stammend. Rechtzeitig, spontan und leicht geboren.

Im 4. Monat hatte es einen langdauernden Anfall von klonischen Konvulsionen und wurde deshalb in die Klinik gebracht. Die Mutter selbst gab an, daß ihr die große Interesselosigkeit des Kindes aufgefallen sei. Mit 4 Monaten war bereits die Fontanelle geschlossen, Schmerzempfindung fehlte, die Geschmacksempfindung war lange Zeit hindurch wegen der starken Unruhe des Kindes gar nicht zu prüfen. Spasmophile Erscheinungen fehlten, dagegen waren die Patellarreflexe gesteigert.

Vom 4.—6. Monat blieben die Krämpfe weg; dann erschienen sie in neuer Form. Ein in der Klinik beobachteter Anfall verlief folgendermaßen: Das Kind lag auf dem Rücken im Bett. Plötzlich zuckt der rechte Arm nach hinten und zugleich fliegt der Oberkörper des Kindes mit enormer Gewalt nach oben und vornüber, so daß das Gesicht auf die Füße aufschlägt. Danach ein kurzes Weinen, dann ist alles wieder gut.

Solcher Anfälle erfolgten oft bis 17 am Tage.

Bei beiden Kindern wurde die Idiotie schon vor den Krämpfen bzw. zugleich mit denselben konstatiert. Die Diagnose der Idiotie ist bereits im frühen Alter möglich, auch wenn Anomalien der Schädelform, Mikrocephalie oder verfrühter Fontanellenschluß oder dergl. fehlen. Die aufgehobene Geschmacks- und Schmerzempfindung, das mangelnde Fixieren, im späteren Alter das Nichterlernen der Sauberkeit, sind ziemlich sichere Symptome, die in der Praxis nur selten versagen.

Über mehr als zwei Fälle von solchen epilepsieartigen Zuständen bei idiotischen Kindern verfüge ich nicht. Aber es ist immerhin möglich, daß sie häufiger vorkommen, als aus dem hier benutzten Material ersichtlich ist. Denn diese Kinder stellen die schwerste Form der Erkrankung dar und sind infolgedessen die ersten unter den Epileptikern, die aus der poliklinischen Beobachtung verschwinden und in irgend einer Anstalt landen. Und aus Anstalten ist bekannt, daß epileptische Anfälle bei Idioten etwas sehr Häufiges sind. Allerdings gibt das Anstaltsmaterial auch wieder keinen sicheren Maßstab ab für die Häufigkeit ihres Vorkommens. Féré gibt an, daß etwa $\frac{1}{3}$ aller Idioten epileptisch sei. Die anderen Autoren bestätigen diese Angabe, und es

scheint somit außer Zweifel zu sein, daß bei Idioten eine erhöhte Disposition zu Krämpfen besteht, eine Erscheinung, die Vogt als eine Art Infantilismus anzusehen geneigt ist. „Wir wissen“, schreibt er, „daß ein Teil der Krankheitserscheinungen bei Idioten sich als ein Stehenbleiben auf kindlicher Entwicklungsstufe charakterisieren läßt, wir haben es ja stets mit Entwicklungskrankheiten des Gehirns zu tun und eine Folge dieser Entwicklungsstörung ist das Erhaltenbleiben infantiler Eigenschaften auf körperlichem und geistigem Gebiete. So würde sich also auch die Neigung idiotischer Kranker zu krampfartigen Erscheinungen unter Umständen, unter welchen sie bei gleichaltrigen normalen Individuen nicht beobachtet werden, als ein infantilistisches Symptom erklären lassen“.

Die Intelligenzstörungen, die nach dem Ausbruch einer Epilepsie scheinbar als deren Folgeerscheinungen auftreten, können denselben hohen Grad erreichen wie in den eben erwähnten Fällen. Am häufigsten kommt es dazu, wenn die Epilepsie schon in sehr frühem Alter ausbricht. Bei älteren Individuen haben wir so schwere Formen von Demenz, wie wir sie bei jungen Kindern entstehen sahen, nur selten beobachtet. Diesen Altersunterschied möchten wir — wenn wir auf Grund unseres Materials ein Urteil abgeben über die Schwere der zu erwartenden Intelligenzstörung — an erster Stelle nennen. Je früher die Epilepsie ausbricht, desto größer ist der spätere geistige Defekt. In zweiter Linie scheint die Zahl der Anfälle maßgebend zu sein. Sehr viele, namentlich „kleine“ Anfälle geben eine schlechtere Prognose als seltene, selbst wenn die letzteren einen schweren Charakter tragen.

Die Intelligenzstörung beginnt in doppelter Weise: entweder es kommt langsam zu einem Immerschlechterwerden der geistigen Funktionen, oder aber es tritt von einem bestimmten Moment ab, gewissermaßen akut, eine rapide Verblödung ein. Im ersteren Falle kann es jedoch zuweilen, wenn die geistige Einbuße einen bestimmten Grad erreicht hat, zu einem Stillstand kommen. Und das Niveau, auf dem die Intelligenz nun steht, ist in vielen Fällen ausreichend, um dem Kranken noch eine leidliche Stellung in der bürgerlichen Gesellschaft zu sichern. Wir konnten das öfters in den Familien beobachten, wo die Kinder von Eltern abstammten, die selbst von Jugend auf an Epilepsie litten. Bei keinem von diesem war der Zustand derartig, daß sie in ärztlicher Behandlung standen oder gar Aussicht hatten, über kurz oder lang in eine Anstalt zu kommen.

Daß eine Epilepsie ganz ohne Mitbeteiligung der Psyche verläuft, ist bei Kindern nicht gar so selten. Aber es ist unwahrscheinlich, daß dies Zeit ihres Lebens so bleiben sollte. Wir haben eher Grund, anzunehmen, daß die Zahl derer, die geistig intakt bleiben, mit zunehmendem Alter mehr und mehr abnimmt. Denn ebenso, wie wir eine leichte epileptische Erkrankung plötzlich in eine schwere Epilepsie ausarten sahen, so haben wir auch Beispiele dafür, daß bei einem geistig ganz normalen Epileptiker von einem bestimmten Zeitpunkt an eine zunehmende geistige Schwäche auftreten kann. Diese Ungewißheit

des Verlaufs trübt die Prognose der kindlichen Epilepsie außerordentlich.

Sonstige psychische Störungen finden sich bei epileptischen Kindern relativ häufig, aber nicht häufiger, als man sie sonst bei Kindern sieht, die sich als pathologische Individuen darstellen.

Wenn wir mit der leichtesten Form psychischer Anomalien beginnen, so kommen an erster Stelle die Kinder, die die Zeichen der Nervosität des Kindesalters an sich tragen. Bei Säuglingen äußert sich dieselbe in einer abnormen Reaktionsfähigkeit auf äußere Einflüsse. Mit zunehmendem Alter, in den Jahren vor der Schule, findet sich oft eine auffallende Frühreife, in der Art, wie sie z. B. bei dem Kinde J. zu beobachten war, einem lebhaften altklugen Mädchen mit jener leichten Perzeptionsfähigkeit, die sich meist mit schneller körperlicher und geistiger Ermüdbarkeit kombiniert. Am häufigsten aber fanden sich neuropathische Erscheinungen bei den Kindern, bei welchen die Epilepsie im späteren Alter einsetzte. Diese Kinder litten sehr schwer unter dem Unglück, das über sie hereingebrochen war. Die Furcht vor den Anfällen war bei einzelnen so groß, daß sie direkt zu etwas Überwertigem wurde; und diese Furcht wurde noch ständig dadurch genährt, daß die ganze Familie sich durch die Epilepsie des Kindes mitgetroffen fühlte und sie mit empfand. Zu Hause waren die Kinder der Mittelpunkt der Sorge, in der Schule der Gegenstand der Scheu ihrer Mitschüler, und so kam es, daß sie selber an nichts anderes mehr dachten als an die Anfälle und nahezu in einen Zustand der Verzweiflung gerieten. Jede Antwort schloß bei einem solchen Kinde, als es sich auf der Klinik befand, mit dem stereotypen Satze: „ach, meine Anfälle wollen mir immer kommen.“ Die Kinder kamen niemals aus ihrer Reserviertheit heraus, hatten immer etwas abnorm Ernstes, Hypochondrisches in ihrem Wesen, nahmen auch nie an den Spielen der anderen teil, sondern suchten geflissentlich die Nähe der Erwachsenen auf, bei denen sie ein williges Ohr für ihre Klagen finden konnten.

Im ganzen zeigten von den 70 Kindern 13 nervöse Symptome; ihnen stehen 22 gegenüber, die bis jetzt als normal anzusehen sind, und 35, die intellektuell geschädigt sind. Es überwiegt also bei weitem die schwerere Form der Intelligenzstörung über der leichteren nervösen.

Die Erklärung ist nicht schwer: denn einerseits erkrankt ja die Mehrzahl der Kinder schon in den ersten Lebensjahren, und andererseits konnten wir feststellen, daß, je früher eine Epilepsie einsetzt, ein um so größerer intellektueller Defekt die Folge ist. Mit zunehmendem Alter tritt eine Änderung ein: die Intelligenzstörungen werden seltener, und dafür finden sich desto häufiger nervöse Erscheinungen: von 19 Kindern, die im frühesten Alter, d. h. in den ersten 2 Lebensjahren, an Epilepsie erkrankten, waren am Ende der Beobachtungszeit:

- 1 ein normales Kind,
- 1 neuropathisch und
- 17 waren intellektuell geschädigt.

Von 12 Kindern dagegen, die zwischen dem 7. und 13. Lebensjahre erkrankten, waren:

- 5 normal,
- 1 geistig minderwertig und
- 6 neuropathisch.

Es hat also den Anschein, als ob mit zunehmendem Alter an Stelle der Intelligenzstörungen die neuropathischen Symptome treten.

Bei einzelnen der Symptome, die wir zur Neuropathie rechnen, ist die Frage zu diskutieren, ob sie nicht bereits Erscheinungen epileptischer Natur sind, entweder Vorläufer, die den eigentlichen Krampfanfällen um Jahre voraus gehen, oder abortive Anfälle. In Betracht kommen hauptsächlich Enuresis, Pavor nocturnus und „Wutkrämpfe“, Symptome, die wir z. B. bei früher eklamptischen Kindern sehr häufig beobachten konnten. Bei den epileptischen waren sie verhältnismäßig selten vorhanden, und wo sie sich fanden, zeigten sie nichts, was für Epilepsie charakteristisch zu sein pflegt, weder eine gewisse Periodizität ihres Auftretens, noch überhaupt etwas Konstantes. Nur bei einem Kind war eine hin und wieder sich zeigende Enuresis wahrscheinlich epileptischer Natur. Auf diesen Fall ist schon früher aufmerksam gemacht worden.

Pavor nocturnus ist etwas außerordentlich Häufiges bei Kindern, namentlich bei Schulkindern. Auch Gowers sieht darin eine in der Kindheit allgemein bekannte Erscheinung. Den Zusammenhang aber mit der Epilepsie lehnte er ebenfalls ab. Eine Verwechslung eines Pavor nocturnus-Anfalles mit einem epileptischen Insult ist bei genauem Nachforschen fast ausgeschlossen. Man erhält stets übereinstimmend die Angabe, daß bei Pavor nocturnus die Erregung ihren Höhepunkt nach dem Erwachen des Kindes erreicht, beim Anblick der meist ebenfalls sehr erschreckten Umgebung. Beim epileptischen Anfall aber tritt mit dem Erwachen des Kindes Ruhe ein und Schlafbedürfnis. Bei ganz normalen Kindern findet sich kein Pavor nocturnus und sein Auftreten bei epileptischen Kindern ist wohl auch nur darauf zurückzuführen, daß dies eben nichtnormale Individuen sind und daher auch die Erscheinungen derselben an sich tragen.

Dasselbe gilt von den sogenannten „Wutkrämpfen“. Sie finden sich sowohl bei epileptischen Kindern wie bei nicht epileptischen. Und Beobachtungen, die wir zu diesem Zweck gesammelt haben, haben gelehrt, daß sie in späterem Alter bei jedem Kinde restlos geschwunden sind. In allen Fällen aber, in denen wir sie beobachteten, handelte es sich entweder um imbecille oder schwer nervöse Kinder. Die Wutkrämpfe sind zuerst von Neumann eingehender beschrieben worden. Ähnliche Zustände aber — vielleicht sogar identische — finden sich schon bei älteren Autoren angegeben. Man nennt sie meist „mania epileptica“. Der Beschreibung nach handelt es sich dabei um kurzdauernde maniakalische Paroxysmen und Tobsuchtsanfälle. Bemerkenswert ist, daß es auch schon diesen Autoren zweifelhaft war, ob es sich

um wirkliche epileptische Erscheinungen handelte oder bloß um zufällige Komplikationen. Denn es ließ sich feststellen, daß in den Familien solcher Kinder einzelne Mitglieder vorhanden waren, die ebenfalls irre waren, oder an Epilepsie, Hysterie, Neurasthenie u. dergl. litten. (Soltmann).

Wir können sowohl im Pavor nocturnus wie in den Wutkrämpfen nichts anderes erblicken als abnorme Reaktionen pathologischer Individuen. Für Epilepsie haben sie nichts Pathognomonisches. Sie können bei epileptischen Kindern vorkommen, aber sie genügen nicht, ein Kind als epileptisch zu charakterisieren.

Es liegt nahe, wenn irgendwelche auffallenden Erscheinungen bei einem Epileptiker auftreten, sie auf Epilepsie zu beziehen, nicht bloß so ungewöhnliche, wie es die Wutkrämpfe sind, sondern auch leichtere Veränderungen der Psyche: kurze Perioden von Verstimmung, erhöhter Reizbarkeit, Launenhaftigkeit usw. Bei Erwachsenen kommen ähnliche Zustände vor und sind, wie wir Aschaffenburgs Ausführungen entnehmen, zweifellos epileptischen Ursprungs. Es ist nicht einzusehen, weshalb man nicht diese Erfahrungen auf das Kind übertragen sollte, vorausgesetzt, daß nebenher echte epileptische Anfälle vorhanden sind. Die Frage ist nur, ob dasselbe auch da erlaubt ist, wo die letzteren fehlen, so z. B. in jenen Fällen, wo bei Kindern, in deren Anamnese sich irgendwelche Kinderkrämpfe finden, später die genannten Symptome auftreten, und wo der Verdacht besteht, daß es sich um Epilepsien mit langem anfallsfreiem Intervall handelt, also namentlich bei früher spasmodischen Kindern. In diesen Fällen, in denen sonst keinerlei epileptische Erscheinungen vorhanden sind, erscheint es uns nicht gerechtfertigt, die Diagnose „Epilepsie“ auszusprechen, im Gegensatz zu Aschaffenburg, der gerade bei diesen Fällen rät, mit dem Begriff der Epilepsie weniger zurückhaltend zu sein als bisher. Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Launenhaftigkeit usw. kommen bei sehr vielen Kindern vor, bei denen die jahrelange Beobachtung ergibt, daß keine Epilepsie besteht. An unserem eigenen Material konnten wir sogar die Beobachtung machen, daß solche leichteren periodischen Schwankungen des psychischen Gleichgewichts bei epileptischen Kindern sehr viel seltener sind, als es von Erwachsenen berichtet wird. In ausgesprochener Weise sahen wir solchen Stimmungswechsel eigentlich nur bei dem Kind B. (ctr. S. 555), und auch hier zuerst in etwas modifizierter Form, nämlich als einen über Wochen sich erstreckenden Depressionszustand:

Schon im frühen Alter erheblich verblödet, bildete das Kind den Typus eines agilen Idioten, ohne Ruh, fortgesetzt in Bewegung, ständig mit irgendetwas beschäftigt, aber unfähig, seine Gedanken länger als einen Moment auf etwas zu konzentrieren. mit unglaublicher Dreistigkeit und Ungenietherheit sich bewegend, bekam dieses Kind — als es an Varicellen erkrankte — einen merkwürdigen Stimmungsumschlag, der auch noch längere Zeit nach der Krankheit anhielt, und den tobenden, lärmenden Idioten in ein ganz scheues, stilles Kind verwandelte. Derselbe, der sonst mit Vorliebe der fahrenden elektrischen Bahn entgegengerannt war, war so furchtsam geworden. daß er sich nicht getraute, ohne Festhalten allein zu stehen. Dieser Zustand dauerte etwa 4 Wochen und machte dann plötzlich, wie er gekommen war, dem alten expansiven Wesen wieder Platz. In der Folge-

zeit wiederholten sich diese Perioden psychischer Depression in unregelmäßigen Abständen, hielten aber nie mehr länger als 1 oder 2 Tage an.

Der seltenste Ausgang einer Epilepsie ist der in Heilung, soweit man überhaupt bei der epileptischen Erkrankung von Heilung sprechen kann, denn man ist ja nie sicher, ob eines Tages nicht doch wieder Krampfanfälle auftreten.

Ein Kind verlor die Anfälle, nachdem es ein Jahr lang daran gelitten hatte. Schon während einer Erkrankung an Varicellen war es zu einem Sistieren der Anfälle gekommen. Es ist jetzt $1\frac{1}{2}$ Jahr lang frei. Zur Zeit des Aufhörens der Attacken bekam es Brom. Bei einem 2. Kinde hörten die Anfälle spontan im 5. Jahre auf, dafür trat aber fast von dem Moment ab eine erhebliche Verblödung ein. Bei dem 3. Kind fiel das Aufhören der Krämpfe zusammen mit einer Opium-Bromkur. Von 70 Kindern sind also 3 anscheinend geheilt. Noch ein 4. Kind, das bisher nicht erwähnt wurde, ist durch Opium-Bromkur geheilt worden. Diese zwei letztgenannten Kinder waren zufällig die ersten, bei denen wir die Opium-Bromkur überhaupt versuchten (und zwar auf eine Anregung von Dr. Svela-Prag hin). Sie wurden beide geheilt, und es war selbstverständlich, daß wir daraufhin bei allen Fällen, die in Behandlung kamen, dieselbe Therapie versuchten, mit dem Erfolg, daß sie nun in keinem einzigen Falle mehr anschlug.

Wir wendeten die Opium-Bromkur in der Form an, daß wir mit einer Tagesdosis von 0,03 g begannen und in 6 Etappen, deren jede etwa einer Woche entsprach, bis zur Höchstdosis von 0,3 g pro die stiegen. Dann wurde plötzlich Opium weggelassen und dafür Brom in großen Dosen gegeben, pro die 5,0 Kal. bromat. In zwei Fällen haben wir, als die erste Opium-Bromkur ohne Erfolg blieb, eine zweite mit genau denselben Dosen angeschlossen, allerdings wiederum ohne Erfolg. Die Kinder während der Kur im Bett zu lassen, wie Binswanger es für erforderlich hält, erwies sich als unnötig. Überhaupt müssen wir, wenn wir die von Binswanger erwähnten, beim Erwachsenen zu befürchtenden Zwischenfälle berücksichtigen, zu dem Schluß kommen, daß die Opium-Bromkur von Kindern viel besser vertragen wird, als von Erwachsenen. Selbst bei den größten Dosen Opium zeigten sich keinerlei Nebenerscheinungen, noch nicht einmal Obstipation stellte sich ein. Nur bei einigen Kindern trat mit zunehmender Opiumdosis eine gewisse Müdigkeit und Abspannung auf. Wir haben aber den Eindruck, daß dies nicht so sehr vom Opium abhängig war, als von der Verschlimmerung der Anfälle, die in beinahe allen Fällen mit dem Fortschreiten der Kur zu beobachten war.

Je höher die Opiumdosen, desto mehr nahmen die Anfälle an Zahl wie an Intensität zu. Und von den zahlreichen Anfällen, schienen die Kinder sehr mitgenommen zu werden. Diese anscheinend provozierte Verschlimmerung der Epilepsie zeigte sich auch in den zwei Fällen, in denen nach der Bromperiode die Anfälle ganz wegblieben.

Es ist interessant, das langsame Abklingen einer Epilepsie nach der Behandlung zu verfolgen. Bei dem einen der geheilten Kinder war der Verlauf folgendermaßen:

1. Woche pro die	0,03 g Op. puri	9 Anfälle.
2. „ „ „	0,06 „ „ „	10 „
3. „ „ „	0,12 „ „ „	6 „
4. „ „ „	0,18 „ „ „	12 „
5. „ „ „	0,24 „ „ „	10 „
6. „ „ „	0,3 „ „ „	17 „
7. „ „ „	5,0 „ Kal. brom.	22 „

Dann Aussetzen aller Therapie vom 30. Dezember ab.

Bis zum 6. Januar 16 Anfälle.

Am 11. Januar 1 Anfall.

„ 21. „ 1 „

„ 22. „ 1 „

„ 1. Februar 1 „

Damit fanden die Krämpfe ihr definitives Ende.

Das Kind blieb noch bis zum 1. März auf der Klinik, ohne daß wieder ein Anfall auftrat. Auch nach der Entlassung haben die Eltern von keinem Rezidiv wieder berichtet. Seitdem sind bereits zwei Jahre verflossen.

In dieser Form haben wir die Opium-Brombehandlung noch in weiteren 15 Fällen versucht:

Alter:	Erfolg:
M. S. 1 ³ / ₄ Jahr	14 Tage langes anfallsfreies Intervall
O. B. 2 Jahre	4 Wochen „ „ „
H. J. 2 „	—
A. J. 3 ¹ / ₂ „	—
B. H. 5 „	geheilt.
M. K. 8 „	—
W. W. 8 „	—
H. S. 9 „	—
M. K. 10 „	—
C. S. 12 „	4 Wochen „ „ „
W. L. 12 „	—
Z. P. 13 „	—
G. S. 13 „	— zweimalige Kur
K. S. 3 „	— zweimalige Kur
sympt. Epilepsie.	
S. H. 2 „	—
Idiotie u. Epilepsie	

Im ganzen wurden also 16 Kinder derart behandelt.

Davon wurden

2 geheilt,

3 auf 2—4 Wochen gebessert und

11 blieben unbeeinflusst.

Diese Erfolge sind zwar nicht glänzend, immerhin aber noch besser als die, die wir mit den sonstigen bei der Epilepsie üblichen Mitteln erzielten, und lassen es angezeigt erscheinen, zum mindesten einen Versuch mit der Opium-Brombehandlung zu machen.

V. Zusammenfassende Übersicht.

Wenn wir zusammenfassen wollen, was wir über die Klinik der kindlichen Epilepsie, namentlich über die ersten Anfänge derselben, feststellen konnten, so wird es am besten sein, zuerst eine zahlenmäßige Zusammenstellung des gesamten Materials zu geben:

1. Mit Intervall verlaufene Epilepsie	21
2. Ununterbrochen verlaufene	50
3. Symptomatische Epilepsie	6
4. Lues und Epilepsie	3
5. Idiotie und Epilepsie	2
	82

Diese Zusammenstellung zeigt, in welcher Häufigkeit die Epilepsie in der Klientel einer Kinderklinik vorkommt, und in welchem Zahlenverhältnis die einzelnen Formen der Epilepsie zueinander stehen. Weit aus am häufigsten ist die genuine Epilepsie. Zu ihr gehören die beiden ersten Gruppen, etwa 70 Kinder.

Diese beiden Gruppen unterscheiden sich nur durch ihren klinischen Verlauf voneinander. Die erste, kleinere, umfaßt Kinder, bei denen die Erkrankung im Säuglingsalter auftrat, dann aber lange Zeit über latent blieb, um in späteren Jahren von neuem auszubrechen. Untersuchen wir die einzelnen Fälle genauer, so ergeben sich gewisse Anhaltspunkte, die für den epileptischen Anfall des Säuglings charakteristisch zu sein scheinen, und deren Berücksichtigung daher die Möglichkeit gewährt, künftighin die epileptischen Krampfanfälle von ähnlichen Erscheinungen, namentlich von den auf dem Boden der spasmodischen Diathese entgegenstehenden Konvulsionen zu differenzieren. Die sicherste Handhabe bietet die Untersuchung auf Fac.-Phän., Laryngospasmus, elektrische Übererregbarkeit usw., also auf die für die spasmodischen Krämpfe unerläßlichen Begleitsymptome. Sie fehlten bei den epileptischen Säuglingen entweder gänzlich oder doch zum mindesten in der kritischen Zeit der ersten Erscheinungen. Am konstantesten war das Fehlen der elektrischen Übererregbarkeit, woraus man mit einer gewissen Berechtigung den Schluß ableiten kann, daß man bei allen Krämpfen im Säuglingsalter, die ohne elektrische Übererregbarkeit verlaufen, zuerst an Epilepsie denken muß, vorausgesetzt natürlich, daß es sich nicht um eine organische Hirnerkrankung handelt.

Auch das übrige Krankheitsbild der Säuglingsepilepsie ist von der Eklampsie erheblich verschieden: die epileptischen Attacken treten unterschiedslos auf sowohl bei Brustkindern, wie bei künstlich genährten Säuglingen. Sie sind weder an eine bestimmte Periode des Säuglingsalters gebunden, noch an eine bestimmte Jahreszeit. Sie erfolgen, ohne daß sich eine auslösende Ursache oder eine nebenherlaufende anderweitige Erkrankung finden läßt, wie es gewöhnlich bei der Eklampsie der Fall ist. Sehr auffallend ist ferner der Unterschied in der Zahl der Anfälle: während es bei der Eklampsie meist zu einer Häufung der Anfälle innerhalb eines bestimmten Zeitraums kommt, ist es bei der

Epilepsie fast die Regel, daß nur ein einmaliger Anfall erfolgt. Nach diesem bleiben die Kinder zunächst ganz gesund, und erst in späteren Jahren führt irgendeine Gelegenheit zum Wiederausbruch der Krämpfe. Zwischen dem ersten Anfall und der späteren Epilepsie liegt oft eine Pause von vielen Jahren, während der die Kinder den Eindruck ganz normaler Individuen machen, so daß niemand mit Sicherheit voraussagen kann, daß sie über kurz oder lang wieder zu Epileptikern werden. Wenn dies eintritt, so geschieht es vorzugsweise im 6. oder 7. Lebensjahre, also zur Zeit, der beginnenden Schuljahre. Diese scheinen demnach eine ähnliche Rolle zu spielen wie die Jahre der Pubertätsentwicklung, von denen es ja bekannt ist, daß sie sehr häufig bei Individuen, die als Säuglinge an Krämpfen gelitten haben, zum Wiederausbruch derselben führen. Und da nun schließlich die Epilepsie nicht an diese zwei Gelegenheiten gebunden ist, sondern auch vorher und nachher wieder auftreten kann, so darf man als ziemlich sicher annehmen, daß die Zahl der bereits jetzt epileptischen Kinder sich noch erheblich vergrößern wird. Wir kommen also zu demselben Ergebnis, zu dem man schon früher auf einem anderen Wege — durch anamnestiche Erhebungen — gekommen ist, daß es nämlich unter den erwachsenen Epileptikern sehr viele gibt, die in ihrer ersten Kindheit Krämpfe gehabt haben. Auf unsere Fragestellung aber bezogen, folgt daraus, daß man diesen geschilderten, oft nur ein einziges Mal sich zeigenden Krampfanfällen bei Säuglingen eine viel größere Bedeutung beimessen muß, als es bisher geschehen ist. Denn sie sind oft die ersten Manifestationen einer im späteren Alter sich entwickelnden Epilepsie.

Bei der zweiten Gruppe der epileptischen Kinder fehlt dieses charakteristische Intervall. Bei ihr reiht sich ein Anfall an den anderen; in gleichmäßigen Zwischenräumen folgt auf den ersten Anfall der zweite, dann der dritte usw. Auch bei dieser Form beginnt die Erkrankung meistens schon im Säuglingsalter, und dann sehr häufig als typische, schwere Epilepsie. Daneben beobachtet man auch kleine Anfälle, aber im allgemeinen sind diese mehr eine Eigentümlichkeit des späteren Kindesalters.

Die kleinen Anfälle treten in einer außerordentlichen Mannigfaltigkeit auf und haben mit dem gewöhnlichen petit mal zuweilen so wenig Ähnlichkeit, daß sie Zweifel erwecken können, ob es sich wirklich um Epilepsie oder um Hysterie handelt. Die Hysterie spielt bei der Epilepsie des älteren Kindes eine ähnliche Rolle wie die Spasmophilie bei der Epilepsie des Säuglings. Genau genommen sind aber diese zweifelhaften epileptischen Erscheinungen nicht so sehr mit der Hysterie des Kindes zu verwechseln als vielmehr mit der des Erwachsenen. Wo es sich also um Kinder handelt, braucht man bei solchen suspekten Zuständen nicht an Hysterie zu denken, sondern es kommt in erster Linie Epilepsie in Betracht.

Der Zahl nach überwiegt die ununterbrochene Epilepsie vor den übrigen Formen: von etwa 70 genuinen Epilepsien zeigten 50 diesen

Verlaufstypus. Es muß aber besonders betont werden, daß eine scharfe Abgrenzung beider Formen dem Verlauf nach nur annähernd möglich ist. Denn es gibt nicht nur Übergangsformen zwischen beiden Arten, sondern es ist überhaupt der Verlauf einer Epilepsie des Kindes derart, daß er oft gegen alle Regel und Erwartung geht. Etwas allgemein Gültiges fand sich eigentlich nur bezüglich der Entstehungszeit der Epilepsie, der Ätiologie und der Prognose.

Die Entstehungszeit der Epilepsie fällt hauptsächlich in die ersten Kinderjahre: von 70 Kindern waren 52 bereits bis zum vollendeten 6. Lebensjahre epileptisch. Zwischen dem 7. und 14. Jahre erkrankten nur noch 18.

In der Ätiologie steht das hereditäre Moment an erster Stelle: von 70 Kindern waren 44 belastet, und zwar stammten 21 davon aus Familien, in denen Epilepsie oder sonstige „Krämpfe“ herrschten, bei weiteren sechs waren die Eltern oder Verwandte geisteskrank, also in fast 40 Proz. aller Fälle fand sich hereditäre Belastung schwereren Grades.

Was die Frage der Prognose der kindlichen Epilepsie anbetrifft, so ist diese etwa gleichbedeutend mit der Frage nach der späteren geistigen Entwicklung der Kinder. Und an diesem Maßstab gemessen, lautet die Prognose sehr ungünstig: nur ein Drittel aller Kinder machte den Eindruck geistig gesunder Individuen. Bei allen übrigen war entweder die Psyche oder die Intelligenz in Mitleidenschaft gezogen, namentlich Intelligenzstörungen fanden sich bis zur schwersten Idiotie. Am häufigsten kam es dazu, wenn die Epilepsie schon in sehr frühem Alter einsetzte. Bei späterem Beginn hat es den Anschein, als ob an Stelle der Intelligenzstörungen mehr neuropathische Erscheinungen treten. Als prognostisch ungünstig muß also ein sehr früher Beginn der Epilepsie angesehen werden. Dieselbe schlechte Prognose geben sehr zahlreiche „kleine“ Anfälle.

Mit zu den schwersten Fällen gehören die Kinder, die an symptomatischer Epilepsie litten, wobei wir als symptomatische Epilepsie ganz allgemein die mit Herdsymptomen verlaufenden Krampfanfälle ansehen. Das Primäre ist hier die Herderkrankung und die daraus hervorgehende Lähmung. Im Laufe der Zeit gehen aber die Herderscheinungen allmählich zurück, und in den Vordergrund des Krankheitsbildes tritt die sekundär sich einstellende Epilepsie. Intelligenzstörungen sind bei solchen Kindern besonders häufig. Bei einigen erreichte die geistige Einbuße einen solch hohen Grad, daß das Endresultat sich nicht wesentlich unterschied von dem Zustand, wie er sich bei zwei Kindern fand, die als Idioten an epileptischen Erscheinungen erkrankten.

Die Prognose der Epilepsie wird schließlich noch dadurch getrübt, daß eine Heilung kaum zu erwarten ist. Wir sahen nur in vier Fällen ein Verschwinden der Konvulsionen, und es mag auch hier erwähnt sein, daß zweimal davon sich die Heilung an eine Opium-Bromkur anschloß.

Autorenregister.

Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- Abderhalden, E. *1*, 10, 497.
Abeles 56, 67.
Achard 100, 121, 137, 288, 312, 317.
Ackermann 240, 277, 262, 264, 266, 275, 283, 285.
Adachi, B. 547.
Adler 240, 267.
Adrian, A. *1*, 22.
Affanassiew, W. A. 240, 273.
d'Ajutolo 241, 271.
Albrecht 34, 73, 76, 328.
— E. 55.
Alessandri 293, 311.
Alexander 189, 519, 522, 533.
— G. 505, 515, 516.
Alexandrow 437, 438.
— F. A. 429.
Ali 267.
Allard, E. *1*, 15, 17.
Allaria 100, 118, 135, 186.
Allen 100.
Alquier 288, 291, 306, 307.
Alt 186, 541.
Altmann 100, 114, 133, 493, 499.
Alzheimer 100, 120, 128, 374.
d'Amato *1*, 25, 240, 281, 282.
Andersohn, A. *1*, 27.
Andral 78, 258.
— sen. 240.
Anjel 379, 398.
Annino 240, 272.
Anton 100, 132, 366.
Antony 473.
Apathy 380.
Apelt 100, 106, 115, 116, 128.
Arloing 441, 445.
— P. 429.
Arndt 105, 130, 379, 408.
Arneth 186, 201.
Arnheim 186, 194.
Arnold 100, 132, 240, 256, 288, 312, 314, 318.
Arrhenius 483.
Arrous, J. *1*, 1, 12, 13.
Arslan 168, 229.
Arthaud 240, 250.
Arthus 370.
Arzt 100, 126.
Aschaffenburg, G. 551, 553, 554, 567, 568, 595.
Ashoff 73, 76 446.
Ashemad 505.
Asher, L. *1*, 13, 525.
Askanazy 186, 206.
Audéoud 186, 200, 201, 219, 224.
Audigé 242.
Auerbach 288, 312, 323.
Aufrecht 240, 262, 263.
Axenfeld 288, 325.
Azéma 241, 281.
Baader 240, 265.
Babinski 100, 135, 288, 323.
Baginsky 101, 186, 222, 229.
Bagley 328, 335.
Bagolau 534, 536.
Bahrdt 186, 216.
Bain 71.
Ballantyne 139, 170.
Ballet 101, 121, 127, 370.
Balthazard *1*, 13, 14, 16.
— V. 2.
Bälz 547.
Baneler *1*, 20, 240, 270, 271.
Bang 447, 479.
Banti 186, 215, 216, 240.
Baravallo 229.
Barbacci 240, 267.
Barbé 101, 121, 127.
Bard 73, 77.
Bahrdt 139, 161, 166, 167.
Barié 73, 78.
Barker 101, 126.
Bartel 288, 325.
Barth 101, 123.
— Ernst 327, 334.
Basch, v. 429, 441.
Basedow 18.
Basohsche, v. 78.
Bassenge, L. 430, 482.
Batelli 478.
Baudin *1*.
Bauer 240, 280, 321.
Baumann 179, 527.
Baumgarten D. 240, 275.
Bäumler 277.
Bayer 186, 194, 216, 217.
Bayon 512, 519, 520—525, 532.
Beadles 289, 307, 318, 323.
Beard 370, 375—378, 381, 387, 397, 418.
— M. B. 373.
Beaumont, Dujardin 242.
Becher *1*, 10.
Becker 186, 206.
Bechterew, W. *1*, 18.
Behrend 142.
Beitzke 126.
Beloussow 241, 279, 280.
Benda 288, 290, 297, 299, 315, 317, 318.
Bendix 101, 123, 139, 150, 159.
— E. *1*, 22.
Benischek 101, 127.
Benjamin 186, 208, 224.
Bérard 505.
Berend 159.
Berger 289, 323, 324, 370, 398.
Berggrün 190, 198, 219, 222, 224, 229, 230, 232.
Bergmann 34, 47, 49—52.
— G. v. 184.
Berkhan 534.
Bermant 241, 254.
Bernard, Claude *1*, 12, 18.
Bernheim 534.
Bertog 241, 253.
Bésançon 241, 277.
Bessières 567.
Bethe 187, 380.

- Betz 241, 249.
 Bezold, A. D. 429, 435.
 Bezzola 370, 424.
 Biaggi 347.
 Biberfeld, J. 1, 12, 13, 16.
 Bickel 370, 400.
 Biebendt 328, 343.
 Biedert 139, 161, 162.
 Biedl 289, 301, 303, 308.
 Bier 59, 109, 112, 205, 223.
 Biernatzki 135, 174.
 Biffi 187.
 Binet 246, 247, 370.
 Bing, R. 370.
 Binswanger 370, 551, 554,
 576, 577, 588, 596.
 — O. 1, 23.
 Bircher 289, 528.
 — E. 505, 508, 511, 514, 518,
 522, 526, 527, 532, 534.
 — H. 505, 513, 522, 524.
 Birk 140, 156, 158, 159, 160,
 164, 174, 175, 180—182,
 552.
 — W. 551.
 Birsch 218.
 Bischofswerder 328, 336.
 Blackett, E. J. 1.
 Blaud 239.
 Blaubeurg 151.
 Bleibtreu 289, 316.
 Bleichröder 241, 282.
 Bleuler 370, 386, 388, 394,
 411.
 Bloch 505, 528, 547.
 — B. 1, 10.
 — E. 330, 369.
 Block 187.
 Blocq 247, 272.
 Blumenthal 101, 114, 122,
 131.
 Boer, O. 5, 22.
 Boese 100, 126.
 Bogen 145, 151.
 Boinet 289, 307.
 Boisseau 100, 135.
 Boix 274, 275, 281.
 — E. 241.
 Bohr 50, 73, 86, 87, 89, 94.
 Bokay, v. 101, 132.
 Boldyreff 140, 152.
 Bollinger 34, 44, 46, 47.
 Bönninghaus 101, 122.
 Bonardi 315.
 Bonnet, Louis 329, 354, 355.
 Bonis, de 289.
 Borchardt 289, 302, 308.
 Bordet 490, 501.
 Borissowa 187.
 Borrmann 241, 255.
 Boruttau 525.
 Bosc 292, 302, 311.
 Bose, J. Ch. 370, 384.
 Boteano 303.
 Botkin 241, 253, 255.
 — S. P. 429.
 Bouchet 370.
 Bouchut 373.
 Bourdon 409.
 Bourneville 534, 536, 544.
 Bousfield, Stanley 1, 20, 25.
 Boussy, B. 431.
 Boyce 218, 289, 307, 323.
 Boyer, M. 534.
 Bozzolo 429.
 Bramann 100, 132.
 Bramwell 289, 319.
 Brat, H. 330, 362, 363.
 Brauer 241, 285.
 Braun 101, 109, 110, 128,
 129.
 Bräuning 143, 161, 166, 167.
 Bregman 289, 323.
 Bresgen, Maximilian 330, 360,
 369.
 Breton 289, 312.
 Breuer 101, 123, 370, 374,
 423.
 Breymann, E. 429, 435.
 Brieger 241.
 — L. 277.
 Brissaud 321.
 Broca 331, 506.
 Brodi 13.
 Brodie, T. G. 1, 14.
 Brodmann 370, 398.
 Brodowsky 244, 266.
 Brösicke 348.
 Bruck 109, 128.
 Brühl, Gustav 328, 339.
 Brunner 468.
 Bruns 551, 580.
 — L. 2.
 Buchner 473, 492.
 Buday 241, 255, 289, 312.
 Budd 241, 256.
 Budin 140, 149.
 Bufe 534, 541.
 Bühler, K. 327, 335.
 Bunge 187, 209, 235, 329,
 344, 448.
 Burkhardt 370.
 Burckhardt 398.
 Bürger, F. 2, 32.
 Burguet 329, 349.
 Burr 289, 323.
 Burzio, F. 241, 271, 273.
 Buschan 546—548.
 Buschan, G. 534.
 Butte 240, 250.
 Buttersack, P. 2, 20, 27.
 Buttler 29.
 Cabot 219.
 Cagnetto 289, 299, 308, 317,
 318.
 Callum, Mc. 241, 245, 266, 430,
 445.
 Calzia 369.
 Camerer 169.
 — sen. 140, 159.
 — jun. 140, 147, 167.
 Canalis 241, 280.
 Caporali 187.
 Capri 489.
 Carbone 317, 318.
 Cardarelli 218, 219.
 Carlau, O. 241, 271, 275.
 Carmany 3.
 Carraro 293, 301.
 Carson 241, 254.
 Carstanjen 187, 194, 196.
 Cathelin 136.
 Carthey 290, 323.
 Caselli 289, 301, 303—305.
 Castaigne 242, 251.
 Castin 106, 134.
 Cate, ten 329, 346.
 Cerletti 289, 303, 304, 505,
 507, 523, 529.
 Cesari 101.
 Cestan 241, 281, 289, 323.
 Cichos 159.
 Cima 187, 229.
 Cimbal 101, 112, 114—117,
 126.
 Cimatori 289, 306, 307.
 Citron 101, 128, 129.
 Civray 241, 368.
 Chailloni 100, 135.
 Chambard 241, 279.
 Charcelay 429, 433.
 Charcot 241, 279, 373, 375,
 428.
 Charkot 266.
 Charrier 101, 128, 129.
 Chartier, M. 534, 540.
 Chauffard 101, 130.
 Chauveau 432.
 Cheney 323.
 Chiari 187, 216, 241, 251,
 254, 257, 260.
 Chirac, P. 429.
 Cholmogorow 241, 279.
 Chrobak, R. 505.
 Clara 333.
 Claret 104, 123.
 Claude 289, 311, 312, 320
 bis 322.
 — H. 2, 16.
 Claus 289, 316.
 Cleghorn 289, 301.
 Clerc 192, 198, 219, 225.
 Clowes 2.
 Coats, J. 429, 442.
 Coca 490, 493.
 Coen, E. 241, 271.
 Cohnheim 56, 63, 70, 73, 76,
 78, 140, 141, 152, 154, 155,
 241, 249, 251, 252, 260,
 435.
 — J. 429.
 Combemale 244.
 Comby 214, 542—544, 546.

- Comby, J. 534.
 Comte 289, 306—308.
 Connstein 140, 154.
 Conradi 482.
 Constein 153.
 Conti 289, 301.
 Cornell 101, 127.
 Corvisart 73, 74, 91.
 Coulon 307.
 — de 289.
 — W. de 522.
 Count 497.
 Courmont, J. 2, 11.
 Courcoux 187.
 Cozzolino 187.
 Cramer 289, 308, 370, 375, 378.
 Cruchet 329, 353—355.
 Cullingworth 242, 266.
 Cullis, W. C. 1.
 Curschmann 101.
 Curti 289, 301.
 Cushny, A. R. 2, 13, 17.
 Cybulsky 193, 196, 198, 199, 203, 212.
 Cyon 290, 301, 302, 306, 308, 319.
 — v. 507, 525.
 — E. v. 2, 18.
 Czewowiczka 242, 268.
 Czermak 363.
 Czerny 140, 146, 147, 158, 182 bis 185, 209, 210, 236, 238, 370.
 Czyllharz 468.
- Dalché 321.**
 Dahlström 242, 272.
 Dallemagne 290, 315, 318.
 Dalton 290, 312.
 Dana 116, 290, 318.
 Dantschakoff-Grigorewski, Vera 242, 276.
 Dastre 442.
 Dautwitz 491, 495.
 David, R. 2, 20.
 Degenkolb 534, 538, 540.
 Degny 291.
 Deguy 315.
 Déjérine 329, 353, 551, 576.
 Delezenne 242, 267, 275.
 Delille 293, 300, 302, 307.
 Demme 2, 20, 187, 206, 229, 230, 232, 238.
 Denker, Alfred 328, 335.
 Depage 505.
 Dereum 290, 323.
 Descomp 118.
 Desgeorges 544.
 Deutsch 242, 268, 275.
 Dexler, H. 505, 529.
 Dickinson, Howship 2.
 Dieffenbach 329, 349.
 Dieterle 505, 508, 528, 533.
 Dietlen 54.
- Digne 9, 23.
 Diniz, G. 2, 12.
 Dinkler 242, 262—264, 266.
 Dirksen 187, 206.
 Dittmann 242, 280.
 Dobroklonski, W. 429, 442, 444.
 Dodgson 319.
 Doebbelin 290, 312.
 Dolega 290, 307.
 Dominici 187, 227.
 — de 242, 250.
 Donaldson 442.
 Donath 101, 103, 108, 116, 117, 126, 134, 468.
 Dostojewsky 290.
 Douley 370.
 Dreschfeld 2, 20, 265, 266.
 Dreser, H. 2, 13, 15.
 Dreyfuß 370.
 — G. 63.
 Drummond 370.
 — W. U. 242, 271.
 Dubois 409, 423.
 — Paul 329, 352, 353, 370, 377, 378, 391, 392, 398.
 Duchacek 473.
 Duchek 242, 272.
 Duchesneau 290, 312.
 Dujarier 242, 251.
 Dumas 187.
 Dumontpallier 5, 22.
 Dungen v. 485, 490, 493.
 Dunnin 370.
 Dupré 321.
- Ebing 371.**
 Ebstein, W. 2.
 Eckhard 17—19, 22.
 Eckhardt, C. 2, 20.
 Edinger 370.
 Ehrhardt 242, 251, 253, 260.
 — P. 2, 23.
 Ehrlich 187, 196, 198, 201, 207, 429, 486, 488, 489, 492, 494, 496, 502—504.
 Eichhorn, G. 2, 24.
 Einthoven 445.
 Eiselsberg 290, 303.
 — A. v. 505, 507, 527.
 Eisenlohr 290, 323.
 Eisenmenger 242, 257—259.
 Eisler, v. 495.
 Emmett 101, 133.
 Engel 26, 30, 140, 146, 147, 148, 150, 151, 153, 170, 185, 187, 212, 226, 323.
 Engelmänn 139, 141, 364.
 — Th. W. 429.
 Engels, W. 2, 10.
 Eppinger 56, 65, 242, 280, 281, 283, 516.
 Epstein 191, 219, 539, 541, 544, 546, 548.
 — A. 535.
- Erb 101, 127, 290, 314, 370, 416.
 — jun. 2.
 Erdheim 290, 299, 308, 323, 324.
 Erdmann 187, 226, 227.
 Erhard 23.
 Erich 143.
 Erichsen 434.
 Erlenmayer 512.
 Eschcach 106, 134.
 Escherich 187, 229, 234, 551.
 Eschle 371.
 Esmonet 292, 299.
 Espine, D. 187.
 Essbach 115.
 Esser 187, 208.
 Etienne 290, 301.
 Eulenburg 371.
 Ewald, C. A. 505, 513, 527, 530.
 Exner 319.
 Eysselt v. 505, 532.
 — v. Klimpély, A. 504.
- Fagge 243, 265.**
 Falk 27, 143.
 Falkenheim 101.
 Faust 140, 165, 479—482, 484, 487, 497.
 Fechner 379.
 Fede 218.
 Fehling 140, 167.
 Feilchenfeld, L. 3, 33.
 Felsenthal 187.
 Fennell, C. H. 535, 538—540, 546.
 Fenyvessy 493.
 Féry 551, 566, 591.
 Fermi 496.
 Ferrannini 535.
 — A. 3, 26.
 Ferrier 134, 506.
 Fick 242, 265.
 Filehne W. 3, 13, 17.
 Filipello 290, 315.
 Finkelnburg 102, 134.
 — R. 3, 18, 20, 30.
 Finkelstein 140, 141, 178, 183, 184, 202.
 Finkh 551, 554, 566, 576.
 Finzi 290, 316, 318.
 Fischer 330, 359, 448.
 — H. 3, 22.
 — O. 102, 120, 121.
 Fischera 290, 304, 308.
 Fischl 187, 218, 219.
 Fischler, F. 56, 61, 62, 241, 242, 263, 269, 275, 283, 284.
 Fisk 3, 25.
 Fizzoni 306.
 Flatten 3, 20, 32.
 Flatau 329, 357, 360, 361.
 — Theodor S. 330.

- Flechsig 374.
 Flemming, A. 290.
 Fleisch 188, 204, 211, 219,
 223, 290.
 Fleury 357.
 Flexner 102, 124, 133, 242,
 268, 485, 489.
 Foa 242, 279.
 Foà 227.
 Forbes 102, 116.
 Forel 371, 396, 424, 425.
 Forest 141.
 Fornaca 102, 126.
 Forschbach 24.
 Forßmann 479, 494, 496, 500,
 501, 503, 504.
 Forster 102, 136, 138.
 Förster 188, 407.
 Foster 102, 115.
 Fournier 3.
 Fowler 188.
 Franca 102.
 François-Franck 429, 442.
 Frank 141, 166, 327.
 — Joseph 332.
 — O. 429.
 — Pietro 3, 25.
 Franke 290, 319.
 Fränkel 226, 290, 319, 344,
 — E. 271.
 — Manfred 329.
 Fraenkel 242.
 — Albert 73, 78, 96.
 — B. 360.
 Frankhauser 102, 127.
 Frankl-Hochwart 290, 303,
 323, 368.
 Franz 328.
 Fraser 540.
 Fratnich 290, 316, 318.
 Frena 3, 20, 22.
 French 29.
 Frenkel 102, 127, 138.
 Frerichs 3, 25, 242.
 Frese 188, 227.
 Freud 323, 370, 371, 374,
 376, 389, 392, 410, 425,
 551, 585, 586.
 Freund 176, 290, 312,
 — W. 141, 156, 158—160,
 163, 164, 175, 177, 178,
 180—182.
 Freyhan 102, 123.
 Friedberg 22.
 Friedberger 34, 46.
 Friedeberger 491.
 Friedeldij 188, 206.
 Friedemann 481, 483, 490,
 493.
 Friedenthal 141, 154, 155,
 525.
 Friedjung 102, 123.
 — J. 535.
 Friedländer 125.
 Friedmann 290, 303, 304.
 Fritsche 290.
 Frizzoni 224.
 Fröhlich 290, 323, 324.
 Fröhner 34, 46.
 Froin 117, 295, 316.
 Fromm, E. 535, 544.
 Frugoni 102, 117.
 Fuchs 102, 120, 290, 323.
 Fujisawa 547.
 Fukuhara 242, 268.
 Fürbringer 102, 117, 137.
 Furnivall 291, 310, 314.
 Furrer 188, 219, 222—225,
 239.
 Fürth v. 472.
 Fussel 3, 12.
 Gad 73, 86, 91.
 Gaglio 291, 303.
 Gaide 530.
 Galli 187.
 Galaschescu 129.
 Gandy 321.
 Gantrelet 302.
 Gardner 133.
 Garnerus, H. 3, 25.
 Garnier, M. 291, 301, 303.
 Garrod, A. E. 535, 536.
 Gaskell, W. H. 430, 442,
 443.
 Gauthier 291, 312, 316.
 Gautzelet 291.
 Gayet 3, 20.
 Geigel, R. 3, 23, 28—31.
 Geißler 188, 196, 203, 219.
 Geirsvald 130.
 Gelbeke 366.
 Gellé 235.
 — Ernest 327.
 Gemelli 291, 299, 310.
 Gentanni 306.
 Gentes 291, 299.
 Genth 3, 10.
 Georges 327, 328.
 Geppert 74, 81, 82.
 Gerhardt 102, 112, 114, 116,
 118, 130, 136, 218, 242,
 280, 371.
 — D. 3, 19, 20, 23—31.
 Gianturco 219.
 Gilbert 219, 243, 277.
 Gillet 141, 154.
 Gintrac 242, 253, 255.
 Giordani 291, 315.
 Gläser 291, 323.
 Glenard 399.
 Gley 291, 303, 306, 507.
 Glisson 244, 249.
 Glockner 188, 225.
 Gluck 330, 363, 364.
 Gobiet 102, 134.
 Goerke, M. 506.
 Gogitidse 141, 150.
 Gombault 241, 279.
 Goldbach 329, 345, 346.
 Goldenberg 38.
 Goldscheider 329, 344, 348,
 371, 379—383, 385, 388,
 414.
 Göppert 102, 124, 132.
 Gött 371, 398.
 Gottlieb 73, 96, 478.
 — R. 3, 13, 14.
 Gottstein 330, 364.
 Gougerot 280, 320—322.
 Gouget 242.
 Gourevitsch, D. 243.
 Gourewitsch, D. 274, 278.
 Gousset 277.
 Gowers 551, 575, 580, 594.
 Graetz 188.
 Graham 102, 116.
 Grassi 203.
 Grawitz 188, 197, 201, 203
 bis 207, 210, 216, 219, 224.
 Gregoire 142.
 Gregor 141, 147, 148, 188,
 196.
 — F. 149.
 — K. 149.
 — W. 149.
 Gretscl 188, 215, 218.
 Griesinger 214, 216, 516.
 Griffon 241, 277.
 Grigorewski 242.
 Grober 3, 20, 34, 45, 49 bis
 52.
 Gröger 159, 160.
 Grohmann 371.
 Groll 188, 206.
 Groß 102, 123, 294, 308.
 Großmann, M. 430.
 Grosser 141, 152.
 Grünbaum 116, 190, 203.
 Grünberger 102, 117.
 Grunert 102, 126, 135.
 Grunmach 327, 334.
 Grütznier 328, 342, 343.
 — P. 3, 18.
 Gruz, G. 242.
 Guarella 188.
 Gubian 291, 313.
 Gublers 315—317.
 Guermonprez 329, 356.
 Guerrini 291, 308.
 Guillain 102, 115, 136, 137.
 Guinon 125, 291, 312.
 Gumprecht 102, 103, 116,
 137, 138.
 Gundobin 188, 194, 195.
 Gürber 460.
 Gutzmann 327, 343, 516.
 — H. 328—330.
 Haberer 243, 251.
 Habermann, J. 506, 514.
 Hadra 3.
 Hagel 188.
 Hahn 141, 151.
 Haines 103, 115.

- Hainski 243, 256.
 Halberstadt 289, 323.
 Haldane 73, 81, 82, 85.
 Hall Winston 535.
 Halle 329, 345.
 Hallé 188.
 Haliburton 519.
 Halliburton 103, 105, 116.
 Hallion 291, 306.
 Halpern, M. 3, 11.
 Hamburger, H. J. 3, 11, 141,
 155, 166, 447, 459.
 Hamel 203.
 Hammerschlag 506, 514.
 Hanau 315, 316, 522.
 Handelsmann 117.
 Hanot 243, 258, 277.
 Hansemann v. 243, 274, 277,
 291, 311.
 Hansen 141, 147, 154.
 Harbitz 103, 130.
 Harden 473, 474.
 Haren-Nomann 243, 266.
 Hart, C. 243, 259.
 Hartenberg 371.
 Hartmann 103, 126.
 Hartung 243.
 Hasenfeld 34, 41, 45.
 Hasselbach 95.
 Haßblauer 103, 126.
 Hastings 116.
 Hausmann 497.
 Hausse de la 188, 225.
 Haverschmidt 188.
 Hayem 3, 33, 188, 194, 195,
 218, 219.
 Hecht 141, 150, 151, 154, 157,
 158, 160, 162, 163, 165,
 166, 178, 180—182.
 Hecker 141, 172, 188, 226,
 227.
 Hedenius 243, 266.
 Hedinger 7, 15.
 Hédon. E. 3, 12, 13.
 Heidenhain 4, 18, 308.
 — R. 430, 442.
 Heile 243, 257, 258, 260.
 Heilbronner, K. 551, 553, 580,
 583.
 Heine 103, 126.
 Heinecke 227, 245, 282.
 Heinsheimer 141, 152, 153.
 Heinz 73, 98.
 Heise, W. 4, 20.
 Hektoen, L. 243.
 Hellendal 103, 123.
 Heller 243, 256.
 Hellin, D. 4, 13.
 Helm, C. 158, 159.
 Hélot 188, 195.
 Henkel 103, 115, 123, 127.
 Henneberg 103, 136, 137.
 Hennig 103, 137, 138.
 Henoeh 217, 551, 565.
 Henriques 141, 147, 154.
 Henry 103, 125.
 — V. 394.
 Henschen 34.
 Hensen, H. 243.
 Herescu 4, 17.
 Hering, H. E. 430, 442, 445.
 Hermann 112, 132, 188, 327.
 — L. 4, 22.
 Herring 291, 293, 301.
 Herrmann 105, 206, 540.
 Hertzka 68.
 Herzog 291, 313.
 Heß, R. 34, 43.
 Heubner 103, 123, 131, 141,
 157—159, 188, 189, 201,
 204, 209, 210, 218, 220, 223,
 238, 239, 551, 558.
 Heukelom 247.
 Hieber 103, 126.
 Hieronymus 327, 340.
 — Mercurialis 332.
 Hilton 243, 265.
 Hinsdale 291, 311.
 Hippel 291, 323.
 Hirsch 244, 526.
 — C. 34, 40, 42—49, 52.
 Hirschfeld 187, 189, 205, 218,
 226.
 — F. 4, 26, 32.
 Hitschmann 513.
 Hjorth, B. 535, 546.
 Hlava 243, 266.
 Höber 447.
 Hoch 189, 222.
 Hoche 31, 371.
 Hoehenegg 291, 303, 304, 319.
 Hochhaus 103, 133.
 Hochsinger 535.
 Hochwart 290.
 Hock, A. 4.
 Hocke 4.
 Hodgson 103, 123.
 Hofbauer 73, 88, 93, 482.
 — L. 4.
 Hoffmann 4, 141.
 — F. H. 59.
 — W. 165.
 Hofmann, F. B. 430, 442,
 443.
 Hofmeister 291, 306, 507.
 Hofmohl 430, 438.
 Holder 506.
 Holsti 291, 312.
 Holzbach 103.
 Holz knecht 73, 93.
 Hooker, D. R. 4, 19.
 Hopmann, Eugen 328, 329,
 342, 343, 357.
 Hoppe 541.
 Horsley 291, 303, 304, 319,
 507.
 Hößlin, v. 189, 208, 371.
 — R. v. 4, 20.
 Houston 189.
 Howell 291, 301.
 Huber 103, 124, 132, 138,
 430.
 — A. 4, 23.
 Huchard 73, 78, 315, 316,
 318.
 Hudson 3, 369.
 — Maknen 330.
 Hüßy 142, 171, 172, 184.
 Hutching 315.
 Hutchinson 291, 312, 316,
 317.
 Hutchison 189, 201.
 Ibrahim 142, 153, 154.
 — Ali Bey 243, 267.
 Immelmann 204.
 Immermann 189.
 Inagaki 7, 12.
 Ingermann 291, 323.
 Inghilleri 243, 273, 274.
 Ireland 535.
 Isaak 243, 277.
 Iwanoff, Wera 243, 271.
 Jaccoud 73, 76.
 Jäckle 142, 168.
 Jaksch 191, 218, 220, 222,
 224, 225, 228.
 — v. 142, 161, 189, 204, 217.
 Jackson 245.
 Jacob 111.
 Jacobson 165.
 Jacoby 103.
 Jakob 73.
 Jakobson 142.
 Jäger 507.
 Jagie 280, 483.
 — v. 243.
 Janet 371, 374, 377.
 Jancsó 289, 312.
 Janson 243, 250—252, 260,
 283.
 Janowski 243, 279, 280.
 Janzen, R. 4, 24.
 Japha 188, 189, 196, 198,
 203, 214, 219, 220, 223,
 226.
 Jastrowitz 399.
 Jarotzki 430.
 Jeandelize 532.
 Jeanneret 187.
 Jemma 103, 123, 125, 135.
 Jendrassik 371.
 Jerie 103, 134.
 Joanitzescu 103, 129.
 Joanowics 243, 268, 270, 271,
 274, 277, 280, 282.
 Jobling 102, 133.
 Jochmann 103, 133.
 Jockisch 159, 160.
 Johannessen 142, 147, 526,
 527.
 John, W. 145.
 Johnson 294, 305.
 Johnston 291, 312.

- Jolly 188, 375.
 Jones 535.
 Jörgen 330, 359.
 Josselia 103.
 — de, de Jong 129, 263, 264,
 274, 278, 280.
 Jouanno, F. 430.
 Joung 473, 474.
 Julius 143.
 Juncker 243, 270.
 Jung 388, 411.
 Jurasz 351.
 Justus 203.
- Kahlden, v. 243, 273.
 Kahler, O. 4, 18, 20.
 Kalberlah 103, 124.
 Kalischer 400.
 Kalmus 329, 345.
 Kämnitz, J. O. 4, 20, 22.
 Kapsammer 4, 17.
 Karnizki 189, 195, 196.
 Kassowitz 371, 379, 384, 386.
 — M. 535, 537—543, 545 bis
 550.
 Katzenstein, J. 330, 359, 361.
 Kaufmann 243, 251, 525.
 Kauffmann 103, 104, 117, 134.
 Kaupe 104.
 Kausch 104, 112.
 Kayser, Maximilian 330, 360.
 Kehr 65, 252.
 Kempf 243, 271.
 Keller 140, 142, 143, 146,
 147, 156, 158, 162, 164,
 165, 171, 182.
 Kellner 506, 535.
 Kern 273.
 Kersberger 189.
 Kétly, L. v. 4, 20, 33.
 Kien 4.
 Kieseritzky 189, 207.
 Killian 351.
 Kimla 189, 226, 227.
 Kirchheim 104, 122, 125.
 Klamann, P. 4, 20.
 Klapp 56, 59.
 Klatte 473, 492.
 Klebs 244, 265, 290, 291, 511,
 527.
 Klenke, H. 327, 332.
 Klien 104, 110.
 Klimpely, A. 505.
 Klippel 244, 282, 315, 316.
 Klob 244, 265.
 Klopstock 244, 273, 274.
 Knoll 4, 19.
 — Ph. 430, 438—441, 444,
 445.
 Knopf 356, 369.
 — H. 329, 330, 336, 368.
 — H. E. 328.
 Knöpfelmacher 4, 24, 104,
 131, 142, 156, 159, 161,
 165, 168, 169, 170, 180.
- Kobrak, Franz 328, 329, 337,
 353.
 Kocher 513.
 Köhler 244, 254.
 Kolle 104, 133.
 Konried 190, 203.
 Kopéc 142, 153.
 Koplick 535.
 Korach, G. 4, 20, 25.
 Korányi, A. v. 4, 29.
 Koren 189, 229.
 Koschta 159.
 Kovalevsky, P. 535, 540, 547.
 Kövesi 4, 11.
 Kral, H. 535.
 Kraepelin 328, 335.
 Kräpelin 371.
 Krafft 371.
 Kramarzek, A. 159.
 Kraus 73, 85, 91, 244, 525.
 — Fr. 4, 11, 20, 27, 430, 442,
 443, 445, 446.
 — J. 66.
 Krauß 371.
 Krause 166.
 — P. 142, 144.
 Krawkow 244, 274, 276.
 Krehl, L. v. 4, 12, 73, 76, 79.
 Kreidl 303.
 Kreill 291.
 Kreminansky 244, 272.
 Kretzschmer 104, 128.
 Kretz 56, 62, 255, 260, 264,
 267, 271, 274, 275, 277.
 — R. 244.
 Krönig 104, 110, 112, 113,
 118, 119, 135.
 — G. 244, 263.
 Kruckmann 291.
 Krüger, Felix 327, 335, 351.
 Kuh 291, 319.
 Kuhn, P. 5.
 Kühn 217.
 Külbs 34, 48—53.
 Külz, E. 4, 5, 12, 32.
 Kußmaul 79, 90, 327, 330,
 332, 356.
 Kurpjuweit 189, 226, 227.
 Kutner 104, 126.
 Kutscher 104, 117.
 Küttner 472, 475.
 Kyellberg 189, 234.
 Kyes 485, 486, 489, 493,
 500.
- Laache 189, 203, 204, 211.
 Labadie 291, 315.
 Laboulbène 5.
 Lachmann, B. 431.
 Lacombe 5.
 Laederich 104, 123.
 Laennec 255, 267, 268.
 Lafitte 244, 273.
 Lagrave 291, 315.
 Lahouse 244, 280.
- Laignel 371.
 Lamy 104, 134, 135.
 — H. 5, 12—14.
 Lanceraux 291, 312.
 Lando 244, 282.
 Landois 104, 123, 330, 364.
 Landowski 104, 123.
 Landsteiner 483, 491, 495.
 Langdon-Down 535, 536, 546.
 Lange 142, 159, 244, 256.
 — P. 535, 544.
 Langer 142, 168.
 Langhans 511, 519—522.
 Langstein 142, 164, 171, 172,
 174.
 Langwelt 107, 115.
 Lantz 307.
 Lanz 292.
 Laqueur 153, 371.
 La Larre, G. 5, 29.
 Latham 219.
 Launois 292, 298, 299, 308,
 311, 315—318.
 Laurens 104, 134.
 Laves 142, 150.
 Lazarus 135, 138, 187, 196,
 198, 201, 207, 229.
 Leorché 5.
 Ledien 244, 251.
 Lefas 244, 282.
 Lefmann 478.
 Lehmann 190.
 Lehdorf 142, 151, 169, 170,
 224.
 Lehdorff 189, 205, 219, 222,
 225.
 Leichtenstern 56, 189, 194,
 195, 204, 207.
 Leick, B. 5, 20, 28, 33.
 Leite 312.
 Lemierre 9, 23.
 Lempp 142, 174.
 Lenhartz 95, 104, 132.
 Lenoble 189.
 Leonhardt 292, 306.
 Leparquois 5, 23—27.
 Lépine 5, 17, 104.
 Lermoyez 134.
 Letulle 38.
 Leube 186, 226.
 Leuchs 104, 109.
 Leuden 257, 258.
 Levaditi 105, 128, 129, 244,
 271.
 Levastine 371.
 Levites 142, 152, 154, 155,
 165.
 Levy 104, 132, 133, 143, 166,
 292, 328, 341, 371, 532.
 — A. 326.
 Lewandowsky 329, 356.
 Lewin 292.
 — G. 5, 22.
 Lewinski 142, 153.
 Lewis 292, 314, 317.

- Lewitsch 266.
 Lewitzky 244.
 Lewkowitz 104, 123, 125.
 Lewkowicz 535.
 Ley 104, 110, 131, 535, 549.
 Leyden 244, 254, 255, 279.
 — E. 5, 20.
 — E. v. 430, 434.
 Lichtheim 104, 119, 123.
 Lichtwitz jr. 5, 24.
 Liebermann, v. 480, 482, 490, 493, 503.
 Liebermeister 244, 258.
 Liebmann 329, 341, 345, 353.
 — A. 328.
 Limbeck, D. 189, 204.
 — R. v. 5.
 Lindemann 244, 271,
 Lingelsheim, v. 104, 124.
 Linsmayer 292, 314.
 Lissauer 255.
 Litten 190, 241, 244, 249,
 251, 252, 260, 271, 280.
 Litthauer 292, 312.
 Livon 292, 301.
 Lockemann 104.
 Loeb 292, 311, 318, 462, 476,
 477.
 — A. 5, 15.
 Loeper 5, 288, 292, 299, 312,
 317.
 Löwenstein 315.
 Loewenstein 292.
 — S. 5.
 Loewi, O. 5, 11, 12, 14, 15,
 22.
 Löwy 64.
 Loewy 73, 74, 85, 94, 97.
 Löhner 105, 135.
 Lommel 202.
 London 143, 152.
 Loos 190, 203, 211.
 Lorenz 506.
 Lossen 190, 216, 217.
 Lothringer 292, 299.
 Löwenfeld 371, 397, 406.
 Löwenthal 371, 399, 408.
 Luciani, L. 5, 22, 206.
 Lucien 292.
 Lucin 306.
 Lukjanow, G. M. 430, 435,
 436, 439.
 Lumineau 105, 135.
 Lützow v. 34, 46.
 Luys 5, 22.
 Luzatti 246, 282.
 Luzet 190, 203, 205, 211,
 218, 219, 224, 225.
 Maas 290, 303, 304, 329, 341,
 353.
 — Paul 328.
 Mackenzie 506.
 Mackenzie, J. 430.
 Madelung 292, 323, 324.
 Madsen 504.
 Magnan 244, 272.
 Magnus 73, 96, 98, 292, 302.
 — R. 3, 5, 13, 15.
 — -Levy, A. 5, 10, 13, 166,
 169, 171, 532.
 Mahar 190.
 Mairat 244, 272, 292, 302,
 311.
 Maixner, E. 430.
 Majet 506.
 Makuen 327, 335, 369.
 Malassez 190, 203, 204.
 Malbranc, M. 430.
 Malcolm 305.
 Malcom 292.
 Mallory 323.
 Malpighi 244, 249.
 Mamlock 106.
 Mann, E. 6.
 Mannkopf 244, 265.
 Mansfeld 105, 117.
 Mantoux 105, 127.
 Marbe, Karl 329, 351.
 Marbé 371, 403.
 Marburg 341.
 Marchand 190, 216, 244, 245,
 266, 278.
 Marchetti 102, 117.
 Marckwald 245, 271.
 Marengi 292, 307.
 Marey 365, 432.
 — J. 430.
 Marfan 190.
 Marie 105, 128, 129, 292,
 311, 313, 316, 397.
 — Pierre 371, 312, 314.
 Marinesco 292, 303, 316, 319.
 Martius 210, 371, 396.
 Marzinowsky 371.
 Masing 105, 138.
 Matthes 24, 105, 133.
 Maugeret 534.
 Maximilian 369.
 Maxon 265.
 Mayer, A. 5, 12.
 — H. 245.
 — S. 430, 438.
 Mayet 518.
 Mazzi 6, 33.
 Meder 245, 265, 266.
 Meige 354.
 Meister v. 245.
 Mendel 292, 312, 316, 319,
 396, 530.
 Merkel 327, 332, 340, 359.
 Merklen 190.
 Mercurialis, Hieronymus 327,
 340.
 Mertens 245, 270, 271, 273.
 Merzbacher 105, 121, 128.
 Metzke 159, 175.
 Metzner, R. 6.
 Meunier 195.
 Meyer 142, 171, 282, 481.
 Meyer, E. 6, 12, 13, 15, 20, 23,
 26, 27, 29, 30, 32, 105,
 120, 123, 127, 128, 227.
 — Ernst A. 327, 334.
 — H. 279, 464—466, 497.
 — K. 490, 497.
 — L. F. 143, 150, 152, 157
 bis 160, 163, 164, 171 bis
 175, 177, 178, 184.
 — -Rügg 190, 227.
 Michaud 312.
 — L. 1.
 Michaut 289.
 Michel 143, 156.
 Mielecki 6.
 Milhet 105, 129.
 Milian 105, 127, 134, 136.
 Minerbi 293, 311.
 Minkowski 105, 135—137.
 Minnich 507.
 Minz 497.
 Mioni 478.
 Mitchel 315.
 Mitschell 540.
 Möbius 371, 373, 404, 420,
 425.
 Mohr 293, 323, 329, 344, 372,
 — L. 6.
 Moll 105, 125, 141, 143, 146
 bis 148, 178.
 — K. 149.
 — Th. 149.
 Möller 330, 359.
 Monaco, Lo 292, 303, 308.
 Monakow, C. v. 328, 331, 343,
 372, 394.
 Mondino 246, 257, 260.
 Monnier 372.
 Monod 105, 127.
 Monro 291, 312.
 Montesano 105, 126.
 Montessori 105, 126.
 Monti 190, 198, 219, 222,
 224, 229, 230, 232.
 Moos 245, 252.
 Morat 442.
 Moraczewski 304.
 Morawitz 43, 190, 227.
 Morgenroth 105, 128, 482,
 487, 489, 492, 496, 497.
 Mörike 407.
 Moritz 73, 95.
 — E. 430.
 Moro 506, 513.
 Morse 190, 216.
 Mosler, Fr. 6, 10, 29.
 Mosse 190, 203.
 Mossé 293, 312.
 Mosso 386, 398.
 Mott 105, 116, 190, 372, 229,
 382.
 Moutier, François 329, 343.
 Moxon 245.
 Muir, J. 535, 540, 541.
 Müller 9, 190, 247, 372.

- Müller, E. 143, 150.
 — F. 161, 206.
 — Fr. 105, 125.
 — H. 229.
 — L. R. 255.
 — W. 32, 34, 37, 39, 40, 43—46.
 Munk 190.
 — J. 6.
 Munson 506.
 Münzer 6, 13.
 Murray 312.
 Murri, A. 431.
 Muschold 329, 350, 351.
 Muthmann 372.
 Mya 219.
 Mygge 327, 333.
 Mygind 327, 333, 334.
- Nadoleczny 330, 357, 369.
 Naegeli 167, 190, 193, 196, 200, 205—208, 213, 214, 216, 219, 223—227, 231, 233, 238.
 Nagayo, M. 446.
 Nagel, W. 327, 334, 335.
 Nageotte 105, 121, 127.
 Nager, G. 506, 514.
 Nasse 280.
 Nastase 105, 123.
 Nau 190.
 Naunyn 6, 21, 67, 70, 101, 112, 245, 274.
 Navratzki 105, 130.
 Nazari 293, 323.
 Neisser 109, 128, 143, 161, 166, 167.
 Nencki 143, 184.
 Netter 105, 134.
 Neu 105, 112, 132.
 Neuberg 483.
 Neufeld 106.
 Neuffer 6.
 Neugebauer 106, 135.
 Neumann 106, 126, 143, 161, 167, 190, 203, 210, 475, 476, 536, 540—544, 546, 549, 552, 577, 588, 294.
 — A. 166.
 — H. 525.
 — J. 174.
 Neurath 106.
 — R. 535, 545.
 Neuschler 6, 27.
 Neusser 73, 79.
 Nicolai 430, 442, 443, 445, 446.
 Niedner 106, 130.
 Nielsen 432.
 Niemeyer 239.
 Nièpce 307.
 — B. 512.
 Niessen 6.
 Nieter 106, 125.
- Niël 106, 114, 115, 119 bis 121, 127, 128, 136, 374.
 Nobécourt 106, 125, 468.
 Noeggerath 106, 126.
 Noelke 106, 114, 138.
 Noguchi 457, 480—482, 485 bis 489, 491—493, 499, 500.
 Noica 535.
 Nomann Haren 243, 266.
 Nonne 101, 102, 106, 115, 116, 120, 121, 127, 128, 372.
 Noorden, C. v. 6, 11, 143, 184, 190, 213.
 Norman 125.
 Note 186, 245.
 Nothnagel 73, 76, 270, 552.
- Obermaier 431, 245, 251.
 Obersteiner 372.
 Oberthuer 535, 544.
 Obolonski 248, 262, 264.
 Obrzut 265, 279.
 Offergeld 106, 136.
 Ogata 190, 203.
 Ogle 245, 251.
 Ohm 106, 126.
 Oliver 293, 301, 541.
 Onanoff 323.
 Openchowski, Th. v. 431, 438 bis 441, 445.
 Oppenheim 10, 20, 23, 29, 293, 315, 323, 329, 372.
 — H. 6, 354, 357.
 — O. 6.
 Oppenheimer 23.
 Oppolzer 6, 258.
 Oré 245, 252.
 Orgelmeister 106, 122.
 Orgler 143, 155, 173, 174, 184.
 d'Orlandi 190, 239.
 Orschansky 372, 403.
 Orsi 187.
 — F. 6, 24.
 Osler 216, 245, 257, 260.
 Ossipow 106, 137.
 Ostertag 270.
 Ostino 506.
 Oswald 293, 305, 507.
 — A. 527.
 Otfried 105.
 Otto 329, 349.
 Ottuszewki 329, 330, 349, 350, 359—361.
 Overton 143, 154, 447, 449 bis 451, 459, 463—466, 477, 497.
- Paltauf 245, 265, 511.
 Panconcelli-Calzia 330, 369.
 Pantjukow 506.
 Panum 190, 206.
 — P. L. 431, 434.
- Papillon 106, 134.
 Pappenheim 106, 129.
 Parant 102, 115.
 Parisot 290, 292, 306, 301.
 Parmentier 245, 258.
 Parrot 34, 47—49.
 Pascucci 483, 494, 496.
 Passow 106, 126, 337.
 Pasternatzki F. J. 431.
 Patta 293.
 Pisenti-Viola 293.
 Paulesco 293, 303, 304.
 Pawlow 63, 153, 400, 431, 442—444, 473, 503.
 Payr 106, 131, 132.
 — E. 506, 507, 534.
 Pearce 245.
 Péchadre 293, 313.
 Pechkranz 293, 323.
 Peiper, E. 6, 22.
 Pellacani 227.
 Pels-Leuden 245, 257, 258.
 Peritz 372, 405.
 Perlin 190, 194, 195.
 Perls 245, 266.
 Perusini 505, 507, 523, 529.
 Perruzzi 106, 134.
 Petit 74, 78.
 Petré 293, 313—315.
 Petrone 190.
 Pfaundler 106, 108, 112, 119, 140, 143, 171, 189.
 — M. 6.
 Pfeffer 275.
 Pflüger 56, 59, 143, 180, 181, 448.
 Phedran, Mc. 245, 266.
 Philbert 109.
 Philips, F. 143, 157.
 Philippe 544.
 Pichenot 106, 134.
 Pichler, K. 6, 20.
 Pick 245, 250, 372, 475, 482, 499, 500.
 — A. 327, 335.
 Picot 187.
 Pieper 516.
 Pierre 311, 313.
 Piery 245, 258.
 Pilliet 245.
 Pilzecker 245, 286.
 Pineles 293, 303, 525.
 Pirrone 293, 303.
 Pisenti 299, 306, 307.
 Pitres 329, 353—355.
 Plagge 6, 22.
 Plaut 106, 109, 128, 129, 140, 147, 151.
 Plavec 293, 311.
 Plehn, A. 6, 12.
 Pletnew 431, 441, 443, 445.
 Podwissotzky 191, 233.
 Podwisowski 262, 264.
 Podwysotzki, W. 245, 246, 264.

- Polétaew 206.
 Pollmann 202.
 Ponfick 293, 322
 Porot 106, 123.
 Porteret 5.
 Portioli 246, 275.
 Posner 6.
 Possek 506, 513.
 Potain 246, 272.
 — C. 431.
 Potharet 17.
 Potherat 106, 126, 134.
 Potpeschnigg 552.
 Pradel 159.
 Pressat 431, 433.
 Prévost 246, 272.
 Pribram 216, 217, 475, 476,
 482, 490, 499, 500.
 — A. 6, 20, 26, 27, 32.
 — E. 20, 24, 26, 27.
 Priestley 73, 81, 82.
 Pugliese 246, 282.
 Pupier 246, 272.
 Pupovac 529.
 Puppe 346.
 Puschkarin 506.
 Putnam 293, 312.

 Quincke 107, 110—114, 122,
 131, 134, 136, 246, 251.
 Quist 6, 25.

 Racchi 191.
 Raczynski 143, 144, 164,
 178.
 Radzewski 431, 446.
 Radmann 107, 132.
 Ramond 134.
 Ranke 552, 575, 588.
 Ransom 497.
 Rath 293, 323.
 Rathke 296.
 Rattone 246, 254, 257, 260.
 Raubitschek 107, 123, 130.
 Raudnitz 144, 150, 151, 191,
 204.
 Ravaut 107—109, 114, 118,
 119, 121, 127, 135.
 Raymond 372, 377, 422.
 Rebensburg, H. 7, 20, 24, 33.
 Rechberg 435.
 Rechter, de 246, 273.
 Recklinghausen 293.
 Reckzeh 191, 202, 204, 206,
 212, 225, 233.
 Redlich 315.
 Redslob 7, 18, 20.
 Régis 530.
 Rehm 107, 120, 127.
 Reichert 482, 497.
 Reichardt, M. 7, 23, 25.
 Reiner 289, 301, 308.
 Reinert 204.
 Reith 7, 24, 25.
 Rémy, St. 294, 298.

 Rénon 293, 300, 302, 307.
 Renterghem, van 329, 353.
 Reuter 34, 44.
 Reyher 144, 147, 148.
 Ribadeau-Dumas 187.
 Ribbert, H. 7, 17, 246, 256.
 Richter 265.
 Riebold 107, 122, 123, 134.
 Riedl 107, 134.
 Riegel, Fr. 431.
 Riehl 519.
 Rieken 107.
 Rieländer 104, 117.
 Riemann 323, 338.
 Rietschel 144, 152.
 Rigob 506.
 Rindfleisch 107, 118, 126.
 Risel 191, 203, 311.
 Riß 130.
 Ritter 66.
 Robb 107, 133.
 Robin 246, 265.
 Robinson 34, 47.
 Rochard 106, 126, 134.
 Rockwell 372, 375, 378.
 Roger 246, 276.
 Rogers 107, 134.
 Rogowitsch 293, 299, 306.
 Röhmann 144, 155, 170, 171,
 176.
 Rokitansky 40, 246, 258.
 Rolleston 191, 219.
 Romberg 34, 41, 45, 74, 76,
 77, 79, 217.
 Rose 190.
 Rosenbach 74, 76, 372, 404,
 405.
 Rosenberger 125.
 Rosenblath 399.
 Rosenblatt 372.
 Rosenfeld 116, 144, 147, 166,
 170, 184, 246, 273, 372.
 Rosenhain 246, 265.
 Rosenhaupt, H. 7, 18, 20.
 Rosenheim 107, 116.
 Rosenstein, G. 431.
 Rosenthal 102, 120.
 Rositzki, A. v. 527.
 Rösner 7, 25.
 Rossander 506.
 Rossini 107, 134.
 Rosthorn, A. v. 505.
 Roth 4, 11.
 Rothberg 144, 175, 176, 180,
 181.
 Rothschild 371.
 Rötzer 328, 337.
 Rouma 327, 328, 335.
 Rousselot 349.
 Rovighi 246, 274, 275.
 Roy 292, 295, 211, 316, 317.
 — Chr. J. 431, 442.
 Rubin 107, 125.
 Rubner 141, 144, 157—159,
 169, 184.

 Rubow 74, 87, 469, 499.
 Ruffer 492.
 Ruge 246, 272.
 Rügge 190.
 Rumpel 293, 321.
 Ruppel 107, 133.
 Ruppert 246, 279.
 Ruschhaupt, W. 7, 16, 17,
 19, 22.
 Ruttle 293, 312.
 Ruvaut 128.
 Rynbeck, van 292, 303, 308.

 Sacchi 294, 303.
 Sachs 485, 490, 499.
 — F. 490—493, 499.
 — H. 493.
 Sainton 321.
 Salaghi, S. 431.
 Salge 144, 164.
 Salmon 293, 310.
 Salomon 64, 305, 311.
 Salomonson 504.
 Saltikow 246.
 Salvioni 242, 279, 293, 301.
 Samojloff 445.
 Samuelson, B. 431, 435.
 Samele 107, 120.
 Sanctis 536, 545.
 Sandra 373.
 Sängler 107, 131.
 Sano 468.
 Sante de Sanctis 536.
 Sarbó, Arthur v. 328, 335.
 Sarcinelli 191, 201.
 Sarvonat 170.
 Sarvonnat 144.
 Sasuchin 191, 200.
 Sato 246, 265.
 Sauerhering 246, 280.
 Sausner 159.
 Sauvages de Boissier 327,
 332.
 Saxer 246, 255.
 Scaffidi v. 293, 298.
 Schäfer 292—294, 301, 302.
 — Karl L. 327, 333.
 Schapiro 233, 238.
 — H. 7, 22, 32.
 Scharlau 191.
 Schatiloff, P. 431.
 Schaumann 481.
 Schelble 144, 161, 166, 167.
 Scheel 103.
 Scheier, Max 330, 358.
 Schenk 246.
 Schauptlein 7, 22.
 Schieffer 34, 54.
 Schiff 191, 193—195, 203,
 294, 304, 386, 434, 507.
 Schikora 144, 180.
 Schindler 191, 212.
 Schkarin 144, 159, 160.
 Schlagenhauer 508, 519.
 Schlayer 7, 15, 16.

- Schlesinger 28, 108, 111, 126, 133, 189, 191, 208, 222, 372, 408.
— E. 7.
Schlosser 294, 303.
Schloßmann 108, 140, 144, 148, 189.
Schmalz 327, 332, 340.
Schmidt 7, 32.
— A. 472, 474, 475, 478, 479, 504.
— M. B. 246, 282, 316.
— Nielsen 432.
Schmieden 330.
Schmiedeberg 15, 140.
Schmiergeld 289, 311.
Schminke 140.
Schmorl 246, 263.
Scholz, M. 158.
— O. 159.
— W. 505, 506, 508.
Schön 130.
Schoenborn 108, 111, 113, 114, 116, 126—128, 131, 134, 136.
Schönemann 294, 307, 522.
Schönenberger 191, 209.
Schönlein 356.
Schoßberger 188, 204, 211, 219, 223.
Schottländer 126.
Schottmüller 108, 124, 125.
Schreber 362, 363.
Schreiber, J. 432, 438.
Schriddle 203, 226.
Schröder 22, 23.
— L. 7.
— W. 7.
— v. 13, 14.
Schrötter, L. 432.
Schüller, A. 535.
Schultheß-Rechberg 435.
Schultz, W. 132, 133, 137.
Schultze 294, 312, 313.
— Fr. 7, 20, 108, 130.
Schulz 4, 11, 108, 247, 255.
Schumm 100, 116.
Schüppel 247, 256.
Schütze 108, 125, 128, 129.
Schwarz 294, 306, 372, 482.
— L. 7, 13—15, 19.
Schwendt 328, 341, 514.
Schwenkenbecher 7, 12.
Schwinge 191, 195.
Scipiadès 191, 194.
Scugliosi 246, 276, 283.
Sedgwick 144, 152.
Seiffert 107, 135.
Seiffer 138.
Seiler, F. 7, 20, 23, 29—32.
Selke 323, 324.
Selter 144, 161, 167.
Senator 190, 191, 206, 216, 217.
— H. 6, 7, 16, 20, 25,
Sequance 294.
Sewall 442.
Sezny 107, 128.
Shoani 506.
Shuttleworth 535, 545, 546.
Sicard 107, 109, 114, 115, 118, 119, 121, 127, 130.
Siebeck 105.
Siebenmann, Friedr. 506, 528.
Sieber 143, 184.
Siegenbeck 247.
Siegert 144, 168—170, 191, 535, 538—540, 544—546, 549.
Siemerling 107, 114, 127, 138.
Sihle 74, 432.
Sikorski 329, 349.
Silberberg 107, 119, 125.
Sill, A. 536.
Silvestrini 301.
Simon 192.
Simonin 107, 137.
Sinell 328, 336.
Singh 506.
Skinhaus 289.
Skoda, Joseph 432, 433.
Slowtsoff 247, 261.
Sluka 186, 224.
Smith, T. 536, 540, 544.
Snoy 372, 399.
Sobieranski, H. v. 7, 13, 14.
Sobol, K. 7, 25.
Soca 294, 311.
Söder 328, 339.
Sollmann, T. 7, 12—14.
Solowieff 247, 252.
Soltmann 552, 575, 577.
Somma 218.
Sommerfeld 144, 153.
Sondén 144, 169.
Sörensen 194.
Sorochowitsch 192, 219, 220, 226, 229, 231, 232.
Souza 312.
— D. H. de 8, 13, 14.
— Leite 294.
Soxhlet 144, 147.
Spaether, J. 8, 20.
Spanbock 8, 18, 20.
Speck 74, 85, 86.
Speroni 107, 125.
Spielmeyer 107, 126.
Spiro, K. 4, 8, 13.
Spitz 8, 12.
Springle 506.
Squance 312.
Stadelmann 108, 126, 138, 247, 290, 294, 312, 372.
Stadler 35, 41, 42, 55.
Stamme 290.
Stanley 25, 103, 123.
Stark 108, 200.
Starck 123, 134, 192.
— v. 192, 209, 210.
Starckenstein 31.
Starling, E. H. 8, 13.
Stassen, M. 432, 441, 443.
State 294, 319.
Steckel 372, 376.
Steffen 192, 229, 231, 232.
Stein, B. 8, 23, 31, 33.
Steinhaus 8, 18, 20, 247, 280, 282, 323.
Steinitz 142, 144, 145, 168, 170—173, 175—177.
Stengel 192.
Stern, Clara-William 327.
— H. 333, 368, 372.
— Hugo 330.
Sternberg 192, 214, 294, 311, 315, 325.
— M. 8, 18, 20, 22.
Stertz 105, 108, 128, 129.
Stewart 323.
Steyrer, A. 8, 13, 17, 506, 513.
Stieda 294, 297, 299, 306.
Stierlin 192, 372.
Stimme 308.
Stockmann 213.
Stoerk 247, 277, 286.
Stokes 74, 76.
Stolnikow 247, 263.
Stolper 294, 313.
Stommel 270.
Stoos 192.
Störmer, R. 8, 20, 25, 27, 28, 32.
Straßmann 247, 270, 272.
— Fritz 346.
Strauer 192, 204.
Strauß 20, 31, 32, 247, 272, — F. 8, 24.
— H. 8, 11.
Strauß, M. 108, 135.
Stricht, van der 289, 316.
Ströbe 247.
Strubbel 8.
Strubell 23, 26, 29, 31, 32.
Strübing 330, 364.
Strümpel 74, 76.
Strümpell 192, 215, 294, 313, 316, 323.
Stuhl 203.
Stumme 294, 303, 304, 319.
Stursberg 108, 132.
Sukutroff 506.
Sutherland 536, 544, 549.
Swart 192.
Swan 204.
Switalski 8.
Swoboda 372.
Symmers 108, 126.
Szokalsky 8, 21.
Szymonowicz 294, 301.
Takaki 468, 470, 495, 496, 500, 501, 504.
Takasu 192, 194.
Takayasu 7.

- Tallquist 479—482.
 — T. W. 8. 29—31.
 Talquist 140, 165.
 Tamburini 294, 316, 317.
 Tandler 294, 308.
 Tani 108.
 Tanon 105, 129, 132.
 Tarchanoff 386.
 — J. 432, 443.
 Tarrasewitz 480.
 Taugt 35, 38.
 Tawara 73, 76.
 Tedeschi 108, 126.
 Telford-Smith 536.
 Tenner 79.
 Terrier 106, 426.
 Teruchi 491.
 Thaon, P. 291, 294, 298, 299,
 301, 303, 308, 309.
 Theodor 192, 206, 229.
 Thibierge 108, 135.
 Thiemich 108, 125, 131, 133,
 136, 142, 145, 150, 167
 bis 170, 247, 281, 544,
 549, 551, 552, 553, 554,
 567, 579.
 Thierfelder 247, 266, 454.
 Thom 294, 299.
 Thompson 294, 305.
 — W. H. 8, 13.
 Thomson 536.
 Thran 247, 257.
 Thudichum 452, 454.
 Tiedemann 130.
 Tietze 192, 194.
 Tigerstedt 92, 144, 145, 168,
 169, 432.
 — K. 96.
 — R. 74.
 Tillhurst 3, 20, 22.
 Tilmann 108, 135.
 Tinozzi 247, 275.
 Tischner, R. 247, 250, 251,
 263, 264, 280, 281.
 Tissot 108, 134.
 Tixier 109, 130, 190.
 Többen 108, 133.
 Tobler 56, 63, 108, 128, 131,
 145, 151, 152.
 Tölken 8, 12.
 Tollemer 536, 539.
 Tomkin 265.
 Tomkins 247.
 Torest 146, 147.
 Torkel 108, 111.
 Toth 270.
 Tours de Moreau 566.
 Trambusti 219.
 Traube 28, 74, 76.
 Trautwein, Jos. 432.
 Treschfeld 247.
 Tribulet 247, 277.
 Troje 192, 219.
 Trousseau 558.
 — A. 8, 22, 25.
 Tschermak 372, 383.
 Tschernoff 145, 166, 192,
 213.
 Tschernow 108, 132.
 Tuzcek 341.
 — Fr. 431.
 Türk 109, 126, 192.
 Uchermann 327, 333, 334.
 Uffenheimer 145, 152.
 Umber 216, 217.
 Umbreit 247, 257.
 Ungar 247, 270.
 Unverricht 432.
 Urechia 294, 302.
 Ustimowitsch 8, 18.
 Uthoff 294, 307.
 Valentini 8.
 Valette 372.
 Vannini, G. 8, 20, 26, 29.
 Variot 2 9.
 Vassale 294, 303, 316.
 Veraguth 372.
 Verstraeten 294, 312.
 Verworn 372, 379.
 Vierordt, H. 8, 24.
 Villa 229.
 Villaret 109, 130.
 Vinay, C. 9, 24, 25.
 Vincent 294, 302.
 Viola 299, 306, 307.
 Virchow 214, 244, 258, 265,
 294, 307, 509.
 Vogel 9.
 Vogt 13, 552, 553, 588, 592.
 — H. 536, 537—540, 544,
 548.
 Voisin 106, 125.
 Voit 10, 28, 56, 59, 192, 206.
 — E. 429.
 Volhard 145, 152, 153.
 Volkmann 141.
 Vorschütz 109, 132.
 Voß, A. 9, 24, 25, 31.
 Wadsworth 294, 313, 323.
 Wagner 328, 341.
 — v. 506, 507, 508—510,
 513, 515, 516, 518—523,
 525, 529—533.
 Waldenström 247, 254.
 Waldeyer 247, 265.
 Waldstein, L. 372, 390, 397,
 424.
 Walton 323.
 Wang 142, 147.
 Warda 294.
 Wardas 313.
 Warschau 349.
 Wassermann 101, 102, 104,
 109, 128, 129, 133, 402,
 403, 468, 470, 495, 498,
 499.
 Weaver, G. H. 247, 276.
 Weber, S. 9, 12, 13, 15.
 Wegner 247, 262, 263.
 Weichselbaum 124.
 Weigandt 109, 128, 129.
 Weigert 145, 168, 170.
 — R. 185.
 Weil 109, 128, 129, 192, 198,
 219, 225—227.
 — jun. 9, 24.
 — A. sen. 9, 24.
 Weinland 145, 166, 476.
 Weiß 186, 192.
 Welch 78, 437.
 — W. 432.
 Wells 145, 182, 247, 274.
 Wenkebach, K. F. 432.
 Werner, Friedrich 328, 339.
 Wernicke 331.
 Wersiloff 295, 312.
 Wertheimer 109, 122, 131.
 Westphal, A. 9, 22.
 Wethlo, Franz 328, 351.
 Weygandt 409, 521, 532, 536,
 542, 548.
 Weyl 109, 128, 552, 588.
 White 192.
 Wickman 109, 130.
 Widal 9, 11, 23, 109, 114,
 117—119, 121, 127, 134,
 277, 295, 315, 316, 468.
 Widowitz 192, 195.
 Wiesenthal 109, 124.
 Wilbuszewicz 203.
 Will 323.
 Willebrand, v. 145, 159.
 William 333.
 William Mc. 432.
 Wilmarth 536, 544.
 Wilms 109, 112, 135.
 Wilson 116.
 Windaus 498.
 Winiwarter 240, 247, 265.
 Winkelmann 9, 29—31.
 Winkler, E. 330, 369.
 — M. 158.
 Winogradow 9, 22, 28, 32.
 Winston 535.
 Winternitz 56, 59, 143, 152.
 Wirth 351.
 Wittern 295, 313.
 Witwicki 432.
 Woods 317.
 Wohlgemuth 481, 483, 485.
 Wolf 295, 299.
 — M. 276.
 Wolff 109, 137, 192, 226.
 — A. 9.
 — M. 247.
 Wolkow 247, 264.
 Wollenberg 372.
 Wollenweber 109, 124.
 Wooldridge 473.
 Worm 9, 32, 43.

- | | | |
|--|--|--|
| <p>Wundt, W. 328, 337, 374.
 Wynhausen 192.
 Wyß, v. 508.</p> <p>Xaver 328.</p> <p>Zahn 247, 252—254, 256,
 260.
 Zak 295, 323.
 Zambelli 109, 123, 131.
 Zamboni 192.</p> | <p>Zanger 373.
 Zappert 193, 196.
 Zbinden 373, 377.
 Zelenski 193, 196, 198, 199,
 203, 212.
 Zenker 248, 265, 266.
 Zenon 246, 272.
 Ziegler 248, 262, 264.
 Ziehen 328, 329, 340—342,
 352, 356—366, 372, 408,
 409.
 Zimmermann, E. 361.</p> | <p>Zingerle 521, 522.
 Zinn 193.
 Ziveri 109.
 Zöllner 295, 323.
 Zünd 329, 349.
 Zuntz 73, 74, 81, 82, 85, 94,
 97, 190.
 Zwaardemaker 248, 286, 329,
 347, 352, 407.
 Zweifel 109.</p> |
|--|--|--|
-

Sachregister.

- Abnabelung und Erythrocytenzahl** 195.
Abort durch Cholesterinfütterung 482.
Absynth und Leberparenchym 273.
Accommodation und Neurasthenie 405.
Acetessigsäure im Liquor 117.
 — und Fettabbau der Kinder 172.
Aceton und Acidose bei Kindern 171, 184.
Acetonurie, periodische 172.
Acidose und Fettabbau 171, 172.
Aderlaß bei kardialer Dyspnoe 96, 98.
Adipositas universalis und Diabetes insipidus 25.
 — der Kinder u. Stoffwechselverlangsamung 184.
 — und Herzgröße 47, 48.
 — und Karlsbader Kur 60.
Adrenalin 44.
 — und Hypophyse 307.
 — und Leber 271.
Affektivität 409, 410.
Agurin und Diabetes insipidus 30.
Akromegalie, pathol. Anatomie 314—318.
 — Perioden 317.
 — Therapie 319.
 — Ursache 317.
 — Wesen 320.
 — und Blutgefäßdrüsen 312, 313.
 — und Glykosurie 311, 312.
 — und hypophysäre Fettsucht 313.
 — und Hypophyse 299, 303, 305, 309—320.
 — und Kreislaufstörungen 311.
 — und M. Basedow 316.
 — und Myxödem 313, 316.
 — und Syringomyelie 314.
Akrylsäure und Hämolyse 480.
- Aktivatoren, Begriff und Einteilung** 471.
 — und Lipoide 482—489.
Alalia idiopathica 340.
Albumingehalt des Liquor 114, 115.
Alethie, Begriff 390, 391.
Alexin, Eigenschaften 491.
Alkaleszenz des Blutes und Arbeitsdyspnoe 82.
Alkali und Lipoidmembranpermeabilität 459.
Alkalien, aktiviert durch Lipoide 483.
Alkaloide und Lipoide 467.
 — und Narkose 467.
Alkalopenie 171.
Alkohole, kritische Konzentration 465.
 — Teilungskoeffizient 465.
 — und Neurasthenie 396, 399, 406, 415.
 — und Leberparenchym-schädigungen 261, 272, 273, 274.
Alkoholismus, akuter, und Lumbalpunktion 113.
 — chronicus und Liquor 127.
 — und Diabetes insipidus 22.
 — und Epilepsie 576.
Alkoholische Verwirrtheit und Blut im Liquor 117.
Allylsenföhl und Leberparenchym 275.
Aloin 13, 15.
Aluminiumsalze und Lipoidpermeabilität 462, 463.
Ammoniak 483.
 — im Liquor 117.
 — und Leberparenchym 275.
 — und Lipoidmembran 459.
 — -ausscheidung und Fettabbau 171.
Ammoniumcarbonat und Lipoidmembranpermeabilität 459, 460.
 — -salze 462, 463.
Amylalkohol und Leberparenchym 261, 272, 285.
- Amylenum hydratum, Teilungskoeffizient** 465.
Amylnitrit 96.
Amyloidniere, Polyurie 16.
Amyotrophien 405.
Anaemia gravis und Diabetes insipidus 24, 25.
 — und Kretinismus 512, 524.
 — infant. pseudoleucaemia 205, 217.
 — — — Begriff, Stellung und Ursachen 219, 220.
 — — — Blutbefund 222, 223, 224.
 — — — Differentialdiagnose 217, 218.
 — — — pathol. Anatomie 224, 225.
 — — — Verlauf, Prognose 223, 224.
 — — — Symptome 220, 221.
 — — — Wesen 225—228.
 — splenica 214, 217, 224.
 — perniciosa 228—234.
 — — Blutbefund 231, 232.
 — — bei Säuglingen, Diagnose 233.
 — — und Anaemia infantum pseudoleuc. 227, 229.
 — — und Leberparenchym 282.
 — — und Lipoide 481.
- Anämien, Einteilung und Begriff** 196, 197, 198.
 — kongenitale 201.
 — kindliche, Prophylaxe und Therapie 234—239.
 — einfache, Ätiologie 202.
 — — bei Kindern, Blutbefund und Diagnose 211.
 — — Prognose 212.
 — und Neurasthenie 397, 398.
Anazoturie bei Diabetes insipidus 28.
Anémie cérébrale 397.
Aneurysma aortae und Herzvergrößerung 45.
 — der Art. basal. cerebri und Liquorpulsation 113.

- Aneurysma der Art. basal. cerebri und Blut im Liquor 126.
— der Leberarterie 251.
Angina pectoris 96.
Angiocholitis und Leberparenchym 281.
Angoisse paroxystique 376.
Angstneurose 376, 387, 393, 404.
Ankylostomumanämie 205, 233.
Antifibrinfermentbildung 475.
Antikörper, syphilitische, im Liquor 128, 129.
Antipyretica und Lipoide 468.
Antipyrin 33.
— -vergiftung und Leberparenchym 271.
Antitoxinproduktion durch Pilocarpin 504.
Antitryptische Wirkung des Serums 475, 476.
Antivenenin 487.
Aorteninsuffizienz 42.
Aortenstenose 40.
Aphasie, sensorische, und Hörstummheit 341.
— Theorie und Lokalisation 343.
— Übungstherapie 343, 344.
Aphonia spastica 362.
Aphrasia voluntaria 340.
Aphthongie, Ursache 357.
Apoplexia, therapeutische Lumbalpunktion 134.
Apoplexie und Liquor 126.
Arbeitsdyspnoe 75, 77, 80, 81, 84, 85, 87, 92.
— Genese 81, 82.
— Mechanismus 91.
Arbeitstherapie bei Neurasthenie 425, 426, 427.
Arsen, Wirkung auf Leberparenchym 261, 264, 286.
— bei Neurasthenie 416.
— therapie bei Kinderanämien 238, 239.
Arteria hepatica, Zirkulationsstörungen und Leberveränderungen 249—252, 257, 258.
Arteriosklerose und Dyspnoe 75, 77.
— und Herzhypertrophie 45.
— und Neurasthenie 397, 398, 403.
Arthritismus und neuropathische Disposition 399.
Ascaridenanämie 205, 206.
Ascarisextrakt 476.
Assoziationsexperiment bei Neurasthenie 411.
Asthene und Tonusstörung 386.
Asthma cardiale 75, 84, 89, 90, 93, 94.
— — klinisches Bild 90, 91.
— — Mechanismus 91.
— — Therapie 95, 96, 98.
— — Ursachen 78, 80.
— und Stottern 356.
Asphyxie und Herzdissociationen 438.
Asynchronismus falsus, Begriff 436, 437, 439.
— verus 436.
Asystolie, Ursache 445.
Atheromatose nach Hypophysenextraktinjektionen 301.
Atmung, s. auch Sprechatmung.
— große und kardiale Dyspnoe 90.
— synkopische, Begriff 91.
— Spasmen 346, 347.
— Wirkung auf Blutzirkulation 92, 93, 94.
— der Stotterer 345.
— der Taubstummen 339.
Atmungsgymnastik 356.
— -luft, Gasbeimischung und Neurasthenie 406.
— -störungen, Einteilung 348.
— -übungen bei Phonasthenie 362.
— — beim Stottern 353, 355.
Atrophie, Fettstoffwechsel 157, 167, 168.
Atropin 301.
— und Schilddrüsensekret 525.
Äthylalkohol 465.
— und Leberparenchym 261, 272, 273, 285.
Athyreoidose 507, 508, 512, 527.
Athyreose und Kretinismus 527, 528.
Aufmerksamkeitsprüfung 409.
Aufnahmeverfahren 166.
Ausgleichsprüfung bei Stimmstörungen 361.
Außentemperaturerhöhungen und Anämie 210.
Azoturie bei Diabetes insipidus 23, 28.
Bacillus coli immobilis capsulatus im Liquor 126.
— lactis aerogenes im Liquor 126.
Bantische Krankheit, Begriff und Klinik 214, 215, 216.
— — pathol. Anatomie 215, 216.
— — Ursache 215, 216.
Bantische Krankheit und Leberparenchymveränderungen 281.
— — und Milzexstirpation 216, 217.
Balkenstich 132.
Bakterieninjektionen und Leberparenchym 276, 277.
Bakterientoxine und Anämie 204.
Baryumsalze und Komplementfixation 492.
Barlowsche Krankheit und Anämie 202, 208.
Basedowsche Krankheit 507, 513, 528.
— — und Akromegalie 309, 316.
— — und Hypophyse 311.
— — und Diabetes insipidus 18.
— — und Neurasthenie 404, 405.
Basedowherz 43.
Belladonna bei Diabetes insipidus 33.
Benzoloxydation 185.
Bewußtseinsstufen 339, 390, 423.
Bierherz 44.
Bienengift und Hämolyse 489.
Biermersche Anämie 205, 215, 227; s. a. Anaemia perniciososa.
Bilirubin 269, 270.
Biogenmolekülhypothese und Neurosen 379.
Blastophtherie, Begriff 396.
Blei, Wirkung auf Leberparenchym 261, 271, 272.
— -vergiftung 226.
Blut des Neugeborenen, Physiologie 193, 194.
— quantitative Veränderungen 44.
— Sauerstoffgehalt bei Muskelarbeit 81.
— spezifisches Gewicht 193, 195.
— und Fettransport 166, 167.
— bei Diabetes insipidus 31, 32.
— im Liquor 117, 118, 126.
— -bildung bei geschlossener Luft und Lichtmangel 209.
— — und eisenfreie Ernährung 209.
— -druck und Herzgröße 45, 50, 52.
— — und Hirndruck 112.
— — und Hypophyse 301.
— — -steigerung durch Muskelarbeit 53.
— -gifte und Anämie 204.
— -körperchenlipide 472.

- Blutkörperchenlipide und Guajakreaktion 459.
 — -krise bei Anaemia inf. pseudoleuc 223.
 — -regeneration 200.
 Blutungen bei Lumbalpunktion 136, 137.
 Blutuntersuchung, Wert bei Kindern 199, 200.
 Blutzirkulation und Atmung 92, 93, 94.
 Blutzucker 461.
 Bodenformation, Kropf und Kretinismus 526, 527.
 Bothriocephalusanämie 205, 206, 233.
 — und Lipide 481, 482.
 Bourdonsche Probe 409.
 Bradykardie bei Diabetes insipidus 20.
 Bradytrophie der Kinder 184.
 Bradyurie bei Diabetes insipidus 27.
 — Ursache dafür 27.
 Brom bei Neurasthenie 417.
 — und Epilepsie 596, 597.
 Bronchiolitis und Dyspnoe 78, 80.
 Bronchitis und Dyspnoe 75, 77, 84.
 Brustkind, Fetteinfuhr 148, 149.
 Bulbärparalyse, Therapie der Sprachstörungen 368, 369.
 — und Lumbalpunktion 137.
 Buttermilch bei Brustnahrung 177, 178.
 — -stühle 178.
 Buttersäure und Leberparenchym 274.
 Butylalkohol 465.
 Cachexia thyreopriva 508, 522, 527, 528.
 Calciumsalze und Komplexfixation 492.
 — und Lipoidmembran 461, 462.
 Calciumstoffwechsel und Hypophyse 304, 305.
 Caprylalkohol 465.
 Carbolfuchsin zur Stuhlseifenfärbung 165.
 Carcinomkachexie und Herzgröße 48.
 Casein und Fettverdauung 177, 178.
 — und Mineralstoffwechsel 174, 175.
 Cauda equina, Verletzungen bei Lumbalpunktion 137.
 Centra für Harnabsonderung 18.
 Cerebellum und Diabetes insipidus 20.
 Cerebron 454, 495.
 — Spaltungsprodukte 496.
 Cerebroside 495, 496.
 — Eigenschaften 454, 468.
 — Konstitution 454.
 Cerebrospinalflüssigkeit, bakteriologische und cytologische Untersuchung 119 bis 122.
 — physikalische und chemische Eigenschaften 114 bis 117, 128.
 — spezielle Diagnostik 122 bis 130.
 — therapeutische Druckerniedrigung 131.
 — und Medikamente 119.
 — und Wassermannsche Komplementablenkungsmethode 128.
 Cetylalkohol 465, 466.
 Chemotonus 383, 397, 406.
 Chloroform, Wirkung auf Leberparenchym 261, 270.
 — -vergiftung und Lipidgehalt des Herzens 469.
 Chlorose, Begriff 213.
 — syphilitische 203.
 — Ursache 213, 214.
 — und Liquor 134.
 Cholecystitis und Karlsbader Kur 66, 67, 69, 70.
 Choledochusunterbindung, Wirkung auf Leberparenchym 279, 280.
 Choledochusverschluß, Fettspaltung 163.
 Cholelithiasis, Indikationen zur chirurgischen Behandlung 66.
 — Prodromalerscheinungen 67.
 — Symptome 70.
 — und Karlsbader Kur 59, 61, 65—72.
 Cholesterine, Begriff 452, 454.
 Cholesterin als Antikörper 495.
 — und Hämolyse 480, 482.
 — und Kobraneurotoxin 496, 497.
 — -fütterung, Wirkungen 482.
 Cholin im Liquor, Bedeutung für Epilepsie 116, 117.
 Chondrodystrophia foetalis und Kretinismus 525.
 Chorea, therapeutische Lumbalpunktion 135.
 Chromate 13, 15.
 Chromoskopie des Liquor 118.
 Chylus und Fettransport 165, 166.
 Cirrhose cardiale, Begriff und Pathologie 258, 259.
 Cocain 468.
 Coffein und Diabetes insipidus 14, 30.
 — und Neurasthenie 415.
 — -gerbsäure 467.
 Colibacillen im Liquor 125.
 — und Leberparenchym 276, 287.
 Colicystitis und Colimeningitis 125.
 Collargol, intradural bei Meningitis 134.
 Colostrum, Fettgehalt 150, 151.
 Coma diabetium, Acetessigsäure und Lipide im Liquor 117.
 Constitution mentale 378.
 — physique 378.
 Coronararterien, Embolie und Thrombose der C. und Herzdilatation 42.
 — Folgen ihrer Abklemmung 436, 437, 442.
 — -unterbindung und Herzsynergie 434—437.
 Cortisches Organ bei Kretinismus 514, 515.
 Cumarinvergiftung und Leberparenchym 271.
 Cyanose, Sauerstofftherapie 98.
 Cysticerken im Liquor 126.
 Cytologische Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit 119—122.
 Darmblutungen und Anämie 202.
 Darmkatarrhe der Kinder und Fettresorption 159, 160, 164, 167, 172, 175.
 Darmprozesse und Chlorose 214.
 Darmstörungen und Magenentleerung 63.
 Darmtoxine und Neurasthenie 399.
 Darmveränderungen und Lebercirrhose 282.
 Darmverdauung des Fettes 154.
 Dementia praecox und Neurasthenie 376, 394, 403, 404, 412.
 Dekomposition und Stoffwechsel 182, 183.
 Depressor substance 302.
 Diabetes, asphyktischer 12.
 — mellitus, traumatisch 21.
 — — Übergang in Diabetes insipidus 21, 25.
 — und Fettspaltung 162, 163, 172.
 — insipidus, allgemeiner Stoffwechsel bei 28.

- Diabetes insipidus, Begriff und Einteilung 19.
 — — Beziehung zur Sexualtätigkeit 24.
 — — Blutbeschaffenheit 31, 32.
 — — Eiweißnahrung bei 26.
 — — Entstehungspunkte 20.
 — — Kotbeschaffenheit 32.
 — — Salivation bei 32.
 — — idiopathischer 24.
 — — Wesen desselben 32.
 — — spezifisches Gewicht des Urins 27, 28.
 — — Pathogenese 24, 25.
 — — Stoffwechselschlacken- und Salzausscheidung bei 30.
 — — Therapie des 33.
 — — Übergang in Diabetes mellitus 25.
 — — urämische Symptome bei 31.
 — — Wasserstoffwechsel 20.
 — — cerebialis, Deutung 21.
 — — bei Adipositas universalis 25.
 — — bei schwerer Anämie 24, 25.
 — — bei Erkrankungen des Zentralnervensystems 19 bis 22.
 — — bei funktionellen Neurenosen 22.
 — — bei Lues 20, 25.
 — — nach Trauma 21, 22.
 — — und Agurin 30.
 — — und Alkoholismus 22.
 — — und Bradykardie 20.
 — — und Bradyurie 27.
 — — und chemische Zusammensetzung des Liquor 115, 117.
 — — und Coffein 30.
 — — und eiweißreiche Diät 29.
 — — und Harnstoffverabreichung 30.
 — — und Inosit 31.
 — — und Kochsalzzufuhr 30.
 — — und Natrium nitricum 30.
 — — und Perspiratio insensibilis 32.
 — — und Phosphorsäure 30.
 — — und Polyphagie 23.
 — — und Polyurie 9, 18, 19.
 — — und Rekonvaleszenzpolyurie 24.
 — — und herabgesetzte Schweißsekretion 32.
 — — und Tachyurie 27.
 — — und Theocin 30.
 — — und Wasserentziehung 31.
- Diabetes insipidus und Zentralnervensystem 32.
 Diät bei Diabetes insipidus 33.
 — bei Ödemen 11.
 Diasthesis, Begriff 394.
 Diathese, exsudative und Fettresorption 159, 160, 172, 175, 183, 184.
 — hämorrhagische und Anämie 202.
 Diatomeen und Kretinismus 527.
 Dickdarmkatarrh und Anämie 208, 209.
 Diffusion der Salze durch Lipoidmembran 460, 461.
 Digalen 97, 99.
 Digitalis und Dyspnoe 95, 96, 98.
 — und Harnflut 11.
 — und Herzdissoziationen 439, 440.
 — -wirkung auf Harnabsonderung 15.
 Digitonin 498.
 Diphtherie und Myelocyten 212.
 — -toxin und Lipoidgehalt des Blutplasmas 470.
 Dissoziation der Herzkammern, Typen 433, 441.
 — — experimentelle Erzeugung 435—441.
 — — und Leben 444.
 Dissoziationen, hämatodynamische 434—438.
 — nervöse 441.
 — toxische 438—441.
 — durch direkte Reizung der Ventrikel 441, 442.
 Diurese und Hypophysenextrakt 301.
 — bei Karlsbader Kur 59, 64.
 Diuretica und Polyurie 13.
 Diuretin 14.
 Drahtpuls bei paroxysmatischer Dyspnoe 95.
 Druckdifferenzverfahren von Brat 362, 363.
 — -messung im Subarachnoidalraum s. Lumbalpunktion.
 Dura, Quinckesche Schlitzung 131.
 Dyslalien, mechanische 363.
 Dyspepsie, saure 164, 178.
 Dyspnoe, Bedeutung für den Organismus 92—94.
 — kardiale, Pathogenese 78 bis 85.
 — — primäre Ursache 75.
 — — Behandlung 95—99.
 — — Mechanismus 85—92.
 — paroxysmatische s. Asthma cardiale.
- Dyspnoe bei Koma diabeticum 90.
 — bei Muskelarbeit 51, 77, 81, 84, 87.
 — bei Widerstand im Blutkreislauf 75, 77, 93.
 — und Herzarbeit 51.
 — und Herzschwäche 77, 93.
 — und Herzsynergie 438, 439.
 — und intrathorakaler Druck 93, 94.
 — und Lungenkapazität 87.
 — und Zwerchfellstand 93, 94.
- Echinokokkenbestandteile im Liquor 126.
 Egozentrizität 392.
 Eisen bei Neurasthenie 416.
 Eisenfreie Ernährung und Blutbildung 209, 235.
 Eisentherapie bei Kinderanämien 238, 239.
 Eiweiß und Darmgärung und Fäulnis 179.
 — -gehalt des Liquor 114, 115, 128.
 — -nahrung und Polyurie 26.
 — -reiche Diät und Diabetes insipidus 29.
 — -seifenmischung und Hämolysen 480.
 — -spaltungsprodukte und Leberparenchymschädigungen 274, 275.
 Eklampsia infantum s. Spasmodie.
 Eklamptischer Anfall, Symptome 558.
 — und epileptischer Anfall 558, 559, 578, 598.
 Eklampsie, Druckerhöhung des Liquor 113, 130.
 — -gift und Leberparenchym 261, 268.
 Elektrokardiogramm 445.
 Elektrotonus 384, 397.
 Emphysema pulmonum bei Muskelarbeit 50, 51, 52.
 — — und Dyspnoe 77.
 — — und Herzhypertrophie 44, 50.
 Encephalitis und Liquor 123.
 Endokarditis, rezidivierende 77.
 Endokomplement 486, 489.
 Enterokatarrrh und Fettsäureausscheidung 164.
 — und Acetonurie 172.
 Enterokinase 473.
 Enteroptose und Neurasthenie 399.
 Entfettungsdiät, Rosenfeldsche und Milchlaktat 147.
 Enuresis nocturna, epidurale Injektionstherapie 136.

- Enuresis nocturna und Epilepsie 594.
 Enzymaktivatoren 471—473.
 Enzymregulation und Lipide 470—477, 504.
 Epilepsia procursiva 582.
 Epilepsie, genuine 578—585, 598.
 — symptomatische 584 bis 589, 600.
 — Anfangssymptome 579.
 — Anfall und eklamptischer Anfall 558, 559.
 — Ätiologie 575—577, 587 bis 589, 600.
 — Ausschüben des Platzes 583.
 — elektrische Erregbarkeit 559, 598.
 — Entstehungszeit 566, 576, 599, 600.
 — Formen 584, 585, 598, 599.
 — formes frustes 586.
 — klinisches Bild 578—584, 598, 599.
 — körperliche Entwicklung 575.
 — mit Intervall verlaufend 560—568, 574, 579, 599.
 — Opium-Bromkur 596, 597.
 — Prodromalerscheinungen 584.
 — Prognose 590, 593, 600.
 — psychische Störungen 592 bis 596.
 — Sprachstörungen 369.
 — ununterbrochen 568 bis 575, 577, 578, 599.
 — Anfall, Art und Weise des Beginns 577, 579, 582.
 — und Cholin im Liquor 116.
 — und Diabetes insipidus 20, 25.
 — und geistige Minderwertigkeit 563, 567, 577, 578, 589.
 — und hereditäre Belastung 568, 575, 587.
 — und Hysterie 580, 583.
 — und Idiotie 590—592.
 — und Liquor 118, 130, 134.
 — und Milieu 580, 581.
 — und periodisches Weglaufen 583.
 — und Schulaufnahme 566, 577, 581.
 — und Spasmophilie 552 bis 560, 578—580.
 Ergotin 33.
 Ernährung, unzureichende, und Anämie 202, 208, 235.
 — störungen und Fettresorption des Kindes 159, 160.
 — therapie bei Kinderanämien 235—237.
 Erogene Körper 399.
 Erregbarkeit des Neurons, Komponenten 384.
 Erykasäure 479.
 Erysipel 226.
 Erythroblasten bei Säuglingen 194, 195.
 Erythrocytenzahl und Abnabelung 194, 195.
 Erythrocytose 44.
 Erythropoëse und Einteilung der Anämien 198, 199.
 Essigsäurereiheprodukte und Leberparenchym 261, 274.
 Eucyonema und Kretinismus 527.
 Eupnoe, Begriff 74.
 Extrasystolen bei Neurasthenie 405.
 — ventrikuläre, und Herdissoziation 442.
 Facialis - Phänomen 555, 558 ff., 578, 598.
 Fermente und Lipide 471 bis 477.
 Fermentbildung durch Lipide 474, 475.
 Ferrocyannatrium und Liquor 119.
 Fett, Einfluß des, auf den Eiweiß- und Mineralstoffwechsel 173—176.
 — in der Kindernahrung 146 bis 151.
 — abbau des Kindes 171, 172, 183, 184.
 — ansatz bei Kindern 167 bis 170.
 — ausscheidung des Kindes 155—165.
 — bindung im Darmlumen bei Aufnahme von Ölen 178 bis 181.
 — — bei Kohlehydrataufnahme 178, 179.
 — degeneration und Lipidgehalt 469, 499.
 — einfuhr beim Brustkinde, Bestimmung 148, 149.
 — gehalt der Föten 167.
 — leber und Karlsbader Kur 60.
 — resorption im Kinderdarm 154, 155, 156, 158.
 — säuren, Vorkommen und Eigenschaften 452, 454, 479.
 — — und Darmverdauung 154, 155, 162—164.
 — — und Hämolyse 479, 480, 481.
 — sklerem, Wesen des 168, 169, 170.
 — spaltung im Magen 152.
 Fettsäure im Darm 154, 155.
 — sucht, hypophysäre 309, 310, 313, 323.
 — — — Krankheitsbild 323, 324.
 — transport im kindlichen Körper 165—167.
 — und Darmverdauung 154 bis 165.
 — und Immunität 185.
 — und Magenverdauung 151 bis 154.
 — und Zuckerassimilation 183.
 Fibrinferment und Lipide 472, 474, 475, 501.
 Fistelstimme, persistierende 358, 359, 360.
 Fleischmilchsäure im Liquor 130.
 Fleischfütterung und Magenentleerung 63.
 Flüssigkeitsaufnahme, reichliche, und Polyurie 10.
 — zufuhr, vermehrte, und Herzvergrößerung 44.
 Föten und Fettsäure 167.
 Foie cardiaque 258.
 Frauenmilch, Fettgehalt und Fettschwankungen 146 bis 148.
 — fett und Kuhmilchfett, physikalisch chemische Unterschiede 150.
 Fundulus heteroclitus, Verhalten der Eier in Salzlösungen 462.
 Gärungsamylalkohol 465.
 Galaktose 496.
 — und Cerebroside 454.
 Gallenabfluß, Ursachen 63, 65.
 — sekretion und Karlsbader Kur 70, 71.
 — steinkrankheit s. Cholelithiasis.
 Gammacismus 342.
 Ganglion coeliacum und Harnsekretion 22.
 Gastrische Krisen 134, 135.
 Gastroenteritis, Fettresorption 160, 164.
 Gastrolipase 152, 153.
 Gasvergiftung und Neurasthenie 399.
 Geburtstrauma und Epilepsie 575.
 Gedächtnis, Begriff 389.
 Gefrierpunktniedrigung des Liquor 114.
 Gehirnarterien und Neurasthenie 397, 398, 403.
 Gehör und Neurasthenie 408.

- Gehörorgan und Kretinismus 513—516, 528.
- Gelenke, versteifte, und Lumbalanästhesie 135.
- Gelenksschlaffheit bei Mongolismus 539.
- Genitalatrophie bei Akromegalie 312, 325.
- bei hypophysärer Fettsucht 323, 325.
- bei Insuffizienz glandulaire 321, 325.
- und Hypophyse 305, 310, 311, 321, 325.
- Gesellschaftstauheit 408.
- Geschwulstverkleinerung durch Cholesterinfütterung 482.
- Gesichtssinn und Neurasthenie 407, 408.
- Glénardsche Enteroptose und Neurasthenie 399.
- Globulingehalt des Liquor 114, 128.
- Glycerin und Lipidmembranpermeabilität 462.
- Glykosurie bei Leberschwellungen 61.
- durch Piqure 18.
- und Hypophysenextrakt 301, 302, 311.
- und Karlsbader Kur 61.
- und Polyurie 11, 12.
- Gonorrhoe und Liquor 129.
- Gravidität, Erkrankungen während der, und angeborene Anämie 201.
- und Diabetes insipidus 24.
- Grützner-Gutzmannsche Färbung 342.
- Guajakreaktion und Lipide 459.
- Gymnastique respiratoire 356.
- Haarausfall bei Insuffizienz pluriglandulaire 321, 326.
- Hämatoidin im Liquor 118.
- Hämocytolyse durch Blutgifte 204.
- Hämoglobinämie 204.
- gehalt des Blutes Neugeborener 194.
- des kindlichen Blutes 195.
- Hämolyse, chemischer Vorgang 494.
- und Lipide 478.
- und Liquor 118.
- Hämolysine 479—482.
- bildung durch Lipide 501—504.
- Vorgang 503, 504.
- des Blutes 490—495.
- im Blute präformierte 494.
- tierische 483—489.
- Hämolytica, anorganische 483.
- pflanzliche 483.
- tierische, durch Lipide aktivierbar 489.
- Hämophilie 202.
- Hämosiderin 118.
- Hämotoxin und Neurotoxin 496.
- Halsstauung bei Meningitis 132.
- Harn, Konzentration bei Schrumpfnieren 16.
- Harnfüt, s. Polyurie.
- Harnstoff im Liquor 117.
- Harnstoffmenge bei Polyurie 12.
- Harnstoffverabreichung bei Diabetes insipidus 30.
- Harnstoff zur Hervorrufung von Polyurie 13.
- Hefekochsaft, Fermentwirkung 473.
- Helleborein und Herzdissoziationen 439, 440.
- Helminthenanämie 205.
- Hemisystolia cordis bei Asphyxie 439.
- Hemisystolie und Hyposystolie 445.
- Hepatotoxisches Serum, Wirkung auf die Leber 267, 275, 284.
- Heredität und Neurasthenie 395—397.
- Herpes zoster nach Lumbalpunktion 137.
- — und Liquor 130.
- Herz, angeborene Anomalien des H. 42.
- Atrophie des H. infolge Minderarbeit 42.
- Bestimmung der Muskelmasse des H. 37.
- Herzdilatation bei Myokarditis 42.
- Arten der 40.
- Herzgewicht bei tätigen und weniger tätigen Tieren 46, 47, 52.
- Herz, Gewichtsverhältnis des Herzens zum Körpergewicht 39.
- Herzgröße bei Fettleibigkeit 47, 48.
- bei Herzneurosen 43.
- bei Kachektischen 48.
- bei Muskelschwachen 49.
- bei Plethora vera 43.
- bei Polyglobulie 44.
- bei vermehrter Flüssigkeitszufuhr 44.
- der Vögel, Ursache für die 48, 52.
- klin. Feststellung der 38.
- Herzgröße, Methoden zur Bestimmung der 37.
- s. auch Herzhypertrophie.
- Herzhypertrophie bei Aneurysma aortae 44.
- bei Arteriosklerose 45.
- bei Blutdrucksteigerung 45, 50, 52.
- bei körperlicher Arbeit 45, 47, 48.
- bei Kyphoskoliose 44.
- bei Lungenerkrankungen 44, 50.
- bei Morbus Basedowii 43.
- bei Muskelarbeit, Ursachen dafür 50.
- bei Nephritis 45.
- bei Raumbeschränkung der Lungen 44.
- bei Sportsleuten 54, 55.
- Histologie der 38, 39.
- Ursache der, bei Muskelarbeit 53.
- Herzinsuffizienz s. a. Herzschwäche 93, 95, 96.
- Herzkammern, Synergie, s. Synergie.
- Herzklappenfehler, künstlich erzeugte 41.
- Herzkraft und Hypophyse 301.
- Herzranke, Lungenkapazität 83, 84, 88, 89.
- Herzmißbildungen bei Mongolismus 540.
- Herzneurosen, Herzgröße bei 43.
- Herzschwäche und Druckerhöhung im Subarachnoidalraum 112.
- Ursachen 75, 76, 77.
- Herzstörungen, neurasthenische 405, 406.
- Herz, Ursachen für vermehrte Krafterleistung des H. 40.
- vermehrte Kontraktionen des H. und Hypertrophie 43.
- Hexosephosphorsäure 474.
- Hirnabszß und Liquor, 122, 125, 126.
- Hirnanämie 80.
- Hirnarterienpuls s. Lumbalpunktion.
- Hirndruck 113.
- Hirndrucksteigerung, künstliche, bei der Lumbalpunktion 111, 112.
- Hirndruck und Blutdruck 112.
- Hirnlues und Neurasthenie 403.
- Hirntumor, Gefahr bei Lumbalpunktion 137, 138.
- Hirntumoren und Liquor 113, 122, 126, 138.

- Hirntumor und Neurasthenie 402, 403.
 — und Phosphorsäuregehalt des Liquor 116.
 Hitzeanämie 210.
 Hörstummheit, Begriff 340.
 — psychische Entwicklung 340.
 — und sensorische Aphasie 341.
 Hydrämie, Entstehung 13.
 Hydrakrylsäure 480.
 Hydrocephalus und Liquor 113, 122, 126, 131, 132.
 Hydrotherapie bei Kinderanämien 238.
 — bei Neurasthenie 414, 415.
 Hydrothorax 84.
 Hydrotonus 383, 397.
 Hyperacidität und Karlsbader Kur 62, 63, 67.
 Hyperästhesie und Neurasthenie 381, 388.
 Hyperidrosis bei nervösem Diabetes insipidus 24.
 Hyperthyreoidose 507, 509.
 Hypertonus 384, 385.
 Hypertonische Salzlösungen und Polyurie 13.
 Hypertrophie der Muskulatur 38, 39.
 Hypnose bei Neurasthenie 424.
 Hypochondrie und Neurasthenie 381, 382, 387.
 Hypoglossuskampf und Aphthongie 357.
 Hypophysäre Fettsucht 309, 310, 313, 323.
 — und Akromegalie und Myxödem 313, 323.
 Hypophyse als Entstehungspunkt des Diabetes insipidus 20.
 — Anatomie und Histologie 296—300.
 — bei Kretinismus 522.
 — Beziehungen zu anderen Drüsen mit innerer Sekretion 305—308, 310.
 Hypophysenexstirpation bei Akromegalie 319, 320.
 — Folgen 303, 304, 305, 319.
 Hypophysenextraktinspritzung und Polyurie 18.
 Hypophysenextrakt und Diurese 301.
 Hypophysenhypertrophie nach Kastration 308.
 — in der Schwangerschaft 308.
 — nach Strumektomie 306, 307.
 — nach Nebennierenexstirpation 307.
 Hypophysenpräparate, Wirkung der Injektion 300 bis 303.
 Hypophysensekretion und Zellformen 299, 300.
 Hypophysenreizung und Polyurie 18.
 Hypophysentumor, Symptome, 315, 324.
 Hypophysenzellen, Bedeutung 298.
 Hypophyse und Akromegalie 299, 303, 305, 309—320.
 — und Blutdruck 301.
 — und Herzkraft 301.
 — und Insuffizienz pluriglanduläre 309, 310, 319 bis 323.
 — und intraokularer Druck 308.
 — und Knochenwachstum 302—305.
 — und Migräne 311.
 — und M. Basedow 311.
 — und Nierensekretion 302, 311.
 — und Schlaf 310.
 — und Stoffwechsel 304, 305.
 — und Vagustonus 301.
 — und Zuckerausscheidung 301, 302.
 Hypophysin 302, 319.
 Hyposystolie und Hemisystolie 441, 445.
 Hypothyreoidismus 507, 508, 522, 524, 528, 529.
 Hypotonus 384, 385.
 Hysterische Kontraktionen 135.
 Hysterie, psychopathologische Eigentümlichkeiten 395.
 — und Diabetes insipidus 23.
 — und Epilepsie 580, 583, 599.
 — und Neurasthenie 376, 387, 393, 403.
 Icterus catarrhalis, Ätiologie, Symptome 64, 65.
 — und Karlsbader Kur 64.
 — und Liquor 118.
 Idiotie und Epilepsie 590, 591, 592.
 Idiotismus und Kretinismus 524.
 Immunkörper, chemische Natur 490, 491.
 Immunität und Fett 185.
 Impotenz bei Diabetes insipidus 24.
 Inanitionsanämie 206—208.
 Inanition und Erythropoëse 206, 207.
 Incontinentia urinae und Liquor 135.
 Indolkörper und Leberparenchym 261.
 Indoxyl und Kinderanämie 209, 210.
 Infantilismus und Anämie 201.
 Infektionen und Anämie 202, 212.
 — und myeloide Gewebsveränderungen 226.
 Influenza 122.
 Influenzabazillus im Liquor 125.
 Innervation, tonisierende und alterative 383.
 Inosit und Diabetes insipidus 31.
 Insuffizienz glanduläre und Myxödem 322.
 — pluriglanduläre 309, 310.
 — — Begriff 320.
 — — Symptome 321.
 Intoxikation, alimentäre, und Acetonurie 172.
 — — und Fettresorption 159, 160, 163, 164, 183.
 Intoxikationen und Anämie 202.
 — und Zellipoide 464—470.
 Intraocularer Druck und Hypophyse 309.
 Intrathorakaler Druck und Dyspnoe 92, 93, 94.
 Ionenlehre und Lipoide 462 bis 464, 476, 477.
 Ischias und Lumbalanästhesie 135, 136.
 Isopropylalkohol 465.
 Jacksonsche Epilepsie 117.
 Jakobysche Linie 111.
 Jakschsche Krankheit s. Anaemia inf. pseudoleuc.
 Japonin 484.
 Jekurin 452, 461.
 Jodoformöl, intradural bei Meningitis tuberculosa 134.
 Jodzahl des Kottettes 162.
 — des Milchfettes 150.
 — des Unterhautfettes 168, 169, 170.
 Kalium chloricum und Anämie 204.
 Kaliumsalze und Lipoidmembran 460—463, 477.
 Kalkbilanz und Seifenbilanz 181.
 Kalk- und Fettstoffwechsel 175, 176.
 Kalomeldiurese 13, 15.
 Kälteapplikation und Hirndruck 111.

- Kampfer 96, 98.
 Kampferöl und Leber 271.
 Karellkur bei kardialer Dyspnoe 95.
 Karlsbader Kur bei Cholelithiasis 65.
 — — bei Glykosurie 61.
 — — bei Ikterus catarrhalis 64.
 — — bei Malaria und tropischen Krankheiten 60.
 — — bei Lebercirrhose 62.
 — — bei Leberschwellung 60.
 — — Faktoren 57.
 — — Wirkungsweise 62—64, 65, 69—72.
 — — und Gallensekretion 70, 71.
 — Sprudel, physikalisch-chemische Zusammensetzung 58.
 — Trinkquellen, Temperatur 57.
 Kastration und Hypophyse 308.
 Kationen und Lipoidmembranpermeabilität 463.
 Kephalin 485.
 Kieselfluornatrium und Leber 271.
 Kinasen, Begriff 471.
 — und Lipoide 473—475, 482—489.
 Klappenfehler und Herzhypertrophie 40, 41.
 Knochenmarkfütterung bei Anæmia inf. pseudoleuc. 239.
 Knochenmarkskrebs und myeloide Gewebsveränderungen 226.
 Knochenwachstum und Hypophyse 302, 303, 304.
 Kobragifithämolyse, Vorgang 486—488.
 Kobragifithämolysin 484.
 Kobragifithämotoxin und Lecithin 479, 484.
 Kobragift, Säurenatur 487.
 — und Komplement 443.
 — und Lipoidmembran 456, 458.
 — Wirkung aufs Blut 484 bis 489.
 Kobralecithid 485, 496.
 Kobraneurotoxin und Cholesterin 496, 497.
 Kochsalzgehalt des Harns bei Polyurie 10, 11, 12, 13.
 Kochsalz im Liquor 116.
 — lösungseinspritzung in den Dünndarm 64.
 — und Kobragifithämolyse 487, 488, 494.
 Kochsalz und Komplementfixation 492, 494.
 — und Lecithin 472, 476, 488, 489.
 — -zufuhr bei Diabetes insipidus 30.
 Ko-Enzyme s. Kinasen.
 Kohlehydratfett 168, 170.
 Kohlehydrate und Fettabbau bei Kindern 171, 172.
 — und Fettbindung im Darne 178, 179.
 Kohlenoxydvergiftung 12.
 Kohlensäure, Einfluß auf Respiration 81, 82, 85, 86, 87, 91, 94.
 — spannung bei Herzkranken 83.
 — des Blutes, Begriff 82.
 Koma diabeticum und Dyspnoe 90.
 Komplement, Eigenschaften 490, 491.
 — ablenkung, Begriff 498.
 — — mit Lipoiden 498, 499.
 — ablenkungsmethode mit Liquor 128, 129.
 — -fixation und Salze 492.
 — und Seifenlösung 492, 493.
 Komplex, Begriff 388, 392.
 — hysterischer, u. Diaschisis 394, 395.
 — -merkmale 411.
 — und Bewußtseinsstufen 392, 393, 411.
 Konzentration, kritische, der Narkotica 465.
 Kopfdruckerscheinungen bei Neurasthenie, Ursache 405.
 Kopfstauung und Hirndruck 112.
 Kopfraumen als Ursache des Diabetes insipidus und mellitus 21.
 Körpergewicht, Verhältnis zum Herzgewicht 39.
 Kot, Beschaffenheit des K. bei Diabetes insipidus 32.
 — -fettausscheidung des Säuglings 155—165.
 — -fett, Zusammensetzung 162, 163, 179.
 Kretinismus, Ätiologie 526 bis 529.
 — Begriff 529.
 — bei Tieren 529, 530.
 — Diagnose 523, 524.
 — endemischer 517—519.
 — Genitalapparat 510, 523.
 — Gehirn 520, 521, 528.
 — Gesichtsbau 509.
 — Hautveränderungen 510, 511, 519.
 — Knochenbau 509, 519.
 — Körperhaltung 511.
 Kretinismus, mariner 519.
 — pathologische Anatomie 519—523.
 — Sensibilität und Psyche 516, 517.
 — Sinnesorgane 513—517, 528.
 — Stoffwechsel 512, 513.
 — Symptomatologie 508 bis 519.
 — Therapie 530—534.
 — Thyreoiden und Thymus 522, 523, 527, 528.
 — Todesursachen 517.
 — Typen 517.
 — und Anämie 201.
 — und Mongolismus 536, 545.
 — und Hypophysenhypertrophie 307.
 — Verbreitungsgebiete 517, 518.
 Kropfbrunnen 527.
 Kropfherz 43.
 — thyreotoxisches 507.
 Kropf und Bodenformation 526, 527.
 Krotonsäure 479.
 Kuhmilchfett und Frauenmilchfett, physikalisch-chemische Unterschiede 150.
 — und Pepsinverdauung 174.
 Kupfer 261.
 Kupfersalze zur Seifenfärbung 165.
 Kyphoskoliose und Herzgröße 44.
 — und Dyspnoe 77.
 Lambdacismus 332, 342.
 Lanolin, Darmresorption 154.
 Laryngektomierte, Sprache 363, 364.
 Laryngospasmus 555, 558, 578, 598.
 Laryngostroboskopische Untersuchung der Stotterer 350, 351.
 Lateralsklerose, amyotrophische, und Lumbalpunktion 137.
 Lautsprache der Taubstummen 336—339.
 Leber, chronische Zirkulationsstörungen und deren Einwirkungen auf das Bindegewebe 258, 259.
 — Fettaufspeicherung 166.
 — Gewichtszunahme der L. bei Muskelarbeit 49.
 — und Blutregeneration 200.
 — und Urobilin 61, 62.
 — -arterienembolie 251.
 — -atrophie, akute gelbe 261, 271, 283, 284.

- Leberatrophie, akute gelbe, pathologische Anatomie 265—267.
 — — und Pfortaderverschluß 252—255.
 — — -cirrhose, experimentelle 268—287.
 — — durch Bakterieninjektionen 276, 277.
 — — und akute gelbe Leberatrophie 267, 268.
 — — und Erkrankung anderer Organe 281, 282.
 — — und Karlsbader Kur 62.
 — — und Pfortaderthrombose 253—257.
 — — und Tuberkulose 277, 278.
 — — -fett 170.
 — — -gifte 261—278.
 — — -infarkte 251, 252, 254, 257, 258.
 — — -lues 278,
 — — -nekrose und Lebercirrhose 284.
 — — -nekrosen nach Choledochusunterbindung 279, 280.
 — — -nekrose und Unterbindung der Art. hepatica 249—252, 260.
 — — -nekrosen nach Seruminspritzungen 268.
 — — -parenchym, Degeneration des L. und Veränderungen der Leberstruktur 261 bis 278, 284, 285.
 — — — Regeneration 260, 261.
 — — — gifte 261.
 — — — schädigungen durch kombinierte Vergiftung 269.
 — — -schwellung mit Glykosurie 61.
 — — — und Karlsbader Kur 60.
 — — -strukturveränderungen nach Degeneration des Leberparenchyms 261 bis 278, 284.
 — — — nach Erkrankung anderer Organe 281, 282.
 — — — nach Störung der Gallensekretion 279—281.
 — — -venen, Zirkulationsstörungen und Leberveränderungen 256, 257.
 — — — thrombose 256, 257.
 — — -veränderungen bei Zirkulationsstörungen der Lebergefäße 251—261.
 Leberthran und Fettstoffwechsel 180—182.
 Lecithin, Trypsinhemmung 475.
 Lecithin, Wirkung auf proteolytische Enzyme 472 bis 474.
 — — und Hämolyse 479—481, 483.
 — — und Immunkörper 490, 491.
 — — und Kobragift 479, 484 bis 489.
 — — und Lipase 481.
 — — und Pepsin 472, 473.
 — — und Phosphatide 453, 471.
 — — als Aktivator 483.
 — — als Kinase 483.
 — — -ausflockung 500.
 — — -glucose 452, 461.
 Leukämie 205.
 — — kongenitale 202.
 — — myeloide 211, 226.
 — — und Anaemia infantum pseudoleucaemica 205, 218, 219.
 — — und Leberparenchym 282.
 Leukocyten, Verhältnis der Arten beim Neugeborenen 194, 195.
 — — der Kinder 195, 196.
 Leukocytose des Liquor bei Meningitis 120, 121, 123.
 Leukocyten und Einteilung der Blutkrankheiten 198.
 Leukopenie bei Säuglingen 196.
 Libidogene Körper 399.
 Lichtbäderbehandlung der kardialen Dyspnoe 95.
 Lichtmangel und Blutbildung 209.
 Liegekur bei Neurasthenie 420.
 Lingua geographica 537.
 Lipämie 161, 166, 167.
 Lipaninseifenlösung 155.
 Lipase 473, 474, 481, 492.
 — — und Neutralfett 481.
 Lipolyse und Hämolyse 481.
 Lipide, Artspezifität 468, 478, 479.
 — — Bedeutung für die Fermentlehre 471—477.
 — — Definition 450, 451.
 — — Fermentbildung hervorrufoende 474, 475.
 — — physikalische Eigenschaften 451.
 — — Systematik 452—454.
 — — toxisch wirkende 478, 479.
 — — als Antikörper gegen Ly sine 496—501.
 — — — gegen Toxine 495, 496.
 — — als Enzyme 471, 472.
 — — als Enzymaktivatoren 472, 474.
 — — als Gifte 478—482.
 Lipide als Hemmungskörper 475, 476.
 — — als Kinasen bzw. Aktivatoren 473, 474, 482 bis 489.
 — — als lytisch wirkende Gifte 479—482.
 — — und Alkaloide 467.
 — — und Enzymregulation 470.
 — — und Fettdegeneration 469.
 — — und Guajakreaktion 459.
 — — und indifferente Narkotica 464—467.
 — — und Lysinbildung 501 bis 504.
 Lipidmembran, Bedeutung für die lebendige Zelle 449, 462—464.
 — — Bedingungen für die Permeabilität 456, 457.
 — — Permeabilität 455—462.
 — — — für Salze 460, 461.
 — — — für Säuren 457.
 — — — für Wasser 456, 457.
 — — Quellungsdruck 456, 462.
 — — Veränderlichkeit 461, 462.
 — — und Hämolyse 494.
 Lipidsubstanzen im Liquor 117.
 Liquor cerebrospinalis s. Lumbalpunktion und Cerebrospinalflüssigkeit.
 — — -zellen 121.
 Lues s. Syphilis.
 — — cerebri und Liquor 127.
 — — hereditaria und Liquor 128.
 Luft, geschlossene, und Blutbildung 209.
 Lungen, Kapazität bei Gesunden 87, 94.
 — — bei Herzkranken 83, 84, 88, 94.
 — — -aplasie und Dyspnoe 83, 84.
 — — -epithelien, Funktionsstörung der L. und kardiale Dyspnoe 79.
 Lungenerkrankungen und kardiale Dyspnoe 75, 78.
 — — -hyperämie und Dyspnoe 75, 79, 83, 84, 93.
 — — -kapazität und Körperstellung 89, 94.
 — — -kreislaufstörungen 93.
 — — -ödem, Entstehung 437, 438.
 — — — Ursachen 78, Folgen 80.
 — — — bei kardialem Asthma 90, 93, 97, 98.
 — — -ventilation bei Herzkranken 85—89, 94.
 Lumbalanästhesie, therapeutische Verwendung 135, 136.

- Lumbalpunktion, allgemeine Diagnostik 112—122.
 — — Bedeutung 110.
 — — Blut im Liquor 117, 118, 126.
 — — Druckhöhe und deren Ursachen 112.
 — — Druckmessung im Subarachnoidalraum 112.
 — — Einstichstelle 110, 111.
 — — Fehlerquellen bei Druckmessung 112.
 — — intraspinale Einverleibung von Medikamenten 133.
 — — Liegenlassen der Kanüle 131.
 — — Nebenwirkungen 136 bis 138.
 — — physikalische und chemische Eigenschaften des Liquor 114—116.
 — — Schmerzgefühl bei 111.
 — — Technik 110—112.
 — — therapeutische Verwertung 131—136.
 — — ungünstige Zufälle bei L. 111.
 — — Ursachen der Flüssigkeitsschwankungen bei Druckmessung 113.
 — — Ursachen für behinderten Abfluß 111—113.
 — — Ursachen für pathologische Druckerhöhung 112, 113, 130.
 Lysinbildung durch Lipoide 501—504.
 Lysine und Lipoide 479.
 Lysinogen, Eigenschaften 501, 502.
 Lysinogene und Seitenketten-theorie 502, 503.
 Lysol, intradural injiziert 133.
 Lymphdrüsen und Blutregeneration 200, 226.
 Lymphocytose des Liquor 120, 123, 127, 129.
 — — Ursache 121.
 — — bei formes frustes der Tabes 127.
 — — — bei (chronischer) Meningitis 120, 121, 523.
 Lysagift im Liquor 119.
- Magenatonie und Karlsbader Kur** 63, 65, 69.
 — — entleerung nach Fleischnahrung 63, nach Salzeinspritzungen 64.
 — — geschwür beim Säugling 153.
 — — steapsin des Säuglings 153.
- Magenveränderungen und Leberceri-hose 281.
 — — verdauung und Nahrungsfett 151—153.
 Magermilch und Stuhlbeschaffenheit 178.
 Magnesiumsalze und Komplexfixation 492.
 — — stoffwechsel und Hypophyse 305.
 — — sulphateinspritzungen in den Dünndarm 64.
 Makrophagen im Liquor 125.
 Malaria und Karlsbader Kur 60.
 Maltase 153.
 Malz- und Fettstoffwechsel 159, 160, 178.
 — — und Seifenstühle 176.
 Mania epileptica 594, 595.
 Männerstimme bei Frauen. 358.
 Markkegelexcisionen und Polyurie 17.
 Masturbantenherz 43.
 Mechanotonus 409.
 Medulla oblongata und Diabetes insipidus 20.
 Melaena 202.
 Mendelsche Gesetze 396.
 Menièrescher Schwindel 135.
 Meningismus 125.
 Meningitis, Farbe des Liquor 118.
 — — Mucingehalt des Liquor 115.
 — — Therapie 131, 132, 133.
 — — otogene 122, 125, 134.
 — — und Cholin im Liquor 116.
 — — und Druck des Liquor 112, 113, 132.
 — — und Jod im Liquor 119.
 — — und Zuckergehalt des Liquor 115.
 — — chron. und Pleocytose 121.
 — — cerebrospinalis epidemica und Liquor 122, 124, 125, 132, 134, 137.
 — — gonorrhoeica und Liquor 129.
 — — purulenta 226.
 — — — Erreger 125, 126.
 — — — Therapie 132.
 — — — und Liquor 118, 119, 125, 126.
 — — serosa und Cerebrospinalflüssigkeit 122, 131.
 — — syphilitica 121, 134, 135.
 — — tuberculosa und Liquor 118, 119, 122, 123, 133, 134.
 — — — Heilbarkeit 123.
 — — — Nachweis durch Tier-versuch 123.
 — — — Therapie 133, 134.
- Meningokokkus. Anreicherung und Züchtung aus dem Liquor 124.
 — — -kokken und Liquor 122, 124.
 — — — serum, Wirkung bei intraspinaler Applikation 133.
 Menopause bei Diabetes insipidus 24.
 Menstruation und Hypophyse 310, 325.
 Mentalité primitive 391, 392.
 Methylalkohol, Teilungskoeffizient 465.
 Methylenblau und Liquor 119.
 Meteorismus und Karlsbader Kur 62, 63, 67.
 Migräne und Hypophyse 311.
 Mikleoproteide 449.
 Mikromelie und Mongolismus 545.
 Milch, Fettgehalt und Nahrungsfett 147, 148.
 — — und fremde Fette 150.
 — — -ernährung und Anämien 235, 236.
 — — -fett und Ernährung 147.
 — — -fettsäuren 150.
 — — -nährschaden und Stoffwechsel 182, 183.
 Milieuänderung bei Neurasthenie 418, 420, 421.
 Milzbrandbacillen im Liquor 126.
 Milz- und Blutregeneration 200.
 — — -erkrankung und Leberceri-hose 281, 282, 286
 — — -exstirpation 281, 282.
 — — bei Bantischer Krankheit 216, 217.
 — — tumor bei Kindern 200, 201, 203.
 Mimische Schrift 337.
 Mißbildungen bei Mongolismus 539.
 Mitralinsuffizienz 40, 42.
 — — -stenose, Atrophie des linken Ventrikels bei M. 41.
 Möbiussches Phänomen 404, 405.
 Molkenvertauschungs - Versuche 150.
 Mongolian idiocy s. Mongolismus.
 Mongolenfleck 547, 548.
 Mongolismus, Ätiologie 546, 547.
 — — Diagnose 544—546.
 — — erethische Form 541, 542.
 — — Gehirn 544.
 — — Gelenkschlaffheit 539.

- Mongolismus, Genitalapparat 539, 540.
 — Gesichtsbildung 538.
 — Hautbeschaffenheit 540, 545.
 — Knochenbau 538, 539, 543.
 — Körpergröße 538, 545.
 — Körperhaltung 540.
 — Nervensystem 541, 542.
 — Pathogenese 548.
 — pathologische Anatomie 543, 544.
 — Psyche 541, 542, 545.
 — Schilddrüse 539, 544, 546, 548.
 — Symptomatologie 537 bis 542.
 — Therapie 548—550.
 — torpide Form 541.
 — Verlauf 542.
 — Vorkommen 542, 543.
 — und Kretinismus 536, 545.
 — und Mißbildungen 539, 540.
 — und Myxödem 536, 540, 541, 545, 546.
 Moorumschläge, Karlsbader 57, 58.
 — und Stoffwechselsteigerung 58, 59.
 Morphin bei kardialer Dyspnoe 98.
 — und Liquor 119.
 — und Neurasthenie 417.
 Mucin im Liquor 115.
 Muscarin und Herzdissoziationen 441.
 Musik, Einfluß auf Neurasthenie 421.
 Muskatnußleber 259.
 Muskel, Lipoidmembran 463.
 — -arbeit bei Neurasthenie 426.
 — — und Blutdruck 53.
 — — und Dyspnoe 75, 77.
 — — und Emphysem der Lungen 50.
 — — und Herzgröße 45, 48, 52, 53.
 — — und Hypertrophie der inneren Organe 49.
 — — und Stoffwechsel 53.
 — -rigidität und Epilepsie 585—587.
 Mutatio prolongata 357.
 Myalgien bei Neurasthenie 405.
 Myeloide Gewebsveränderungen bei Infektionskrankheiten 226.
 Myelocyten bei Infektionskrankheiten 212.
 — bei Säuglingen 196.
 Myelocyten und Einteilung der Anaemien 198, 199.
 — -leukämie und Anämie inf. pseudoleuc. 218, 224 bis 227.
 Myokard bei Kompensationsstörungen 76.
 — und kardiale Dyspnoe 77.
 — -erkrankung bei Infektionskrankheiten 76, 77.
 Myokarditis, infektiöse, und Herzdilatation 42.
 Myokymie 405.
 Myxödem, Stoffwechsel bei Schilddrüsenfütterung 513.
 Myxödem und Akromegalie 313, 317.
 — und Fettstoffwechsel 185.
 — und Hypophysenhypertrophie 307.
 — und Insuffizienz pluriglanduläre 322.
 — und Kretinismus 507, 512, 513, 524, 525, 527, 528, 533.
 — und Mongolismus 536, 540, 541, 545, 546.
 — und Schilddrüsentherapie 533, 534.
 Nabelblutungen und Anämie 202.
 Nahrungsfett und Milchfett 147.
 Narkose und Alkaloide 467.
 — -theorie und Teilungskoeffizient der Narkotica 465.
 Narkotica, basische, und Lipide 467.
 — Bestimmung der Wirksamkeit 465.
 — indifferente, verschiedengradige Absorption durch die Körperzellen 466, 467.
 — und Zellipide 464.
 Nasenrachenraum u. Sprachstörungen 369.
 Natrium nitricum und Diabetes insipidus 30.
 — ölsaures, und Hämolyse 482.
 Natrium, tauroglykokolsaures, und Komplementablenkung 498.
 — -salze und Lipoidmembran 460—463, 477.
 Natron, ölsaures, im Chylus 165.
 — — und Trypsinverdauung 174.
 Navicula und Kretinismus 527.
 Nebenniere und Hypophyse 305, 306, 307, 322.
 Nebenniere und Neurasthenie 399.
 Nebenschilddrüsen bei Kretinismus 523.
 Nephritis 95.
 — chronica und Anämie 202, 204.
 — interstitialis und Lebercirrhose 282.
 — chemische Zusammensetzung des Liquor 116, 117.
 — und Dyspnoe 77.
 — und Herzhypertrophie 45.
 — und Liquordruck 113.
 Nervenbahnen, periphere, der Niere und Polyurie 22.
 — -elemente, endogene, Dauereigentümlichkeiten 395, 396.
 — -erkrankungen in der Familie und Epilepsie 576.
 — -krankheiten, organische, und Sprachstörungen 368, 369.
 — -system, Leistungsvermögen und Lipoidmembranpermeabilität 463, 464.
 — -zellen, Spezifität ihrer Lipide 467, 468.
 — — und Narkotica 466, 467.
 Nervina 416, 417.
 Nervosität, exogene und endogene 375, 395—397.
 Neurasthenie, Begriff 373 bis 385.
 — Differentialdiagnose 402, 403, 412.
 — Einteilung 375, 376.
 — Komplexmerkmale 411.
 — Prophylaxe 428.
 — Stigmata 404, 405, 406.
 — Ursachen 388, 389, 399, 401.
 — Therapie 412—428.
 — nach Gasvergiftung 399, 406.
 — und Alkohol 396, 399, 406.
 — und Anämie 397, 398.
 — und Assoziation 411, 412.
 — und Aufmerksamkeit 409 bis 412.
 — und Bewußtsein 388—390, 400, 409, 410, 422—424.
 — und Ernährung 400, 416.
 — und Heredität 395—398.
 — und innere Sekretion 399.
 — und Neurotonus 382, 386, 400, 401, 406, 407.
 — und Sinnesorgane 407 bis 409.
 — und Stoffwechselabbauprodukte 399, 416.
 — und Syphilis 396.

- Neuritis optica, therapeutische Lumbalpunktion 135.
- Neuron, Komponenten der Erregbarkeit 384.
- -schwelle, Begriff 379, 380, 381.
- Neurosen, funktionelle und Diabetes insipidus 22.
- Neuropathen und Polyurie 23.
- und Epilepsie 576.
- Neurotonus, Begriff 382, 386.
- Komponenten 382, 383.
- Neurotoxin 484, 496.
- und Hämotoxin 496.
- Neutralfette 452, 454, 479, 481.
- Neutralfett und Lipase 481.
- und Stoffwechsel im Kindesalter 152, 162, 163, 166.
- Neutralsalze und Lipoidmembranpermeabilität 460.
- und Polyurie 13.
- Nevrose d'angoisse 376.
- Niere und Hypophyse 302, 311.
- Nierendurchblutung u. Salzdiurese 14.
- -kapsel, Entfernung und Polyurie 16.
- Nikotin und Neurasthenie 406, 415.
- Nitroglycerin 96, 99.
- Nutrose 178.
- Nykturie bei Diabetes insipidus 27.
- Nystagmus und Epilepsie 585—587.
- Obesitas der Kinder und Stoffwechselverlangsamung 184.
- Oberbewußtsein und Unterbewußtsein 388—390, 400, 422, 424, 428.
- Obstipation und Karlsbader Kur 62, 63, 67, 70.
- Ödeme und Polyurie 10.
- Ödembildung 11.
- Ödeme, Diät bei 11.
- Olein im Kotfett 161, 162.
- und Fettbilanz 182.
- -säure und Milch 150, 151.
- Ölsäure und Hämolyse 479, 481, 482, 493, 498, 499.
- und Komplementablenkung 493—499.
- und Stuhlgang 180, 181.
- -cholesterinester 480.
- -glycerinester 480.
- -komplement, Eigenschaften 493.
- Ophiotoxin 487.
- Opium bei Diabetes insipidus 33.
- Opium bei Epilepsie 596.
- Orthopnoe 85.
- Orthotische Aluminurie 210.
- Osmiumsäureblutkörperchen und Lipoidmembran 456, 503.
- Osmose und Lipoidmembran 449.
- und Liquor 118.
- Osmotische Konzentration der Salze und Polyurie 13.
- Osteotabus infantum 208.
- Otitis purulenta 122.
- und Meningitis 125.
- Ovarien und Hypophyse 308.
- Oxalate und Komplementfixation 492.
- Oxydationsenzyme 471.
- Pachymeningitis haemorrhagica und Liquor 126.
- Pankreasdiabetes und Polyurie 12.
- Pankreashämolyse 483—485.
- Pankreassekret und Fettspaltung im Magen 152—154.
- Pankreassteapsin bei Föten 154.
- Pankreasveränderungen und Lebercirrhose 282, 286.
- Paraffin, Darmresorption 154.
- Paragammacismus 342.
- Paralysis progressiva und Cytologie des Liquor 121, 127.
- Paralyse, progressive, und Neurasthenie 402.
- Paralysis progressiva und chemische Zusammensetzung des Liquor 116, 117.
- — Komplementablenkung mit Liquor 128, 129.
- Parathyreoidea und Neurasthenie 399.
- Paratyphusbacillen im Liquor 126.
- Paresen und Epilepsie 585 bis 587.
- Pavor nocturnus und Epilepsie 594, 595.
- Pepsin und Lecithin 472.
- Pepsinverdauung und Kuhmilchfett 174.
- Peptoninjektionen und Leberparenchym 274.
- Peritonitis tuberculosa und Fettspaltung 163.
- Peroxydasen 472.
- Perspiratio insensibilis und Polyurie 10.
- — bei Diabetes insipidus 32.
- Petit mal und Epilepsie 579 bis 585, 599.
- Pfefferintoxikation und Leberparenchym 275.
- Pfortaderkreislaufstörungen 60, 63, 70.
- Pfortaderthrombose und Leberveränderungen 252 bis 255, 257, 258.
- Pharynxreiben 365, 366.
- Pharynxstimme 364.
- Phenole und Leberparenchym 261, 274, 275.
- Phimose 17.
- Phlorizinvergiftung und Polyurie 12, 13.
- Phonasthenie, Formen 360.
- Phosphate als Enzymaktivatoren 472, 474, 479.
- Phosphatide, Begriff und Einteilung 452, 453.
- Eigenschaften 453, 459.
- und Komplementablenkung 499.
- Phosphor, Wirkung auf Leberparenchym 261—265, 283, 284, 286.
- -lebertran und N-Nesorption 174.
- -säure und Diabetes insipidus 30.
- — im Liquor, diagnostische Bedeutung 116.
- — -stoffwechsel und Fett 175.
- Phosphorstoffwechsel und Hypophyse 304, 305.
- Phosphorthherapie bei Mongolismus 550.
- Phototonus 383.
- Phrenosin 495.
- Phthisenherz 44, 48.
- Pilokarpin bei Diabetes insipidus 33.
- und Antitoxinproduktion 504.
- Piqure und Blutdruck 20.
- und Polyurie 12, 18.
- -hydrurie, chronische 20.
- Plasmazellen im Liquor 120, 123.
- Pleocytose und chronische Meningitis 121.
- Plethora vera und Herzgröße 43.
- Pleuritis und Herzhypertrophie 44.
- und Dyspnoe 77.
- Pneumokokken im Liquor 125.
- Pneumonie, Lumbalflüssigkeit 122.
- und Fettspaltung 163.
- und Myelocyten 212.
- und Polyurie 12.
- Pneumothorax und Herzhypertrophie 44.

- Poliomyelitis acuta anterior und Liquor 127, 129, 130, 134.
 — — — Erreger 130.
 Pollakisurie 26.
 Polydipsie bei Insuffisance pluriglandulaire 321.
 — und Diabetes insipidus 23.
 — und Polyurie 21.
 Polyfistelmethode 154.
 Polyglobulie 44.
 Polyneuritis alcoholica und Cholin im Liquor 116.
 Polyphagie bei nervösem Diabetes insipidus 23.
 Polypnoe, Begriff 74.
 — paroxysmatische s. Asthma cardiale.
 Polyurie, Begriff 9.
 — direkte hämatogene 9.
 — — nephrogene 9.
 — indirekte neurogene 9.
 — experimentelle bzw. therapeutische 13.
 — reflektorische 16.
 — toxische. Erklärung der 15.
 — als reflektorischer Vorgang 17.
 — bei Diabetes insipidus 9.
 — bei Glykosurien 11, 12.
 — bei Insuffisance pluriglandulaire 321.
 — bei organischen Nierenerkrankheiten 16.
 — beim Schwinden von Ödemen 10, 11.
 — durch experimentelle Läsionen am Nervensystem (Piqure) 18, Splanchnicusdurchschneidung 18, 19,
 — durch Hypophysenextrakteinspritzung 18.
 — durch Markkegelsexcisionen 17.
 — in der Rekonvaleszenz 12.
 — — Ursache derselben 12.
 — Intensität der Wasserausscheidung 29.
 — nach Darreichung von Diureticis 13.
 — nach Entfernung der Nierenkapsel 16.
 — nach Hypophysenextraktinjektion 302, 311.
 — nach reichlicher Flüssigkeitsaufnahme 10.
 — und osmotische Konzentration 13.
 — und Stickstoffausscheidung 10.
 Potatorenleber und Karlsbader Kur 60, 62.
 Präcipitinreaktion 500.
 Précirrhose hépatique 62.
 Pressor substance 302.
 Propylalkohol 465.
 Protamin, Vorkommen 448.
 Protagon 454, 495.
 Protektin, Eigenschaften 500.
 — und Lipoidmembran 456, 457.
 Prurigo, therapeutische Lumbalpunktion 135.
 Pruritus der Tabiker, therapeutische Lumbalpunktion 134.
 Pseudoanämie 210.
 Pseudoarteriosklerose 403.
 Pseudohypertrophia muscularis 184.
 Pseudolebercirrhose 278.
 Pseudoleukämie 202, 205, 212, 215, 118.
 Psychasthenia angiophrenica 376.
 Psyche, Einfluß auf körperliche Funktionen 386.
 Psychogalvanischer Reflex 386, 395, 410.
 Psychopathen u. Pyolurie 23.
 Psychopathologie der Neurasthenie 388—397.
 Psychotherapie der Neurasthenie 418, 421—423, 425.
 Psychotonus 384, 386.
 Pulegionvergiftung und Lebercirrhose 271.
 Pulmonalstenose 40.
 Pulszahl und Herzgröße 43, 50.
 Purinpräparate 96.
 Purinreihe, Diuretica derselben, Angriffspunkte der P. 11, 13.
 Purinstoffwechsel und Neurasthenie 399, 416.
 Pyelitis, Polyurie bei 16.
 Pylorospasmus und Fettstagnation 152.
 Pyocyaneus im Liquor 125.
 Pyramidon 417.
 Pyrodivergiftung und Entmiltzung 282.
 Pyrogallolvergiftung und Blutveränderungen 204.
 Quecksilber und Leberparenchym 261.
 Rachitis und Anämie 198, 199, 202, 210,
 — und Anämie infantum pseudoleucaemica 219, 220, 224, 228.
 — und perniciose Anämie 230—232.
 — und Kretinismus 524, 525.
 — und Mongolismus 538, 539, 543.
 Rachitis Fettstoffwechsel 159, 160, 168, 181.
 — Kalkbilanz 181.
 — Milztumor 200, 201.
 Rathkesche Tasche 296.
 Reflex, psychogalvanischer 386, 394, 395.
 Reflektorische Polyurie 17.
 Reizbarkeit des Nerven und Neurasthenie 379, 407.
 Reizeinteilung 380.
 Reizschwelle, Begriff 379.
 Rekonvaleszenz und Polyurie 12.
 Rekonvaleszentenpolyurie u. Diabetes insipidus 24.
 Reservekraft der Organe 36.
 Respirationsmechanismus 85 bis 92.
 — -zentrum und Arbeitsdyspnoe 81, 82, 83.
 — — Blutversorgung des R. und kardiale Dyspnoe 79, 83, 91.
 Rhinolalia 342.
 Rhotacismus 332, 342.
 Ricin und Lecithin 483.
 Ricinvergiftung und Leber 268.
 Rohrzucker und Kobragifthämolyse 487, 492, 494.
 Rosenbachsches Phänomen 404.
 Rotzbacillus im Liquor 126.
 Ruhekur bei Neurasthenie 418, 419.
 Saccharomyces im Liquor 126.
 Salivation bei Diabetes insipidus 32.
 Salmiak und Lipoidmembranpermeabilität 459, 460.
 Salze, aktiviert durch Lipoide 483.
 Salzausschwemmung bei Polyurie 10, 11.
 Salzdiurese und Nierendurchblutung 14
 Salzstoffwechsel und Fettdarreichung 176, 177, 182.
 Saponin und Hämolyse 496 bis 498.
 Sarkomatose der Meningen und Liquor 126.
 — — und Xanthochromie des Liquor 118.
 Sauerstoffgehalt der Alveolarluft 94.
 — -inhalationen bei kardialer Dyspnoe 97, 98.
 — -mangel im Organismus und Dyspnoe 85—87, 90, 97.
 Säuglingskrämpfe und Epilepsie 563—565.

- Saugtechnik und Fettgehalt der Milch 148.
- Säuren, aktiviert durch Lipide 483.
- Säurelipoidverbindungen 457, 458, 459.
- Scopolamin und Liquor 119.
- Schädelbasisfraktur, therapeutische Lumbalpunktion 134.
- Schädelfraktur u. Liquor 126.
- Scharlach, myeloide Organveränderungen 226.
- und Myelocytose 212.
- und Hämocytolyse 204.
- Schilddrüse bei Mongolismus 539, 544, 546.
- bei Kretinen 508, 509, 522, 526, 527.
- -implantation bei Myxödem 534.
- -neurasthenie 376.
- -präparate und Kretininstoffwechsel 512, 513.
- -sekret und Atropin 525.
- -therapie bei Mongolismus 548—550.
- — bei Kretinen 530 bis 533.
- Schlaf und Hypophyse 310, 311, 321.
- und Neurasthenie 406, 407.
- -krankheit und Liquor 126.
- Schreibübungen und Sprechübungen bei Aphasie 344.
- Schrift, mimische 337.
- Schrumpfnieren, Polyurie 16.
- Schulanämie 209, 210, 236, 237.
- Schwachsinnige, Sprachstörungen bei 366.
- Schwangerschaft und Hypophyse 308.
- Schwellwertserregungen 380.
- Schweißsekretion bei Hypophysenerkrankungen 321, 323, 326.
- verminderte, bei Diabetes insipidus 32.
- Seifen und Hämolyse 479 bis 481.
- und Trypsin 475, 476.
- und Darmresorption 154, 155, 162—164.
- Methode zur Seifenfärbung des Stuhles 165.
- -bilanz u. Kalkbilanz 181.
- -bildung und alkalische Reaktion 179.
- Seife-Eiweißmischung und Hämolyse 480.
- Seifenlösung und Komplement 492, 493.
- Seifenstuhl u. Fettresorption 163, 165, 176, 177, 180, 184.
- Seitenkettentheorie und Lysinogene 502, 503.
- Sensibilibatrice 490.
- Sepsis, myeloide Organveränderungen 226.
- Septische Infektion und Anämie 202.
- Sesamöl 150, 178.
- Sexualneurasthenie 376, 389, 399, 400, 406.
- Sigmatismus 342.
- -nasalis 342, 343.
- Silbernitrat anPiquëstelle 18.
- Sklerem und Fettstoffwechsel 168—170.
- Sklerosis multiplex und Liquor 116, 127.
- — und Lumbalpunktion 137.
- Skorpionengift und Hämolyse 489.
- Spasmen beim Stottern 347, 348.
- Spasmodie und Epilepsie 552—560, 578, 598.
- Entstehung 553, 554.
- elektrische Erregbarkeit 554, 559.
- Symptome 554, 555, 578, 598.
- zeitliches Auftreten 557, 558.
- Sphingosin 496.
- Splanchnomegalie und Akromegalie 313, 314.
- Splanchnicusdurchschneidung und Polyurie 19.
- Splenektomie 216, 217, 239.
- Splenomegalie 215.
- Sprache, Physiologie und Psychologie 334, 335.
- Sprachbewegungen, Ablesung 337.
- Fühlen der 338.
- Sprachentwicklung des Kindes 333.
- Sprachstörungen, Bekämpfung durchSchulcourse 336.
- Erbllichkeit und ätiologische Verwandtschaft 333, 334.
- bei organischen Nervenkrankheiten 368, 369.
- bei Schwachsinnigen 366 bis 368.
- symptomatische 366—369.
- Prophylaxe 335, 336.
- Sprachverbesserung der Taubstummen 338, 339.
- Sprachphysiologie, Methodik 335.
- Sprechatmung 339, 346, 347, s. auch Atmung.
- Sprechatmung bei Unfallneuropsychosen 346.
- Sportherz 54, 55.
- Sprudelbad, Karlsbader, Bedeutung 59.
- Subarachnoidalraum, Druckmessung 111, 112.
- Druckschwankungen 113.
- Sublimat 483.
- intradural bei Meningitis 134.
- Stammeln, Wesen 353, 354.
- Ursachen 342.
- Begriff 342.
- Staphylokokkus pyogenes im Liquor 125.
- Stauungserscheinungen in den Lungen und Dyspnoe 75, 78, 79, 83, 84.
- Stauungsinduration und Dyspnoe 77.
- Stauungspapille, Zurückgehen durch Lumbalpunktion 131—135.
- Stauungstherapie bei Meningitis 132.
- Stearinsäure 479.
- Stimm lippen, Bewegungsstörungen beim Stottern 350.
- Stimmorgan, Untersuchung seiner Funktion beim Stotterer 349.
- Stimmstörungen, funktionelle 357—363.
- durch den Beruf 360—362.
- Stickstoff und Hypophyse 305.
- -ausscheidung und Polyurie 10.
- -resorption und Fettdarreichung 173.
- Stoffwechsel bei Muskelarbeit 53.
- respiratorischer, bei Muskelarbeit 92.
- und Hypophyse 304, 305.
- -schlacken als diuretischer Reiz 12.
- -schlackenausscheidung bei Diabetes insipidus 30.
- -steigerung durch lokale Wärmehyperämie 59.
- Stottern, Wesen 353, 354.
- Ursache 347.
- Therapie 349—357.
- formes frustes 347.
- und Atmung 345.
- und Asthma 356.
- Strabismus und Epilepsie 585—587.
- Streptococcus mucosus im Liquor 126.
- Streptokokken im Liquor 125.
- Strohbaß 359.
- Strophantin 96, 99.
- Strophantus 96, 98.

- Strychnin bei Diabetes insipidus 33.
 — und Lipoidgehalt 467, 468.
 — und Liquor 119.
 Stuhlseifen 165.
 Synergiestörungen s. auch Dissoziation.
 — des Herzens, Einteilung 434.
 — pathol. Anatomie 446.
 Syphilis und angeborene Anämie 201.
 — und Bantische Krankheit 215, 216.
 — und Liquor 127—129, 134, 135.
 — und Mongolismus 546.
 — und Neurasthenie 396.
 — und perniziöse Anämie 230, 232, 234.
 — des Zentralnervensystems und Diabetes insipidus 33.
 — hereditaria und Anämie 198, 202, 203, 210, 219, 220, 226, 228, 230.
 — — und Epilepsie 576, 588—590.
 — Leber, Lipoidgehalt 499.
 Syringomyelie und Liquor 127.
 — mit Akromegalie 314.

 Tabes dorsalis und Polyurie 20.
 — und Cytologie des Liquor 121, 127.
 — Nebenwirkungen nach Lumbalpunktion 137.
 — und chemische Zusammensetzung des Liquor 116, 117.
 — u. Komplementablenkung des Liquor 129.
 — therapeutische Lumbalpunktion 134.
 Tachypnoe, Begriff 74.
 — Ursache 86.
 Tachyurie bei Diabetes insipidus 27.
 Taenienanämie 205, 206, 238.
 Taubstummheit bei Kretinismus 513—516, 528.
 Tarchanoffsches Experiment 386.
 Teilungskoeffizient, Begriff 464, 465.
 — der Alkohole und Narkosetheorie 465.
 Terebroside, Begriff 452.
 Tetanie 555, 558, 578, 598.
 — und Liquor 130.
 Tetanus und Liquor 126, 130.
 — Heilserum, intraspinal 134.
 — Toxin und Lipoidgehalt 469, 470, 496.

 Tetanustoxin und Liquor 119.
 Theobromin 14.
 Theocin 15.
 — und Diabetes insipidus 30.
 Theophyllin 14.
 Thermotonus 383, 397.
 Thorax Tumoren und Herzhypertrophie 44.
 Thymus und Hypophyse 309, 312.
 — und Mongolismus 544.
 — persistenz bei Akromegalie 312.
 Thyreoaplasie 525, 528.
 Thyreoidea und Hypophyse 305, 306, 307, 312.
 — und Neurasthenie 399.
 Tic, Stammeln und Stottern 354, 355.
 Toluidindynamaminvergiftung 282.
 Tonus des Neurons, Störung desselben und Asthenie 386, 387.
 — -veränderung und Neurasthenie 400, 401, 406, 407.
 — -variationen 384.
 Toxine im Liquor 119.
 — und Herzdissoziationen 438—441.
 — und Leberparenchym 261 ff.
 — und Lipoidmembran 449.
 — und Lipoidgehalt 478.
 — und Lipoidgehalt der Zellen 469, 470.
 — und Neurasthenie 376, 377, 399, 415.
 Trauma, psychisches, und Neurasthenie 389, 422.
 Traumatische Neurose 388.
 Trichocephalusanämie 205, 206.
 Tricuspidalinsuffizienz und Herzgröße 40, 42.
 Trigemimusneuralgie und Liquor 130.
 Triglycerid, Darmresorption 154, 161.
 Trimethylamin 463.
 Triolein 479.
 Trombogen 474.
 Trombokinasen 474.
 Trousseau'sches Phänomen 555.
 Trypanosomen im Liquor 126.
 Trypsinogen 473.
 Trypsinverdauung und ölsaures Natron 174.
 — und Seifen 475, 476, 480.
 Tumoren innerhalb des Thorax und Herzhypertrophie 44.

 Tuberkelbacillen im Liquor 123.
 Tuberkulose und Anämie 202, 204, 219, 220, 226.
 — und angeborene Anämie 201.
 Tuberkulose und Lebercirrhose 277, 278.
 — Fettspaltung 163.
 — und Fettmast und Kohlehydratmast 185.
 — und Mongolismus 546.
 Typhus abdominalis und Polyurie 12.
 — — seröse Meningitis 122.
 — myeloide Gewebsveränderungen 226.
 — und Hämozytolyse 204.
 — und Myelocyten 212.
 — -bazillen im Liquor 125.

 Unfallneuropsychosen, Atmung 346.
 Unterbewußtsein 388, 389, 409, 423, 424.
 Unterhautfett des Kindes 168—170.
 Urämie und Diabetes insipidus 31.
 — und Phosphorsäure im Liquor 116.
 — und Meninges 130.
 Ureterenkatheterismus und Polyurie 17.
 — -kompression und Polyurie 17.
 Urobilin 177, 180, 269, 270.
 — bei Leberstörungen 60 bis 62.
 — -urie bei Karlsbader Kur 60, 61.

 Vagus, Einteilung der Fasern 443.
 — Wirkung der Faserreizung 444.
 — und Herzdissoziationen 441—443.
 — und Hypophyse 301.
 Valenzwert bei Diabetes insipidus 28.
 Valeriansäure und Leberparenchym 274.
 Variola 226.
 Vasilin und Komplementablenkung 498.
 Vena portarum, Zirkulationsunterbrechungen und Leberveränderungen 252 bis 255.
 Ventrikeldissoziation s. Dissoziation
 — -drainage 131.

- Verdauungsleukocytose bei Säuglingen 196.
 — -lipämie 161, 166, 167.
 — -störungen, toxische, und Dyspnoe 77.
 Veronal 417.
 Vibrationsgefühl der Sprachbewegungen 338.
 Vögel, Herzgröße 48, 52
 Vorstellungskomplex, s. Komplex 388.
 Wasserentziehung bei Diabetes insipidus 31.
 Wassermannsche Reaktion und Lipide 470, 498, 499.
 — — und Neurasthenie 402, 403.
 Wasserstoffwechsel bei Diabetes insipidus 26.
- Weir-Mitchellsche Kur bei Neurasthenie 418.
 Werlhoffsche Krankheit 202.
 Wutkrämpfe und Epilepsie 594, 595.
- X**antochromie des Liquor 118.
 Xylol und Neurasthenie 399.
- Zellinneres und Narkotica 466, 467.
 Zelleben und Lipoidstoffe 449, 450.
 Zellipoide und Intoxikationen 464—470.
 Zentralnervensystem, Schädigung und Diabetes insipidus 20, 32.
- Zentralnervensystem und kardi-ale Dyspnoe 79, 81.
 Zimtsäure 479.
 Zucker im Liquor 115.
 — -assimilation und Fett 183.
 — -stich und Polyurie 12.
 Zwangsneurose und Neurasthenie 376, 387, 393, 404.
 Zwerchfellstand und Dyspnoe 93, 94.
 Zwergwuchs und Kretinismus 524.
 Zymase 473, 474, 492.
 Zymoplastische Substanzen, Begriff und Wirkung 472 bis 475, 478.